

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГРИМАЙЛО ВАЛЕРІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.853-085.213:616.12

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ**  
**КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ**

14.01.15. – нервові хвороби

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ В.М.Гримайло

Науковий керівник:

Літовченко Тетяна Анатоліївна

доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

**Гримайло В.М. Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби» (22 – Охорона здоров'я).

Дисертація виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти, Харків, 2020.

Дисертація захищається в ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород 2020.

Дисертація присвячена вирішенню важливого наукового завдання вдосконалення діагностики серцево-судинних порушень у хворих на епілепсію та оптимізації лікувальної тактики епілепсії на підставі комплексних клініко-нейрофізіологічних, ультразвукових, біохімічних та нейропсихологічних досліджень.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх апробацію, особистий внесок та публікації автора.

**Перший розділ** дослідження *«Стан проблеми кардіальних порушень у пацієнтів з епілепсією в Україні та світі»* присвячений аналізу наукової літератури щодо механізмів розвитку та взаємовпливу епілепсії та кардіальної патології. За результатами проведеного дослідження було виявлено невирішені питання, які зумовили напрям дослідження, сформулювали його мету та завдання.

У **другому розділі** *«Програма, матеріали і методи наукового дослідження»* висвітлено програму дослідження, розроблену з використанням системного підходу, що дало можливість отримати достатньо повну інформацію для оцінки об'єкту дослідження. В дослідженні приймали участь 101 пацієнт з епілепсією. Обстеження хворих проводилось в Харківській клінічній лікарні на залізничному

транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» протягом 2014–2017 років. Всі пацієнти пройшли соматоневрологічне обстеження, за результатами якого були поділені на 2 групи в залежності від наявності серцево-судинної патології. До першої групи увійшли 51 пацієнт з епілепсією без встановленої кардіоваскулярної патології, до другої – 50 пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: незгода пацієнта, вагітність, наявність соматичного захворювання в стадії декомпенсації, хронічні інтоксикації.

Всім пацієнтам проводилось клініко-неврологічне обстеження, ЕЕГ, оцінка варіабельності серцевого ритму, ЕКГ, УЗДГ сонних артерій, ЕХО-КГ, визначення показників ліпідограми, було проведено оцінку якості життя пацієнтів за питальником QOLIE 31 та було оцінено ризик смерті від серцево-судинного захворювання в найближчі 10 років за шкалою SCORE.

*Статистична обробка отриманих результатів.* Первинні дані, отримані в ході роботи, оброблені методами варіаційної та кореляційної статистики з використанням комп'ютерного ПЗ.

В **третьому розділі** «Клінічні особливості розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією» було доведено, що перебіг епілепсії та проти епілептичні препарати (ПЕП) впливають на функціонування серцево-судинної системи. Було відмічено, що в середньому найбільшу частоту епілептичних нападів (ЕН) серед пацієнтів 2-ї групи мали обстежені з кризовим перебігом гіпертонічної хвороби ( $4,35 \pm 0,47$  нападів на місяць) в порівнянні з хворими зі стабільним перебігом ГХ ( $3,87 \pm 0,31$  нападів на місяць). Ризик розвитку серцево-судинної патології (ССП) достовірно збільшувався з віком у чоловіків ( $p < 0,05$ ) та у пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25 та більше) ( $p < 0,05$ ). Відмічено, що пацієнти 2-ї групи в середньому мали достовірно більші значення індексу маси тіла (ІМТ) ( $24,2 \pm 0,97$  для 1-ї групи;  $51,1 \pm 0,84$  для 2-ї групи). Також в 2-й групі більшою була частка хворих з ІМТ 25 та більше (надлишкова вага) (15 % в 1-й групі; 31 % в 2-й

групі). Тобто збільшення ІМТ та ІАО є фактором ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією.

Показано збільшення маси тіла в обох групах та систолічного артеріального тиску в 1-й групі у пацієнтів, що приймали препарати вальпроєвої кислоти ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів обох груп, що приймали препарати вальпроєвої кислоти, відзначалось збільшення ІМТ та індексу абдомінального ожиріння в порівнянні з іншими ПЕП ( $p < 0,05$ ), що залежало від тривалості прийому препарату ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та ( $r_s = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно. Окрім того було виявлено залежність ІМТ від дози препарату вальпроєвої кислоти ( $r_s = 0,45$ ;  $p < 0,05$ )

Ці параметри важливі у зв'язку з тим, що вони є факторами серцево-судинного ризику. Більш значуще збільшення маси тіла відбувалось у жінок молодого віку та залежало від дози та тривалості прийому препарату.

Карбамазепін та вальпроати найбільш суттєво збільшують ризик розвитку серцево-судинного захворювання у пацієнтів з епілепсією в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом ( $p < 0,05$ ). Пацієнтів 1-ї групи, що приймали карбамазепін мали в середньому 11 балів за SCORE, обстежені, що отримували вальпроати – 8 балів.

Наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією (середній сумарний бал за шкалою QOLIE 31 для 1-ї групи –  $65,9 \pm 10,1$ ; для 2-ї групи –  $42,4 \pm 15,5$ ;  $p < 0,05$ ), а перебіг ССП впливає на перебіг епілепсії.

У **четвертому розділі** «Особливості окремих нейрофізіологічних показників у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією» представлено результати вивчення біоелектричної активності серця (ЕКГ), мозку (ЕЕГ), варіабельності серцевого ритму (BCP) та ультразвукового дослідження центральної та церебральної гемодинаміки (УЗДГ сонних артерій, ЕХО-КГ з доплерівським аналізом).

Було встановлено, що ЕКГ ознаки атріо-вентрикулярної блокади частіше відмічались у пацієнтів 2-ї групи, які приймали карбамазепін ( $p < 0,05$ ), що не залежало від дози та тривалості прийому ПЕП. Тобто за наявності серцево-судинних захворювань відмічався більш виражений вплив карбамазепіну на

провідність серця. Окрім того, комбінація карбамазепіну та блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, а також карбамазепіну і вальпроату достовірно сильніше ( $p < 0,05$ ) сповільнює провідність серця, переважно за рахунок уповільнення провідності через передсердно-шлуночкове з'єднання, що може активувати провідність по додатковим шляхам і призводити до розвитку фатальних аритмій.

Пацієнти, що отримували одночасно карбамазепін та вальпроат в другій групі, а також карбамазепін та леветирацетам в обох групах мали достовірне подовження інтервалу QT.

Показано, що ризик розвитку аритмій підвищується зі збільшенням частоти ЕН (1 гр.  $rs = 0,78$ ; 2 гр  $rs = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Наявність аритмій також було асоційовано з наявністю серцево-судинної патології.

За даними ВСР у пацієнтів з епілепсією відмічено порушення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, більш виражені за наявності кардіоваскулярної патології. Предикторами серцево-судинних порушень можна вважати напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії ( $VLF > LF > HF$  або  $LF > VLF > HF$ ), ознаки зниження парасимпатичної активності ( $SDNN$  менше 15 мс, зниження  $HF$ ), зниження  $TP$  менш ніж 1000 мс<sup>2</sup> та зменшення різниці  $TP$  у спокої та в ортостазі; переважання спектру ВСР у діапазоні  $VLF$  (70% в другій групі, 42% в першій,  $p < 0,05$ ).

Було відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення  $LF / HF$  збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи  $rs = - 0,47$ ; для 2-ї  $rs = - 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), що є показником наростання симпатичної активності .

Доведено, що пацієнти 2-ї групи мали більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій ( $p < 0,05$ ).

Визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину ( $V_{max}$ ) та товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій (ТКІМ),  $V_{max}$  і рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у пацієнтів 2-ї групи ( $rs = 0,43$ ;  $rs = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), тобто підвищення  $V_{max}$  сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку ССП та підвищення САТ у пацієнтів з епілепсією.

Достовірно більше ТКІМ була у пацієнтів 2-ї групи (1-ша група:  $0,54 \pm 0,27$ мм; 2-га група:  $0,86 \pm 0,31$ мм;  $p < 0,01$ ). Було виявлено, що ТКІМ достовірно більше у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, леветирацетам ( $p < 0,001$ ) і карбамазепін ( $p < 0,05$ ).

Крім того виявлено зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та епілепсією, що приймали вальпроати, що залежало від тривалості прийому препарату. Так у пацієнтів, 2-ї групи, що приймали вальпроати від 3 до 6 місяців визначено зниження ФВЛШ на  $2,3 \pm 0,4\%$  на місяць, тоді як у пацієнтів, що приймали ПЕП від 12 до 24 місяців –  $5,4 \pm 0,6\%$  на місяць ( $p < 0,05$ ).

В п'ятому розділі «Аналіз змін показників ліпідного обміну в пацієнтів з епілепсією» виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ( $r_s = 0,53$ ;  $r_s = -0,41$ ;  $r_s = 0,39$ ;  $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Нами було показано негативний вплив карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на ліпідограну пацієнтів з епілепсією на відміну від ламотриджину та леветирацетаму, що підтверджує дані інших дослідників. Окрім того показано, що серед пацієнтів 2-ї групи достовірно більше хворих мали вищі за нормальні показники ЗХ (1-ша гр. – 17%, 2-га гр. – 87%), ЛПНЩ (1-ша гр. – 25%, 2-га гр. – 93%), КА (1-ша гр. – 15%, 2-га гр. – 79%) в порівнянні з обстеженими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Також показано, що політерапія (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) має більш значущий вплив на ліпідний спектр крові в порівнянні з монотерапією вищезгаданими препаратами.

