

Межлекарственные взаимодействия у новых противоэпилептических препаратов: фокус на перампанел и зонисамид

Белусов Ю.Б.

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Резюме. В последние 25 лет наблюдается широкое внедрение новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) в клиническую практику. Поскольку часто лечение эпилепсии проводится на протяжении всей жизни, а части пациентам назначается политерапия с другими ПЭП, их межлекарственные взаимодействия являются важным фактором в лечении эпилепсии, что может быть основной терапевтической проблемой. Для новых ПЭП способность к взаимодействию особенно важна, поскольку они чаще всего могут быть назначены только в качестве вспомогательной политерапии, по крайней мере, при первом назначении. Основное фармакокинетическое взаимодействие ПЭП связано с индукцией или торможением печёночных ферментов, в то время как фармакодинамические взаимодействия главным образом могут повлечь синергизм в отношении неблагоприятного воздействия, хотя также существуют примеры противосудорожного синергизма. Настоящая статья подробно описывает фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия новых ПЭП (зонисамид и перампанел) с другими ПЭП.

Ключевые слова: перампанел, зонисамид, фармакокинетика, фармакодинамика, межлекарственное взаимодействие.

Drug-drug interactions in the new antiepileptic drugs: focus to peramppanel and zonisamide

Belousov Y.B.

Department of Clinical Pharmacology of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Summary. In the past 25 years, there has been an exponential introduction of new antiepileptic drugs (AEDs) in clinical practice. As is often the treatment of epilepsy carried throughout of life, as part of the patient assigned to polytherapy with other AEDs, their drug-drug interactions are an important factor in the treatment of epilepsy, which can be a major therapeutic challenge. For new AEDs interaction particularly important because they often can only be assigned to an add-on polytherapy, at least the first prescribing. Main pharmacokinetics interaction associated with the induction or inhibition of hepatic enzymes, while mainly pharmacodynamics interaction may result in synergy against adverse effects, although there are also examples of anticonvulsant synergism. This article describes in detail the pharmacokinetics and pharmacodynamics interaction of new AEDs (zonisamide and peramppanel) with other AEDs.

Keywords: peramppanel, zonisamide, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug-drug interaction.

Автор, ответственный за переписку:

Белусов Юрий Борисович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии Российского национального медицинского исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва; адрес: 105066, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 26 тел.: +7(499) 261-65-10 (раб.); e-mail: belouspharma@mail.ru

Введение

Противоэпилептические препараты (ПЭП) являются основой лечения эпилепсии, при этом эффективность монотерапии ПЭП в лечении эпилепсии является достоверно доказанной и обычно достигает результата примерно у 60-70% вновь диагностированных пациентов, позволяя эффективно контролировать приступы [11, 21]. Переход на альтернативную монотерапию ПЭП приведёт к эффективному контролю приступов у 50% из оставшихся 30-40% пациентов; остальным пациентам неизбежно назначают политерапию ПЭП, в попытке более эффективно контролировать приступы. Однако, политерапия ПЭП может привести к межлекарственному взаимодействию [17].

ПЭП, как терапевтический класс препаратов, связан с большим числом лекарственных взаимодействий.

Многие взаимодействия приводят к неблагоприятным клиническим последствиям, вследствие либо их частоты и/или их степени. Было опубликовано множество обзоров взаимодействий с участием ПЭП [5, 8, 17, 18, 20]. Тем не менее, следует отметить, что по сравнению с ПЭП первого поколения (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, примидон и вальпроат), новые ПЭП второго и третьего поколения менее склонны к взаимодействию и это можно объяснить тем, что они не обладают выраженной способностью к индукции или торможению печёночных ферментов [8, 16]. Кроме того, многие из новых ПЭП не подвергаются метаболизму в печени, но вместо этого выводятся почками в неизменном виде, и это также приводит к меньшей склонности к участию в метаболических взаимодействиях.

Когда все новые ПЭП проходят первичную регистрацию в качестве вспомогательного метода лечения, пред-

принимаются значительные усилия для определения их склонности к взаимодействию с другими уже зарегистрированными ПЭП и прочими не-ПЭП. Это достигается несколькими способами:

- у добровольцев или пациентов изучают конкретные комбинации препаратов, как правило, с использованием дизайна открытого исследования;
- путём использования популяционных фармакокинетических данных, полученных из клинических исследований препарата фазы II и фазы III;
- для тех ПЭП, которые подвергаются метаболизму в печени, идентифицируют ответственные изоферменты с тем, чтобы обеспечить прогноз взаимодействий.

