

## КАРБАМАЗЕПИН

### 1. Карбамазепин

2. Апо-Карбамазепин, Загретол, Зептол, Карбамазепин, Карбамазепин Никомед, Карбамазепин Акри, Карбамазепин-Тева.

Карбапин, Карзепин-200, Стазепин, Сторилат, Терретол, Терретол ЦР, Тимонил, Финлепсин, Финлепсин 200 ретард, Финлепсин 400 ретард.

3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Противозипептическое средство.

5. Уровень убедительности доказательств А. Установлена эффективность карбамазепина в лечении эпилепсии различного генеза, генерализованных и парциальных припадков, за исключением абсансов и миоклонических припадков.

6. Цена за 1 таблетку (200 мг) от 1,11 до 3,56 руб.[1]; 0,50 руб.[2]; 5,10 руб.[3].

7. Оказывающее так же антидепрессивное, антипсихотическое и антидиуретическое действие, обладает анальгезирующим действием у больных с невралгией.

Механизм действия связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембраны перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование  $\text{Na}^+$ -зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, повышает сниженный судорожный порог центральной нервной системы и, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость  $\text{K}^+$ , модулирует потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$  каналы.

Устраняет эпилептические изменения личности и, в конечном счете, повышает коммуникабельность больных и способствует их социальной реабилитации.

Может назначаться в качестве основного терапевтического средства и в сочетании с другими противозипептическими препаратами.

Эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов приступов (обычно неэффективен при малых приступах - *petit mal*, абсансах и миоклонических приступах).

У пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) отмечено положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. Влияние на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависит от дозы и весьма вариабельно.

Начало противозипептического эффекта варьирует от нескольких часов до нескольких дней (иногда до 1 мес. вследствие аутоиндукции метаболизма).

При идиопатической и симптоматической невралгии тройничного нерва в большинстве случаев предупреждает появление болевых приступов. Эффективен для облегчения невропатической боли при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. Ослабление болей при невралгии тройничного нерва отмечается через 8-72 ч.

При синдроме алкогольной абстиненции повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии обычно снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома (повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки).

У больных несахарным диабетом приводит к быстрой компенсации водного баланса, снижает диурез и чувство жажды.

Антипсихотическое (антиманиакальное) действие развивается через 7-10 дней, может быть обусловлено угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

Эффективен (особенно у детей и подростков) для купирования симптомов тревожности и депрессии, а также для уменьшения раздражительности и агрессивности.

Пролонгированная форма обеспечивает поддержание более стабильной концентрации карбамазепина в крови без "пиков" и "провалов", что позволяет снизить частоту и выраженность возможных осложнений терапии, повысить эффективность терапии даже при использовании относительно низких доз. Другим важным преимуществом пролонгированной формы является возможность приема 1-2 раза в день. Абсорбция - медленная, но полная (прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема обычной таблетки  $C_{\text{max}}$  достигается через 12 ч. Не отмечается клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь (биодоступность при приеме таблеток ретард на 15% ниже, чем при приеме других лекарственных форм). После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее значение  $C_{\text{max}}$  неизменного активного вещества составляет около 4,5 мкг/мл (при приеме ретардной формы - на 25% ниже).  $TC_{\text{max}}$  - 1,5 ч при постоянном приеме суспензии, 4-5 ч - при приеме таблеток, для пролонгированной лекарственной формы в виде капсул - 5-9 ч, для таблеток с замедленным высвобождением - 3-12 ч. Ретардная форма позволяет снизить суточные колебания плазменного уровня, при этом сколь угодно существенного снижения минимального значения равновесной концентрации не отмечается.

Равновесные концентрации препарата в плазме достигаются через 1-2 недели (скорость достижения зависит от индивидуальных особенностей метаболизма: аутоиндукции ферментных систем печени, гетероиндукции), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межличностные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30% от концентрации карбамазепина.

Связь с белками плазмы у детей - 55-59%, у взрослых - 70-80%. Кажущийся объем распределения - 0,8-1,9 л/кг. В спинальной жидкости и слюне создаются концентрации пропорционально количеству несвязанного с белками активного вещества (20-30%). Проникает через плацентарный барьер. Концентрация в грудном молоке составляет 25%-60% от таковой в плазме.

Метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного - карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин - 10,11-эпоксид, является

цитохром P<sub>450</sub> (CYP 3A4). В результате этих метаболических реакций образуется также и мало активный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридидан. Может индуцировать собственный метаболизм.

Концентрация карбамазепина-10,11-эпоксида составляет 30% от концентрации карбамазепина.