В шостому розділі «Особливості антигіпертензивної та антиагрегантної терапії пацієнтів з епілепсією» визначено, що ІАПФ та блокатори  $\beta$ -адренорецепторів найбільш значуще збільшують парасимпатичну активність, тобто мають найсприятливіший вплив на автономний баланс серця в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, АРА II та диуретиками ( $p < 0,05$ ). Однак одночасне застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів та карбамазепіну

призводить до більш значного сповільнення атриовентрикулярної провідності в порівнянні з окремим прийомом вищезгаданих препаратів ( $p < 0,05$ ).

За нашими даними, найбільший вплив на кількість тромбоцитів у периферичній крові спричиняють препарати вальпроєвої кислоти та ламотриджину. Також показано, що одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти, навіть в малих дозах, разом з ПЕП більш значно знижує кількість тромбоцитів, що потенційно може підвищувати ризик кровотечі. Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів, які отримували вальпроати одночасно з АСК становило  $257 \pm 3.7 \times 10^9 / \text{л}$ . Серед тих, хто отримував карбамазепін і АСК  $290 \pm 4.8 \times 10^9 / \text{л}$ . У пацієнтів, які приймали ламотриджин і АСК:  $262 \pm 4.1 \times 10^9 / \text{л}$ . Леветірацетам і АСК:  $300 \pm 4.3 \times 10^9 / \text{л}$ , ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, що приймають вальпроати, ламотриджин або карбамазепін одночасно з препаратами ацетилсаліцилової кислоти необхідно контролювати рівні тромбоцитів та показники згортання крові для попередження кровотечі.

**Ключові слова:** епілепсія, серцево-судинні порушення, протиепілептичні препарати

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

(\* - особистий внесок здобувача)

1. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В. Особенности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с посттравматической эпилепсией. Міжнародний медичний журнал. 2015;№3(21):32-35. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)

2. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра И.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. Науковий журнал «Science Rise». 2015;№11/3(16):70–74 (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)

3. Гримайло В.Н. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с эпилепсией. Український вісник психоневрології. 2015;Том23, випуск3(84):39–42.

4. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Кардиальные нарушения у пациентов с эпилепсией. Применение леветирацетама в терапии эпилепсии у пациентов с кардиальными нарушениями. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;№1(71):19–24. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)

5. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра И.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. ScienceRise. Medical Science. 2015;№11/3(16):70–73. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)



6. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией на фоне кардиоваскулярной патологии. *Інтегративна антропологія*. 2016;№1(27):38–43. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)

7. Litovchenko T, Grymailo V, Tondiy O, Florikian V, Zavalna O, Voitiuk A. The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology. *Wiad Lek*. 2019;72(2):165-168. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)

#### **Опубліковані наукові праці апробаційного характеру.**

8. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Матеріали науково-практичної конференції «Інноваційні методи діагностики і лікування психічних і соматичних розладів психогенного походження» (XVII Платонівські читання); 2014 Жов. 16–17; Харків. Харків: Клінічний санаторій «Курорт березівські мінеральні води». 2014:24-25. (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез*)

9. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю., Колинсько Ю.Л. Диагностика нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Тези науково-практичної конференції «Медицина XXI століття»; 2014 Лис. 27; Харків. Харків: ХНМУ; 2014:36-37. (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез*)

10. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А., Тельная С.А. Диагностика кардиальной патологии у пациентов с эпилепсией. Тези конференції «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології»; 2015 Жов. 7-9. Харків. 2015:264-267. (*\*ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез*)

11. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Головная боль и кардиальные нарушения как проявление вегетативной дисфункции у пациентов с посттравматической эпилепсией. *Вісник*

епілептології. [випуск присвячено ХІХ конференції УПЕЛ «Эпилепсия и пароксизмальное состояние». 2015. Одеса; Вер. 17-19] Харків. 2015;№1:с.3-6 (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез*)

12. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А. Эпилепсия у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Вісник епілептології. 2016;№1(45-46): [Тези ХХ конференції УПЕЛ «Вікові та гендерні аспекти епілепсії крізь призму часу». 2016; Львів. Трав. 75-78] (*\*ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез*)

## SUMMARY

**Grymailo V.M. Clinical and pathogenetic features of the development of cardiovascular disorders in patients with epilepsy. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.**

Dissertation for the Candidate of Medical Sciences Degree (specialty 14/01/15 Nervous Diseases (22 - Health Care)).

The dissertation was performed at the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, 2020.

The dissertation is defended at the Uzhgorod National University, Uzhgorod 2020.

The dissertation is devoted to solving the important scientific task of improving the diagnosis of cardiovascular disorders in patients with epilepsy and optimizing the therapeutic tactics of epilepsy on the basis of complex clinical and neurophysiological, ultrasound, biochemical and neuropsychological studies.

The introduction substantiates the relevance of the dissertation research, formulates its purpose and objectives, defines the object, subject and methods of research, outlines the scientific novelty, theoretical and practical significance of the obtained results, their approbation, personal contribution and publications of the author.

The **first section** of the study «The state of the problem of cardiac disorders in patients with epilepsy in Ukraine and in the world» is devoted to the analysis of scientific literature on mechanisms of development and mutual influence of epilepsy and cardiac pathology. According to the results of the research, unresolved issues were identified, which determined the direction of the study, formulated its purpose and objective

The **second section** «Program, Materials and Methods of Scientific Research» outlines a program of research designed using a systematic approach that provides sufficient information to evaluate the subject of the study. The study involved 101 patients with epilepsy.

The examination of patients was conducted at the Kharkiv Clinical Railway Hospital №1 during 2014–2017. All patients underwent somatoneurological examination, on the results of which were divided into 2 groups, depending on the presence of cardiovascular pathology. The first group included 51 patients with epilepsy without

established cardiovascular pathology, the second group consisted of 50 patients with epilepsy and cardiovascular disease.

Exclusion criteria for the study were: patient disagreement, pregnancy, the presence of somatic disease in the stage of decompensation, chronic intoxication.

All patients underwent clinical and neurological examination, EEG, assessment of heart rate variability, ECG, ultrasound of the carotid artery, ECHO-CG, determination of lipidogram indices, evaluation of patients' quality of life by QOLIE 31 questionnaire, and risk of cardiovascular death were evaluated the next 10 years on the SCORE scale.

Statistical processing of the results obtained. The initial data obtained in the work were processed by the methods of variational and correlation statistics using computer software.

In the **third section** «Clinical features of the development of cardiac pathology in patients with epilepsy» it was proved that the course of epilepsy and AEDs affect the functioning of the cardiovascular system. It was noted that, on average, the highest frequency of seizures among patients in group 2 was examined with crisis course of hypertensive disease ( $4.35 \pm 0.47$  attacks per month) compared with patients with stable course of hypertensive disease ( $3.87 \pm 0.31$  attacks per month). The risk of developing CVD was significantly increased with age in men ( $p < 0.05$ ) and in patients with overweight (BMI 25 and above) ( $p < 0.05$ ).

It was noted that patients in group 2 had, on average, significantly higher body mass index (BMI) values ( $24.2 \pm 0.97$  for group 1;  $31.1 \pm 0.84$  for group 2). Also in group 2, the proportion of patients with a BMI of 25 or more (overweight) was higher (15% in group 1; 31% in group 2). That is, an increase in BMI and IAO is a risk factor for cardiac pathology in patients with epilepsy.

Increased body weight in both groups and systolic blood pressure in group 1 were shown in patients taking valproic acid ( $p < 0.05$ ). Patients from both valproic acid groups showed an increase in BMI and an abdominal obesity index compared to other AEDs ( $p < 0.05$ ), which was dependent on the duration of administration ( $r_s = 0.63$ ;  $p < 0.05$ ) and ( $r_s = 0.58$ ;  $p < 0.05$ ), respectively. In addition, the dependence of BMI on the dose of the drug valproic acid was found ( $r_s = 0.45$ ;  $p < 0.05$ )

These parameters are important because they are cardiovascular risk factors. A more significant increase in body weight occurred in young women and was dependent on the dose and duration of administration.

Carbamazepine and valproates significantly increased the risk of cardio-vascular entrainment in patients with epilepsy compared with lamotrigine and levetiracetam ( $p < 0.05$ ). Patients in group 1 receiving carbamazepine had an average of 11 points for SCORE, and those treated with valproates received 8 points.

The presence of cardiovascular disease decreases the quality of life of patients with epilepsy (mean total score on the QOLIE 31 scale for group 1 is  $65.9 \pm 10.1$ ; for group 2 it is  $42.4 \pm 15.5$ ;  $p < 0.05$ ), and the course of CVD influences the course of epilepsy.

The **fourth section** «Features of some neurophysiological parameters in patients with epilepsy and cardiac pathology» presents the results of the study of bioelectric activity of the heart (ECG), brain (EEG), heart rate variability (HRV), and ultrasound of the central and cerebral ultrasound ECHO-CG with Doppler analysis).

It was found that ECG signs of atrio-ventricular blockade were more frequently observed in patients of group 2 who received carbamazepine ( $p < 0.05$ ), which was independent of dose and duration of AEDs administration. That is, in the presence of cardiovascular disease, a more pronounced effect of carbamazepine on cardiac conduction was noted. In addition, the combination of carbamazepine and  $\beta$ -adrenoceptor blockers, as well as carbamazepine and valproate significantly stronger ( $p < 0.05$ ), slows the conduction of the heart, mainly by slowing the conduction through the atrioventricular compound, which can activate the pathway by additional development of fatal arrhythmias.

