

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №2

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.051>ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Фармакологические предикторы нарушения сердечного ритма и проводимости при юношеской миоклонической эпилепсии

Шнайдер Н.А.^{1,2}, Петрова М.М.¹, Петров К.В.¹, Насырова Р.Ф.²

¹ **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)**

² **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)**

Для контактов: Шнайдер Наталья Алексеевна, e-mail: naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) является наиболее распространенной формой генетической генерализованной эпилепсии. Пациенты с ЮМЭ имеют риск жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости, а также синдрома внезапной смерти, обусловленных несколькими потенциальными механизмами: генетическими, клиническими, нейроанатомическими, фармакологическими, психологическими, коморбидными. В лекции рассмотрены важные элементы знаний о фармакологических предикторах цереб्रोкардиального синдрома и синдрома внезапной смерти при эпилепсии. Показан аритмогенный потенциал противоэпилептических препаратов, наиболее часто применяющихся при ЮМЭ: вальпроевой кислоты, левитирацетама, ламотриджина, топирамата и зонисамида. Ни один из них по риску удлинения интервала QT и сердечных аритмий нельзя отнести к классу А (препараты без риска удлинения интервала QT или TdP). Пациенты с ЮМЭ нуждаются как в динамическом видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге, так и в суточном электрокардиографическом мониторинге для снижения риска жизнеугрожающих сердечных аритмий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Цереб्रोкардиальный синдром, сердечный ритм, эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, внезапная сердечная смерть, синдром внезапной смерти при эпилепсии, противоэпилептические препараты, вальпроевая кислота, левитирацетам, ламотриджин, топирамат, зонисамид.

Статья поступила: 16.11.2020 г.; **в доработанном виде:** 04.03.2021; **принята к печати:** 12.04.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Петров К.В., Насырова Р.Ф. Фармакологические предикторы нарушения сердечного ритма и проводимости при юношеской миоклонической эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (2): 168–179. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.051>

Pharmacological predictors of heart rate and conductivity disorders in juvenile myoclonic epilepsy

Shnayder N.A.^{1,2}, Petrova M.M.¹, Petrov K.V.¹, Nasyrova R.F.²¹ Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)² Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)**Corresponding author:** Natalia A. Shnayder, e-mail: naschnaider@yandex.ru

SUMMARY

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is the most common form of genetic generalized epilepsy. Patients with JME are at risk of life-threatening heart rhythm and conduction disorders as well as sudden death syndrome due to several potential mechanisms: genetic, clinical, neuroanatomical, pharmacological, psychological, comorbid. This lecture reviews important elements of knowledge about the pharmacological predictors of cerebral-cardiac syndrome and sudden unexpected death in epilepsy. The arrhythmogenic potential of antiepileptic drugs most often used in JME (valproic acid, levetiracetam, lamotrigine, topiramate and zonisamide) is considered, none of which can be classified as class A (drug without risk of QT interval prolongation or TdP) regarding a risk of QT interval prolongation and cardiac arrhythmias. Patients with JME require dynamic video-electroencephalographic monitoring and 24-hour electrocardiographic monitoring to reduce a risk of life-threatening cardiac arrhythmias.

KEYWORDS

Cerebral-cardiac syndrome, heart rhythm, epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, sudden cardiac death, sudden unexpected death in epilepsy, antiepileptic drugs, valproic acid, levetiracetam, lamotrigine, topiramate, zonisamide.

Received: 16.11.2020; **in the revised form:** 04.03.2021; **accepted:** 12.04.2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N.A., Petrova M.M., Petrov K.V., Nasyrova R.F. Pharmacological predictors of heart rate and conductivity disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (2): 168–179 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.051>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – распространенное заболевание группы генетических генерализованных эпилепсий. Тем не менее многие аспекты ее этиологии и патогенеза еще остаются не до конца проясненными [1, 2], включая риск нарушений сердечного ритма и синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП) [3]. Среди жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма выделяют: синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию, синдром ранней реполяризации желудочков [4–6].

Как и большинство внезапных сердечных смертей в общей популяции, СВСЭП, как полагают, вызван кульминацией сердечных, неврологических и дыхательных факторов, приводящих к «идеальному шторму» и смерти. Однако у лиц в возрасте до 40 лет генетические заболевания сердца (каналопатии, кардиомиопатии и аортопатии) являются важным и пре-

дотвратимым фактором внезапной сердечной смерти [7]. Было установлено, что возникновение эпилептических приступов сопряжено с нарушением процессов кардиального возбуждения и проведения. Активно изучается генетическая природа СВСЭП: 18 генов и 4 разных дупликации, возможно, связаны с СВСЭП (*KCNH2*, *SCN5A*, *KCNQ1*, *SCN1A*, *LGI1*, *PIK3C2A*, *SMC4*, *COL6A3*, *TIE1*, *DSC2*, *LDB3*, *KCNE1*, *MYBPC3*, *MYH6*, *DSP*, *DSG2*, *DMD*, изоцентрическая хромосома 15 [idic(15)], дериватная хромосома 15 [der(15)], трицентрическая хромосома 15, трипликация хромосомы 15 [trp(15)]) [7]. Гены, которые наиболее значимы для развития нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилепсии и СВСЭП, кодируют белковые субъединицы катионных (натриевых и калиевых) каналов, которые экспрессируются как в сердце, так и в головном мозге.

ЮМЭ вызывает научный и клинический интерес с точки зрения изучения цереброкардиального синдрома и СВСЭП [8–10], обусловленных несколькими потенциальными механизмами:

– генетическими (носительство мутаций генов, ответственных за развитие ЮМЭ, которые могут быть ответственны и за развитие нарушений сердечного ритма и проводимости – например, мутации генов, кодирующих натриевые каналы, экспрессирующиеся как в головном мозге, так и в сердце) [7, 11];

– клиническими (характерные для ЮМЭ проявления, включая ранний дебют, молодой возраст пациентов, генерализованные судорожные приступы (ГСП), высокую чувствительность ГСП к стрессу, нарушениям сна и приему алкоголя, относятся к факторам риска СВСЭП) [1, 8];

– нейроанатомическими (микроструктурные и макроструктурные изменения в медиобазальных отделах височных долей у пациентов с ЮМЭ, которые позволяют верифицировать современные методики прижизненной нейровизуализации, ассоциированы с потенциально аритмогенными нарушениями надсегментарной вегетативной нервной системы) [12, 13];

– фармакологическими (некоторые противосудорожные препараты (ПЭП) обладают потенциальным аритмогенным эффектом, особенно при быстром наращивании дозы, длительном приеме, политерапии и резкой отмене приема);

– психологическими (характерные для ЮМЭ персонализированные расстройства, включая сниженную стрессоустойчивость и повышенную тревожность, являются потенциально аритмогенными внешнесредовыми факторами) [14];

