

Л.С. Гордеев¹, Е.К. Кульбачинская², В.В. Березницкая²¹ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия² НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Карbamазепин в терапии желудочковой экстрасистолии: клинический случай

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

Карbamазепин является препаратом, который достаточно давно применяется с целью терапии различных неврологических и психиатрических расстройств. Препарат способен оказывать действие на многие системы организма, в частности на сердечно-сосудистую. Действие карbamазепина на сердечно-сосудистую систему зависит от ряда факторов, в том числе от наличия или отсутствия сопутствующей патологии и концентрации препарата в плазме крови. Ранее в ряде экспериментальных и клинических работ было продемонстрировано антиаритмическое действие препарата. В данной работе мы представляем клинический пример пациента детского возраста с частой желудочковой экстрасистолией и аритмогенной дисфункцией миокарда, у которого терапия несколькими антиаритмическими препаратами была неэффективной, при этом назначение карbamазепина способствовало снижению представленности эктопической активности до минимальных значений.

Ключевые слова: карbamазепин, желудочковая экстрасистолия, терапевтический лекарственный мониторинг, аритмогенная дисфункция миокарда

Для цитирования: Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Карbamазепин в терапии желудочковой экстрасистолии: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(3):252–255. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2574>

ВВЕДЕНИЕ

Карbamазепин является лекарственным препаратом, который широко применяется для лечения судорожных приступов, невралгии тройничного нерва и аффективных расстройств. Применять карbamазепин с целью лечения эпилептических приступов и невралгии тройничного нерва начали в 1963 г., позже терапевтический спектр препарата был расширен и в него вошли прочие неврологические и психиатрические заболевания [1].

Карbamазепин является производным иминостильбена со структурой, которая напоминает структуру трициклических антидепрессантов. Так же, как и трициклические антидепрессанты, карbamазепин обладает хинидин-подобным влиянием на проводящую систему сердца [2].

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами терапии карbamазепином являются сонливость, головокружение, атаксия, диплопия и увеличение частоты судорожных приступов. К прочим побочным эффектам относятся тошнота, рвота, гипонатриемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, повышение уровня печеночных ферментов в крови, а также эозинофилия и аллергические реакции, такие как дерматит [3].

Изменения в проводящей системе сердца на фоне терапии карbamазепином были впервые описаны в 1975 г. С тех пор накопились данные о возникновении брадиаритмий или задержек атриовентрикулярного проведения — в основном у лиц пожилого возраста при терапевтических или слегка повышенных концентрациях препарата в сыворотке крови [4].

Leonid S. Gordeev¹, Ekaterina K. Kulbachinskaya², Vera V. Bereznitskaya²¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Carbamazepine in Ventricular Extrasystoles Management: Clinical Case

Carbamazepine is a drug that has been used for a long time to treat various neurological and psychiatric disorders. The drug has effect on many body systems and, in particular, on the cardiovascular. The cardiovascular effect of carbamazepine depends on several factors such as the presence/absence of any comorbidities and its plasma concentration. The drug's antiarrhythmic effect was demonstrated previously in a number of experimental and clinical studies. In this article, we would like to present the clinical case of pediatric patient with frequent ventricular extrasystoles and arrhythmogenic myocardial dysfunction. Several antiarrhythmic drugs were ineffective in this patient, while carbamazepine administration contributed to the decrease in ectopic activity up to minimal values.

Keywords: carbamazepine, ventricular extrasystole, therapeutic drug monitoring, arrhythmogenic myocardial dysfunction

For citation: Gordeev Leonid S., Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Carbamazepine in Ventricular Extrasystoles Management: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(3):252–255. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2574>

В некоторых работах указывается на возможность успешного лечения нарушений ритма сердца с использованием карбамазепина, так как он обладает свойствами антиаритмических препаратов I класса и блокирует натриевые каналы [5, 6]. Ранее было продемонстрировано, что влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы препарата и варьирует от подавления эктопической активности до развития атриовентрикулярной блокады I–III степени [7].

В данной работе мы представляем клинический случай пациента детского возраста с частой желудочковой экстрасистоліей (аллоритмией) и аритмогенной дисфункцией миокарда, у которого терапия широким спектром антиаритмических препаратов была неэффективной, а лечение карбамазепином позволило достичь снижения представленности эктопической активности на протяжении длительного промежутка времени.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Из анамнеза известно, что девочка от первой беременности, протекавшей без особенностей. Росла и развивалась по возрасту. С возраста 7 лет имели место жалобы на синкопальные состояния, протекающие с предвестниками и, как правило, провоцируемые длительным нахождением в душном помещении, венепункцией и длительным ортостазом.