На сегодняшний день большинство клинически значимых взаимодействий ПЭП представляет собой индукцию или торможение печёночного метаболизма препаратов [9]. Иногда также вовлекаются другие механизмы (например, желудочно-кишечное всасывание; вытеснение из связывания с белками, в первую очередь, из связывания с альбумином плазмы и выведение, обычно почками). Также иногда наблюдаются фармакодинамические взаимодействия.

Целью данной статьи является описание фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, выявленных для новых ПЭП, зарегистрированных в РФ в 2013 г. — перампанел и зонисамид. Для этих 2 новых ПЭП будут описаны их фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с другими одновременно применяемыми ПЭП.

Представленные в данной статье фармакокинетические взаимодействия описаны с точки зрения изменения клиренса, периода полувыведения и площади под кривой концентрация-время (AUC). Тем не менее, по мере возможности, взаимодействия также описаны с

точки зрения изменения концентрации ПЭП в плазме крови (также известной как концентрация в крови), т.е. изменения их концентраций являются отражением фармакокинетических характеристик препарата и профилей эффективности и безопасности.

В табл. 1 представлены сводные данные по фармакокинетическим взаимодействиям, которые могут возникнуть между новыми ПЭП (перампанел и зонисамид) и совместно назначаемыми ПЭП с точки зрения изменения концентрации в плазме крови, и является ли увеличение или снижение стойким и клинически значимым или, как правило, является нестойким, и не имеет большого клинического значения.

В табл. 2 приведён краткий обзор двух новых ПЭП (перампанел и зонисамид) с точки зрения их метаболизма, склонности к взаимодействию с другими ПЭП и количества возможных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий.

1. Перампанел (Файкомпа) был зарегистрирован для клинического применения в России в 2013 году. Дженериков нет. В клинических условиях перампанел применяют в качестве вспомогательной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без неё у пациентов старше 12 лет. Перампанел является селективным неконкурентным антагонистом α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA)-типа рецепторов глутамата и снижает возбудимость нейронов [6].

1.1. Фармакокинетические характеристики

Перампанел быстро всасывается после приёма внутрь ($T_{max} = 0,25-2,0$ ч) с биодоступностью около 100%. Его объём распределения составляет 1,1 л/кг и связывание с белками плазмы равно 95%. Перампанел подвергается значительному метаболизму (>98%) в печени, в первую очередь окислению, с последующим

Таблица 1

Предполагаемые изменения концентрации в плазме, если противоэпилептический препарат (ПЭП) добавляется к уже существующему ПЭП режиму: взаимодействия с участием новых ПЭП

Добавленный ПЭП	Ранее принимаемый ПЭП				
Перампанел	Карбамазепин ↓	Клобазам ↓	Ламотриджин ↓	Оскарбазепин ↓	Вальпроевая кислота ↓
Зонисамид	карбамазепин-10,11-эпоксид (активный метаболит карбамазепина) ↑	-	-	-	-

Примечания: ↓ — обычно небольшое (или нестабильное) снижение концентрации в плазме крови;
↑ — обычно небольшое (или нестабильное) повышение концентрации в плазме крови.

Таблица 2

Метаболические характеристики противоэпилептических препаратов (ПЭП), их склонности к метаболическому взаимодействию, и количество фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, отнесённых к каждому ПЭП до настоящего времени [16]

ПЭП	Метаболизм (печёночный)	Способность к метаболическому взаимодействию с другими ПЭП		Число описанных взаимодействий (ПЭП с ПЭП)	
		Влияет на другие ПЭП	На него влияют другие ПЭП	Фармакокинетические взаимодействия	Фармакодинамические взаимодействия
Перампанел	Существенный (>98%)	Минимально	Умеренно	10	0
Зонисамид	Умеренный (65%)	Минимально	Минимально	4	0

глюкуронированием. Основными метаболитами являются гидроксилированный перампанел и различные глюкуронидные конъюгаты. Считается, что изофермент CYP3A4 несёт основную ответственность за гидроксилирование перампанела, хотя также может принимать участие CYP3A52. Приблизительно 2% от введённой дозы перампанела выводится с мочой в неизменённом виде. Значения периода полувыведения перампанела из плазмы крови у взрослых здоровых добровольцев составляют 52-129 часов (в среднем 105 часов) после однократной дозы и 66-90 часов после приёма многократных доз [19, 22].