– коморбидными (наличие сопутствующей патологии сердца, сопровождающейся нарушением сердечного ритма и проводимости, и/или прием потенциально аритмогенных лекарственных средств (ЛС), назначенных пациенту с ЮМЭ по поводу сопутствующей соматической патологии) [7].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ / PHARMACOLOGICAL PREDICTORS

Выбор ПЭП для лечения ЮМЭ зависит от нескольких факторов, включая сопутствующие заболевания пациента, предпочтения, предшествующие неблагоприятные события в анамнезе и пол. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США не одобрило никаких ПЭП только для лечения ЮМЭ. У большинства пациентов с ЮМЭ приступы хорошо контролируются с помощью монотерапии. Вальпроевая кислота (ВК) в течение многих лет считалась препаратом выбора для лечения ЮМЭ из-за высокой скорости ответа, но epileptологи все чаще используют другие варианты в качестве терапии первой линии. Исследования по применению ламотриджина (ЛТД), топирамата (ТПМ), леветирацетама (ЛЕВ), зонисамида (ЗНС) показали эффективность, аналогичную эффективности ВК, а в некоторых случаях лучшую переносимость [15–17].

В настоящее время доказано, что ПЭП, применяемые для лечения ЮМЭ (табл. 1), по-разному влияют

на проводящую систему сердца и могут иметь аритмогенный потенциал, приводить к удлинению интервала QT и потенциально фатальным желудочковым тахикардиям, в том числе по типу «пируэт» (фр. *torsades de pointes*, TdP) [18, 19]. Лекарственная блокада натриевых каналов может нарушать проведение импульсов в желудочках, обеспечивая субстрат для возвратных желудочковых аритмий и потенциально фибрилляции желудочков, а также может быть одной из причин остановки сердца из-за асистолии. Блокада калиевых каналов может привести к удлинению интервала QT, блокада кальциевых каналов – вызвать брадиаритмию, варьирующуюся от синусовой брадикардии до полной атриовентрикулярной блокады и от тяжелой системной гипотензии до сердечно-сосудистого коллапса [20, 21]. Политерапия с использованием ПЭП с механизмом блокады натриевых каналов ассоциирована с Бругада-подобным типом подъема сегмента ST [22]. В случаях приема ПЭП часто бывает трудно определить окончательную причину СВСЭП при вскрытии трупа, однако ПЭП-индуцированные аритмии в ряде случаев могут быть основной причиной смерти.

Вальпроевая кислота и ее соли / Valproic acid and its salts

Механизм действия ВК и ее солей широк и до конца не изучен, но с позиции изучаемой нами проблемы важно, что ВК не только стимулирует ГАМК-ергические механизмы за счет ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, что приводит к увеличению содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозге, но и блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, а также ингибирует специфический транспортер натрия/мио-инозитола [23].

O.S. Amin et al. (2013 г.) продемонстрировали, что частота сердечных сокращений (ЧСС) и общее количество эктопий предсердий снижались после введения ВК у пациентов с генерализованными тоникоклоническими приступами (ГТКП) [24]. Недавнее исследование K. Aslan et al. (2018 г.) показало более длинные интервалы QT у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, по сравнению со здоровыми людьми [25]. R. Asoğlu et al. (2020 г.), выполняя электрокардиографию (ЭКГ) с использованием 12-канального регистратора у пациентов с эпилепсией, имеющих ГТКП и получающих препараты ВК, изучили интервал RR (время между последовательными пиками R), интервал QT (определяет период реполяризации желудочков), дисперсию QT (QTd), скорректированный QT (интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений, QTc), максимальный и минимальный QTc (QTc_{max} и QTc_{min}), дисперсию QTc (QTcd), максимальную и минимальную деполяризацию предсердий (P_{max} и P_{min}) и P-дисперсию (Pd). Значения QTd, QTcd и Pd оказались значительно выше у пациентов по сравнению с контролем (p<0,01). Значения QTcd,

Таблица 1. Механизм действия и эффект противоэпилептических препаратов, применяемых для лечения юношеской миоклонической эпилепсии, на сердечный ритм и проводимость

Table 1. Mechanism of action and effects of anti-epileptic drugs used to treat juvenile myoclonic epilepsy on heart rhythm and conduction

ПЭП / AED	Механизм действия / Mechanism of action	Эффект на сердечный ритм и проводимость / Effect on heart rhythm and conduction	Источники / References
Вальпроевая кислота / Valproic acid	Ингибирование фермента ГАМК-трансферазы, что приводит к увеличению содержания ГАМК. Блокада потенциал-зависимых натриевых каналов. Блокада кальциевых каналов Т-типа. Ингибирование специфического транспортера натрия/мио-инозитола Inhibited GABA transferase results in increased GABA level. Blockade of voltage-gated sodium channels. Blockade of T-type calcium channels. Inhibited sodium/myo-inositol transporter (SMIT)	Замедление ЧСС (брадикардия). Удлинение интервала QT. Предрасположенность к желудочковым аритмиям Slowed heart beat rate (bradycardia). Elongated QT-interval. Predisposition to ventricular arrhythmias	[23–26]
Левитирацетам / Levetiracetam	Связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A. Низкоаффинный агонист рецепторов ГАМК. Ингибирование кальциевых каналов. Снижение уровня аминокислоты таурина. Ингибирование медленного калиевого тока Binding to synaptic vesicle glycoprotein SV2A. Low-affinity GABA receptor agonist. Inhibited calcium channels. Lowered level of taurine amino acid. Inhibited slow potassium current	Замедление ЧСС (брадикардия). Удлинение интервала QT. Предрасположенность к желудочковым аритмиям Slowed heart beat rate (bradycardia). Elongated QT-interval. Predisposition to ventricular arrhythmias	[27–33, 35–37]
Ламотриджин / Lamotrigine	Блокада потенциал-зависимых натриевых каналов. Ингибирование вератрина (активатора натриевых каналов). Ингибирование кальциевых каналов N- и P-типа. Прямое ингибирование каналов hERG, регулирующих ток ионов калия. Модулирование высвобождения пресинаптического передатчика возбуждающих нейротрансмиттеров (аспартата и глутамата) Blockade of voltage-gated sodium channels. Inhibited veratrine (calcium channel activator). Inhibited N- and P-type calcium channels. Directly inhibited hERG channels regulating potassium ion current. Modulated release of presynaptic excitatory neurotransmitters (aspartate and glutamate)	Удлинение QRS. Удлинение интервала QT. Полная блокада сердца. Тахикардии с широкими комплексами. Элевация сегмента ST по типу Бругада 1-го типа Elongated QRS. Elongated QT interval. Complete heart block. Wide-complex tachycardia. Brugada type 1 ST-segment elevation	[22, 39–44, 46, 64]
Топирамат / Topiramate	Блокада глутамата каината / альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты. Повышение аффинитета ГАМК к ГАМК-A-рецепторам. Блокада глутаматных (AMPA) рецепторов. Блокада потенциал-зависимых натриевых каналов. Ингибирование изоферментов карбоангидразы II и IV типов. Прямое ингибирование каналов hERG, регулирующих ток ионов калия Blockade of glutamate kainate / alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid. Increased GABA affinity to GABA-A receptor. Blockade of glutamate (AMPA) receptors. Blockade of voltage-gated sodium channels. Inhibited carbonic anhydrase types II and IV. Directly inhibited hERG channels regulating potassium ion current	Желудочковая тахикардия (чаще). Синусовая брадикардия (реже). Удлинение интервала QT Ventricular tachycardia (more often). Sinus bradycardia (less common). Elongated QT interval	[21, 41, 53, 54]
Зонисамид / Zonisamide	Блокада потенциал-зависимых натриевых каналов. Блокада кальциевых каналов Т-типа. Ингибирование изоферментов карбоангидразы II и IV типов Blockade of voltage-gated sodium channels. Blockade of T-type calcium channels. Inhibited carbonic anhydrase types II and IV	Удлинение интервала QT. Элевация сегмента ST по типу Бругада (при политерапии). Нарушение внутрисердечной проводимости в виде зубца J (при политерапии) Elongated QT interval. Brugada type ST-segment elevation (in case of polytherapy). Disturbed intraventricular conduction bound to J wave (in case of polytherapy)	[22, 58–61, 64]

