



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

² Городская поликлиника № 5, Москва

³ Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы

Антикоагулянтная и противоэпилептическая терапия у пациента с постинсультной эпилепсией

Ю.А. Чайчиц, к.м.н.^{1, 2}, М.В. Макаровская, к.м.н.^{1, 3}, З.А. Набиева¹, М.А. Смирнова, к.м.н.¹, А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Чайчиц Ю.А., Макаровская М.В., Набиева З.А. и др. Антикоагулянтная и противоэпилептическая терапия у пациента с постинсультной эпилепсией. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (11): 90–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-11-90-93

Цель. Продемонстрировать сложность подбора медикаментозной терапии у пациентов с постинсультной эпилепсией на примере случая из клинической практики.

Основные положения. Механизмы взаимодействия прямых оральных антикоагулянтов с противоэпилептическими препаратами остаются не до конца изученными, крупные исследования межлекарственных взаимодействий не проводились, а в клинической практике могут наблюдаться противоположные эффекты даже в отношении одной и той же комбинации препаратов. В статье представлено описание лечения пациента 72 лет, перенесшего кардиоэмболический инфаркт головного мозга с последующим развитием постинсультной эпилепсии. На фоне одновременного приема вальпроевой кислоты и дабигатрана у пациента возникло желудочно-кишечное кровотечение, что послужило поводом для замены дабигатрана на ривароксабан и подбора другого противоэпилептического препарата с меньшим риском межлекарственного взаимодействия.

Заключение. Представленный клинический случай напоминает о потенциальных рисках межлекарственного взаимодействия и демонстрирует сложность подбора медикаментозной терапии у пациентов с постинсультной эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, прямые оральные антикоагулянты, новые оральные антикоагулянты, межлекарственное взаимодействие

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин развития эпилепсии у пациентов пожилого возраста и наиболее частым фактором возникновения симптоматических эпилептических приступов в данной популяции [1]. В то же время у значительной части пациентов, перенесших ишемический инсульт, имеется фибрилляция предсердий или другие сердечно-сосудистые заболевания, требующие длительной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. В последние годы прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), включая дабигатран и ривароксабан, стали препаратами первой линии в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий благодаря благоприятному профилю эффективности и безопасности [2].

Таким образом, в клинической практике нередко возникает ситуация, когда пациенту одновременно требуется назначение антикоагулянтов и противоэпилептических препаратов. Однако особенности взаимодействия этих групп лекарственных средств остаются недостаточно изученными. Известно, что многие противоэпилептические препараты способны влиять на систему цитохрома P450 и транспортные белки, включая Р-гликопротеин, что потенциально может изменять фармакокинетику ПОАК и приводить к развитию тромбоэмболических осложнений или кровотечений [3, 4]. При этом результаты клинических исследований остаются противоречивыми: в некоторых работах продемонстрировано повышение риска кровотечений при совместном применении данных препаратов [5], тогда как другие исследования указывают на возможное снижение



эффективности антикоагулянтной терапии и увеличение риска тромбоэмболических событий [6, 7].

Ограниченность и неоднозначность имеющихся данных затрудняют выбор оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. В этой связи клинические наблюдения представляют особую ценность для лучшего понимания возможных эффектов совместного применения противоэпилептических препаратов и ПОАК. В данной статье представлен клинический случай лечения пациента с постинсультной эпилепсией, получавшего антикоагулянтную терапию, демонстрирующий сложность подбора лечения и необходимость учета потенциальных лекарственных взаимодействий при ведении пациентов с коморбидными заболеваниями.