1.2. Воздействие на изоферменты

В терапевтических концентрациях перампанел *in vitro* не оказывает тормозящего воздействия на активность основных CYP или UGT изоферментов, но обладает тормозящим воздействием на CYP2C8 и UGT1A9. Аналогичным образом, перампанел оказывает лишь слабое индуцирующее воздействие на активность CYP2B6 и CYP3A4/5, но не имеет какого-либо индуцирующего воздействия на другие основные CYP или UGT изоферменты [19].

1.3. Потенциал взаимодействия перампанела

Перампанел подвергается экстенсивному метаболизму путём окисления CYP3A4, изоферментом, который подвержен как тормозящим, так и индуцирующим воздействиям. Перампанел слабо влияет на активность некоторых CYP и UGT изоферментов. Таким образом, можно ожидать, что перампанел будет связан с различными фармакокинетическими взаимодействиями. На сегодняшний день были описаны, в общей сложности, 12 фармакокинетических взаимодействий с участием перампанела, но в данной статье будут описаны только те, которые связаны с сопутствующей ПЭП.

1.4. Фармакокинетические взаимодействия с участием перампанела и других ПЭП

1.4.1. Воздействие на перампанел

1.4.1.1. ПЭП, индуцирующие ферменты (карбамазепин, фенитоин). Как подчёркивается в различных кратких резюме отчётов, метаболизм перампанела индуцируется ПЭП, которые являются мощными индукторами CYP3A4 [4, 7, 12]. Сведения основаны на популяционных фармакокинетических данных, полученных из объединённого анализа результатов трёх плацебо-контролируемых исследований перампанела фазы III (до 12 мг/сутки) у 1491 пациентов с парциальными эпилептическими приступами; 770 пациентов были включены в популяционный фармакокинетический анализ. Было выявлено, что фенитоин может увеличить средний клиренс перампанела примерно в два раза, в результате чего средние значения AUC перампанела снижаются на 50%. Аналогично, карбамазепин может увеличить средний клиренс перампанела приблизительно в три раза и снизить средние значения C_{max} и AUC перампанела на 26 и 67%, соответственно; средние показатели периода полувыведения уменьшаются до 25 часов. Кроме того, в исследовании с участием здоровых добровольцев было

показано, что карбамазепин уменьшал концентрацию перампанела в плазме на две трети; другой информации предоставлено не было [19].

1.4.1.2. Окскарбазепин. Популяционные фармакокинетические данные, полученные из совокупного анализа трёх исследований перампанела фазы III (до 12 мг/сутки) и представленные в кратких резюме отчётов показывают, что окскарбазепин может увеличить средний клиренс перампанела примерно в два раза и уменьшить средние значения AUC перампанела на 50% [4, 7, 12, 19].

1.4.1.3. Топирамат. Такие же популяционные фармакокинетические данные показывают, что топирамат может увеличить средние значения клиренса препарата перампанел на 20% и уменьшить средние значения AUC перампанела на 20% [4, 7, 12, 19].

1.4.2. Воздействие перампанела

1.4.2.1. Карбамазепин. Согласно наблюдениям популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III перампанел может уменьшать средние концентрации карбамазепина в плазме на 10% [4, 7, 12, 19].

1.4.2.2. Клобазам. При совместном назначении перампанела у пациентов средние концентрации клобазамы в плазме уменьшались на 10%. Эти данные получены из популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III [4, 7, 12, 19].

1.4.2.3. Ламотриджин. При совместном назначении перампанела у пациентов средние концентрации ламотриджина в плазме снижались на 10%. Эти данные получены из популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III [4, 7, 12, 19].

1.4.2.4. Мидазолам. У здоровых добровольцев было исследовано воздействие перампанела в дозе 6 мг один раз в сутки (на протяжении 20 дней) на фармакокинетику мидазолама; никакой другой информации не предоставлено [19]. Средние значения AUC мидазолама в плазме снижались на 13%.