Примечание. ПЭП – противоэпилептический препарат; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЧСС – частота сердечных сокращений; hERG – англ. human ether-a-go-go-related gene.

Note. AED – anti-epileptic drug; GABA – gamma-aminobutyric acid; hERG – human ether-a-go-go-related gene.

P_d и P_{max} были статистически выше у больных мужского пола по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы. Отмечены значительно более высокие значения QTcd у женщин, принимавших КМЗ, по сравнению с женщинами, получавшими ВК, и здоровой контрольной группой ($p=0,01$). Мужчины, принимавшие ВК, имели значительно более высокие значения QTcd по сравнению с мужчинами в группе КМЗ и группе контроля. Это исследование продемонстрировало, что значения QTd, QTcd и P_d значительно выше у пациентов с эпилепсией, чем у здоровых людей. Кроме того, мужчины, принимавшие ВК, были более предрасположены к желудочковой аритмии по сравнению с контрольной группой [26].

Леветирацетам / Levetiracetam

Уникальный механизм действия ЛЕВ заключается в доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащимся в сером веществе головного и спинного мозга, что приводит к противодействию гиперсинхронизации нейронной активности. Также показано, что ЛЕВ влияет на внутринейронную концентрацию ионов кальция, частично тормозя их ток через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейронных депо [27]. Кроме того, ЛЕВ частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и бета-карболинами [28, 29]. Один из предполагаемых механизмов основан на снижении уровня аминокислоты таурина [30, 31]. Также известно, что ЛЕВ ингибирует медленный калиевый ток [32, 33].

R. Hulhoven et al. (2008 г.) провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование влияния однократной дозы ЛЕВ (1000 и 5000 мг) на сердечную реполяризацию и пролонгацию интервалов QT/QTc у здоровых некурящих волонтеров (37 человек европейского происхождения, 9 – африканского, 3 – латиноамериканского, 3 – азиатского) и не нашли клинически значимого увеличения интервалов QT по сравнению с группой плацебо [34].

Y. Altun et al. (2020 г.), изучили эффект ВК, ЛЕВ и КМЗ в монотерапии на дисперсию зубца Р до и после лечения ПЭП и риск реполяризации желудочков, определяя интервалы $T_{peak}-T_{end}$ (T_{p-e}) и отношения T_{p-e}/QT с помощью 12-канального ЭКГ-регистратора. Интервал T_{p-e} , отношения T_{p-e}/QT и T_{p-e}/QTc были выше в группе пациентов, принимающих все исследуемые ПЭП, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), в то время как значение QT_{max} было статистически значимо ниже в группе больных эпилепсией. Через 3 мес терапии среди пациентов, получавших ПЭП, было обнаружено значительное увеличение значений QT_{max} , QTc_{max} , $QTcd$, T_{p-e} , T_{p-e}/QT и T_{p-e}/QTc ($p<0,05$), при этом в группах ЛЕВ и КМЗ аритмические эффекты ПЭП были менее выражены по сравнению с группой ВК ($p<0,05$) [35]. A. Siniscalchi et al. (2014 г.), исследовав ЭКГ в динамике, показали, что ЛЕВ приводит к удлинению интервала QT ($421,5\pm 50,1$

против $396,8\pm 49,3$ мс, $p<0,01$) у больных старше 18 лет с постинсультной эпилепсией в интериктальном периоде [36].

K.B. Page et al. (2015 г.) описали клинический случай кардиоваскулярной токсичности ЛЕВ у 43-летней женщины при приеме внутрь в высоких дозах с развитием брадикардии и артериальной гипотензии, которая была потенциально чувствительна к атропину и внутривенным жидкостям [37]. По мнению авторов, механизмом этого эффекта может быть действие ЛЕВ на мускариновые рецепторы [38]. Фармакокинетика ЛЕВ при передозировке оказалась аналогичной терапевтической дозировке препарата [37].

Ламотриджин / Lamotrigine

Основной механизм действия ЛТД заключается в блокаде потенциал-зависимых натриевых каналов нейронов, ингибировании вератрина (активатора натриевых каналов), модулировании высвобождения пресинаптического передатчика возбуждающих нейротрансмиттеров (аспартата и глутамата) [39]. В последние годы убедительно показано, что ЛТД ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы не только нейронов, но кардиомиоцитов, которые обычно инактивируются при синдроме Бругада, и может быть ответственным за экспрессию паттерна Бругада 1-го типа [40]. Кроме того, ЛТД может напрямую ингибировать каналы hERG (англ. human ether-a-go-go-related gene), регулирующие ток ионов калия в кардиомиоцитах [41]. ЛТД при терапии в высоких дозах или при длительном применении у пациентов с замедлением его метаболизма может приводить к удлинению QRS, полной блокаде сердца и тахикардии с широкими комплексами [42–44].

По данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) N. Ishizue et al. (2016 г.) показали, что политерапия с использованием ПЭП, блокирующих натриевые каналы (например, ЛТД), может приводить к элевации сегмента ST по типу Бругада даже при использовании ЛТД в среднетерапевтических дозировках [22].

