

Л.С. Гордеев<sup>1</sup>, Е.К. Кульбачинская<sup>2</sup>, В.В. Березницкая<sup>2</sup><sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы

**Автор, ответственный за переписку:**

Гордеев Леонид Сергеевич, врач клинический фармаколог НМИЦ здоровья детей Минздрава России

**Адрес:** 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (916) 066-53-65, **e-mail:** leo95.95@mail.ru

Карбамазепин является противосудорожным препаратом, который нередко применяется у неврологических и психиатрических пациентов с целью лечения эпилептических приступов, нейропатической боли или биполярного расстройства. Побочные явления карбамазепина, так же как и побочные явления многих противосудорожных средств, включают в себя кардиотоксические эффекты, такие как атриовентрикулярная блокада, брадикардия и нарушения ритма сердца. Тем не менее, у карбамазепина также описано наличие антиаритмического, нормотимического и мембраностабилизирующего действия, что обуславливает применение препарата с целью лечения нарушений сердечного ритма у детей. По данным литературы, известно применение карбамазепина в качестве антиаритмического препарата в тех случаях, когда базисная терапия оказалась неэффективной. По этому показанию препарат не зарегистрирован нигде в мире, и, таким образом, он применяется вне официальной инструкции по применению. Целью данного обзора литературы является анализ и обобщение существующих данных о действии карбамазепина на сердечно-сосудистую систему, определение степени безопасности применения карбамазепина в качестве антиаритмического препарата, а также описание различных факторов, способствующих развитию его побочных явлений.

**Ключевые слова:** карбамазепин, аритмия, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, наджелудочковая тахикардия, лекарственный мониторинг

**Для цитирования:** Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):484–491. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491>

## ВВЕДЕНИЕ

Противосудорожные средства способны оказывать различное влияние на сердечно-сосудистую систему. Известно, что их применение связано с возможным риском возникновения внезапной сердечной смерти вследствие кардиогенных причин и внезапной смерти у пациентов, страдающих эпилепсией, вследствие ряда причин. В большинстве случаев противосудорожные препараты оказывают непо-

средственное влияние на функционирование ионных каналов [1].

Карбамазепин является противосудорожным препаратом, который часто применяется с целью лечения парциальных и генерализованных эпилептических приступов, а также биполярного расстройства и нейропатической боли [2]. Он, наравне с такими препаратами, как фенитоин и ламотриджин, относится к группе блокаторов натриевых каналов.

Leonid S. Gordeev<sup>1</sup>, Ekaterina K. Kulbachinskaya<sup>2</sup>, Vera V. Bereznitskaya<sup>2</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Effects of Carbamazepine on Cardiovascular System: Literature Review

Carbamazepine is an anticonvulsant that is commonly used in neurological and psychiatric patients to treat epileptic seizures, neuropathic pain, or bipolar disorder. Carbamazepine side effects, as well as side effects of many antiepileptic drugs, include cardiotoxic effects such as atrioventricular block, bradycardia, and cardiac rhythm disorders. However, carbamazepine has also been reported to have antiarrhythmic, normotimic, and membrane-stabilizing effects. This results in its administration to treat arrhythmias in children. Based on literature, carbamazepine administration as anti-arrhythmic drug is known in cases where the basic therapy was ineffective. The medication is not registered anywhere in the world for this purpose. Thus, it can be administered only off-label. The aim of our literature review is to analyze and summarize the existing data on carbamazepine effects on cardiovascular system, to determine its safety as anti-arrhythmic drug, and to describe various factors fostering its side effects.

**Keywords:** carbamazepine, arrhythmia, atrioventricular block, bradycardia, supraventricular tachycardia, drug monitoring

**For citation:** Gordeev Leonid S., Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Effects of Carbamazepine on Cardiovascular System: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):484–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491>

Побочные явления карбамазепина были впервые обнаружены в 1967 г., и они до сих пор считаются самыми распространенными побочными явлениями среди всех противосудорожных средств. Значимые побочные реакции обычно возникают при концентрации препарата в сыворотке более 40 мкг/мл у взрослых пациентов, однако могут проявляться и при концентрации выше 20 мкг/мл [3]. По сравнению со взрослыми пациенты детского возраста более подвержены возникновению побочных явлений, которые могут возникать у них при меньших концентрациях [4]. Побочные явления у пациентов детского возраста могут возникать при концентрации препарата в сыворотке более 12 мкг/кг, однако жизнеугрожающие побочные явления обычно наблюдаются при концентрации выше 28 мкг/кг [5].