1.4.2.5. Окскарбазепин. Согласно наблюдениям популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III перампанел может уменьшать средний клиренс окскарбазепина на 26% и увеличивать средние концентрации окскарбазепина в плазме на 35% [4, 7, 12, 19]. Однако, поскольку не был проведён анализ концентраций в плазме 10-гидроокскарбазепина, фармакологически активного метаболита окскарбазепина, потенциальное клиническое значение данного взаимодействия нуждается в дальнейшей оценке.

1.4.2.6. Вальпроевая кислота. Согласно наблюдениям популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III перампанел может уменьшать средние концентрации вальпроевой кислоты в плазме на 10% [4, 7, 12, 19].

1.5. Фармакодинамические взаимодействия перампанела

На сегодняшний день не были зарегистрированы клинически значимые фармакодинамические взаимодействия с участием перампанела.

2. Зонисамид

Зонисамид (Зонегран) был зарегистрирован для клинического применения в России в 2013 году. Дженириков нет.

Зонисамид применяется в качестве монотерапии у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без неё, с впервые диагностированной эпилепсией, а также в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без неё.

Зонисамид действует путём блокирования потенциалзависимых натриевых каналов и удлинения времени инактивации канала [25].

2.1. Фармакокинетические характеристики

Зонисамид быстро всасывается после приёма внутрь, с биодоступностью, равной 90%, T_{max} = 2-5 дней. Его объём распределения у взрослых составляет 1,0-1,9 л/кг, а связывание с белками плазмы равно 40%. Зонисамид подвергается умеренному метаболизму в печени, в первую очередь, ацетилированию с образованием N-ацетил зонисамида (20%) и восстановлению с образованием 2-сульфамойл ацетилфенола (50%), причём последний впоследствии подвергается глюкуронированию. CYP3A4 отвечает за восстановление зонисамида до 2-сульфамойл ацетилфенола. Приблизительно 30% от введённой дозы зонисамида выводится с мочой в неизменённом виде. Значения периода полувыведения зонисамида из плазмы крови у взрослых составляют 50-70 часов [16].

2.2. Воздействие на изоферменты

Несмотря на то, что зонисамид *in vitro* не оказывает тормозящего воздействия на активность CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4, в терапевтических концентрациях он действительно тормозит активность CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6 и CYP2E1 [16]. Какие-либо данные об индукционном потенциале зонисамида в отношении человеческих CYP или UGT изоферментов *in vitro* не были опубликованы.

2.3. Потенциал взаимодействия зонисамида

Зонисамид подвергается умеренному метаболизму посредством CYP3A4, изофермента, который подвержен как тормозящим, так и индуцирующим воздействиям. Кроме того, зонисамид ингибирует активность различных изоферментов CYP, и, поэтому можно ожидать, что он будет связан с различными фармакокинетическими взаимодействиями. На сегодняшний день с участием зонисамида были описаны, в общей сложности, пять фармакокинетических взаимодействий, но в данной статье будут описаны только те, которые связаны с сопутствующими ПЭП.

2.4. Фармакокинетические взаимодействия с участием зонисамида и других ПЭП

2.4.1 Воздействие на зонисамид

2.4.1.1 ПЭП, индуцирующие ферменты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал). С помощью открытого исследования с участием 20 пациентов, применявших карбамазепин в виде монотерапии (200 — 2000 мг/сутки,

в два приёма), которым впоследствии в комбинации был назначен зонисамид (постепенное повышение дозы до 200 мг два раза в сутки в течение 34 дней) было установлено, что карбамазепин усиливает метаболизм зонисамида [23]. Средние значения периода полувыведения зонисамида из плазмы крови составили 36,3 часов по сравнению с 65 часами у не получавших лечение здоровых добровольцев [10]. Значения клиренса при одновременном приёме внутрь составили 0,98 и 0,7 л/ч, соответственно. В открытом исследовании с участием 16 пациентов с эпилепсией (9 мужчин, 7 женщин; в возрасте 29-59 лет) было показано, что фенитоин вызывает аналогичное повышение метаболизма зонисамида [13]. Пациенты принимали фенитоин в постоянной дозе на протяжении всего исследования (200 — 600 мг/сутки, в несколько приёмов), а доза зонисамида постепенно повышалась до 400 мг один раз в сутки в течение, по крайней мере, 14 дней. Средние значения клиренса зонисамида в плазме были равны 1,29 л/ч, в то время как значения периода полувыведения составили 28,3 часов, таким образом, показатели увеличивались и уменьшались, соответственно, по сравнению с исторически установленными значениями, полученными у здоровых добровольцев [13]. Оба этих взаимодействия являются следствием индукции метаболизма зонисамида с помощью CYP3A4 [13, 23]. Интересно, что в ранее проведённом открытом исследовании с участием 12 пациентов (9 мужчин, 3 женщины; в возрасте 18-41 лет) с эпилепсией, в котором зонисамид (однократная доза 400 мг) добавляли к монотерапии карбамазепином (n = 6; дозы не приведены) и схеме лечения фенитоином (n = 6; дозы не приведены), были зарегистрированы практически идентичные значения периодов полувыведения (36,5 часов для карбамазепина и 27,1 часов для фенитоина) [15].