K.M. Leong et al. (2017 г.) продемонстрировали, что, несмотря на отсутствие прямых противопоказаний к применению ЛТД при синдроме Бругада, этот ПЭП имеет высокий аритмогенный потенциал и следует обязательно учитывать его использование во время проведения кардиологами блокады натриевых каналов (БНК) антиаритмическими средствами класса Ia или Ic (например, аджмалином или прокаинамидом соответственно) при выявлении и диагностике синдрома Бругада в рамках семейного скрининга или у пациентов с наводящей на размышления ЭКГ [45]. Хотя считается, что ЛТД преимущественно оказывает влияние на нейронные натриевые каналы, препарат вызывает фенокопию Бругада 1-го типа на ЭКГ после тестирования БНК во время исследования синдрома Бругада [40, 46]. Решение обычно принимается в каждом конкретном случае с учетом необходимо-

сти контроля других сопутствующих заболеваний и имеющихся данных о проаритмическом потенциале рассматриваемого препарата. ЛТД оказывает наиболее вероятный эффект, поскольку при его отсутствии при повторном тестировании не наблюдалось никаких проаритмических изменений, другие ситуационные факторы были аналогичными, несмотря на более длительный период инфузии или большую введенную дозу [45].

Комбинация ЛТД и аджмалина является важным лекарственным взаимодействием, о котором следует помнить, учитывая частое использование ЛТД при лечении ЮМЭ и сообщаемое сосуществование эпилепсии и синдрома Бругада как части синдрома кардиоцеребральной каналопатии [47].

Недавно было показано, что ЛТД вызывает прямое ингибирование каналов hERG, регулирующих ток ионов калия, в сердце [41], что является наиболее частой причиной лекарственного удлинения интервала QT и может повышать риск сердечной аритмии и СВСЭП.

Следует отметить, что в практике D. Aurlen et al. (2007 г.) [48] в период с 1 августа 1995 г. по 1 августа 2005 г. зарегистрировано 4 последовательных случая СВСЭП у амбулаторных пациентов, которые все получали ЛТД в монотерапии. Авторы считают, что эти события не могут быть результатом одного лишь совпадения, что согласуется с мнением других исследователей [49].

Топирамат / Topiramate

Механизм действия ТПМ заключается в блокировании потенциал-зависимых натриевых каналов, подавлении возникновения повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона, повышении частоты активации гамма-аминомасляной кислотой ГАМК-А-рецепторов, увеличении ГАМК-индуцированного тока ионов хлора внутрь нейрона, потенцировании тормозной ГАМК-ергической передачи. Кроме того, ТПМ тормозит активацию каинатом подтипа каинат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) глутаматных рецепторов и угнетает возбуждающую глутаматергическую нейротрансмиссию, уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы [21]. Также ТПМ может напрямую ингибировать каналы hERG, регулирующие медленный ток ионов калия в кардиомиоцитах [41, 50].

В целом неблагоприятные события, связанные с нарушением сердечного ритма (учащенное сердцебиение и тахикардия), о которых сообщали пациенты, получающие ТПМ, возникали чаще по сравнению с группой плацебо [51]. Кроме того, в плацебо-контролируемых исследованиях прием ТПМ был связан с изменениями в нескольких лабораторных клинических показателях, включая снижение уровня калия в сыворотке крови (0,4% в группе ТПМ против 0,1% в группе плацебо) [52]. Описаны случаи угрожающей

жизни устойчивой желудочковой тахикардии на фоне ТПМ-индуцированной рефрактерной гипокалиемии [53]. Авторы рекомендуют избегать приема ТПМ пациентам с эпилепсией, у которых также есть известные факторы риска злокачественных аритмий.

Считается, что ТПМ-индуцированная брадикардия – редкое осложнение неизвестной этиологии и механизма. А. Yousaf (2016 г.) [54] описал случай ятрогенной синусовой брадикардии со снижением ЧСС до 46 в минуту у 26-летней женщины, получавшей ТПМ путем медленной (в течение 2 нед) титрации суточной дозы до 50 мг/сут. Первые симптомы развились на 2-й неделе после повышения суточной дозы с 25 до 50 мг/сут. В семейном анамнезе у пациентки не было сердечных заболеваний или внезапной сердечной смерти. Она не курила и иногда употребляла алкоголь. Значения сегмента ST, интервала PR и интервалов QT были нормальными. После отмены ТПМ состояние пациентки улучшилось, нормализовалась ЭКГ. Симптоматическая брадикардия, вызванная ТПМ, была оценена как «вероятная» на основании шкалы побочных реакций С. Naranjo et al. [55]. Механизм ТПМ-индуцированной брадикардии может быть вторичным по отношению к нескольким клеточным мишеням, которые, как предполагается, имеют отношение к терапевтической активности ТПМ [56]. К ним относятся потенциал-зависимые натриевые каналы и кальциевые каналы, активируемые высоким напряжением, и, хотя потенциал-зависимые каналы Na⁺, Ca²⁺ и K⁺, экспрессируемые в сердце, часто различны, они гомологичны каналам, экспрессируемыми в головном мозге [57].

Калиевые каналы hERG необходимы для нормальной электрической активности сердца. Унаследованные мутации в гене hERG вызывают синдром удлиненного интервала QT – заболевание, которое предрасполагает к опасным для жизни аритмиям. Аритмия также может быть вызвана блокадой каналов hERG удивительно разнообразной группой ЛС [50]. Показано, что ТПМ наряду с ЛТД может вызывать прямое ингибирование каналов hERG в сердце [41]. Эта нежелательная реакция может быть причиной неэффективности препарата в доклинических исследованиях безопасности и причиной ТПМ-индуцированного удлинения интервала QT, что повышает риск сердечной аритмии и СВСЭП.

Зонисамид / Zonisamide

Механизм действия ЗНС заключается в блокаде потенциал-зависимых натриевых каналов, блокаде кальциевых каналов Т-типа, а также в ингибировании изоферментов карбоангидразы II и IV типов [58].

Как и в случае применения вышеописанных ПЭП, блокирующих потенциал-зависимые натриевые каналы, длительное применение ЗНС и/или прием препарата в высоких дозах может приводить к удлинению интервала QT и повышать риск жизнеугрожающих аритмий [59–61]. Одновременный прием ЗНС

с другими ПЭП, имеющими в механизме своего действия блокаду натриевых каналов, даже в среднетерапевтических дозах способен вызвать элевацию сегмента ST по типу Бругада или внутрижелудочковую проводимость в виде зубца J [22]. Особое внимание рекомендуется уделять риску удлинения QT при назначении ЗНС пациентам, страдающим эпилепсией, с отягощенным семейным анамнезом по идиопатическому синдрому удлиненного QT [62], поскольку назначение ЗНС в этом случае значительно повышает риск внезапной смерти [63]. В настоящее время ЗНС и ЛТД включены в список из 195 ЛС, потенциально влияющих на интервал QT, международной электронной базы DrugBank [64].