Patients receiving both carbamazepine and valproate in the second group, as well as carbamazepine and levetiracetam in both groups had significant QT prolongation.

It is shown that the risk of arrhythmias increases with increasing frequency of EN (1 gr rs = 0,78; 2 gr rs = 0,56,  $p < 0.05$ ). The presence of arrhythmias was also associated with the presence of cardio-vascular pathology - significantly more patients with arrhythmias were observed in group 2 ( $p < 0.05$ ) and were independent of sex and AEDs.

According to HRV, patients with epilepsy have abnormalities in the autonomic regulation of the cardiovascular system, more pronounced in the presence of cardiovascular pathology. Predictors of cardiac disorders can be considered tense vegetative balance with a propensity for sympathicotonia ( $VLF > LF > HF$  or  $LF > VLF > HF$ ), signs of parasympathetic activity decrease (SDNN less than 15 ms, HF decrease), decrease in TP less than 1000 ms<sup>2</sup> and decrease in TP difference alone and orthostasis; dominance of HRV spectrum in the VLF range (70% in the second group, 42% in the first group,  $p < 0.05$ ).

It was observed that in patients of both groups the LF / HF ratio increased as the next EN approached (for the 1st group  $r_s = -0.47$ ; for the 2nd  $r_s = -0.45$ ,  $p < 0.05$ ) is an indicator of sympathetic activity.

It was proved that patients of group 2 had a higher maximal blood flow rate according to ultrasound of the carotid arteries ( $p < 0.05$ ).

The relationship between maximal blood flow velocity (V max) and thickness of the carotid intima-media complex (TCIM), V max, and the level of systolic blood pressure (CAT) in patients of group 2 were determined. ( $r_s = 0.43$ ;  $r_s = 0.48$ ,  $p < 0.05$ ), ie elevation of V max of the carotid artery can be considered one of the risk factors for the development of CVP and an increase in CAT in patients with epilepsy.

Significantly increased TCIM were seen in patients in group 2 (group 1:  $0.54 \pm 0.27$  mm; group 2:  $0.86 \pm 0.31$  mm;  $p < 0.01$ ). It was found that TCIM was significantly higher in patients in both groups who received valproate compared with patients receiving lamotrigine, levetiracetam ( $p < 0.001$ ) and carbamazepine ( $p < 0.05$ ).

In addition, a decrease in left ventricular ejection fraction (FEVL) was observed in patients with cardiovascular disease and epilepsy taking valproate, which was dependent on the duration of drug administration. Thus, in patients in the 2nd group taking valproates from 3 to 6 months a decrease in FEVL by  $2.3 \pm 0.4\%$  per month was determined, whereas in patients taking AEDs from 12 to 24 months –  $5.4 \pm 0.6\%$  per month ( $p < 0.05$ ).

The study revealed the dependence of disorders of the functional state of the cardiovascular system (ECG, HRV), autonomic nervous system (HRV) and changes in

bioelectric activity of the brain according to EEG in patients with epilepsy. The presence and severity of paroxysmal EEG activity depended on the frequency of seizures in patients in group 1, on the frequency of seizures and the course of cardiovascular disease in the examined group 2.

In the **fifth section** «Analysis of changes in lipid metabolism in patients with epilepsy» correlation between TCIM and LDL level for patients of group 1 ( $r_s = 0.47$ ;  $p < 0.05$ ) and between TCIM and LDL level, HDL level, total cholesterol level and atherogenic coefficient for patients of the 2nd group ( $r_s = 0.53$ ;  $r_s = -0.41$ ;  $r_s = 0.39$ ;  $r_s = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ) was revealed. We have shown a negative effect of carbamazepine and valproic acid on the lipidogram of patients with epilepsy, unlike lamotrigine and levetiracetam, which is confirmed by other researchers.

In addition, it was shown that among patients of group 2, significantly more patients had higher than normal rates of TC (1st gr – 17%, 2nd gr – 87%), LDL (1st gr – 25% , 2nd gr. – 93%), CA (1st gr. – 15%, 2nd gr. – 79%) in comparison with the surveyed 1st group ( $p < 0.05$ ). It has also been shown that polytherapy (carbamazepine and valproate, valproate and lamotrigine) has most significant effect on the lipid spectrum of blood compared with AEDs monotherapy.

In the **sixth section** «Features of antihypertensive and antiplatelet therapy of patients with epilepsy» it is determined that ACE inhibitors and  $\beta$ -adrenoreceptor blockers significantly increase parasympathetic activity, ie they have the most favorable effect on the autonomic balance of the heart ( $p < 0.05$ ). However, the concomitant use of  $\beta$ -adrenoceptor blockers and carbamazepine resulted in a more significant slowing of atrioventricular conduction compared to single administration of the above drugs ( $p < 0.05$ ).

According to our data, the greatest influence on platelet count in peripheral blood is caused by the preparations of valproic acid and lamotrigine. It has also been shown that co-administration of acetylsalicylic acid, even in small doses, together with AEDs significantly reduces platelet counts, potentially increasing the risk of bleeding

The mean platelet count in patients receiving valproate concomitant with ASA was  $257 \pm 3.7 \times 10^9 / L$ . Among those receiving carbamazepine and ASA  $290 \pm 4.8 \times 10^9 /$

L. In patients receiving lamotrigine and ASA:  $262 \pm 4.1 \times 10^9 / L$ . Levetiracetam and ASA:  $300 \pm 4.3 \times 10^9 / L$ , ( $p < 0.05$ ). Patients taking valproate, lamotrigine, or carbamazepine with acetylsalicylic acid concurrently should monitor platelet levels and blood coagulation rates to prevent bleeding.

**Key words:** epilepsy, cardiac disorders, antiepileptic drugs



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 Стан проблеми кардіальних порушень у пацієнтів з епілепсією в Україні та світі	29
1.1 Медико-соціальна проблема епілепсії	29
1.2 Епілепсія та інші захворювання	30
1.3 Клінічні особливості серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією	32
1.4 Нейрофізіологічні особливості розвитку серцево-судинних порушень при епілепсії	41
1.5 Вплив антиепілептичних препаратів на серцево-судинну систему	47
1.6 Якість життя пацієнтів з епілепсією	51
РОЗДІЛ 2 Програма, матеріали і методи наукового дослідження	54
2.1 Загальна характеристика пацієнтів	54
2.2 Методи дослідження	60
РОЗДІЛ 3 Клінічні особливості розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією	66
РОЗДІЛ 4 Особливості окремих нейрофізіологічних показників у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією	75
4.1 Особливості біоелектричної активності серця у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією	75
4.2 Особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією	80
4.3 Особливості біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією	97
4.4 Особливості центральної та церебральної гемодинаміки у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією	105

РОЗДІЛ 5 Аналіз змін показників ліпідного обміну в пацієнтів з епілепсією.	115
РОЗДІЛ 6 Особливості антигіпертензивної та антиагрегантної терапії пацієнтів з епілепсією	125
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	131
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ІНФОРМАЦІЙНО-НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ	158

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ССП – серцево-судинні порушення  
ЕН – епілептичний напад  
ПЕП – проти епілептичні препарати  
ВСП – варіабельність серцевого ритму  
ВНС – вегетативна нервова система  
СВНС – симпатична вегетативна нервова система  
ПВНС – парасимпатична вегетативна нервова система  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ПГЕС – постіктальна генералізована ЕЕГ супресія  
ЯМРТ – ядерномагітнорезонансна томографія  
УЗДГ – ультразвукова доплерографія  
ЕКГ – електрокардіографія  
ЕЕГ – електроенцефалографія  
ЕХО-КГ – ехокардіографія  
АТ – артеріальний тиск  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
КРГ – кардіоритмограма  
ТКІМ – товщина комплексу інтима-медіа  
ТГ – тригліцериди  
ЗХ - загальний холестерин  
ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності  
ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності  
ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності  
КА – коефіцієнт атерогенності  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІАО – індекс абдомінального ожиріння  
ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту  
ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II

АСК – ацетилсаліцилова кислота

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Зв'язок між серцево-судинними порушеннями та епілепсією не лишився непоміченим дослідниками. Одними з перших звернули увагу на подібний зв'язок W. Penfield та T. Erikson, вказавши на зміни серцевого ритму під час епілептичного нападу (ЕН) в 1941 році [1].

Кардіальна патологія у хворих на епілепсію може проявлятися як у вигляді порушень ритму та провідності, так і у вигляді серцево-судинної патології [2,3].

Дослідники припускають наявність двобічного зв'язку між кардіальною патологією та епілепсією, зважаючи на те, що значні порушення автономного балансу, котрі спостерігаються у пацієнтів з епілепсією є фактором впливу на серцево-судинну систему. Визначено, що вираженість порушень автономного балансу корелює з тяжкістю серцево-судинної патології (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) [2,3]. Епілепсія може спричиняти кардіальні порушення (іктальні аритмії, SUDEP), серцево-судинні порушення та епілептичні напади можуть бути проявами одного патологічного процесу (метаболічні порушення, каналопатії). Окрім того, можливий варіант – поєднання цих патологій (епілепсія та гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) [2,3,20].

Окремим питанням залишається вплив протиепілептичних препаратів (ПЕП) на функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів з епілепсією без серцево-судинної патології та у пацієнтів з обтяженим серцево-судинним анамнезом, що отримують відповідну супутню терапію [3].