T<sub>1/2</sub> после приема разовой пероральной дозы - 25-65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема в зависимости от длительности лечения - 12-24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). У пациентов, получающих дополнительно другие противосудорожные препараты (индукторы монооксигеназной системы - фенитоин, фенобарбитал) T<sub>1/2</sub> - в среднем 9-10 ч.

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% - с калом. Около 2% принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде 10,11-эпоксидного метаболита.

У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению со взрослыми.

Нет данных, свидетельствующих о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока не имеется.

**8.** Монотерапия или в сочетании с другими противосудорожными препаратами. Идиопатическая невралгия тройничного нерва, невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и нетипичная), идиопатическая невралгия языко-глоточного нервов.

Острые маниакальные состояния (монотерапия и в сочетании с препаратами Li<sup>+</sup> и другими антипсихотическими препаратами). Биполярные аффективные расстройства (профилактика обострений, ослабление клинических проявлений при обострении).

Синдром алкогольной абстиненции (тревога, судороги, гипертоническая реакция, нарушения сна).

Диабетическая невропатия с болевым синдромом.

Несахарный диабет центрального генеза. Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы.

**9.** Гиперчувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственному средству (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому другому компоненту препарата; нарушения костномозгового кровотока (анемия, лейкопения), острая перемежающаяся порфирия (в т.ч. в анамнезе), атриовентрикулярная блокада, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы.

С осторожностью - тяжелая сердечная недостаточность, гипонатриемия разведения (синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников), пожилой возраст, активный алкоголизм (усиливается угнетение центральной нервной системы, усиливается метаболизм карбамазепина), угнетение костномозгового кровотока на фоне приема медикаментов (в анамнезе); печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность; гиперплазия предстательной железы, повышение внутриглазного давления.

**10.** Снижение частоты эпилептических приступов при эпилепсии.

Электронцефалография – уменьшение выраженности эпилептической активности.

Уменьшение выраженности болевого синдрома при невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии и невропатической боли различного генеза.

**11.** Эпилепсия. Когда возможно, карбамазепин следует назначать в виде монотерапии: начинают с применения небольшой суточной дозы, которую медленно повышают до достижения оптимального эффекта.

Присоединение карбамазепина к уже проводящейся противосудорожной терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, корректируют.

Для взрослых начальная доза составляет 100-200 мг 1-2 раза в день. Затем дозу медленно повышают, до достижения оптимального лечебного эффекта (обычно 200-400 мг 2-3 раза в день, максимально - 1600-2000 мг/сут).

Детям с 4 лет - в начальной дозе 20-60 мг/сут, постепенно повышая на 20-60 мг через день. У детей старше 4-х лет - в начальной дозе 100 мг/сут, дозу повышают постепенно - каждую неделю на 100 мг. Поддерживающие дозы: 10-20 мг/кг в сутки (в несколько приемов); для 4-5 лет - 200-400 мг (в 1-2 приема), 6-10 лет - 400-600 мг (в 2-3 приема), для 11-15 лет - 600-1000 мг (в 2-3 приема).

При невралгии тройничного нерва в первый день назначают 200-400 мг/сут, постепенно повышают не более чем на 200 мг/сут вплоть до прекращения болей (в среднем 400-800 мг/сут), а затем уменьшают до минимальной эффективной дозы. При невропатической боли начальная доза - 100 мг 2 раза в сутки в первый день, затем дозу увеличивают не более чем на 200 мг/сут, при необходимости повышая ее на 100 мг каждые 12 ч до ослабления болей. Поддерживающая доза - 200-1200 мг/сут в несколько приемов.

При лечении больных пожилого возраста и больных с повышенной чувствительностью начальная доза - 100 мг 2 раза в день.

Синдром алкогольной абстиненции: средняя доза - 200 мг 3 раза в день; в тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить до 400 мг 3 раза в день. В начале лечения при тяжелых явлениях абстиненции рекомендуется назначать в сочетании с седативно-снотворными препаратами (кломептазол, хлордиазепоксид).

Несахарный диабет: средняя доза для взрослых - 200 мг 2-3 раза в день. У детей доза должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.

Диабетическая невропатия, сопровождающаяся болями; средняя доза - 200 мг 2-4 раза в день.

Таблетки принимаются внутрь, вне зависимости от приема пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

Таблетки ретард (целую таблетку или половину) следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости 2 раза в день. У некоторых больных при использовании таблеток.

DDD=1 г (перорально, ректально).