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В 2005 г. Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для использования человеком (англ. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) опубликовала рекомендации по оценке удлинения интервала QT и проаритмического потенциала неантиаритмических препаратов (ICH-E14) [65]. За некоторым исключением, все ПЭП должны пройти «тщательное исследование QT» (англ. thorough QT study, TQT), определенное ICH-E14.

Однако большинство используемых в настоящее время ПЭП поступило на рынок до того, как исследования TQT стали обязательными. Кроме того, даже хорошо проведенное исследование TQT не может исключить проаритмию, если ПЭП используется в больших количествах в клинической ситуации, когда пациент часто принимает несколько препаратов, имеет сопутствующую токсическую зависимость или даже существующие сердечные заболевания. При этом известно, что некоторые ПЭП вызывают удлинение интервала QT. Исходя из этого неврологи, психиатры и врачи общей практики должны быть в состоянии оценить и справиться с потенциальным риском удлинения интервала QT и других нарушений сердечного ритма и проводимости, вызванного ПЭП [66].

S. Fanoe et al. (2014 г.) предложили классифицировать ЛС, применяющиеся в психоневрологии, на три категории в соответствии с сообщаемыми эффектами терапевтического уровня на интервал QT, индукцию аритмии и нарушения сердечной проводимости [66]. Основное, и самое важное, различие проводилось между ЛС, не связанными с риском аритмии (ЛС класса А), и ЛС с таким риском (ЛС класса В). Последняя группа была далее подразделена на ЛС класса В* (табл. 2). ЛС без удлинения интервала QT и риска TdP соответствуют классу А. Категория «возможный риск TdP» соответствует классу В. Категории «препараты, которых следует избегать при врожденном удлинении интервала QT», «препараты с условным риском TdP» и «препараты с известным риском TdP» объединены в класс В* [66]. Удлинение интервала QT является важным фактором риска развития TdP, что, в свою очередь, может привести к фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти [20]. Связь между ПЭП-индуцированным удлинением интервала QT и частотой TdP не является прямой [67, 68]. Существует множество факторов, влияющих на риск ПЭП-индуцированного развития TdP, и множество состояний, которые могут его повысить или снизить [67, 69, 70].

Проведенный нами анализ ПЭП, применяемых при ЮМЭ, свидетельствует о том, что ни один из них нельзя отнести к категории А. Кроме того, эпилепсия, особенно ГТКП, может оказать сильное влияние на вегетативную нервную систему за счет вовлечения центральных механизмов вегетативного контроля. Периодические изменения могут привести к краткосрочным изменениям сердечной функции у пациентов с ГТКП. Иктакальная асистолия и феномен синхронных шагов (изменений на ЭКГ и электроэнцефалограмме (ЭЭГ)) во время ГТКП играют важную роль в патофизиологии СВСЭП. у пациентов с длительным анамнезом ЮМЭ и сохранением ГТКП теперь есть убедительные аргументы в пользу хронической дисфункции вегетативной нервной системы [71, 72], которая может модифицироваться под влиянием длительной терапии ПЭП [73], особенно у лиц старшей возрастной категории, где назначение как классических ПЭП, так и ПЭП новых генераций, требует исследования не

Таблица 2. Классификация психотропных лекарственных средств по риску удлинения интервала QT и развития аритмии [66]

Table 2. Classification of psychotropic drugs by the risk of QT interval prolongation and arrhythmia [67]

Категория / Category	Характеристика / Characteristics
Класс А / Class A	Препарат без риска удлинения интервала QT или TdP No risk of QT interval prolongation or TdP
Класс В / Class B	Препарат, способный вызывать удлинение интервала QT Potential to result in QT interval prolongation or TdP
Класс В* / Class B*	Препарат с выраженным удлинением интервала QT, зарегистрированными случаями TdP или другой серьезной аритмией Prominent QT interval prolongation, recorded TdP cases or other serious arrhythmia

Примечание. TdP – фр. *torsades de pointes* (тахикардия по типу «пируэт», полиморфная желудочковая тахикардия у пациентов с длительным интервалом QT).

Note. TdP – *torsades de pointes* (polymorphic ventricular tachycardia in patients with a long QT interval).

только ЭЭГ, но и ЭКГ в динамике в связи с ПЭП-индуцированным повышением риска кардиоваскулярной и цереброваскулярной смерти [74]. Исследования, посвященные роли ТЛМ в эпилептологии, показывают, что результаты определения уровня ПЭП в сыворотке крови могут не просто служить маркером субоптимального лечения ЮМЭ в целом, но также указывать на то, что использование ТЛМ для мониторинга фармакотерапии способно снизить риск СВСЭП.

Однако механизмы СВСЭП и их частичное совпадение с внезапной сердечной смертью изучены недостаточно. Для стратификации пациентов группы риска необходимо систематически анализировать литературу как о генетическом, так и о негенетическом (в частности, фармакологическом) вкладе в развитие нарушений сердечного ритма и проводимости и риск СВСЭП у пациентов с ЮМЭ. Представленный в лекции анализ исследований последних десятилетий свидетельствует о пробеле в знаниях о фармакологических предикторах нарушений сердечного ритма и проводимости и СВСЭП при ЮМЭ – отчасти из-за ограниченных клинических данных, таких как ЭКГ и формальные оценки кардиальной и неврологической патологии, для дальнейшего выяснения и определения причинных факторов в случаях СВСЭП.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карлов В.А., Золовкина В.С. Проблемы юношеской миоклонической эпилепсии. Взгляд через призму времени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (9-2): 24–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179224-33>.
2. Волков И.В., Волкова О.К. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Обновление представлений. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1S): 41–9. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S41-S49>.
3. Белоусова Е.Д., Школьников М.А. Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрорадиальных генов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 63–70. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070>.
4. You C.F., Chong C.F., Wang T.L., et al. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: a Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (2): 179–81. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0105>.
5. Hunt J., Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J*. 2005; 22 (8): 600–1. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.007997>.
6. Tan H.L., Hou C.J., Lauer M.R., Sung R.J. Electrophysiologic mechanism of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (9): 701–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00009>.
7. Chahal C.A., Salloum M.N., Alahdab F., et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (1): e012264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012264>.
8. Donner E.J. Sudden unexpected death in epilepsy: who are the children at risk? *Paediatr Child Health*. 2014; 19 (7): 389. <https://doi.org/10.1093/pch/19.7.389>.
9. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
10. Шилкина О.С., Шнайдер Н.А. Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1): 26–31. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31>.
11. Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Петров К.В. и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (2): 20–36. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>.
12. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain*. 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
13. Wandschneider B., Koepp M., Scott C., et al. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*. 2015; 138 (10): 2907–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awv233>.
14. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnyder N.A. Individual neuropsychological characteristics in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2018; 11 (2): 42–54. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0204>.
15. Sullivan J.E., Dlugos D.J. Idiopathic generalized epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2004; 6 (3): 231–42. <https://doi.org/10.1007/s11940-004-0015-6>.
16. Verrotti A., Cerminara C., Coppola G., et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (1): 29–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.02009.x>.
17. Morris G.L., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (4): 509–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.002>.
18. Shah R.R. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Safety*. 2004; 27 (3): 145–72. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00001>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Некоторые ПЭП, применяемые для лечения ЮМЭ, связаны с повышенным риском жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости и СВСЭП, хотя прямую причинную связь между приемом ПЭП и внезапной сердечной смертью трудно доказать. Однако об этой ассоциации неоднократно сообщалось в различных источниках, поэтому риск необходимо учитывать в повседневной клинической практике. Несмотря на проведенные исследования и прогресс современных методов диагностики в неврологии, психиатрии, кардиологии, клинической фармакологии, вопрос о роли ПЭП-индуцированных нарушений сердечного ритма и проводимости остается проблемой для клиницистов.