За даними літератури, ризик розвитку раптової смерті у пацієнтів з епілепсією в 2,9–3,2 рази вище, ніж в популяції. Вченими введено термін SUDEP – раптова смерть при епілепсії. Основними причинами розвитку SUDEP вважають пригнічуючий вплив ЕН на судиноруховий та дихальний центри стовбуру мозгу, а також розвиток фатальних аритмій, до яких відносять асистолію, блокаду синусового вузла, порушення атріо-вентрикулярної провідності, пароксизмальну суправентрикулярну тахікардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків. Ці порушення реєструються як під час епілептичного нападу, так і в інтеріктальний період. Частіше ЕКГ-аномалії зустрічались у пацієнтів з більшою тривалістю і

частотою епілептичних нападів та наявності генералізованих тоніко-клонічних нападів [4,5].

В інших дослідженнях було показано наявність депресії сегменту ST під час або відразу після припадку, а також подовження інтервалу QT під час припадку або в інтеріктальний період. Ці зміни були пов'язані зі збільшенням частоти розвитку раптової смерті [5].

Отримані дані свідчать також про значну роль порушень вегетативної регуляції у виникненні порушень серцевого ритму у хворих з епілепсією. Так, схильність до синусової тахікардії та тахіаритмії у хворих з первинно генералізованими припадками може бути розцінено як результат переважної активації симпатичної нервової системи, а порушення провідності по типу блокад, що є типовими для хворих з парціальною епілепсією за правобічного розташування епілептичного вогнища – як прояв підвищеної активності парасимпатичної нервової системи [6,7].

В іншому дослідженні було показано, що іктальна брадикардія і асистолія найбільш характерні для лобової та скроневої епілепсії. Автори також висувають припущення про роль кардіореспіраторного рефлексу у розвитку іктальної брадикардії [7,8].

Проведені дослідження не дозволили дійти єдиної думки стосовно патогенезу кардіальних порушень у пацієнтів з епілепсією, а також впливу протиепілептичних препаратів (ПЕП) на серцево-судинну систему, тому вивчення кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією залишається актуальним питанням.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО: «Патогенетичні та соматогенетичні механізми в діагностиці, лікуванні та реабілітації хворих з больовими та іншими пароксизмальними порушеннями при ураженні периферичної та центральної нервової системи» № державної реєстрації: 0114U000519, термін виконання 2014-2019 рр.

**Мета дослідження:** вдосконалення діагностики серцево-судинних порушень у хворих на епілепсію та оптимізація лікувальної тактики епілепсії на підставі комплексних клініко-нейрофізіологічних, ультразвукових, біохімічних та нейропсихологічних досліджень.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати взаємозв'язок серцево-судинних порушень (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму та провідності) та перебігу епілепсії, оцінити вплив епілепсії на функціонування серцево-судинної системи.
2. Оцінити взаємовідносини між біоелектричною активністю серця (ЕКГ) та головного мозку (ЕЕГ) і функціональним станом вегетативної нервової системи (ВСР) в інтеріктальному періоді у хворих на епілепсію
3. Провести порівняльний аналіз показників вегетативного регулювання серцево-судинної системи та частоти епілептичних нападів у хворих на епілепсію
4. Визначити особливості призначення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.
5. Оцінити якість життя обстежених хворих за допомогою шкали QOLIE-31. Визначити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом 10 років за шкалою SCORE у пацієнтів з епілепсією без кардіоваскулярної патології.
6. Визначити особливості лікування серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією
7. На підставі проведеного дослідження розробити схему обстеження і лікування пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику, попередження розвитку серцево-судинної патології та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.

**Об'єкт дослідження:** епілепсія.

**Предмет дослідження:** клініко-нейрофізіологічні, біохімічні, нейропсихологічні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію

**Методи наукового дослідження.** Комплексне клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейрофізіологічне (ультразвукове, електрокардіографічне, ехокардіографія, електроенцефалографічне), біохімічне (ліпідний спектр крові) дослідження, дослідження стану вегетативної нервової системи (варіабельність серцевого ритму), нейропсихологічне дослідження (визначення якості життя за опитувальником QOLIE-31, визначення ризику розвитку серцево-судинного захворювання в наступні 10 років за шкалою SCORE), статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі комплексних досліджень визначено патогенетичний зв'язок між епілепсією та формуванням серцево-судинної патології, визначені клінічні та нейрофізіологічні фактори ризику розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією. Так доведено, що ризик розвитку серцево-судинної патології достовірно збільшувався з віком у чоловіків ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з надлишковою масою тіла ( $p < 0,05$ ). Показано, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією достовірно ( $p < 0,001$ ) частіше визначались ознаки напруження вегетативного балансу зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності (SDNN менше 15 мс, HFnorm менше 40), зниження показника TP BCP менш ніж  $1000 \text{ мс}^2$ , переважання VLF в спектрі BCP, що також можна вважати провісниками розвитку кардіоваскулярної патології. Окрім того у пацієнтів 2-ї групи реєструвалось збільшення представленості  $\beta$ -ритму ЕЕГ в порівнянні з обстеженими без серцево-судинної патології ( $p < 0,02$ ), а наявність пароксизмальної активності на тлі низьковольтної ЕЕГ була асоційована з підвищенням артеріального тиску у хворих з серцево-судинною патологією ( $rs = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ). Доведено, що пацієнти з кардіоваскулярною патологією мали більшу товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ), більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій та показники загального холестерину, коефіцієнту атерогенності, ЛПНЩ ( $p < 0,02$ ), а також нижчі показники ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з пацієнтами без серцево-судинної патології. Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів без серцево-судинної патології ( $rs = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом



атерогенності для пацієнтів з серцево-судинною патологією ( $r_s = 0,53$ ;  $r_s = -0,41$ ;  $r_s = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Вперше визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину ( $V_{max}$ ), ТКІМ за даними УЗДГ сонних артерій та представленістю  $\beta$  активності ЕЕГ і рівнем систолічного артеріального тиску у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією ( $r_s = 0,43$ ;  $r_s = 0,48$ ;  $r_s = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), тобто підвищення  $V_{max}$  сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією.

Уточнено клініко-нейрофізіологічні особливості, параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Вперше показано фактори ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією. Доведено, що кількість пацієнтів з аритміями була більшою серед пацієнтів з серцево-судинною патологією ( $p < 0,05$ ). Збільшення частоти реєстрації аритмій за даними ЕКГ корелювало зі збільшенням частоти епілептичних нападів, більшою тривалістю захворювання на епілепсію, переважанням генералізованих епілептичних нападів, наявністю та вираженістю пароксизмальної ЕЕГ активності в скроневій долі ( $p < 0,02$ ), що можна пояснити поширенням патологічного збудження на медіобазальну область скроневої долі, враховуючи вплив структур цієї ділянки на функціонування вегетативної нервової системи. У пацієнтів з порушеннями серцевого ритму відзначалось достовірне вкорочення інтервалу PQ та/або подовження інтервалу QT ЕКГ, зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm) ( $p < 0,001$ ).

Вперше було доведено зростання симпатичної активності (відношення LF/HF BCP) по мірі наближення чергового епілептичного нападу (для пацієнтів без серцево-судинної патології  $r_s = -0,47$ ; для пацієнтів з серцево-судинною патологією  $r_s = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), тобто BCP є інформативним методом прогнозування наближення епілептичного нападу.

Доведено вплив протиепілептичних препаратів на параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Показано, що одночасне призначення карбамазепіну та леветирацетаму може

призвести до подовження інтервалу Qtc ( $p < 0,05$ ), що може сприяти розвитку аритмій, які загрожують життю.

Вперше показано негативний вплив вальпроєвої кислоти на скоротливість лівого шлуночка у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями що залежав від тривалості прийому препарату ( $r_s = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) та збільшення товщини комплексу інтима медіа (TKIM) у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати та карбамазепін в порівнянні з іншими проти епілептичними препаратами ( $p < 0,05$ ).

Показано, що леветирацетам та ламотриджин мають менший негативний вплив на автономний баланс, показники ліпідограми, TKIM сонних артерій, артеріального тиску та індексу маси тіла в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном ( $p < 0,05$ ). Найбільший ризик розвитку серцево-судинного захворювання в наступні 10 років за шкалою SCORE мали пацієнти, що приймали вальпроати та карбамазепін в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом ( $p < 0,05$ ).

Показано, що рівні 3X, ЛПНЩ і КА були достовірно вище у пацієнтів на комбінованій терапії (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) в порівнянні з монотерапією вищезгаданими протиепілептичними препаратами ( $p < 0,05$ ).

Уточнено вплив окремих антигіпертензивних препаратів на функціональний стан вегетативної нервової системи та особливості їх взаємодії з протиепілептичними препаратами. Визначено, що ІАПФ та блокатори  $\beta$ -адренорецепторів найбільш значуще збільшують парасимпатичну активність, тобто мають найсприятливіший вплив на автономний баланс серця в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, АРА II та диуретиками ( $p < 0,05$ ). Однак одночасне застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів та карбамазепіну призводить до більш значного сповільнення атриовентрикулярної провідності в порівнянні з окремим прийомом вищезгаданих препаратів ( $p < 0,05$ ). Показано, що пацієнти, що отримували препарати вальпроєвої кислоти або ламотриджину

одночасно з ацетилсаліциловою кислотою мали достовірно нижчі рівні тромбоцитів в порівнянні з іншими протиепілептичними препаратами ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що наявність серцево-судинної патології впливає на перебіг епілепсії та достовірно ( $p < 0,05$ ) погіршує якість життя пацієнтів з епілепсією при оцінці за шкалою QOLIE-31.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі комплексних досліджень визначено фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з епілепсією: надлишкова маса тіла, напружений вегетативний баланс, зниження парасимпатичної активності, збільшення представленості  $\beta$ -ритму ЕЕГ, збільшення ТКІМ та V max сонних артерій, підвищення показників ліпідного спектру

Виявлено фактори, що сприяють розвитку порушень серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією: наявність серцево-судинної патології, збільшенням частоти епілептичних нападів, збільшення тривалості захворювання на епілепсію, переважання генералізованих епілептичних нападів, наявність та вираженість пароксизмальної ЕЕГ активності в скроневій долі.