Единственным отчётом о влиянии фенобарбитала на фармакокинетику зонисамида является сообщение в виде краткого резюме об исследовании у здоровых добровольцев (количество не представлено) [3]. Добровольцы получали фенобарбитал в постоянной дозе с последующей однократной дозой зонисамида; средние значения периода полувыведения зонисамида из плазмы уменьшались до 38 часов, в то время как одновременные значения клиренса при приёме внутрь увеличивались на 27% [3]. Взаимодействие считается следствием индукции метаболизма зонисамида цитохромом CYP3A4.

2.4.2. Воздействие зонисамида

2.4.2.1. Карбамазепин. Первоначальные сообщения о возможном влиянии зонисамида на фармакокинетику карбамазепина носили противоречивый характер. В открытом фармакокинетическом исследовании зонисамида у пяти мужчин и пяти женщин с эпилепсией было зарегистрировано устойчивое повышение средних концентраций карбамазепина в плазме после начала терапии зонисамидом (3,44-20,0 мг/кг/сутки) [24], в то время как *Browne et al.* [2] в сообщении в виде краткого резюме описал, что применение зонисамида не оказывало значимого воздействия на концентрации карбамазепина в

плазме. Последующее открытое исследование с дополнительной терапией, посредством которого было изучено влияние зонисамида на фармакокинетику карбамазепина у 16 детей (5 мальчиков и 11 девочек; в возрасте $14,0 \pm 6,7$ лет) доказало, что средняя концентрация карбамазепина в плазме по отношению к дозе снижалась на 19-23%, а средняя концентрация карбамазепин-эпоксида по отношению к концентрации карбамазепина снижалась на 21-92% [14]. Авторы пришли к заключению, что зонисамид индуцирует метаболизм карбамазепина, таким образом, что достигается повышение концентраций карбамазепин-эпоксида в плазме. В дальнейшем *Ragueneau-Majlessi et al.* [23] описали открытое исследование с участием 19 пациентов (12 мужчин, 7 женщин; в возрасте 18-55 лет) при монотерапии карбамазепином в постоянной дозе (200 — 2000 мг/сутки, в два приёма), которым затем в комбинации был назначен зонисамид (постепенное повышение до 200 мг два раза в сутки в течение 34 дней) [23]. В то время как концентрации карбамазепина в плазме оставались без изменений, средние значения C_{max} и AUC карбамазепин-эпоксида в плазме увеличивались на 38 и 17%, соответственно. Авторы пришли к заключению, что взаимодействие является следствием уменьшения почечного клиренса карбамазепин-эпоксида [23].

2.5. Фармакодинамические взаимодействия зонисамида

На сегодняшний день не были зарегистрированы клинически значимые фармакодинамические взаимодействия с участием зонисамида.

Обсуждение и заключение

Клинически значимое фармакокинетические взаимодействие может быть определено как взаимодействие, которое, в силу своего механизма и масштаба будет происходить у большинства пациентов, и потребует корректировки дозы, чтобы избежать неблагоприятного исхода (например, эпилептических приступов на фоне применения противосудорожных средств или усиления неблагоприятных явлений). Однако также необходимо принимать во внимание отдельного пациента; таким образом, например, взаимодействия, которые приводят к существенному увеличению концентрации ПЭП в плазме крови пациента с низкой или терапевтически неэффективной концентрацией могут оказаться желательными, поскольку могут обеспечить улучшение контроля эпилептических приступов. В отличие от этого, небольшое повышение концентрации в плазме крови пациента с концентрацией, близкой к верхней границе терапевтического диапазона, и близкой к концентрации, которая может вызвать неврологическую токсичность, было бы очень нежелательным. Кроме того, хорошо известным является то, что, в то время как большинство пациентов нечувствительны к умеренным изменениям в дозах ПЭП и, следовательно, концентрации в плазме, у небольшого числа пациентов даже изменения порядка 5-10% могут привести к нежелательным клиническим