Блокаторы ионных каналов могут влиять не только на нервную систему, но и на ионные каналы в других органах. Таким образом, мы должны обращать внимание на нежелательные реакции ПЭП и их неожиданное воздействие на сердце. Регулярное проведение ЭКГ пациентам, страдающим эпилепсией, может иметь важное значение при выборе ПЭП и профилактике СВСЭП. Мы надеемся, что эта и другие лекции помогут повысить безопасность противоэпилептической терапии.

19. Shah R.R. Cardiac effects of antiepileptic drugs. In: Panayiotopoulos C.P. (Ed.) Atlas of epilepsies. London: Springer; 2010: 1479–86. https://doi.org/10.1007/978-1-84882-128-6_221.
20. Mladěnka P., Applová L., Patočka J., et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018; 38 (4): 1332–403. <https://doi.org/10.1002/med.21476>.
21. Jordan J., Astrup A., Engeli S., et al. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens.* 2014; 32 (6): 1178–88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000145>.
22. Ishizue N., Niwano S., Saito M., et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure.* 2016; 40: 81–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.004>.
23. Bourin M. Mechanism of action of valproic acid and its derivatives. *SOJ Pharm Sci.* 2020; 7 (1): 1–4. <https://doi.org/10.15226/2374-6866/7/1/001994>.
24. Amin O.S., Mahmood A. Valproic acid: does it have an antiarrhythmic action? *Cukurova Med J.* 2013; 38: 592–600.
25. Aslan K., Deniz A., Demir T., et al. Is cardiac repolarization time different between epilepsy patients on antiepileptic drugs and healthy subjects? *Epilepsi.* 2018; 24 (1): 15–20. <https://doi.org/10.14744/epilepsi.2017.29863>.
26. Asoğlu R., Özdemir M., Aladağ N., Asoğlu E. Evaluation of cardiac repolarization indices in epilepsy patients treated with carbamazepine and valproic acid. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/medicina56010020>.
27. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., et al. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺]_i increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313 (2): 720–30. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079327>.
28. Niespodziany I., Klitgaard H., Margineanu D.G. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 2001; 306: 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01884-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01884-5).
29. Pisani A., Bonsi P., Martella G., et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia.* 2004; 45 (7): 719–28. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.02204.x>.
30. Deshpande L.S., Delorenzo R.J. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol.* 2014; 5: 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00011>.
31. Tong X., Patsalos P.N. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol.* 2001; 133 (6): 867–74. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704141>.
32. Madeja M., Margineanu D.G., Gorji A., et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology.* 2003; 45 (5): 661–71. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00248-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00248-X).
33. Surges R., Volynski K.E., Walker M.C. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; 1 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1177/1756285608094212>.
34. Hulhoven R., Rosillon D., Bridson W.E., et al. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. *Clin Ther.* 2008; 30 (2): 260–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.002>.
35. Altun Y., Yasar E. Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio. *Idoggyogy Sz.* 2020; 73 (3–4): 121–7. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0121>.
36. Siniscalchi A., Scaglione F., Sanzaro E., et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. *Clin Drug Investig.* 2014; 34 (12): 879–86. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0243-9>.
37. Page C.B., Mostafa A., Saiao A., et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2016; 54 (2): 152–4. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1115054>.
38. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev.* 1999; 51 (4): 651–90.
39. Yasam V.R., Jakki S.L., Senthil V., et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9 (12): 1533–46. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1254041>.
40. Rodrigues R., Amador P., Rassi L., et al. Brugada pattern in a patient medicated with lamotrigine. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32 (10): 807–10. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.009>.
41. Danielsson B.R., Lansdell K., Patmore L., Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res.* 2005; 63 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.10.002>.
42. French L.K., McKeown N.J., Hendrickson R.G. Complete heart block and death following lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49 (4): 330–3. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.572555>.
43. Nogar J.N., Minns A.B., Savaser D.J., Ly B.T. Severe sodium channel blockade and cardiovascular collapse due to a massive lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49 (9): 854–7. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.617307>.
44. Mestre M., Djellas Y., Carriot T., Caverio I. Frequency-independent blockade of cardiac Na⁺ channels by riluzole: comparison with established anticonvulsants and class I anti-arrhythmics. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000; 14: 107–17. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00398.x>.
45. Leong K.M., Seligman H., Varnava A.M. Proarrhythmogenic effects of lamotrigine during ajmaline testing for Brugada syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2017; 3 (3): 167–71. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2016.11.006>.
46. Strimel W.J., Woodruff A., Cheung P., et al. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by lamotrigine toxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33 (5): 265–7. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181e8ac66>.
47. Parisi P., Oliva A., Vidal M.C., et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res.* 2013; 105 (3): 415–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.024>.
48. Aurlien D., Taubøll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115 (3): 199–203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00730.x>.
49. VanLandingham K.E., Dixon R.M. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116 (5): 345. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00903.x>.
50. Sanguinetti M.C., Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006; 440 (7083): 463–9. <https://doi.org/10.1038/nature04710>.
51. VI-0521 (QNEXA®) Advisory Committee Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 022580. URL: <https://www.nutricity.it/wp-content/uploads/2013/02/Fentermina-Topiramato.pdf> (дата обращения 28.04.2021).
52. Jovanović M., Sokić D., Grabnar I., et al. Effect of long-term topiramate therapy on serum bicarbonate and potassium levels in adult epileptic patients. *Ann Pharmacother.* 2014; 48 (8): 992–7. <https://doi.org/10.1177/1060028014534397>.
53. Nadkarni G.N., Annapureddy N., Meisels I.S. Topiramate-induced refractory hypokalemia. *Am J Ther.* 2014; 21 (5): e157–8. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182691cf5>.
54. Yousaf A. A rare cause of iatrogenic sinus bradycardia. *J Case Rep.* 2016; 6: 90–3. <https://doi.org/10.17659/01.2016.0022>.
55. Naranjo C., Shear N., Lancôt K. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32 (10): 897–904. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x>.
56. Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 663–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52899-5.00021-6>.
57. Meldrum B., Rogawski M. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics.* 2007; 4 (1): 18–61. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.010>.
58. Kothare S.V., Valencia I., Khurana D.S., et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004; 6 (4): 267–70.
59. Hofer K.E., Trachsel C., Rauber-Lüthy C., et al. Moderate toxic effects following acute zonisamide overdose. *Epilepsy Behav.* 2011; 21 (1): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.023>.
60. Galtrey C.M., Levee V., Arevalo J., Wren D. Long QT syndrome masquerading as epilepsy. *Pract Neurol.* 2019; 19 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001959>.