Показано, що дослідження ВСР, а саме відношення LF /HF, що є показником вегетативного тону, є інформативним методом прогнозування наближення епілептичного нападу.

Виявлено вплив ПЕП на параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією та особливості їх призначення у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Визначено, що інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту достовірно підвищують парасимпатичну активність ( $p < 0,05$ ), тому є препаратами вибору при лікуванні гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією.

На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів серцево-судинного ризику.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-профілактичну практику неврологічного та консультативно-діагностичного відділень ХКЛ на ЗТ

№1, кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО, неврологічного відділення люботинської центральної міської лікарні, терапевтичного відділення дергачівської районної лікарні.

### **Результати дослідження впроваджено:**

Результати та висновки наукового дослідження, які отримані дисертантом, впроваджено на галузевому рівні в медичну практику Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» (2 акти впровадження від 22.10.2019), Комунального некомерційного підприємства «Дергачівська районна лікарня» Дергачівської міської ради (акт впровадження від 27.09.2019), Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2019), Комунального некомерційного підприємства «Люботинська міська лікарня» (акт впровадження від 27.09.2019).

**Особистий внесок здобувача.** Робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертант самостійно провела патентно-ліцензійний пошук, аналіз вітчизняної та світової літератури за проблемою, що досліджується. Самостійно обробила основні теоретичні і практичні положення протягом 2014–2019 рр. Дисертантом самостійно проведені клініко-неврологічне обстеження хворих, аналіз електроенцефалографічного, електрокардіографічного, ультразвукового доплерівського дослідження, аналіз варіабельності серцевого ритму, результатів опитування хворих за опитувальником QOLIE-31 та дані біохімічного дослідження, заповнені первинні карти. Дисертантом сформована база даних, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та обґрунтовані отримані результати, написані всі розділи дисертації та оригінальні статті за темою дисертації.

Здобувачем самостійно сформульовані практичні рекомендації та висновки, написана і оформлена дисертація та автореферат, підготовлені публікації і впровадження в клінічну практику. В наукових працях, опублікованих зі співавторами, використані матеріали, отримані автором в процесі дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали були представлені на XVIII конференції Української протиепілептичної ліги (Харків 14-16 травня 2014 р.), 4-му Інтернаціональному конгресі Європейського трасту головного болю та мігрені (Данія, Копенгаген 18-21 вересня 2014 р.), східно-європейському курсі з епілепсії (Румунія 11-13 червня 2014 р.), XVII Платонівських читаннях «Інноваційні методи діагностики і лікування психічних і соматичних розладів психогенного походження» (Харків 16-17 жовтня 2014 р.), першому конгресі Європейської академії неврології (Німеччина, Берлін 20-23 червня 2015 р.), 6-му єйлатському інтернаціональному навчальному курсі: фармакологічне лікування епілепсії (Ізраїль, Єрусалим 11-16 жовтня 2015 р.), 14-му Інтернаціональному курсі з епілепсії: дослідження мозку та хірургія епілепсії (Італія, Венеція 10-22 липня 2016 р.), XX конференції Української протиепілептичної ліги (Львів 12-14 травня 2016 р.), першому регіональному Українському конгресі дебати в неврології (Київ 23-24 листопада 2017 р.)

**Публікації.** Матеріали дисертації знайшли своє відображення у 12 публікаціях, в тому числі 7 статей (в наукометричній базі SCOPUS - 1, у наукових виданнях, затверджених ДАК України - 6) та 5 тезах конференцій.

### **Структура дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках (124 сторінки основного тексту) та складається з вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних інформаційно-наукових джерел, що містить 130 джерел (30 – вітчизняних, 100 – закордонних), додатків. Робота ілюстрована 24 рисунками та 25 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### СТАН ПРОБЛЕМИ КАРДІАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

#### 1.1 Медико-соціальна проблема епілепсії

Більше 50 мільйонів чоловік в світі та більше 50 тисяч чоловік в Україні страждають від епілепсії. За оцінками ВООЗ, щорічно реєструється 2,4 мільйона нових випадків захворювання. Поширеність епілепсії у світі складає 4–10 випадків на 1000 чоловік в країнах з високим рівнем прибутку та 7–14 випадків на 1000 чоловік в країнах з низьким та середнім рівнем прибутку. На епілепсію доводиться 0,5 % загального глобального тягара хвороб. Ризик передчасної смерті серед пацієнтів з епілепсією в 2–3 рази вище в порівнянні з общепопуляційное даними в країнах з високим рівнем доходів і більш ніж в шість разів – в країнах з низьким і середнім рівнем доходів [9,10].

Люди з епілепсією часто страждають від депресії і стану тривоги, обмежених інтелектуальних можливостей (деякі синдроми), фізичних травм. Такі пацієнти часто піддаються стигматизації через хибні уявлення про це захворювання і негативне ставлення до нього. Крім соціальних наслідків епілепсія призводить також до величезних економічних витрат [10].

Питання діагностики та лікування епілепсії залишається важливою проблемою сучасної медицини. Незважаючи на значні досягнення в галузі неврології та епілептології протягом останніх десятиліть, в середньому у 30% пацієнтів з епілепсією не вдається досягти стійкої ремісії, а встановлення діагнозу може бути складним завданням для клініцистів. В інтеріктальний період рутинна ЕЕГ не виявляє пароксизмальної активності у близько 50 % хворих на епілепсію. Більш інформативним є використання відео ЕЕГ моніторингу, але цей метод не є широко доступним [11,12].

Епілепсія значно знижує якість життя пацієнтів та членів їх родин. Такі пацієнти можуть піддаватись стигматизації. Наявність неконтрольованих

припадків може призводити до травматизації, порушення когнітивних функцій, змін особистості пацієнтів. Епілепсія призводить до підвищення ризику раптової смерті (SUDEP), розвитку депресії, схильності до суїциду [13].

Ризик розвитку раптової смерті у пацієнтів з епілепсією в 2,9–3,2 рази вище, ніж в популяції і складає 1,16 випадків на 1000 пацієнтів з епілепсією. Основною причиною цього феномену в хворих на епілепсію вважається виникнення фатальних серцевих аритмій [14].

## **1.2 Епілепсія та інші захворювання**

Дослідники встановили, що епілептичні напади та інтеріктальна пароксизмальна активність головного мозку можуть викликати дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-ендокринної системи [12].

Так, за даними авторів, у пацієнтів з епілепсією може відзначатися дефіцит серотоніну, норадреналіну, гормону росту, підвищення рівня глюкокортикоїдів, гіпофункція щитовидної залози, порушення імунітету, ангедонія, порушення сну [12, 14].

Специфічних соматичних порушень, характерних для хворих на епілепсію, немає, однак серед таких пацієнтів нерідко зустрічаються люди з диспластичною будовою тіла, малими стигмами дізембріогенезу, ендокринно-обмінними порушеннями у вигляді ожиріння, порушення росту і т. д., гідроцефальною або мікроцефальною будовою черепа. З боку неврологічного статусу може відзначатися найрізноманітніша симптоматика у вигляді ураження черепних нервів, паралічів і парезів, різноманітних вегетативних порушень. Разом з тим, зустрічаються хворі на епілепсію без будь-яких соматичних або неврологічних порушень, які могли б бути виявлені сучасними методами дослідження [14].

Численні дослідження як вітчизняних, так і зарубіжних авторів показали порушення білкового, жирового, вуглеводного і водно-сольового обміну, кислотно-основного стану (до нападу – алкалоз, після нього – ацидоз) у пацієнтів з епілепсією, асоційованих з епілептичними нападами і в інтеріктальному періоді у

пацієнтів з епілепсією. Однак залишається відкритим питання про роль епілепсії і протиепілептичних препаратів в патогенезі цих порушень [15, 16].

Патологія, не пов'язана з епілепсією, може впливати як на перебіг епілепсії так і на протиепілептичну терапію внаслідок необхідності одночасного призначення декількох лікарських засобів. Відомо, що призначення великої кількості препаратів робить терапію важко контрольованою внаслідок взаємодії ліків між собою, а іноді навіть різноспрямованого їх впливу на організм. Крім того, поліпрагмазія може знижувати ефективність проведеного лікування. Так ПЕП, що є індукторами ізоферментів цитохрому Р450 (карбамазепін, фенітоїн) можуть знижувати концентрацію інших препаратів (варфарин, гормональні контрацептиви) в плазмі крові, знижуючи їх ефективність. І навпаки, інгібітор ізоферментів цитохрому Р450, вальпроєва кислота, може підвищувати концентрацію речовин, метаболізм яких пов'язаний з цією ферментною системою, що може призводити до досягнення токсичної концентрації і посилення побічних реакцій препаратів [12, 14].

Захворювання, що супроводжуються хронічним нейропатичним болем і мігрень також асоційовані з епілепсією. Захворюваність на мігрень у пацієнтів з епілепсією збільшується в 1,6 рази [16].

Останні дослідження говорять про розвиток епілептичних випадків у пацієнтів з розсіяним склерозом, що пояснюють наявністю вогнищ, розташованих близько до кори головного мозку [17].