Применение карбамазепина способно приводить к развитию таких нарушений ритма сердца, как атрио-вентрикулярная блокада и брадикардия. Известно, что препарат обладает отрицательным хронотропным и дромотропным влиянием на проводящую систему сердца, его связывание с натриевыми каналами приводит к сокращению 4-й фазы деполяризации, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение автоматизма пейс-мекерных клеток сердца. Таким образом, карбамазепин способен оказывать подавляющее влияние на атрио-вентрикулярный узел и приводить к развитию брадикардии, атриоventрикулярной блокады I–III степени [6, 7]. Блокада натриевых каналов может вызывать удлинение интервала QRS и таким образом способствовать возникновению у пациентов предрасположенности к развитию желудочковых аритмий и гипотензии [8].

Среди возможных влияний карбамазепина на сердечно-сосудистую систему описаны синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, атриоventрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, а также желудочковая тахикардия [9].

Несмотря на то, что существует немало литературных данных относительно побочных явлений карбамазепина со стороны сердечно-сосудистой системы, этот препарат достаточно часто применяется в качестве антиаритмического средства. Хотя данное показание для назначения до сих пор не зарегистрировано нигде в мире, встречаются ситуации, при которых карбамазепин является единственным эффективным антиаритмическим препаратом. Он может быть выбран в качестве аль-

тернативы классическим антиаритмическим средствам в связи с наличием собственного антиаритмического и мембраностабилизирующего эффекта (см. таблицу) [10]. Известно, что карбамазепин является блокатом натриевых каналов, в том числе в кардиомиоцитах желудочков, что было продемонстрировано в экспериментальной работе по изучению действия карбамазепина на клеточные культуры, полученные из индуцированных плюрипотентных клеток человека. Было показано, что карбамазепин сокращает и снижает амплитуду восходящей петли потенциала действия кардиомиоцитов желудочков в дозозависимой манере, что сопоставимо с действием антиаритмических препаратов I класса [11]. Кроме того, он может оказаться эффективным средством у пациентов, которые страдают одновременно аритмией и эпилепсией.

Цель данного обзора литературы — определить, действительно ли побочные эффекты карбамазепина со стороны сердечно-сосудистой системы являются распространенными и потенциально жизнеугрожающими и может ли данный препарат рутинно применяться для лечения аритмий как у взрослых, так и у детей.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изучению влияния карбамазепина на сердечно-сосудистую систему посвящены как теоретические, так и экспериментальные и клинические исследования. Поиск литературы проводился по базам PubMed, Scopus и Embase, временной промежуток — с 1970 г. по настоящее время. Большинство исследований посвящены токсическому влиянию препарата на сердечно-сосудистую систему у пациентов, страдающих эпилепсией, однако существуют и работы, в которых оцениваются антиаритмические свойства препарата.

## ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ ОБ АНТИАРИТМИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ КАРБАМАЗЕПИНА

P. Venugopalan и соавт. описали клинический случай 11-летнего ребенка с судорожным синдромом и суправентрикулярной тахикардией, не поддающейся лечению с использованием стандартной антиаритмической терапии. В связи с наличием подтвержденной по данным электрокардиографии (ЭКГ) пароксизмальной наджелудочковой тахикардии во время жалоб на эпизо-

**Таблица.** Лекарственные препараты, обладающие мембраностабилизирующим действием, а также потенциально серьезными побочными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы в зависимости от дозы

**Table.** Drugs with a membrane-stabilizing effect, as well as potentially serious adverse cardiovascular events, depending on the dose

Группа	Наименование
Антиаритмические препараты I класса	Флекаинид, дизопирамид, цибензолин, пропafenон, хинидин, лидокаин, прокаинамид
Бета-блокаторы	Пропранолол, ацебутолол, надоксолон, пиндолон, пенбутолол, лабеталол, окспренолол
Полициклические антидепрессанты	Имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, кломипрамин, дозулепин, доксепин, мапротилин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Венлафаксин, циталопрам
Ингибиторы захвата допамина и норэпинефрина	Бупропион
Противоэпилептические	Карбамазепин, фенитоин
Фенотиазины	Тиоридазин
Опиаты	Декстропропаксифен
Противомалярийные	Хлорохин, хинин
Анестетики	Кокаин

ды дискомфорта в грудной клетке продолжительностью от 15 до 30 мин, сопровождающиеся потерей сознания, закатыванием глаз и слюнотечением, девочка длительно получала терапию дигоксидом и пропранололом. Однако на фоне проводимой терапии приступы сохранились. При обследовании по поводу неврологической патологии по данным ЭЭГ была выявлена эпилептическая активность, в связи с чем инициирована терапия карбамазепином в дозировке 10 мг/кг/сут с плановой отменой дигоксина и пропранолола. В течение года после назначения карбамазепина эпизодов нарушения самочувствия не отмечалось. Авторами работы был сделан вывод о том, что карбамазепин может быть эффективен одновременно как противосудорожное и антиаритмическое средство у пациентов, страдающих эпилепсией и пароксизмальной наджелудочковой тахикардией [12].