последствиям. В настоящее время обычной практикой является оценка формальных исследований фармакокинетического взаимодействия с использованием критериев биоэквивалентности, и нередко можно увидеть фармакокинетическую изменчивость в 5-20%, которая затем интерпретируется авторами исследований неправильно и без опоры на научно обоснованные данные, как «не предполагается значимого фармакокинетического взаимодействия», «не имели значимого эффекта», «изменения не представляются клинически значимыми» и «не требуется корректировки дозы». Поэтому данные показатели исследований, в которых фармакокинетическая изменчивость составляет величину порядка 5-20%, были включены в данную статью, т.к. для некоторых пациентов такие изменения будут иметь клиническое значение.

Идеальными и самыми надёжными данными в отношении определения риска взаимодействия ПЭП и выявления клинически важных взаимодействий являются данные проспективных, рандомизированных, двойных слепых клинических исследований с использованием клинических конечных точек. При этом, конечными точками служат усиление или ослабление контроля над эпилептическими приступами, или усиление нежелательных явлений. Но этот подход является сложным и очень редко применяется. Вместо этого, в последние годы при формальном исследовании взаимодействий ПЭП у пациентов или у здоровых добровольцев были использованы руководства по биоэквивалентности, с тем, чтобы определить, действительно ли фармакокинетическое изменение следует считать клинически значимым. Биоэквивалентность представляет собой взаимозаменяемость двух препаратов и требует, чтобы два препарата не отличались по средним значениям AUC и C_{max} более чем в 0,8-1,25 раза. Поэтому, ПЭП взаимодействия рассматриваются в качестве проблемы эквивалентности, и при выполнении стандартных критериев биоэквивалентности, взаимодействие обычно указывается как не имеющее клинического значения. Однако такая интерпретация может быть оправдана только в том случае, если наблюдаемые фармакокинетические изменения были рассмотрены в совокупности с одновременными фармакодинамическими данными и данными эффективности. Например, изменение концентрации в плазме крови на 5% может привести к изменениям эффективности на 20%, в отличие от этого, изменение концентрации в плазме на 20% может привести к изменениям эффективности только на 5%. В настоящее время у нас отсутствуют данные, чтобы различать эти два гипотетических, но возможных, сценария взаимодействия ПЭП.

По сравнению с ПЭП первого поколения (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и вальпроат), новые ПЭП (перампанел и зонисамид) связаны с меньшим количеством фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий [16]. Причина заключается в том, что эти новые ПЭП только сравнительно недавно были зарегистрированы и не имели достаточного или широкого применения в повседневной клинической практике. Тем не

менее, наиболее значимым фактором является тот факт, что эти новые ПЭП в целом характеризуются ограниченной способностью принимать участие в фармакокинетических взаимодействиях. Это подтверждено документально и может быть связано с тем, что многие из них имеют более благоприятные фармакокинетические характеристики:

- выделяются почками (например, зонисамид);
- подвергаются минимальному/умеренному метаболизму с участием независимых от CYP и UGT систем изоферментов;
- не влияют или умеренно индуцируют/тормозят печёночный метаболизм (например, зонисамид);
- и, таким образом, не вызывают лекарственных взаимодействий.

Следует помнить, что не все взаимодействия эквивалентны в отношении их клинической значимости и влияния. Кроме того, некоторые взаимодействия глубоко изучены с помощью специально спланированных исследований взаимодействий препаратов, в то время как другие взаимодействия объясняются только одним сообщением о клиническом случае и окончательно ещё не доказаны.

Фармакодинамические взаимодействия ПЭП, несмотря на их значение, не очень хорошо описаны в литературе, прежде всего потому, что их трудно идентифицировать и, как правило, по умолчанию, делается заключение. Поэтому, при политерапии, если меняется самочувствие пациентов, а эти изменения не могут быть отнесены к изменению концентрации препарата в крови, и, следовательно, фармакокинетическому взаимодействию, то можно сделать вывод о том, что изменение является результатом фармакодинамического взаимодействия.