Клинический случай

У мужчины 72 лет внезапно развилась слабость правых конечностей, нарушение речи, прогрессирующее угнетение сознания. Супруга вызвала бригаду скорой медицинской помощи, пациент доставлен в приемное отделение многопрофильного стационара города Москвы. Из анамнеза известно, что мужчина длительное время страдает артериальной гипертензией и постоянной формой фибрилляции предсердий, по поводу чего получал азилсартан с хлорталидоном, бисопролол и дабигатран. Иных хронических заболеваний ранее диагностировано не было. Супруга сообщила, что за несколько недель до случившегося пациент самостоятельно отменил дабигатран. На компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки острого ишемического поражения в бассейне левой средней мозговой артерии, диагностирован инфаркт головного мозга кардиоэмболического патогенетического подтипа. Возобновлен прием дабигатрана в дозе 300 мг/сут. Через два дня, после стабилизации состояния, пациент был переведен из реанимации в неврологическое отделение, где возникла серия тонико-клонических приступов, по поводу чего пациенту была назначена вальпроевая кислота в дозе 1000 мг/сут с целью установления контроля над эпилептическими приступами. При выписке сохранялся грубый неврологический дефицит: моторная афазия, глубокий правосторонний гемипарез, гемигипестезия. На протяжении госпитализации приступы более не возникали, прием вальпроевой кислоты был рекомендован до отмены неврологом по месту жительства.

Спустя четыре месяца после выписки из стационара у пациента развился эпизод острого желудочно-кишечного кровотечения. Со слов пациента, данный эпизод был расценен кардиологом как следствие возможного межлекарственного взаимодействия между вальпроевой кислотой и дабигатраном, была предложена замена дабигатрана на ривароксабан в дозе 15 мг/сут, рекомендована консультация невролога с целью коррекции противоэпилептической терапии. Невролог, в связи с отсутствием приступов вне острого периода инсульта и потенциальным

взаимодействием противоэпилептического препарата с антикоагулянтами, предложил отмену вальпроевой кислоты.

Через два месяца у пациента вновь развилась серия из двух тонико-клонических приступов. Невролог диагностировал фокальную постинсультную эпилепсию с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом, назначил карбамазепин в дозе 400 мг/сут, однако в скором времени препарат был отменен в связи с развитием аллергической реакции и заменен на окскарбазепин в дозе 600 мг/сут, который больной переносил удовлетворительно. Пациент был направлен на консультацию к эпилептологу. В связи с потенциальным риском взаимодействия окскарбазепина с ривароксабаном предпринимались неуспешные попытки замены противоэпилептического препарата на ламотриджин (отменен в связи с аллергической реакцией) и левитирацетам (отменен в связи с появлением агрессивности, поведенческими нарушениями). Было принято решение оставить терапию без изменений.

В последующем пациент на протяжении пяти лет к эпилептологу не обращался. На фоне приема окскарбазепина эпилептические приступы возникли около одного раза в год. Сердечно-сосудистые осложнения, спонтанные кровотечения за данный период не регистрировались. При очередном обращении к неврологу было рекомендовано увеличение дозировки окскарбазепина до 900 мг/сут с возможностью дальнейшей титрации при недостаточной эффективности проводимой терапии.

Обсуждение

Дабигатран и ривароксабан являются одними из самых часто назначаемых антикоагулянтов и препаратами первой линии, применяемыми с целью профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [2]. Во многих случаях антикоагулянты назначают с целью вторичной профилактики после уже свершившегося, впервые в жизни возникшего ишемического инсульта. Инсульт, в свою очередь, является одной из лидирующих причин развития эпилепсии в пожилом возрасте [1]. Таким образом, в клинической практике неврологов и кардиологов нередко встречаются пациенты, требующие назначения как антикоагулянтов, так и противоэпилептических препаратов. Известно о рисках тромбоэмболических осложнений или кровотечений у больных, принимающих одновременно ПОАК и противоэпилептические препараты [8]. При этом межлекарственное взаимодействие этих двух классов препаратов не до конца изучено и оставляет ряд вопросов открытыми [7, 9].