A. Payares и соавт. в своей статье описывали антиаритмическое влияние карбамазепина у пациентов с болезнью Шагаса с признаками значимого повреждения миокарда. Назначение карбамазепина в дозе 600 мг/сут 14 пациентам с признаками повреждения миокарда и отсутствием симптомов застойной сердечной недостаточности не оказывало влияния на частоту возникновения желудочковой экстрасистолии, но приводило к уменьшению общего количества наджелудочковых эктопических сокращений у 7 пациентов, а также к уменьшению количества эпизодов сложных желудочковых аритмий у 43% пациентов. У 6 пациентов отмечались жалобы на минимальные побочные явления. У одного возникла ятрогенная полная АВ-блокада, в другом случае карбамазепин оказал проаритмогенное влияние, и один пациент был исключен из исследования вследствие появления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Был сделан вывод о том, что карбамазепин может служить терапевтической альтернативой при лечении симптоматических сложных желудочковых или наджелудочковых аритмий у пациентов с болезнью Шагаса без признаков вовлечения в патологический процесс проводящей системы сердца или при наличии непереносимости других антиаритмических препаратов [13].

Л.А. Балыкова при описании подходов к лечению нарушений ритма у детей отмечала, что применение карбамазепина возможно в качестве альтернативы классическим антиаритмическим препаратам у детей с последствиями перенесенной энцефалопатии и снижением порога судорожной готовности. Автор отметила, что при лечении возвратной формы непароксизмальной наджелудочковой тахикардии, при наличии риска развития аритмогенной кардиопатии, целесообразно добавление к терапии карбамазепина в дозировке 10–15 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема [14].

В работе М.А. Школьниковой и В.В. Березницкой, посвященной диагностике и лечению желудочковой экстрасистолии у пациентов детского возраста, описана возможность применения карбамазепина в дозировке 5–10 мг/кг/сут у больных с частой желудочковой экстрасистолией. По мнению авторов, наличие у препарата мембраностабилизирующего и антиаффективного действия, а также его способность инактивировать входящие натриевые токи кардиомиоцитов обуславливают его антиаритмическое действие [15].

В работе И.А. Ковалёва и соавт. рассматриваются подходы к диагностике и лечению наджелудочковых тахикардий у детей. Авторы статьи обозначили, что назначение карбамазепина, обладающего антидепрессивным и антиаритмическим действием, так же

как и назначение аминифенилмасляной кислоты, особенно важно тогда, когда приступы тахикардии у пациентов детского возраста сочетаются со значительным психоэмоциональным возбуждением. По мнению авторов, карбамазепин может быть эффективен во время пароксизма наджелудочковой тахикардии в дозировке 3 мг/кг дополнительно к стандартной антиаритмической терапии [16].

Также известно, что карбамазепин включен А.Д. Царегородцевым и В.А. Таболиным в том «Клиническая кардиология» «Руководства по фармако-терапии в педиатрии и детской хирургии». По словам авторов, значительная антиаритмическая активность карбамазепина в детской популяции была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в особенности в комбинации с базисной терапией нарушений сердечного ритма. Антиаритмическое действие препарата сделало его важным компонентом профилактики развития рецидива приступов у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, а также оказывало положительное влияние на длительность скорректированного интервала QT у больных с синдромом удлиненного интервала QT в комбинации с базисной терапией бета-адреноблокаторами. Препарат рекомендовано принимать во время еды в начальной суточной дозировке 10–15 мг/кг [17].

С. Opherk и соавт. в своей работе провели ретроспективную оценку изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоту возникновения изменений на ЭКГ у 41 пациента во время 102 судорожных приступов. Средний возраст пациентов составил 35 лет (13–69 лет), средняя продолжительность судорожного приступа — 148 с (8–900 с). У пациентов были зарегистрированы 71 сложный парциальный, 27 вторичных генерализованных, а также 4 первичных генерализованных приступа. Авторами был отмечен тот факт, что терапия карбамазепином и ламотриджином, по-видимому, предотвращает возникновение икталных изменений на ЭКГ, однако пограничный показатель значимости данных ( $0,05 < p < 0,10$ ) не позволяет без проведения большего количества исследований сделать выводы о том, что эти два противосудорожные средства обладают подобным эффектом [18].

### **ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ ОБ ОТСУТСТВИИ ПРОАРИТМОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА**

S. Matteoli и соавт. в своей работе оценивали влияние карбамазепина на проводящую систему сердца у пациентов молодого возраста. У 10 пациентов с установленным диагнозом эпилепсии были выполнены длительная запись ЭКГ (в течение 24 ч), а также определение концентрации препарата в плазме. Средний возраст пациентов составил 31 год. У пациентов оценивались средняя ЧСС, интервалы PQ и QT, функция синоатриального и атриовентрикулярного узлов, а также задержка внутрижелудочкового проведения. Концентрация карбамазепина в плазме у всех пациентов была в пределах терапевтических значений (5–12 мг/мл), не было обнаружено никаких статистически значимых различий, что касается длительности интервалов PQ и QT, также не отмечалось признаков угнетения функции синоатриального узла или задержки атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения. Авторами работы был сделан вывод о том, что у пациентов молодого возраста без признаков заболеваний сердца терапия карбамазепином, по-видимому, не оказывает значимого влияния

на проводящую систему и, кроме того, обладает потенциальным антиаритмическим эффектом [19].