Сейчас в разработке находятся многочисленные потенциальные ПЭП [1] и, согласно имеющимся данным, продолжается общая тенденция разработки новых ПЭП, связанная с уменьшением предрасположенности к их фармакокинетическим взаимодействиям. Это желательно и можно только приветствовать, поскольку такие взаимодействия представляют собой проблему как для лечащего врача, так и для пациента, поскольку часто требуется сложная корректировка доз препаратов. Не вступающие во взаимодействия ПЭП являются «идеальными» препаратами, поскольку не нужно беспокоиться, какие дополнительные ПЭП будут назначены пациенту в течение месяца, года или на протяжении многих лет.

Литература

1. Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat conference (EILAT XI). *Epilepsy Res.* 2013;103:2–30.
2. Browne T.R., Szabo G.K., Kres J., Pylilo R.J. Drug interaction of zonisamide (CI-912) with phenytoin and carbamazepine. *J Clin Pharmacol.* 1986;26:555.
3. Buchanan R.A., Page J.G., French J., Leppik I.E., Padgett C.S. Zonisamide drug interactions. *Epilepsia.* 1997;38(Suppl. 8):107.
4. Fuseau E., Templeton D., Hussein Z. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of perampanel in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Curr.* 2011;11(Suppl 1):Abs 1.264.
5. Hachad H., Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2002;24:91–103.
6. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N., Ogasawara A., et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52: 1331–40.
7. Hussein Z., Critchley D., Ferry J., Laurenza A. Population pharmacokinetics of perampanel, a selective, non-competitive AMPA receptor antagonist, in patients with refractory partial onset seizures participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Epilepsia.* 2011;52(Suppl 6):248–9.
8. Johannessen L.C., Patsalos P.N. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:119–40.
9. Johannessen L.C., Patsalos P.N. Methodologies used to identify and characterize interactions among antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5:281–92.
10. Kochak G.M., Page J.G., Buchanan R.A., Peters R., Padgett C.S. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:166–71.
11. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314–9.
12. Laurenza A., Ferry J., Hussein Z. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of perampanel: a pooled analysis from three phase III trials. *Epilepsy Curr.* 2012;12(Suppl 1):216–7.
13. Levy R.H., Ragueneau-Majlessi I., Garnett W.R., Schmerler M., Rosenfeld W., Shah J., et al. Lack of a clinically significant effect of zonisamide on phenytoin steady-state pharmacokinetics in patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1230–4.
14. Minami T., Ieiri I., Ohtsubo K., Hirakawa Y., Ueda K., Higuchi S., et al. Influence of additional therapy with zonisamide (Excegran) on protein binding and metabolism of carbamazepine. *Epilepsia.* 1994;35:1023–5.
15. Ojemann L.M., Shastri R.A., Wilensky A.J., Friel P.N., Levy R.H., McLean J.R., et al. Comparative pharmacokinetics of zonisamide (CI-912) in epileptic patients on carbamazepine or phenytoin monotherapy. *Ther Drug Monit.* 1986;8:293–6.
16. Patsalos P.N. Antiepileptic drug interactions – a clinical guide. Berlin: Springer; 2013.
17. Patsalos P.N., Froscher W., Pisani F., van Rijn C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002;43:365–85.
18. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003;2:473–81.
19. Perampanel (Fycompa). Summary of product characteristics. 2012. Eisai Europe Ltd.
20. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246–55.
21. Perucca E. Pharmacological advantages of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia.* 1997;38(Suppl 5):S6–8.
22. Plosker G.L. Perampanel: as adjunctive therapy in patients with partial-onset seizures. *CNS Drugs.* 2012;26:1085–96.
23. Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H., Bergen D., Garnett W., Rosenfeld W., Mather G., et al. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients. *Epilepsy Res.* 2004;62:1–11.
24. Sackellaers J.C., Donofrio P.D., Wagner J.G., Abou-Khalil B., Berent S., Aasved-Hoyt K. Pilot study of zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 1985;26:206–11.
25. Schauf C.L. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in Myxicola. *Brain Res.* 1987;413:185–8.