Впервые нарушение ритма сердца в виде желудочковой экстрасистоліи выявлено по данным электрокардиографии (ЭКГ) во время диспансеризации в возрасте 12 лет. При обследовании в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева по данным холтеровского мониторирования зарегистрирована частая мономорфная желудочковая экстрасистоліа с представленностью 34% за сутки, смешанный циркадный тип аритмии. По данным ЭхоКГ отмечались начальные признаки аритмогенной дисфункции миокарда в виде тенденции к увеличению размеров полости левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолический диаметр левого желудочка — 50 мм; норма — до 49 мм), тенденции к снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ (ФВ по Teicholz составила 59%). Данные лабораторных методов исследования, в том числе тиреоидный профиль, были нормальными.

Предварительный диагноз

Желудочковая экстрасистоліа. Аритмогенная дисфункция миокарда.

Динамика и исходы

В связи с высокой представленностью и плотностью желудочковой экстрасистоліи, развитием дисфункции миокарда пациентка была направлена на интервенционное лечение. После введения в наркоз отмечено полное исчезновение желудочковой эктопической активности. При проведении фармакологических проб эктопическая активность не возобновилась. Учитывая отсутствие эктопической активности и невозможность картирования, воздействие радиочастотной энергией на эктопический очаг не проводилось. В связи с наличием синкопальных состояний имплантировано записывающее устройство REVEAL XT 9529 с целью длительного мониторирования ЭКГ. С антиаритмической целью назначена терапия пропафеноном в дозировке 10 мг/кг/сут. На фоне проводимой антиаритмической терапии представленность эктопической активности снизилась до 1%.

Через полгода после имплантации REVEAL у больной развилось типичное синкопальное состояние, спровоцированное ортостазом в течение 10 мин в душном помещении. При считывании информации с REVEAL в момент синкопе на ЭКГ документирована асистолия длительностью 6300 мс за счет остановки синусового узла. Принимая во внимание спровоцированный характер асистолии, наличие кардиоингибиторного варианта рефлекторного синкопе, имплантация электрокардиостимулятора не была показана.

При плановой госпитализации в клинику в возрасте 13 лет по данным обследования отмечалось истощение эффекта антиаритмической терапии пропафеноном, нарастание представленности желудочковой экстрасистоліи до 37% по данным холтеровского мониторирования. Отмечено прогрессирование аритмогенной дисфункции миокарда в виде дальнейшего снижения систолической функции ЛЖ (ФВ составила 48%). В отделении проводилось тестирование антиаритмической терапии. На фоне последовательного лечения препаратом IC класса этацизином, препаратом II класса атенололом, а также препаратом III класса амиодароном сохранялась высокая представленность желудочковой экстрасистоліи (от 43 до 55% за сутки).

Принимая во внимание отсутствие эффекта от широкого спектра антиаритмических препаратов, было принято решение о назначении карбамазепина в дозировке 10 мг/кг/сут с учетом наличия антиаритмических свойств препарата, описанных ранее. При контрольном холтеровском мониторировании через месяц от начала приема отмечался выраженный положительный эффект в виде снижения представленности эктопической активности до минимальных значений (зарегистрировано 15 желудочковых экстрасистол в сутки). Контрольное холтеровское мониторирование проводилось с периодичностью 1 раз в полгода, по результатам отмечалось сохранение высокой эффективности терапии.

В возрасте 16 лет пациентка поступила для планового обследования, и терапия карбамазепином была отменена с целью повторного выполнения электрофизиологического исследования и радиочастотной катетерной абляции под местной анестезией. После отмены терапии отмечалось возобновление эктопической активности с представленностью 56% за сутки по данным холтеровского мониторирования. Учитывая исчезновение эктопии при применении общей анестезии и возраст ребенка, было проведено инвазивное электрофизиологическое исследование под местной анестезией, выполнены операция — радиочастотная катетерная абляция эктопического очага (место воздействия — ЛЖ, передняя сосочковая мышца), а также деимплантация записывающего устройства REVEAL XT.

Прогноз

При динамическом обследовании эктопическая активность не регистрировалась по данным инструментальных методов исследования, в связи с чем ребенок снят с диспансерного наблюдения врача детского кардиолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что действие карбамазепина на сердечно-сосудистую систему зависит от его концентрации в плазме крови и косвенно — от дозы препарата [7].

Изучение антиаритмических свойств карбамазепина связано с его способностью блокировать натриевые

каналы кардиомиоцитов как предсердий, так и желудочков. Так, в исследовании было показано, что карбамазепин снижает время деполяризации и амплитуду потенциала действия кардиомиоцитов в связи с блокадой $NaV1.5$. При этом более выраженное влияние на потенциал действия наблюдается в кардиомиоцитах желудочков, нежели в кардиомиоцитах предсердий, что может быть связано с вкладом кальциевых каналов в развитие потенциала действия в клетках предсердий [8].