Цереброваскулярні захворювання можуть призводити до розвитку епілепсії. Також виявлено, що цереброваскулярні захворювання і деменція є факторами ризику розвитку епілепсії [17, 18].

Показано, що пацієнти з епілепсією частіше страждають від серцево-судинних захворювань. Так, відзначається збільшення поширеності інсульту в 3 рази у пацієнтів з епілепсією. Дослідження останніх років показали зв'язок серцево-судинних порушень і розвитку пароксизмальної активності мозку. У зв'язку з цим становить інтерес дослідження резервів ауторегуляції церебрального кровоплину при епілепсії. Показано наявність пароксизмальної ЕЕГ активності у



пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда, а також у пацієнтів з серцевою недостатністю, при зниженні серцевого викиду і мозкового кровоплину [11, 18].

У патогенезі епілепсії, як і інсульту, значиму роль відіграють цереброваскулярні порушення внаслідок зміни колатерального кровоплину і резервних можливостей ауторегуляції церебральних судин. Це може супроводжуватися дистрофічними змінами нейронів, появою вогнищевих змін головного мозку [18].

До теперішнього часу немає єдиної думки про роль серцево-судинної патології в маніфестації та прогресуванні епілепсії. Однак показано, що декомпенсація серцевої недостатності погіршує перебіг епілепсії. У зв'язку з цим важливим є вивчення механізмів епілептогенеза у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинної патологією [17].

Вивчення механізмів взаємозв'язку порушень, що виникають при епілепсії в поєднанні з серцево-судинної патологією, дасть можливість розширити знання про взаємозв'язок кардіocereбральних порушень, поєданого застосування ПЕП і препаратів, що застосовуються при ССП, поліпшити диференціальну діагностику епілепсії.

### **1.3 Клінічні особливості серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією**

Смертність, асоційована з розвитком епілептичного статусу, найчастіше пов'язана з набряком мозку, набряком легень, зупинкою серцевої діяльності або цереброваскулярними подіями. Смерть від серцево-судинних причин при епілептичному статусі може настати раптово або внаслідок прогресуючого погіршення серцевої функції [19, 20]. Раптові смерті не пов'язані з гемодинамічними порушеннями та найімовірніше є результатом розвитку фатальних серцевих аритмій, в той час, коли поступова декомпенсація насосної функції серця пов'язана зі зниженням артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, що впродовж годин або днів передуює смерті [21, 22, 23,24,25].

Серцево-судинні події під час або навіть перед початком ЕН не є рідкістю серед пацієнтів з епілепсією. Частими серцево-судинними симптомами початку нападу є тахікардія, зміни серцевого ритму, артеріального тиску, зміни на ЕКГ. Більше того, в деяких випадках ССП можуть бути єдиним проявом ЕН [26].

Доведено, що в більшості випадків комплексні парціальні та генералізовані тоніко-клонічні ЕН викликають підвищення частоти серцевих скорочень. За даними дослідників більшість пацієнтів зі скроневими ЕН, що були зареєстровані під час ЕЕГ-ЕКГ моніторингу, супроводжувались значним підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) [27]. В подальшому було встановлено, що в більшості випадків комплексних парціальних ЕН спостерігається однаковий патерн змін серцевого ритму. На початку ЕН відбувається різке зростання ЧСС, після чого може спостерігатись значна кількість варіантів змін серцевого ритму під час ЕН та в постіктальному періоді. Також було встановлено, що зміни серцевого ритму мають однаковий патерн під час всіх ЕН у одного індивіда, що може свідчити про однаковий патерн змін автономної серцево-судинної регуляції під час ЕН [4, 27].

Іктальна тахікардія відмічена дослідниками майже у 100% ЕН. Тахікардія може передувати іктальному розряду, супроводжувати його або слідувати за ним. Проміжок часу між розвитком тахікардії та початком ЕН за даними різних авторів дорівнює 0,7–49,3 сек. Дослідники показали, що тахікардія має більшу вираженість у пацієнтів зі скроневою епілепсією в порівнянні з позаскроневою, підтримуючи теорію про значущість залучення острівка у розвитку іктальної тахікардії. Тривалість та вираженість тахікардії була більшою у пацієнтів з скроневою епілепсією в порівнянні з позаскроневою [26, 27].

В дослідженні Katherine S. та співавт. в середньому процент ЕН, асоційованих зі значущими змінами серцевого ритму був приблизно однаковим як для генералізованих (64 %), так і для ЕН з фокальним початком (71%) [28]. Хоча в інших дослідженнях було показано більший рівень підвищення ЧСС та інших аритмій під час генералізованих ЕН у порівнянні з парціальними [26]. A de Oliveira та співавторами було показано відсутність значних змін серцевого ритму під час простих парціальних ЕН скроневої локалізації та неепілептичних

пароксизмів у порівнянні з базальним рівнем на відміну від комплексних парціальних ЕН [26, 27]. ЕН у пацієнтів в цьому дослідженні не супроводжувались підвищенням моторної активності, що могло б викликати підвищення ЧСС, але емоційне збудження пацієнтів, що впливає на серцевий ритм не було повністю виключено, хоча жоден хворий не підтвердив наявності страху перед або під час ЕН. А в дослідженні Epstein MA та співавт. було показано підвищення ЧСС під час простих та комплексних парціальних ЕН та 1 з 13 неепілептичних пароксизмів. Також автори говорять про залежність рівня підвищення ЧСС від об'єму мозкової тканини, що залучено до епілептичного розряду та про відсутність такої залежності від тривалості ЕН [27, 28].

Більшість дослідників вказують на значне підвищення ЧСС під час ЕН скроневої локалізації. Показано збільшення ЧСС під час ЕН скроневої локалізації в 92% випадків у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією без статистично достовірної різниці між хворими з правобічним або лівобічним епілептичним фокусом [29].

Було з'ясовано, що іктальна тахікардія є настільки характерною ознакою ЕН, що дослідники навіть винайшли та запатентували пристрій, який реєструє появу тахікардії і таким чином може сповіщати про наближення ЕН, оскільки, як було з'ясовано, іктальна тахікардія в більшості випадків на кілька секунд передуює клінічній маніфестації ЕН [30].

Keilson та співавт. показали, що 93 % з 106 генералізованих ЕН та ЕН з фокальним початком, зареєстрованих у 45 пацієнтів під час 24-годинного ЕЕГ – ЕКГ моніторингу тривалістю більше 30 сек., були асоційовані з іктальною тахікардією з ЧСС більш ніж 100 уд./хв. [31,32].

Асистолія та брадикардія під час ЕН розвиваються значно рідше, ніж тахікардія. В одному ретроспективному дослідженні показано розвиток іктальної асистолії лише у 5 з 1244 пацієнтів, що пройшли відео-ЕЕГ моніторинг. Цей феномен привернув увагу дослідників у 1906 році, після доповіді Russell про зникнення пульсу у пацієнта під час ЕН [19,33]. А у 1966 році Reeves описав синдром іктальної брадикардії як «синдром, що виникає коли епілептичний розряд

глибоко порушує нормальний серцевий ритм, що призводить до кардіогенного синкопе під час іктальної події» [19]. Діагностувати іктальну брадикардію можливо лише за наявності одночасної реєстрації подовження інтервалу R-R більше 2 с на ЕКГ (або активації встановленого пейсмекеру), епілептичної активності на ЕЕГ а також клінічних проявів ЕН [34,35]. Jansen K та співавт. вивчали зміни серцевого ритму у передіктальному та іктальному періоді за допомогою скальпової ЕЕГ у 58 пацієнтів з парціальною епілепсією, що перенесли 145 ЕН. Іктальна тахікардія спостерігалась у 86,9 % обстежених, брадикардія – лише у 1,4 % пацієнтів [36]. Дослідники погоджуються, що більшість пацієнтів з іктальною брадикардією мають епілептичну ЕЕГ-активність у скроневій ділянці під час ЕН. Це може бути пов'язано з більшою частотою реєстрації темпоральних ЕН у порівнянні з екстратемпоральними або все ж з поширенням епілептичного розряду на вегетативні центри головного мозку та інші структури лімбічної системи, що можуть чинити вплив на серцевий ритм [37].

Більшість досліджень, присвячених феномену іктальної брадикардії налічували від 1 до 5 пацієнтів та концентрували увагу на локалізації епілептичної активності в момент початку ЕН, а не в момент розвитку іктальної брадикардії. Було вказано на переважно скроневу та фронтальну локалізацію епілептичного фокусу у пацієнтів з іктальною брадикардією та асистолією. За результатами іншого дослідження іктальна брадикардія спостерігалась лише за умови респіраторних порушень, зокрема апное, що може свідчити про важливість кардіореспіраторного рефлексу у розвитку іктальної брадикардії [37,38]. Однак за даними інших дослідників розвиток іктальної брадикардії не був пов'язаний зі значними респіраторними змінами. Також в цьому дослідженні було показано зниження артеріального тиску, яке може виникати перед початком брадикардії та зберігатись впродовж ЕН [33].

У випадку іктальної асистолії розвивається синкопальний стан, що може бути помилково розцінено як вторинна генералізація ЕН. Schuele та співавт. визначили, що раптова атонія, викликана асистолією, звичайно виникає не раніше 42 секунди

після початку ЕН. Постановка кардіостимулятора у випадках асистолії та синкопе внаслідок ЕН може допомогти попередити травму внаслідок падіння [39].