T.N. Sathyaprabha и соавт. в своей работе оценивали влияние длительной терапии карбамазепином на параметры ЭКГ у пациентов с фокальными приступами эпилепсии. В свое исследование они включили 36 пациентов, которые получали монотерапию карбамазепином, а также 38 здоровых участников. Критериями включения в исследование были наличие неспровоцированных фокальных приступов с нарушением сознания, применение карбамазепина в качестве монотерапии в течение как минимум 1 года, возраст пациентов от 10 до 50 лет. У всех пациентов проводилась оценка данных ЭКГ в стандартных отведениях, при этом регистрация показателей осуществлялась не менее чем в течение 5 мин. Измерялись такие показатели, как STV (краткосрочная вариабельность), LTV (долгосрочная вариабельность), а также соотношение интервалов PQ, QT, QTc и RR. По результатам исследования не было зарегистрировано достоверно значимых различий между значениями интервалов ЭКГ в группе пациентов, длительно получающих карбамазепин, и в группе контроля.

По результатам исследования авторами был сделан вывод о безопасности длительного приема карбамазепина в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему при отсутствии структурной патологии сердца [20].

W. Xu и соавт. в своем исследовании оценивали побочные явления у подростков, вызванные приемом высоких доз карбамазепина вследствие наркотической зависимости от препарата. Было выполнено ретроспективное исследование на основании данных о пациентах подросткового возраста, которые поступили в отделение детской реанимации с признаками передозировки карбамазепина в период с января 2015 по июль 2016 г. Диагностические критерии отравления включали в себя наличие факта применения карбамазепина в анамнезе, концентрацию карбамазепина в венозной крови выше 12 мкг/мл при поступлении, а также наличие спутанного сознания, нарушения движений в конечностях или угнетения дыхательной функции. У 35% пациентов отмечалась умеренная синусовая аритмия, при этом не наблюдалось эктопических нарушений ритма (за исключением 2 пациентов, у которых была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия), а также признаков нарушения кровообращения. На основании полученных данных был сделан вывод об отсутствии выраженного проаритмогенного действия у карбамазепина [21].

E. Saetre и соавт. в своей работе сравнивали влияние карбамазепина и ламотриджина на сердечную функцию у пациентов пожилого возраста. В исследование были включены 108 пациентов в возрасте старше 65 лет, у которых эпилепсия была диагностирована только недавно. Пациенты с нарушением атриовентрикулярного проведения были исключены из исследования. Всем обследуемым выполнялась ЭКГ перед началом терапии карбамазепином или ламотриджином, а также через 40 нед после начала терапии. В результате не было обнаружено никаких значимых различий между значениями интервалов QRS и QTc по данным ЭКГ до и после назначения карбамазепина. При этом значения ЧСС имели тенденцию к уменьшению, а значения интервала PQ — к увеличению. Не отмечалось никакой связи между индивидуальными параметрами ЭКГ и концентрацией препаратов в сыворотке крови, за исключением интервала QTc, который незначительно уменьшался с повы-

шением концентрации карбамазепина. Авторами был сделан вывод о том, что клинически значимое изменение параметров ЭКГ нехарактерно на фоне терапии карбамазепином или ламотриджином у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений атриовентрикулярной проводимости [22].

M. Puletti и соавт. в своей статье оценили влияние терапии карбамазепином на сердечную функцию. В исследование ученые включили 92 пациента, страдающих эпилепсией (36 мужчин и 56 женщин). Ни у одного из них не наблюдалось симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы до начала терапии. Пациенты получали карбамазепин в качестве монотерапии в средней дозе 708 мг/сут (от 200 до 1400 мг/день). Каждому обследуемому выполнялись ЭКГ и тщательная оценка анамнеза с целью определения наличия синкопальных состояний. Ни у одного из пациентов не было в анамнезе эпизодов, похожих на синкопальное состояние. Ни у одного из участников не отмечалось синусовой аритмии. Не наблюдалось также и нарушения работы синусового и атриовентрикулярного узлов, интервал PR оставался в пределах допустимых значений. У 7 пациентов отмечались минимальные нарушения проведения по правому желудочку сердца. У одного наблюдалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, еще у двух — неполная блокада левой передней ветви. Длительность интервала QT была меньше нормы у 82 пациентов. Авторами работы был сделан вывод о том, что клинически значимые нарушения проводимости не возникают у пациентов молодого возраста на фоне терапии карбамазепином, однако было отмечено, что у каждого пациента, который получает терапию карбамазепином и сообщает об изменении характера приступов, необходимо оценивать функцию проводящей системы сердца [23].