**12.** Симптомы: угнетение функций центральной нервной системы, дезориентация, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, миодриаз; тахикардия; снижение артериального давления, иногда повышение артериального давления, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, остановка сердца; угнетение дыхания, отек легких; тошнота и рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки; задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипонатриемия разведения; лейко-

цитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение: Специфический антидот отсутствует, показана госпитализация, определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки), эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сут и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления).

Неэффективны форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ (диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности). У маленьких детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови. Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах и плазмафереза.

**13.** Карбамазепин должен быть немедленно отменен при появлении реакций гиперчувствительности или симптомов, предположительно свидетельствующих о развитии синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. Слабо выраженные кожные реакции (изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема) обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата (пациент в это время должен находиться под пристальным наблюдением врача).

Целесообразно определять концентрацию в плазме с целью подбора оптимальной дозы, в особенности при комбинированной терапии.

Внезапное прекращение приема карбамазепина может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо резко прервать лечение, следует перевести больного на другое противосудорожное средство под прикрытием показанного в таких случаях препарата.

Необходимо исследование функции печени. Необходимо исследование картины крови (включая подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов), уровня железа в сыворотке крови, общего анализа мочи, уровня мочевины в крови, электроэнцефалографию, определение концентрации электролитов в сыворотке крови (и периодически во время лечения, т.к. возможно развитие гипонатриемии). Эти показатели следует контролировать в течение первого месяца лечения еженедельно, а затем - ежемесячно.

Непрогрессирующая асимптоматическая лейкопения не требует отмены, однако, лечение следует прекратить при появлении прогрессирующей лейкопении или лейкопении, сопровождающейся клиническими симптомами инфекционного заболевания.

Перед началом лечения рекомендуется провести офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна щелевой лампой и измерение при необходимости внутриглазного давления. В случае назначения препарата пациентам с повышением внутриглазного давления требуется постоянный контроль этого показателя.

**14.** У женщин репродуктивного возраста карбамазепин должен, по возможности, применяться в виде монотерапии (используя минимально эффективную дозу) - частота врожденных аномалий новорожденных, рожденных женщинами, которым проводилось комбинированное противосудорожное лечение, выше, чем у тех, кто получал каждое из этих средств в виде монотерапии.

При наступлении беременности (при решении вопроса о назначении карбамазепина в период беременности) необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможные ее осложнения, особенно в первые 3 мес беременности. Известно, что дети, рождающиеся у матерей, страдающих эпилепсией, предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Карбамазепин, как и все другие противосудорожные средства, способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (*spina bifida*). Пациенткам должна предоставляться информация о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику.

Противосудорожные средства усиливают дефицит фолиевой кислоты, что может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей (до и в начале беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты). Карбамазепин проникает в грудное молоко, следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии. Матери, принимающие карбамазепин, могут кормить своих детей грудью при условии, что за ребенком будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций.

Описано несколько случаев рвоты, диареи или пониженного питания, судорог или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными препаратами.

Категория влияния на плод – D (FDA)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/018281s046lbl.pdf>

[http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug\\_files/fda\\_labels/DB00564.pdf](http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB00564.pdf).

При назначении пациентам с повышенным внутриглазным давлением необходим его постоянный контроль.

Следует принимать во внимание возможность активации латентно протекающих психозов, а у пациентов пожилого возраста - возможность развития дезориентации или возбуждения.

К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности или нарушениях сперматогенеза (взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина пока не установлена).

**15.** Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать уровень активного вещества в плазме крови.

Головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; головная боль, парез аккомодации; патологические непроизвольные движения (например, тремор, "порхающий" тремор - *asterixis*, дистония, тики); нистагм; орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия или невнятная речь), хореоатетоидные расстройства, невропатия, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза; галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, возбуждение, дезориентация; активация психоза; мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными пока-

зателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться и другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка). Асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности со стороны легких; лейкопения; тромбоцитопения, эозинофилия; лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; агранулоцитоз, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия; тошнота, рвота; сухость во рту; диарея или запор, боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит; повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; повышение активности щелочных фосфатаз; повышение активности "печеночных" трансаминаз; гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность; нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение артериального давления; брадикардия, аритмии, атрио-вентрикулярная блокада с обмороками, коллапс, усугубление или развитие хронической сердечной недостаточности, появление или учащение приступов стенокардии, тромбофлебит, тромбоз эмболический синдром; отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия; снижение уровня L-тироксина (свободного T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) и повышение уровня тиреотропного гормона; нарушения кальциево-фосфорного обмена в костной ткани (снижение концентрации Ca<sup>2+</sup> и 25-ОН-холекальциферола в плазме крови): остеопороз; гиперхолестеринемия (включая холестерин липопротеины высокой плотности) и гипертриглицеридемия; интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройств половой функции; артралгия, миалгия или судороги; нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит; нарушения слуха, в т.ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука; нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алопеция; аллергические реакции (крапивница; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; волчаночноподобный синдром, зуд; синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема). Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом карбамазепина остается неясной. Роль карбамазепина как препарата, вызывающего или способствующего развитию злокачественного нейролептического синдрома, особенно когда он назначается совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