Пізніше у дослідженні Britton JW та співавт. після проведення аналізу літератури було показано, що епілептична ЕЕГ-активність на початку ЕН, що супроводжувались іктальною брадикардією, була локалізована в скроневій частці у 55 % випадків, у лобовоскроневій області – у 23 % випадків, в лобовій частці – у 20 % випадків, та у потиличній частці у 2 % випадків [34]. У більшості випадків патологічна ЕЕГ-активність була локалізована в скроневій ділянці, що може бути пов'язано з найбільшою поширеністю скроневої епілепсії серед усіх парціальних форм, або ж із розповсюдженістю епілептичного розряду на вегетативні центри скроневої частки. Вплив скроневої частки мозку на функціонування серцево-судинної системи зокрема було показано на прикладі інфаркту скроневої долі та острівця, що супроводжувався зниженням варіабельності серцевого ритму [40], порушення ВСР за результатами спектрального аналізу потужності ВСР було виявлено у пацієнтів зі скроневою епілепсією [41]. Зміни серцевого ритму було зафіксовано при проведенні електричної стимуляції острівцевої та скроневої ділянок кори головного мозку [42].

На початку іктальної брадикардії епілептична ЕЕГ-активність була білатеральною в більшості випадків, тобто іктальна брадикардія розпочиналась за умови поширення епілептичного розряду на другу півкулю мозку. Патологічна ЕЕГ-активність на початку ЕН була латералізованою у лівій півкулі в 59–62% випадків, в правій – 25–34 % випадків, білатеральною – 1–4 % випадків за даними літератури [33], але у дослідженні Britton JW та співавт. з використанням білатеральної глибинної медіальної скроневої стимуляції 54 % пацієнтів з іктальною брадикардією мали правобічну локалізацію епілептичної активності, 39 % – лівобічну [34]. В ряді досліджень наведено спостереження про наявність у пацієнтів як іктальної брадикардії, так і тахікардії під час окремих ЕН, ЕЕГ-зміни під час всіх ЕН у кожного хворого були однаковими [43]. Під час виникнення іктальної брадикардії 69% обстежених мали білатеральну епілептичну ЕЕГ-активність, а змін серцевого ритму не спостерігалось до тих пір поки епілептична

активність не була розповсюджена на протилежну півкулю. Дані про білатеральну ЕЕГ-активність в момент виникнення іктальної брадикардії було підтверджено й іншими дослідниками [43, 44].

Наведені дані свідчать про зв'язок змін функціонального стану вегетативної нервової системи, що відображена в змінах серцевого ритму, але дані щодо латералізації симпатичного та парасимпатичного центрів головного мозку є суперечливими та не мають переконливого підґрунтя [45]. Серцевий ритм залежить від балансу між симпатичною та парасимпатичною іннервацією. Залишається відкритим питання про взаємозв'язок між збудженням окремих ділянок кори мозку та змінами серцевого ритму. Ряд авторів наводить дані про важливість масштабів розповсюдження епілептичного розряду, що може мати більшу вагу, ніж латералізація епілептичної активності в момент початку ЕН [45, 46].

У пацієнтів з іктальною брадикардією та асистолією є необхідність утримуватись від призначення протиепілептичних препаратів, що мають негативний дромotropний вплив на серце: карбамазепін, фенітоїн, барбітурати, бензодіазепіни [47].

На думку дослідників, існує дві групи пацієнтів з епілепсією, в яких іктальна брадикардія та асистолія потенційно можуть бути не виявлені. По-перше це пацієнти з парціальною епілепсією, що мають порушення свідомості в структурі ЕН, по-друге – пацієнти з епілепсією та захворюваннями серцево-судинної системи, що можуть бути причиною розвитку синкопе. Такі пацієнти повинні бути обстежені найбільш ретельно [48, 49].

Окрім порушень серцевого ритму, ЕН також можуть призводити до розвитку порушень провідності серця. Автори спостерігали 17 пацієнтів, у яких спостерігалось 56 електрографічно задокументованих ЕН тривалістю більше 10 сек. З цих спостережень в жодному випадку ЕН не спостерігалось ані шлуночкових ектопічних ритмів, ані порушень провідності серця. Однак пацієнти з рефракторною епілепсією мають більший ризик розвитку асоційованих з ЕН порушень серцевого ритму та провідності [38]. 39 % з 43 пацієнтів з рефрактерною фокальною епілепсією мали аномалії серцевого ритму і/або реполяризації під час

або відразу після ЕН, що спостерігались впродовж відео-ЕЕГ моніторингу. Було виявлено такі аномалії: фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, блокада ніжок пучка Гіса, передчасна деполяризація передсердь, передчасна деполяризація шлуночків, елевація сегменту ST та асистолія. Потенційно небезпечні аномалії як вузлові ритми, що вислизують, фібриляція передсердь, елевація сегменту ST та асистолія спостерігались у 14 % пацієнтів. Збільшення тривалості ЕН та наявність генералізованих тоніко-клонічних ЕН були асоційовані з виникненням ЕКГ аномалій [50].

Дослідники показали, що у 40% пацієнтів з рефрактерною фокальною епілепсією відмічається депресія сегменту ST під час ЕН, що свідчить про можливість розвитку ішемії міокарду впродовж ЕН. Але в іншому дослідженні було встановлено відсутність підвищення серцевого тропоніну після комплексних парціальних та генералізованих тоніко-клонічних ЕН [51]. Тобто малоімовірним здається можливість розвитку значної ішемії з розвитком пошкодження міокарда внаслідок неускладненого ЕН. Однак за наявності у хворого вже існуючого захворювання серцево-судинної системи стрес, викликаний ЕН може призвести до розвитку інфаркта міокарда [52]. В той час, коли асоційовані з ЕН аномалії серцевого ритму та провідності розвиваються одразу після початку ЕН, або навіть передують іктальному ЕЕГ-патерну на скальповій ЕЕГ, можливий і розвиток ЕКГ аномалій, що продовжуються й після закінчення ЕН. Аналіз кластерів ЕН показав, що збільшення ЧСС може зберігатись кілька хвилин, або навіть годин після закінчення ЕН. Якщо новий ЕН розвивається до того, як ЧСС повернеться до початкового рівня, можна спостерігати ще більше зростання ЧСС та розвиток серцевих аритмій [53]. Ці дані свідчать про можливість розвитку у пацієнтів з епілепсією клінічно значущих аритмій відділених від ЕН значними проміжками часу.

Вивчивши 102 іктальних епізода у 41 пацієнта за допомогою відео ЕКГ-ЕЕГ-моніторингу іктальна тахікардія спостерігалась у 99 % випадків, інші аритмії – в 21,5 % випадків, потенційно життєнебезпечні ЕКГ-зміни відмічено в 6 % ЕН у 10 % пацієнтів та були представлені депресією сегмента ST та інверсією зубця Т. ЧСС

під час ЕН була вище та інші ЕКГ-аномалії зустрічались частіше у пацієнтів з генералізованими ЕН у порівнянні з пацієнтами з парціальною епілепсією. Іктальні ЕКГ-аномалії достовірно частіше зустрічались у хворих з ЕН під час сну, за скроневої локалізації епілептичного фокуса, наявності гіпокампулярного склерозу. Також частота ЕКГ-аномалій була тим вище, чим більше була ЧСС. Вік хворих та тривалість ЕН не мали значущого впливу на виникнення ЕКГ-аномалій [54].

Пацієнти з епілепсією (особливо скроневою) з недостатнім контролем ЕН мають підвищений ризик раптової смерті. Кілька досліджень показали, що пацієнти з епілепсією страждають від порушення вегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи. Відмічалось значне підвищення або зниження варіабельності серцевого ритму, порушення симпатичної іннервації серця, порушення симпатовагального балансу з перевагою симпатичного впливу та розвиток серцевих аритмій. Тобто пацієнти з епілепсією мають значно підвищений ризик порушень вегетативної серцево-судинної регуляції, що може призводити до раптової смерті [54,55].

Під SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy) розуміють раптову несподівану засвідчену чи незасвідчену смерть хворого на епілепсію, що пов'язана або не пов'язана з ЕН за виключенням задокументованого епілептичного статусу, не пов'язана з травмою, утопленням чи удушенням [56]. Вживають три терміни для уточнення поняття SUDEP: певна SUDEP, коли проведене патологоанатомічне дослідження не виявило причину смерті, вірогідна SUDEP, коли всі вищенаведені критерії присутні, але немає можливості провести патологоанатомічне дослідження, можлива SUDEP, коли SUDEP підозрюється, але недостатньо даних для остаточного виключення інших причин смерті [56,57].

SUDEP не є результатом жодної відомої патології, що могла б пояснити смерть пацієнта. Цікаво, що смертність від серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з епілепсією становить 8-19%. До того ж багато пацієнтів з епілепсією страждають від серцево-судинної патології [55].

Серцево-судинний ризик у пацієнтів з епілепсією не обмежується лише SUDEP, але й зростає у індивідів з встановленою серцево-судинною патологією.



Захворювання серцево-судинної системи, загострені внаслідок ЕН, значно впливають на рівень смертності пацієнтів з епілепсією [56,57].

У проспективному довготривалому дослідженні Rugg-Gunn та співавт. вивчали зміни серцевого ритму під час ЕН та в інтеріктальний період за допомогою ЕКГ електродів, що було імплантовано на термін до 18 місяців у пацієнтів з рефрактерною фокальною епілепсією. Брадикардія з ЧСС менше 4 ударів за хвилину розвинулась в 2,1 % ЕН, менш виражена брадикардія (ЧСС менше 60 ударів за хвилину) – в 21 % хворих. Шістнадцять відсотків хворих перенесли потенційно небезпечну для життя асистолію. Ці дані підтвердили наявність підвищеного ризику SUDEP у пацієнтів з епілепсією внаслідок фатальних серцевих аритмій [60,61,62].