В нашем клиническом случае пациенту, принимающему дабигатран, после развившихся на фоне инсульта острых симптоматических приступов была назначена вальпроевая кислота – эффективный противоэпилептический препарат первого поколения, до сих пор широко применяемый в неврологической практике. Вальпроевая кислота известна как



ингибитор широкого спектра действия, в частности, мощный ингибитор ферментов цитохрома P450 (CYP), включая CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также иных печеночных ферментов [6, 10]. Она замедляет метаболизм многих лекарственных средств, в биотрансформации которых задействованы ферменты цитохрома P450, повышая тем самым их концентрацию в крови. Возможно, такое межлекарственное взаимодействие стало причиной развившегося через четыре месяца желудочно-кишечного кровотечения и привело к последующей замене лекарственных препаратов. Однако убедительные доказательства влияния вальпроевой кислоты на метаболизм дабигатрана в настоящее время отсутствуют.

Дабигатран является пролекарством, активный метаболит которого образуется в печени под воздействием печеночной карбоксилэстеразы и не зависит от ферментов цитохрома P450 [11]. При этом дабигатран является субстратом для гликопротеина P – транспортера лекарственных средств через биологические мембраны, с ингибированием которого при совместном приеме с некоторыми антибактериальными и противогрибковыми препаратами связано повышение концентрации дабигатрана в крови [11]. В настоящее время нет убедительных данных о воздействии вальпроевой кислоты на гликопротеин P в организме человека [4]. Существуют данные *in vitro* о способности вальпроевой кислоты к индукции гликопротеина P [6], но в таком случае ее, скорее, можно рассматривать как препарат, наоборот, потенциально снижающий концентрацию дабигатрана в крови и тем самым увеличивающий риск повторной сердечно-сосудистой катастрофы, но не кровотечения. Однако можно предположить возможность индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств, которые гипотетически могут привести к тому, что вальпроевая кислота начнет конкурировать с дабигатраном за одни и те же пути выведения в почках или ингибировать активность иных ферментов, участвующих в выведении дабигатрана, которые пока не изучены.

Ривароксабан, в свою очередь, не только является субстратом для гликопротеина P, но и активно метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450, в том числе CYP3A4 [11]. Вальпроевая кислота, являясь ингибитором CYP3A4, теоретически должна замедлять метаболизм ривароксабана, повышая риск кровотечения. Отдельные когортные исследования, действительно, сообщают о повышенном риске кровотечений при совместном приеме вальпроевой кислоты и непрямым оральными антикоагулянтами [5]. Но есть и клинические данные, которые говорят об обратном: пациенты, принимающие вальпроевую кислоту совместно с ПОАК, имеют повышенный риск цереброваскулярной катастрофы или системной эмболии, сравнимый с аналогичным риском при приеме карбамазепина – мощного индуктора ферментов цитохрома P450 [6]. Более того, сходные эффекты наблюдались и у пациентов,

получавших леветирацетам, который не оказывает влияния на работу ферментов печени [5, 6]. Представленный клинический случай также свидетельствует в пользу возможного снижения концентрации в крови ривароксабана при совместном приеме с вальпроевой кислотой [12]. Возможно, это связано с особенностями влияния вальпроевой кислоты на CYP3A4 – было описано как ингибирующее, так и индуцирующее влияние на данный фермент [3]. В связи с вышесказанным в нашем клиническом случае решение об отмене вальпроевой кислоты при переходе пациента на прием ривароксабана можно считать обоснованным.

Экспертные сообщества в настоящее время не рекомендуют принимать ПОАК совместно с противосудорожными препаратами, являющимися ингибиторами ферментов цитохрома P450, и подчеркивают, что необходима осторожность при совместном назначении с леветирацетамом из-за риска тромбоемболических осложнений [13]. Однако не во всех исследованиях подтверждено наличие такого риска [14].

На протяжении пяти лет пациент принимал окскарбазепин. Данный препарат воздействует на ферменты цитохрома P450, в частности на фермент CYP3A4, но в значительно меньшей степени, чем карбамазепин [12]. Следовательно, окскарбазепин может оказывать влияние на метаболизм ривароксабана. Однако убедительных клинических данных о рисках совместного приема данных препаратов в настоящее время не опубликовано. У пациента в нашем клиническом случае в течение пяти лет не развилось кровотечений или повторного инфаркта головного мозга.