61. Auerbach D.S., Biton Y., Polonsky B., et al. Risk of cardiac events in long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. *Transl Res.* 2018; 191: 81–92e7. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.002>.
62. Johnson J.N., Hofman N., Haglund C.M., et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology.* 2009; 72: 224–31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>.
63. Omichi C., Momose Y., Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia.* 2010; 51 (2): 289–92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02267.x>.
64. Potential QTc-Prolonging Agents. URL: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002691> (дата обращения 28.04.2021).
65. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. *Fed Regist.* 2005; 70 (202): 61134–5.
66. Fanoe S., Kristensen D., Fink-Jensen A., et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014; 35 (20): 1306–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu100>.
67. Hoffmann P., Warner B. Are hERG channel inhibition and QT interval prolongation all there is in drug-induced torsadogenesis? A review of

- emerging trends. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2006; 53: 87–105. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.07.003>.
68. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004; 350 (10): 1013–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032426>.
69. Shah R.R. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med.* 2004; 36 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1080/17431380410032445>.
70. Nogawa H., Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2014; 741: 336–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.044>.
71. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure.* 2010; 19 (8): 455–60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.008>.
72. Van der Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87 (1): 69–74. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310559>.
73. Tomson T., Kennebäck G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1997; 38 (11): S48–51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06128.x>.
74. Sarycheva T., Lavikainen P., Taipale H., et al. Antiepileptic drug use and mortality among community-dwelling persons with Alzheimer disease. *Neurology.* 2020; 94 (20): e2099–108. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009435>.

REFERENCES:

1. Karlov V.A., Zolovkina V.S. Problems of juvenile myoclonic epilepsy. A view through the prism of time. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (9-2): 24–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179224-33>.
2. Volkov I.V., Volkova O.K. Juvenile myoclonic epilepsy. Update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020; 12 (1S): 41–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S41-S49>.
3. Belousova E.D., Shkolnikova M.A. Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2018; 10 (3): 63–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070>.
4. You C.F., Chong C.F., Wang T.L., et al. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: a Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord.* 2007; 9 (2): 179–81. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0105>.
5. Hunt J., Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J.* 2005; 22 (8): 600–1. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.007997>.
6. Tan H.L., Hou C.J., Lauer M.R., Sung R.J. Electrophysiologic mechanism of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med.* 1995; 122 (9): 701–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00009>.
7. Chahal C.A., Salloum M.N., Alahdab F., et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (1): e012264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012264>.
8. Donner E.J. Sudden unexpected death in epilepsy: who are the children at risk? *Paediatr Child Health.* 2014; 19 (7): 389. <https://doi.org/10.1093/pch/19.7.389>.
9. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
10. Shilkina O.S., Schnaider N.A. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (1): 26–31 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31>.
11. Shnayder N.A., Shilkina O.S., Petrov K.V., et al. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (2): 20–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>.
12. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain.* 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
13. Wandschneider B., Koepp M., Scott C., et al. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015; 138 (10): 2907–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awv233>.
14. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A. Individual neuropsychological characteristics in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Psychology in Russia: State of the Art.* 2018; 11 (2): 42–54. <https://doi.org/10.11621/pir.2018.0204>.
15. Sullivan J.E., Dlugos D.J. Idiopathic generalized epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2004; 6 (3): 231–42. <https://doi.org/10.1007/s11940-004-0015-6>.
16. Verrotti A., Cerminara C., Coppola G., et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50 (1): 29–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.02009.x>.
17. Morris G.L., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (4): 509–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.002>.
18. Shah R.R. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Safety.* 2004; 27 (3): 145–72. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00001>.
19. Shah R.R. Cardiac effects of antiepileptic drugs. In: Panayiotopoulos C.P. (Ed.) *Atlas of epilepsies.* London: Springer; 2010: 1479–86. https://doi.org/10.1007/978-1-84882-128-6_221.
20. Mladěnka P., Applová L., Patočka J., et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018; 38 (4): 1332–403. <https://doi.org/10.1002/med.21476>.
21. Jordan J., Astrup A., Engeli S., et al. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens.* 2014; 32 (6): 1178–88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000145>.
22. Ishizue N., Niwano S., Saito M., et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure.* 2016; 40: 81–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.004>.
23. Bourin M. Mechanism of action of valproic acid and its derivatives. *SOJ Pharm Sci.* 2020; 7 (1): 1–4. <https://doi.org/10.15226/2374-6866/7/1/001994>.