#### **ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ПОЯВЛЕНИИ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАРБАМАЗЕПИНА**

Однако следует отметить, что не все ученые убеждены в безопасности применения карбамазепина с целью лечения нарушений ритма у пациентов детского и взрослого возраста.

V. Veermann и соавт. описали клинический случай увеличения степени атриовентрикулярной блокады на фоне терапии карбамазепином. У женщины 66 лет с синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса в течение 6 лет отмечались умеренные симптомы сердечной недостаточности, в связи с чем она получала терапию дигоксином и фуросемидом. В течение 3 лет пациентка страдала невралгией тройничного нерва, по поводу которой ей был назначен карбамазепин в дозе от 200 до 400 мг в 2 или 3 приема. На фоне приема по ошибке большей, чем обычно, дозы карбамазепина развилось кратковременное синкопальное состояние, рецидивировавшее за несколько дней до госпитализации на фоне отмены дигоксина. При обследовании по данным ЭКГ была зарегистрирована синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада Мобитц 2 с проведением 2-3:1, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. После увеличения суточной дозы карбамазепина в связи с обострением невралгии тройничного нерва по данным ЭКГ была зарегистрирована полная атриовентрикулярная блокада. После отмены карбамазепина и назначения

дифенилгидантоина по поводу невралгии тройничного нерва отмечалось восстановление атриовентрикулярного проведения с регистрацией атриовентрикулярной блокады II степени. Авторами был сделан вывод о том, что пациентам с патологиями проводящей системы сердца карбамазепин следует назначать с осторожностью [24].

I.E. Celik и соавт. описали случай развития нарушения сердечного ритма, атриовентрикулярной блокады с проведением 2:1 вследствие применения карбамазепина. У мужчины 56 лет отмечались повторные эпизоды потери сознания и эпизоды головокружений. Он получал терапию карбамазепином в дозе 400 мг/сут в течение 15 мес по поводу эпилепсии височной доли. По данным проведенного обследования ЧСС у пациента составляла 52 уд./мин, по данным ЭКГ отмечалась атриовентрикулярная блокада 2:1. Концентрация карбамазепина в сыворотке крови при поступлении в клинику составляла 7 мг/мл (норма — 6–12). Карбамазепин у пациента был заменен на вальпроевую кислоту, после чего по данным ЭКГ отмечалось восстановление атриовентрикулярной проводимости. Авторами было сделано заключение, что нарушение атриовентрикулярного проведения может возникать у пациентов даже при терапевтических концентрациях препарата в сыворотке и что отмена карбамазепина может помочь восстановить проводимость [25].

M.J. Hennessy и соавт. в своей работе оценивали влияние резкой отмены карбамазепина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с эпилепсией, проявляющейся развитием судорожных приступов во время сна. В исследовании авторы включили 12 пациентов с эпилептическими приступами, не поддающимися медикаментозному лечению. Запись ЭКГ была начата за 24 ч до отмены карбамазепина. Спектральный анализ вариабельности ЧСС демонстрировал два основных компонента: низкую частоту, ответственную за симпатические и парасимпатические влияния, и высокую частоту, ответственную только за парасимпатические влияния. Как результат, среднее значение отношения «низкие частоты / высокие частоты» перед отменой карбамазепина составило 2,15 по сравнению со значением 2,65 на 4-й день после отмены, увеличение составило 19%. Соотношение увеличилось у 10 пациентов по сравнению с уменьшением только у одного пациента. Был сделан вывод о том, что резкая отмена карбамазепина приводит к повышению симпатической активности у пациентов во время сна, что в условиях гипоксии, провоцируемой приступами, может повлечь за собой возникновение внезапной смерти при эпилепсии [26].

K. Koutsampasopoulos и соавт. в своей статье описали случай предсердной тахикардии с полной атриовентрикулярной блокадой на фоне приема карбамазепина. Женщина 82 лет была доставлена в больницу после эпизода обморока, который случился с ней дома. В анамнезе у пациентки был инфаркт миокарда, перенесенный 4 годами ранее. За 2 дня до госпитализации пациентке был назначен карбамазепин в дозе 400 мг по поводу невралгии тройничного нерва. После начала терапии она дважды теряла сознание. При поступлении в больницу у пациентки были симптомы застойной сердечной недостаточности с низким артериальным давлением (90/50 мм рт. ст.), а также брадикардия по данным ЭКГ. Частота сокращения предсердий была 135 уд./мин, в то время как частота сокращения желудочков составила 30 уд./мин. Пациентке был установлен диагноз

предсердной тахикардии с полной атриовентрикулярной блокадой. Определение концентрации карбамазепина в сыворотке крови не могло быть выполнено клинической лабораторией. Проведена отмена терапии карбамазепином и карведилолом. Через 24 ч синусовый ритм у пациентки был восстановлен. Авторы сделали вывод о том, что прием карбамазепина совместно с карведилолом у данной пациентки могли внести свой вклад в развитие полной атриовентрикулярной блокады, так как аритмия полностью разрешилась после отмены этих двух препаратов [27].