Заключение

ПОАК в известной степени пришли на смену варфарину в профилактике тромбоемболических осложнений неклапанной фибрилляции предсердий и иных заболеваний, зарекомендовав себя как препараты с хорошим профилем безопасности. Описанный клинический случай напоминает о возможных рисках приема ПОАК, связанных, в частности, с межлекарственным взаимодействием у пациентов с коморбидными заболеваниями. Механизмы взаимодействия ПОАК с противосудорожными препаратами остаются недостаточно изученными, а в некоторых случаях клинические данные расходятся с нашими представлениями о взаимодействии препаратов. Внимательность и осведомленность могут помочь врачу избежать осложнений при ведении полиморбидных пациентов неврологического и кардиологического профиля, получающих комбинированную терапию. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.



Литература

1. Tanaka T., Ihara M., Fukuma K., et al. Pathophysiology, diagnosis, prognosis, and prevention of poststroke epilepsy: clinical and research implications. *Neurology*. 2024; 102 (11): e209450.
2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/382_2 (дата обращения: 25.03.2026).
3. Stöllberger C., Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016; 126: 98–101.
4. Goldstein R., Jacobs A.R., Zighan L., et al. Interactions between direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications: potential implications on DOAC Treatment. *CNS Drugs*. 2023; 37 (3): 203–214.
5. Wang C.L., Wu V.C.C., Chang K.H., et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2020; 6 (3): 147–154.
6. Gronich N., Stein N., Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2021; 110 (6): 1526–1536.
7. Acton E.K., Willis A.W., Gelfand M.A., Kasner S.E. Poor concordance among drug compendia for proposed interactions between enzyme-inducing antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2019; 28 (11): 1534–1538.
8. Giustozzi M., Calvello C., Eusebi P., et al. Safety and efficacy of concomitant treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiseizure medications: a propensity score matching cohort study. *Epilepsia*. 2024; 65 (8): e141–147.
9. Volkers N. Direct-acting oral anticoagulants and antiseizure medications: trying to shed light on a therapeutic gray zone. *Epigraph*. 2025; 27 (1): 30–36.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Издательский дом БИНОМ, 2019.
11. Азимова Б.А., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А. Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов. *CardioСоматика*. 2022; 13 (3): 162–167.
12. Langenbruch L., Meuth S.G., Wiendl H., et al. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid – A case report. *Seizure*. 2020; 80: 46–47.
13. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (16): 1330–1393.
14. Acton E.K., Hennessy S., Gelfand M.A., et al. Direct-acting oral anticoagulants and antiseizure medications for atrial fibrillation and epilepsy and risk of thromboembolic events. *JAMA Neurol*. 2024; 81 (8): 835–844.

Anticoagulant and Antiepileptic Therapy in a Patient with Post-Stroke Epilepsy

Yu.A. Chaichits, PhD^{1,2}, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,3}, Z.A. Nabieva¹, M.A. Smirnova, PhD¹, A.S. Ryzanov, PhD, Prof.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² City Polyclinic No. 5, Moscow

³ Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Aim. To demonstrate the complexity of selecting drug therapy in patients with post-stroke epilepsy using a clinical case.

Key points. The mechanisms of interaction between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs (AEDs) remain poorly understood. Large-scale drug-drug interaction studies have not been conducted, and opposing effects may be observed in clinical practice even with the same drug combination. This article presents a clinical case of a 72-year-old patient who suffered a cardioembolic cerebral infarction followed by the development of post-stroke epilepsy. While taking valproic acid and dabigatran concomitantly, the patient developed gastrointestinal bleeding, prompting the replacement of dabigatran with rivaroxaban and the selection of another AED with a lower risk of drug-drug interaction.

Conclusion. This clinical case highlights the potential risks of drug-drug interactions and demonstrates the complexity of selecting drug therapy in patients with post-stroke epilepsy.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, direct oral anticoagulants, new oral anticoagulants, drug interactions