24. Amin O.S., Mahmood A. Valproic acid: does it have an antiarrhythmic action? *Cukurova Med J.* 2013; 38: 592–600.
25. Aslan K., Deniz A., Demir T., et al. Is cardiac repolarization time different between epilepsy patients on antiepileptic drugs and healthy subjects? *Epilepsi.* 2018; 24 (1): 15–20. <https://doi.org/10.14744/epilepsi.2017.29863>.
26. Asoğlu R., Özdemir M., Aladağ N., Asoğlu E. Evaluation of cardiac repolarization indices in epilepsy patients treated with carbamazepine and valproic acid. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/medicina56010020>.
27. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., et al. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent $[Ca^{2+}]_i$ increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313 (2): 720–30. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079327>.
28. Niespodziany I., Klitgaard H., Margineanu D.G. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca^{2+} current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 2001; 306: 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01884-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01884-5).
29. Pisani A., Bonsi P., Martella G., et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia.* 2004; 45 (7): 719–28. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.02204.x>.
30. Deshpande L.S., Delorenzo R.J. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol.* 2014; 5: 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00011>.
31. Tong X., Patsalos P.N. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol.* 2001; 133 (6): 867–74. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704141>.
32. Madeja M., Margineanu D.G., Gorji A., et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology.* 2003; 45 (5): 661–71. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00248-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00248-X).
33. Surges R., Volynski K.E., Walker M.C. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; 1 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1177/1756285608094212>.
34. Hulhoven R., Rosillon D., Bridson W.E., et al. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. *Clin Ther.* 2008; 30 (2): 260–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.002>.
35. Altun Y., Yasar E. Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio. *Ideggyogy Sz.* 2020; 73 (3–4): 121–7. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0121>.
36. Siniscalchi A., Scaglione F., Sanzaro E., et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. *Clin Drug Investig.* 2014; 34 (12): 879–86. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0243-9>.
37. Page C.B., Mostafa A., Saiao A., et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2016; 54 (2): 152–4. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1115054>.
38. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev.* 1999; 51 (4): 651–90.
39. Yasam V.R., Jakki S.L., Senthil V., et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9 (12): 1533–46. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1254041>.
40. Rodrigues R., Amador P., Rassl L., et al. Brugada pattern in a patient medicated with lamotrigine. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32 (10): 807–10. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.009>.
41. Danielsson B.R., Lansdell K., Patmore L., Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res.* 2005; 63 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2004.10.002>.
42. French L.K., McKeown N.J., Hendrickson R.G. Complete heart block and death following lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49 (4): 330–3. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.572555>.
43. Nogar J.N., Minns A.B., Savaser D.J., Ly B.T. Severe sodium channel blockade and cardiovascular collapse due to a massive lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49 (9): 854–7. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.617307>.
44. Mestre M., Djellas Y., Carriot T., Caverio I. Frequency-independent blockade of cardiac Na^{+} channels by riluzole: comparison with established anticonvulsants and class I anti-arrhythmics. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000; 14: 107–17. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00398.x>.
45. Leong K.M., Seligman H., Varnava A.M. Proarrhythmogenic effects of lamotrigine during ajmaline testing for Brugada syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2017; 3 (3): 167–71. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2016.11.006>.
46. Strimel W.J., Woodruff A., Cheung P., et al. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by lamotrigine toxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33 (5): 265–7. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181e8ac66>.
47. Parisi P., Oliva A., Vidal M.C., et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res.* 2013; 105 (3): 415–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2013.02.024>.
48. Aurlien D., Taubøll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115 (3): 199–203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00730.x>.
49. VanLandingham K.E., Dixon R.M. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116 (5): 345. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00903.x>.
50. Sanguinetti M.C., Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006; 440 (7083): 463–9. <https://doi.org/10.1038/nature04710>.
51. VI-0521 (QNEXA®) Advisory Committee Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 022580. Available at: <https://www.nutricity.it/wp-content/uploads/2013/02/Fentermina-Topiramato.pdf> (accessed 28.04.2021).
52. Jovanovi M., Sokić D., Grabnar I., et al. Effect of long-term topiramate therapy on serum bicarbonate and potassium levels in adult epileptic patients. *Ann Pharmacother.* 2014; 48 (8): 992–7. <https://doi.org/10.1177/1060028014534397>.
53. Nadkarni G.N., Annapureddy N., Meisels I.S. Topiramate-induced refractory hypokalemia. *Am J Ther.* 2014; 21 (5): e157–8. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182691cf5>.
54. Yousaf A. A rare cause of iatrogenic sinus bradycardia. *J Case Rep.* 2016; 6: 90–3. <https://doi.org/10.17659/01.2016.0022>.
55. Naranjo C., Shear N., Lancôt K. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32 (10): 897–904. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x>.
56. Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 663–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52899-5.00021-6>.
57. Meldrum B., Rogawski M. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics.* 2007; 4 (1): 18–61. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.010>.
58. Kothare S.V., Valencia I., Khurana D.S., et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004; 6 (4): 267–70.
59. Hofer K.E., Trachsel C., Rauber-Lüthy C., et al. Moderate toxic effects following acute zonisamide overdose. *Epilepsy Behav.* 2011; 21 (1): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.023>.
60. Galtrey C.M., Levee V., Arevalo J., Wren D. Long QT syndrome masquerading as epilepsy. *Pract Neurol.* 2019; 19 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001959>.
61. Auerbach D.S., Biton Y., Polonsky B., et al. Risk of cardiac events in long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. *Transl Res.* 2018; 191: 81–92e7. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.002>.
62. Johnson J.N., Hofman N., Haglund C.M., et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology.* 2009; 72: 224–31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>.
63. Omichi C., Momose Y., Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia.* 2010; 51 (2): 289–92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02267.x>.
64. Potential QTc-Prolonging Agents. Available at: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002691> (accessed 28.04.2021).
65. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. *Fed Regist.* 2005; 70 (202): 61134–5.

66. Fanoe S., Kristensen D., Fink-Jensen A., et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014; 35 (20): 1306–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu100>.
67. Hoffmann P., Warner B. Are hERG channel inhibition and QT interval prolongation all there is in drug-induced torsadogenesis? A review of emerging trends. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2006; 53: 87–105. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.07.003>.
68. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004; 350 (10): 1013–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032426>.
69. Shah R.R. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med.* 2004; 36 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1080/17431380410032445>.
70. Nogawa H., Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2014; 741: 336–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.044>.
71. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure.* 2010; 19 (8): 455–60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.008>.
72. Van der Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87 (1): 69–74. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310559>.
73. Tomson T., Kennebäck G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1997; 38 (11): S48–51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06128.x>.
74. Sarycheva T., Lavikainen P., Taipale H., et al. Antiepileptic drug use and mortality among community-dwelling persons with Alzheimer disease. *Neurology.* 2020; 94 (20): e2099–108. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009435>.

Сведения об авторах

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Санкт-Петербург, Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; Scopus Author ID: 23987271200; WoS ResearcherID: L-5623-2014; РИНЦ SPIN-код: 5563-1009.

Петров Кирилл Владимирович – врач-ординатор кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6116-1292>; РИНЦ SPIN-код: 5830-0594.

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043.

About the authors

Natalia A. Shnayder – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; Leading Researcher, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Krasnoyarsk State Medical University (Saint Petersburg, Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Marina M. Petrova – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Outpatient Therapy and General Practice with the Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; Scopus Author ID: 23987271200; WoS ResearcherID: L-5623-2014; RSCI SPIN-code: 5563-1009.

Kirill V. Petrov – Resident Physician, Chair of Neurological Diseases with the Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6116-1292>; RSCI SPIN-code: 5830-0594.

Regina F. Nasyrova – Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; RSCI SPIN-code: 1952-3043.