M. Curione и соавт. описали случай синоатриальной блокады, вызванной приемом карбамазепина. Пациентка 54 лет в течение 22 лет страдала сложными парциальными припадками с автоматизмами. Она получала карбамазепин в дозе 1200 мг/сут в течение года, при этом концентрация препарата в плазме крови была 6,3–9 мг/мл. Во время эпилептических приступов у пациентки не отмечалось нарушений сердечного ритма. Она была госпитализирована после падения с лестницы дома. При поступлении в больницу ее ЧСС была 36 уд./мин, по данным ЭКГ зарегистрирован идиовентрикулярный ритм. Карбамазепин был отменен, после чего отмечалось восстановление синусового ритма. После этого пациентка получала терапию фенитоином, клоназепамом и фенобарбиталом без выраженного эффекта. Терапия карбамазепином была возобновлена, и спустя некоторое время у пациентки возникла синоатриальная блокада с проведением 2:1. Повторная отмена карбамазепина привела к нормализации сердечного ритма в течение 24 ч. Авторами был сделан вывод о том, что карбамазепин следует применять с осторожностью у пациентов с синдромом слабости синусового узла или нарушением проводимости [28].

S.I. Vivisenco и соавт. описали случай редкого нарушения проводимости у ребенка 4 лет вследствие острого отравления карбамазепином. Ребенок поступил в клинику по поводу нарушения ритма сердца и сонливости, сменяющейся возбуждением, нарушение самочувствия развилось после того, как ребенок был оставлен без присмотра и проглотил 3 или 4 таблетки карбамазепина по 200 мг. При поступлении частота дыхания у ребенка была 26/мин, ЧСС — 65–100 уд./мин, по данным ЭКГ отмечались частые паузы ритма. Концентрация карбамазепина в сыворотке при поступлении составила 10,6 мг/л. Ребенку были введены растворы кристаллоидов, в течение 24 ч эпизоды сонливости сменялись эпизодами возбуждения, по данным ЭКГ отмечались частые эпизоды синоатриальной блокады. Через 24 ч самочувствие восстановилось, параметры ЭКГ были без особенностей. Авторы пришли к выводу, что ЭКГ является важным методом оценки и мониторинга случаев острого отравления такими препаратами, как карбамазепин [29].

D.S. Auerbach и соавт. в своей работе оценивали риск возникновения побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT при приеме противосудорожных средств. Авторы рассуждали на тему того, что терапевтические концентрации карбамазепина в сыворотке могут вызывать брадикардию и атриовентрикулярную блокаду. Было отмечено, что некоторые противосудорожные средства, такие как карбамазепин и ламотриджин, подавляют автоматизм и таким образом вызывают у пациентов предрасположенность к развитию брадикардии и атриовентрикулярной блокады [30].

R.L. Page и соавт. в своей статье отметили, что применение карбамазепина может сопровождаться появлением артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокады и брадикардии, а также, помимо прочего, симптомами сердечной недостаточности у больных, ранее не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Однако авторы уточнили, что выраженное нарушение функции левого желудочка со снижением фракции выброса менее 35% подтверждено только в случаях передозировки препарата [31].

О.Г. Маслов и К.М. Брусин в своей статье рассуждали на тему проблемы нарушения сердечной деятельности у пациентов с острым отравлением карбамазепином. В исследование были включены 88 пациентов (46 женщин и 42 мужчины), которые поступили в центр острых отравлений Свердловской областной клинической психиатрической больницы в период с 2001 по 2009 г. У всех больных была выполнена ЭКГ, а также была определена концентрация карбамазепина в плазме. В группу контроля вошли 22 здоровых добровольца. Как итог, побочные явления карбамазепина со стороны сердца проявлялись в виде расширения комплекса QRS и удлинения интервала QT, что коррелировало с концентрацией препарата в плазме. Синусовая тахикардия с ЧСС более 90 уд./мин выявлена у 41 больного (46,6%), брадикардия с ЧСС менее 60 уд./мин — у 3 больных (3,4%), нарушения атриовентрикулярной проводимости в виде блокады I степени — у 20 (22,7%), нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде расширения комплекса QRS > 100 мс — у 7 (8%), блокады ножек пучка Гиса выявлены также у 7 больных (8%). Периферическое сосудистое сопротивление было снижено у 76% обследованных. Нарушение кислородного транспорта у 40% пациентов выражалось в понижении индексов потребления и доставки кислорода. Учеными был сделан вывод о том, что самыми частыми нарушениями сердечной деятельности при отравлении карбамазепином являются синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени и удлинение электрической систолы. Кроме того, было отмечено, что серьезные проявления токсического эффекта со стороны сердца при отравлении карбамазепином встречаются значительно реже, чем при отравлении трициклическими антидепрессантами, но гипоксия и ацидоз могут повысить вероятность развития аритмий и снижения насосной функции сердца [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует несколько точек зрения относительно возможности применения карбамазепина у пациентов с нарушением ритма сердца. Некоторые авторы утверждают, что карбамазепин может применяться у пациентов с аритмиями в том случае, когда другие препараты оказываются неэффективными или малоэффективными. Помимо этого, карбамазепин может быть эффективен у пациентов, страдающих одновременно нарушением ритма сердца и судорожными приступами. В одной из работ отмечалось, что даже при отравлении карбамазепином у пациентов не наблюдается жизнеугрожающих аритмий. Некоторые авторы упоминают о возможности применения карбамазепина с целью лечения аритмий в своих обзорных статьях и учебных пособиях.