При этом отнести карбамазепин к конкретному подклассу антиаритмиков не представляется возможным, так как он сочетает в себе свойства различных препаратов I класса, что было подтверждено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [9]. Так, в работе G. Kennebäck и соавт. было изучено влияние терапии карбамазепином на ритм сердца у пациентов с неврологической патологией. ЭКГ, холтеровское исследование, а также инвазивные электрофизиологические тесты были выполнены у 10 пациентов, которым требовалась терапия карбамазепином. Авторами была обнаружена тенденция к угнетению функции синусового узла на фоне приема карбамазепина и в ряде случаев — задержка атриовентрикулярного проведения с удлинением интервала PQ до 160 мсек. При этом замедление интервала PQ происходило за счет задержки проведения по системе Гиса — Пуркинье (за счет интервала HV), а не за счет времени проведения по атриовентрикулярному узлу (интервала AH), что соответствует ранее выявленным свойствам антиаритмических препаратов классов IA и IC. При этом зарегистрированное при терапии карбамазепином отсутствие влияния на интервалы QRS, JT и QT является характерным для антиаритмических препаратов IB класса. Авторами был сделан вывод о том, что карбамазепин обладает сложным электрофармакологическим влиянием, объединяющим свойства нескольких подклассов антиаритмических препаратов. Уникальные особенности карбамазепина позволяют использовать его в качестве альтернативного препарата, когда другие антиаритмические средства оказываются неэффективными [10].

В данном клиническом примере продемонстрировано длительное антиаритмическое действие карбамазепина у пациентки с частой мономорфной желудочковой экстрасистолей. При этом в ходе предшествующего назначению карбамазепина подбора антиаритмической терапии наилучший эффект был достигнут на фоне приема препарата IC класса пропафенона. Однако быстрое истощение эффекта препятствовало длительному приему лекарственного средства. Невозможность проведения оперативного вмешательства из-за исчезновения эктопии при общей анестезии и наличие высоких рисков развития осложнений при проведении операции под местной анестезией в связи с возрастом ребенка способствовали принятию решения о назначении карбамазепина в качестве антиаритмического препарата. О сохранении длительного, на протяжении трех лет, антиаритмического эффекта карбамазепина свидетель-

ствовали минимальная представленность эктопической активности при осуществлении динамического контроля (проведении холтеровского мониторинга), а также возобновление высокой представленности желудочковой экстрасистолы после отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карбамазепин может быть препаратом выбора при лечении желудочковой экстрасистолы у детей в случае низкой эффективности широкого спектра антиаритмических препаратов и невозможности проведения оперативного лечения. Мониторинг развития побочных действий целесообразен для безопасного приема карбамазепина. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения безопасности и эффективности карбамазепина у больных с желудочковой экстрасистолей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента было получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию в медицинском журнале, включая электронную версию, результатов обследования, лечения.

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results in the medical journal, including its electronic version.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Гордеев — написание и оформление статьи.

Е.К. Кульбачинская — написание и редактирование статьи.

В.В. Березницкая — экспертная оценка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leonid S. Gordeev — article writing and processing.

Ekaterina K. Kulbachinskaya — article writing and editing.

Vera V. Bereznitskaya — data peer review.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Гордеев

<https://orcid.org/0000-0002-7866-8751>

Е.К. Кульбачинская

<https://orcid.org/0000-0003-4214-6078>

В.В. Березницкая

<https://orcid.org/0000-0002-2119-169X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Hardman GJ, Limbird LE, Goodman Gilman A, et al., eds. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
2. Makiyama T, Akao M, Tsuji K, et al. High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2100–2006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.043>
3. Lifshitz M, Gavrilov V, Sofer S. Signs and symptoms of carbamazepine overdose in young children. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(1):26. doi: <https://doi.org/10.1097/00006565-200002000-00008>
4. Beerman B, Edhag O, Valin 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>

5. Venugopalan P, Al-Anqoudi 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>

6. Opherk 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)

7. Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 6. — С. 484–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2491> [Gordeev LS, Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. 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>]

8. 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>

9. Kennebäck G, Bergfeldt L, Tomson T. Electrophysiological evaluation of the sodium-channel blocker carbamazepine in healthy human subjects. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9(5):709–714. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00878554>

10. Kennebäck G, Bergfeldt L, Vallin H, et al. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J*. 1991;121(5):1421–1429. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90148-b](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90148-b)

Статья поступила: 13.03.2023, принята к печати: 16.06.2023
The article was submitted 13.03.2023, accepted for publication 16.06.2023

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; **eLibrary SPIN:** 4251-4616

Кульбачинская Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Kulbachinskaya, MD]; **e-mail:** katerina.mgmu@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8353-0972

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