**16.** Цитохром P<sub>450</sub>3A4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим метаболизм карбамазепина. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови и вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина, снижению концентрации карбамазепина в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта, напротив, их отмена может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации.

Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, вилкоксазин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды; азолы (итраконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (ритонавир) – требуется коррекция режима дозирования или мониторинг концентрации карбамазепина в плазме.

Фелбамат снижает концентрацию карбамазепина в плазме и повышает концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида, при этом возможно одновременное снижение концентрации в сыворотке фелбамата.

Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теofilлин, рифампицин, цисплатин, доксорубин, возможно: клоназепам, вальпроамид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Имеются сообщения о возможности вытеснения вальпроевой кислотой и примидона карбамазепина из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепин-10,11-эпоксида).

Изотретиноин изменяет биодоступность или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме).

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекция доз следующих препаратов: клобазама, клоназепама, этосуksимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпразолама, глюкокортикостероидов, циклоспорина, доксициклина, галоперидола, метадона, пероральных препаратов, содержащих эстрогены или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теofilлина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина), клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквинавира), блокаторов кальциевых каналов (группа дигидропиридонов, например, фелодипин), итраконазола, левотироксина, мидазолама, олазапина, празиквантела, респеридона, трамадола, ципразидона.

Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может, как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина - повышаться (в редких случаях).

Карбамазепин при совместном применении с парацетамолом повышает риск его токсического влияния на печень и снижает терапевтическую эффективность (ускорение метаболизма парацетамола).

Одновременное назначение карбамазепина с фенотиазином, пимозидом, тиоксантенами, молиндонем, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на центральную нервную систему и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина.

Ингибиторы MAO - увеличивают риск развития гиперпиретических кризов, гипертонических кризов, судорог, смертельного исхода (перед назначением карбамазепина ингибиторы MAO должны быть отменены, как минимум, за 2 недели или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок).

Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии.

Ослабляет эффекты недеполяризирующих миорелаксантов (панкурония). В случае применения такой комбинации - может возникнуть необходимость повышения дозы миорелаксантов.

Снижает переносимость этанола.

Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных препаратов, фолиевой кислоты; празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы.

Ускоряет метаболизм средств для наркоза (энфлурана, галотана, фторотана) с повышением риска гепатотоксических эффектов; усиливает образование нефротоксических метаболитов метоксифлурана.

Усиливает гепатотоксическое действие изониазида.

**17.** Не применяется.

**18.** Карбамазепин должен применяться только под врачебным наблюдением.

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, изъязвлении слизистой полости рта, беспричинное возникновение синяков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

Известны сообщения о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись оральные контрацептивы. Карбамазепин может отрицательно повлиять на надежность пероральных контрацептивных препаратов, поэтому женщинам репродуктивного возраста в период лечения следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Рекомендуется отказаться от употребления этанола.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Таблетки 200 мг; таблетки 200 мг, 400 мг (блистеры); таблетки (флаконы) 100 мг, 200 мг; таблетки ретард покрытые пленочной оболочкой делимые 200, 400 мг; таблетки ретард покрытые пленочной оболочкой делимые 200, 400 мг; таблетки 200 мг; таблетки ретард 150, 300, 600 мг.

**Фирмы:** Desitin Arzneimittel GmbH, Германия; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Novartis Pharma S.p.A, Италия; Novartis Farma AG, Швейцария; Remedica Ltd – Minnex, Кипр; Polpharma Pharmaceutical Works SA, Польша; Torremt Pharmaceuticals Ltd, Индия; Hemofarm D.D., Югославия; Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль; Акрихин ХФК ОАО, Россия; Nycomed Danmark A/S, Дания; Umedica Laboratories Ltd, Индия; Rivotropharm SA, Швейцария; Balkanpharma – Dupnitsa AD, Болгария; LaborMed Prarma S.A., Румыния; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Pliva SA, Хорватия.

**21.** В недоступном для детей месте.