С другой стороны, существуют исследования, подтверждающие, что применение карбамазепина у пациентов с изначально существующими нарушениями в работе проводящей системы сердца может спровоцировать усугубление нарушения проводимости. Обсуждается вклад карбамазепина в возникновение синдрома внезапной

смерти при эпилепсии. Следует отметить, что немаловажную роль в развитии осложнений вследствие приема карбамазепина играют лекарственные взаимодействия. Так, потенциально жизнеугрожающее лекарственное взаимодействие может возникнуть при одновременном приеме карбамазепина и дилтиазема либо карбамазепина и верапамила. Некоторые из этих лекарственных взаимодействий могут иметь значение для фармакологической основы рациональной лекарственной терапии. Известно, что карбамазепин усиливает метаболизм ивабрадина и тем самым способен приводить к снижению средних концентраций ивабрадина в плазме. Также карбамазепин усиливает метаболизм варфарина, что влечет за собой снижение концентрации препарата в плазме и снижение протромбинового времени в ответ на прием варфарина. В этом случае обычно требуется двукратное повышение дозы варфарина с целью поддержания целевых значений международного нормализованного отношения [33].

Следует отметить, что развитие побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении карбамазепина носит дозозависимый эффект и подвергается обратному развитию при снижении суточной дозы препарата или полной его отмене.

Всеми авторами подчеркивается важность мониторинга ЭКГ и концентрации препарата в крови на фоне терапии карбамазепином.

Известно, что антиаритмические и противозепилептические препараты обладают схожим механизмом действия, так как они влияют на функционирование ионных каналов. Помимо этого, потенциал действия нейронов и кардиомиоцитов обладает схожими признаками. Все вышеперечисленное создает теоретическую базу для обнаружения антиаритмических свойств у противозепилептических препаратов и противозепилептических свойств у антиаритмических препаратов. Что интересно, фенитоин классифицируется одновременно как противозепилептический и антиаритмический препарат. С другой стороны, лидокаин оказался эффективным при лечении некоторых эпизодов эпилептических приступов, которые не поддавались лечению другими препаратами. Необходимо помнить о том, что «яд отличается от лекарства только дозой».

Применение карбамазепина в качестве антиаритмического препарата может быть обоснованным и безопасным при отсутствии нарушений проводимости сердца и при тщательном подборе дозы.

В заключение можно сказать, что накопление клинического опыта применения карбамазепина позволит тщательнее изучить антиаритмические свойства препарата и расширит спектр применения карбамазепина у детей.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Гордеев — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.В. Березницкая — экспертная оценка данных.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Leonid S. Gordeev — search and analysis of literature data, manuscript writing.

Ekaterina K. Kulbachinskaya — search and analysis of literature data, manuscript writing.

Vera V. Bereznitskaya — data scientific assessment.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):421–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.021>
2. Maan JS, Duong T, Saadabadi A. Carbamazepine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
3. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol.* 2014;52(10):993–1004. doi: <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.973572>
4. Al KY, Sekhon S, Jain S. Carbamazepine Toxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Stremski ES, Brady WB, Prasad K, Hennes HA. Pediatric Carbamazepine Intoxication. *Ann Emerg Med.* 1995;25(5):624–630. doi: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70175-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70175-3)
6. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(6):452–456. doi: <https://doi.org/10.1097/00006565-200112000-00015>
7. Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, et al. Ion channels and epilepsy. *Curr Pharm Des.* 2005;11(15):1975–2003. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612054021006>
8. Starmer CF, Lastra AA, Nesterenko VV, Grant AO. Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments. *Circulation.* 1991;84(3):1364–1377. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.3.1364>
9. Hojer J, Malmund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(3):449–458. doi: <https://doi.org/10.3109/15563659309000412>
10. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Critical Care.* 2007;11(2):207. doi: <https://doi.org/10.1186/cc5700>
11. Honda Y, Li J, Hino A, et al. High-Throughput Drug Screening System Based on Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Atrial Myocytes ~ A Novel Platform to Detect Cardiac Toxicity for Atrial Arrhythmias. *Front Pharmacol.* 2021;12:680618. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.680618>
12. Venugopalan P, Al-Anquodi ZAM, Al-Maamari WSM. A child with supraventricular tachycardia and convulsions. *Ann Trop Paediatr.* 2003;23(1):79–82. doi: <https://doi.org/10.1179/000349803125002913>
13. Payares A, Carrasco HA, Durán D, et al. The anti-arrhythmia effect of carbamazepine in chagasic patients with advanced myocardial damage. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1993;63(3): 241–246.
14. Балькова Л.А. Лечение аритмий сердца у детей // *Практическая медицина.* — 2011. — № 5. — С. 30–37. [Balykova LA, Nazarova IS, Tishina AN. Treatment of cardiac arrhythmias in children. *Practical Medicine.* 2011;(5):30–37. (In Russ).]
15. Школьников М.А., Березницкая В.В. Диагностика и медикаментозное лечение желудочковых экстрасистол у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2008. — Т. 53. — № 2. — С. 60–67. [Shkolnikova MA, Bereznitskaya VV. Diagnosis and drug treatment for ventricular premature beats in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2008;53(2):60–67. (In Russ).]
16. Ковалёв И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2019. — Т. 16. — № 3. — С. 133–143. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024> [Kovalev IA, Khamnagadaev IA, Svintsova LI, et al. Supraventricular Tachycardia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2019;16(3):133–143. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024>]
17. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии.* Т. 5: Клиническая кардиология / под ред. Ю.М. Белозерова. — М.: Медпрактика-М; 2004. — С. 119. [Tsaregorodtsev AD, Tabolin VA. *Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj khirurgii.* Vol. 5: *Klinicheskaya kardiologiya.* Belozerov YuM, ed. Moscow: Medpraktika-M; 2004. p. 119. (In Russ).]
18. Opherck C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res.* 2002;52(2):117–127. doi: [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00215-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00215-2)
19. Matteoli S, Trappolini M, Curione M, et al. Effects of carbamazepine on heart conduction in young patients: a serial study using ambulatory ECG. *G Ital Cardiol.* 1994;24(4):391–397.
20. Sathyaprabha TN, Koot LAM, Hermans BHM, et al. Effects of Chronic Carbamazepine Treatment on the ECG in Patients with Focal Seizures. *Clin Drug Investig.* 2018;38(9):845–851. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0677-6>
21. Xu W, Chen YL, Zhao Y, et al. A Clinical Study of Toxication Caused by Carbamazepine Abuse in Adolescents. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3201203. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3201203>
22. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP, et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia.* 2009;50(8):1841–1849. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x>
23. Puletti M, Iani C, Curione M, et al. Carbamazepine and the Heart. *Ann Neurol.* 1991;29(5):575–576. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.410290526>
24. Beermann B, Edhag O, Vallin H. Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J.* 1975;37(6):668–671. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.37.6.668>
25. Celik IE, Akyel A, Colgecen M, et al. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: carbamazepine. *Am J Emerg Med.* 2015;33(10):1541.e3–1541.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.055>
26. Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD, Nashef L. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology.* 2001;57(9):1650–1654. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1650>
27. Koutsampasopoulos K, Zotos A, Papamichalis M, Papaioannou K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. *Hippokratia.* 2014;18(2):185–186.
28. Curione M, Iani C, Manfredi M, et al. Sino-atrial block provoked by carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(5):650–651. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.5.650-a>
29. Vivisenco CI, Ulmeanu CE. Rare Conduction Abnormality in a Four-year-old Child with Carbamazepine Acute Poisoning. *Maedica*

(*Bucur*). 2019;14(2):165–168. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.2.165>

30. Auerbach DS, Biton Y, Polonsky B, et al. Risk of Cardiac Events in Long QT Syndrome Patients When Taking Anti-Seizure Medications. *Transl Res*. 2018;191:81–92.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.002>

31. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32–e69. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>

32. Маслов О.Г., Брусин К.М. Нарушения сердечной деятельности у больных с острым отравлением карбамазепином // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 101. — № 2. — С. 72–74. [Maslov OG, Brusin KM. Eart disturbances in patients after acute carbamazepine poisoning. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;101(2):72–74. (In Russ).]

33. Panday DR, Panday KR, Basnet M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Carbamazepine. *Int J Neurorehabilitation Eng*. 2017;4:1. doi: <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000245>

Статья поступила: 15.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

The article was submitted 15.11.2022, accepted for publication 16.12.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Гордеев Леонид Сергеевич [Leonid S. Gordeev, MD]; адрес:** 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [address: 2 Lomonosovsky Ave., building 2, Moscow, 119296, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 066-53-65; **e-mail:** leo95.95@mail.ru

**Кульбачинская Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Kulbachinskaya, MD]; e-mail:** katerina.mgmu@mail.ru

**Березницкая Вера Васильевна, к.м.н. [Vera V. Bereznitskaya, MD, PhD]; e-mail:** vera@pedklin.ru