Дослідження останніх років по вивченню змін симпатичної та парасимпатичної нервової системи у пацієнтів з епілепсією показали, що зниження потужності хвиль високої частоти, що є показником парасимпатичної активності, пов'язане з пролонгованою ПГЕС. Та незважаючи на те, що ПГЕС є маркером постіктальної автономної дисрегуляції, патофізіологічні механізми, що пов'язують ПГЕС та зміни ВСР залишаються невизначеними [63,64]. Також ПГЕС було асоційовано з більш глибоким та тривалим пригніченням свідомості в постіктальному періоді. В іншому дослідженні було також показано більш значне і тривале зниження сатурації кисню та, відповідно, підвищення концентрації вуглецю в плазмі крові у пацієнтів з вторинно генералізованими ЕН, в яких реєстрували ПГЕС [64].

Зниження частоти SUDEP в групі пацієнтів, що отримали ефективне хірургічне лікування епілепсії було показано в ряді досліджень [55].

Це може свідчити про те, що контроль над ЕН вкрай важливий для пацієнтів з епілепсією не тільки для подальшого прогнозу захворювання, а й для виживаності таких хворих.

#### **1.4 Нейрофізіологічні особливості розвитку серцево-судинних порушень при епілепсії**

Вегетативна нервова система (ВНС) має суттєвий вплив на діяльність серцево-судинної системи. Симпатичний відділ ВНС іннервує як серцевий м'яз, так і м'язовий прошарок судинної стінки. Підвищення тонуусу симпатичного відділу (СВНС) призводить до підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та частоти дихальних рухів. Ця реакція, що може виникати у відповідь на стрес або фізичну активність в нормі короткотривала та строго регульована [65].

Парасимпатичний відділ ВНС (ПВНС) іннервує серцевий м'яз, але не судини. Підвищення активності ПВНС супроводжується вповільненням серцевого ритму що компенсує аритмогенні властивості СВНС [66].

Тонус вагуса домінує в стані спокою. В цей час варіації серцевої періодики в значній мірі залежать від вагусної модуляції. Вагусна та симпатична активність знаходяться в постійній взаємодії. Внаслідок того, що синусий вузол багатий на холінестеразу, вплив вагусного імпульсу є короткотривалим у зв'язку з тим, що ацетилхолін швидко гідролізується. В нормі перевага парасимпатичного впливу над симпатичним може бути пояснено двома незалежними механізмами: холінергічно індукованим зниженням вивільнення норадреналіна у відповідь на симпатичну стимуляцію та холінергічним пригніченням відповіді на адренергічний стимул [66,67].

Варіації інтервала RR в стані спокою являють собою точне підстроювання механізмів контролю серцебиття. Аферентна вагусна стимуляція призводить до рефлекторного збудження еферентної вагусної активності та інгібування еферентної симпатичної активності. Ефекти протилежно орієнтованого рефлексу опосередковуються стимуляцією аферентної симпатичної активності. Еферентна вагусна активність також знаходиться під тонічним стримуючим впливом аферентної серцево-судинної симпатичної активності [67].

Еферентна симпатична та вагусна імпульсація, спрямовані на синусовий вузол, характеризується розрядом, переважно синхронізованим з кожним серцевим циклом, що модулюється центральними (вазомоторним та дихальним центрами) та периферичними (коливання артеріального тиску та дихальними рухами) осциляторами. Ці осцилятори генерують ритмічні коливання нейрональних

розрядів, що проявляються в коротко та довготривалих коливаннях серцевої періодики. Аналіз цих коливань може дозволити судити про стан та функції центральних осциляторів, симпатичної та вагусної еферентної активності, гуморальних факторів та синусового вузла [68].

Таким чином для нормального функціонування серцево-судинної системи повинен бути витриманий баланс між активністю СВНС та ПВНС [69].

Дослідниками було встановлено порушення симпатовагального балансу за наявності багатьох хвороб серцево-судинної системи. Доведено активацію СВНС у пацієнтів з інфарктом міокарду, серцевою недостатністю, шлуночковими аритміями, кардіоміопатією, ішемічною та гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом. Окрім того, тривала стійка активація СВНС може призвести до пошкодження міокарду і зниження реактивності міокарду та судин до катехоламінів [70].

Серцево-судинний ризик може бути оцінений на основі визначення симпатовагального балансу, що можна зробити за допомогою обчислення варіабельності серцевого ритму. Флюктуації серцевого ритму відображають модуляцію активності пейсмекера серця (сіноатриального вузла) через автономні та гомеостатичні механізми [70,71].

Враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що стани, які призводять до порушення вагосимпатичного балансу, особливо в бік підвищення тону симпатичної ВНС, можуть значно підвищувати ризик виникнення фатальних шлуночкових аритмій. Доведено, що ЕН мають активуючий вплив на симпатичну ВНС. Також визначено, що асоційована з ЕН смертність у більшості випадків пов'язана з серцево-судинною дисфункцією. Таким чином імовірно, що порушення вегетативного контролю за серцевою діяльністю, пов'язане з епілептичною активністю, може призводити до підвищення смертності в пацієнтів з епілепсією внаслідок розвитку фатальних аритмій [72,73].

Одним з методів виявлення дисбалансу вегетативної регуляції роботи серцево-судинної системи є визначення варіабельності серцевого ритму. Цей метод

використовується з метою кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму [74].

Вважають, що зниження показників ВСР свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності, і навіть є предиктором несприятливого прогнозу як у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, так і для хірургічного лікування скроневої епілепсії. Найвищі показники ВСР були зареєстровані у здорових людей молодого віку, спортсменів, найнижчі – у пацієнтів, що перенесли епізоди фібриляції шлуночків. У пацієнтів з серцевою недостатністю спостерігалось стійке зниження ВСР та ознаки підвищення тону симпатичної ВНС [75].

Було виявлено суттєвий зв'язок між функціональним станом вегетативної нервової системи та смертністю від серцево-судинних захворювань, включаючи раптову смерть. В експерименті було отримано дані, що свідчили про підвищення ризику виникнення летальних аритмій при наявності ознак підвищення симпатичної або зниження парасимпатичної активності [76].

Показано, що у пацієнтів з серцевою недостатністю, а також у тих, що нещодавно перенесли інфаркт міокарда відмічається стійке зниження показників ВСР. Ознаки підвищення тону симпатичної ВНС відмічені у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Окрім того, виявлено підвищення ризику розвитку фатальних аритмій у пацієнтів з ознаками підвищення симпатичної та/або зниження парасимпатичної активності. Припускають, що автономна серцево-судинна дисфункція має значення у розвитку SUDEP [76, 77].

Показано, що порушення автономного балансу у пацієнтів з епілепсією може відбуватись як за рахунок симпатичної, так і парасимпатичної ланки ВНС. Доведено, що під час ЕН відбувається підвищення рівню катехоламінів в плазмі крові, також розвивається системна та легенева гіпертензія та тахікардія. Проте впродовж тривалої епілептичної активності частота серцевих скорочень і артеріальний тиск поступово знижується після періоду початкового підвищення незважаючи на те, що рівень катехоламінів в плазмі продовжує підвищуватись. Таким чином, у випадку продовження ЕН відбувається виснаження вегетативних

механізмів компенсації, що може призвести до розвитку гострої серцево-судинної недостатності та смерті [78]. Більш того, повторні ЕН у пацієнтів з епілепсією можуть поступово порушувати вегетативний контроль функціонування серцево-судинної системи і в інтеріктальний період внаслідок повторної активації симпатичної ВНС.

Амбулаторний ЕКГ-ЕЕГ моніторинг пацієнтів з епілепсією показав, що клінічно значущі аритмії зустрічаються рідко. За даними Keilson та співавт. проаналізувавши дані 338 пацієнтів з епілепсією визначили, що потенційно небезпечні аритмії спостерігались у 5,3% пацієнтів [70,76]. Частота аритмій підвищувалась з віком та не перевищувала рівню загальної популяції. Дані довготривалого дослідження пацієнтів з рефрактерною епілепсією також довели, що потенційно небезпечні аритмії в інтеріктальний період зустрічаються рідко, але в ранні ранкові часи можуть розвиватись брадикардія та асистолія, що можливо частково пов'язано з підвищенням парасимпатичного тону під час сну. Зважаючи на те, що SUDEP частіше розвивається під час сну, цей феномен може бути одним з механізмів розвитку раптової смерті в пацієнтів з епілепсією [77,79].

Окрім того зниження ВСР вважають поганим прогностичним фактором для хірургічного лікування скроневої епілепсії [78].

В кількох дослідженнях було показано наявність аномалій у серцево-судинному вегетативному статусі впродовж інтеріктального періоду. За допомогою тесту Вальсальви та проби з глибоким диханням було визначено пригнічення активності симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи у пацієнтів з епілепсією в порівнянні з контрольною популяцією [80].

Ansakorpi та співавт. показали, що у пацієнтів з рефрактерною скроневою епілепсією вегетативна дисфункція значно більш виражена, ніж у пацієнтів з добре контрольованою скроневою епілепсією [40]. В кількох дослідженнях було визначено зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією, що було значно виражено у пацієнтів з рефрактерною епілепсією. Дослідження ВСР дозволяє визначити активність симпатичної та парасимпатичної ВНС. Зниження ВСР спостерігається при погіршенні серцево-судинного автономного контролю та

пов'язано з підвищенням ризику розвитку серцевих аритмій та смертності у пацієнтів з захворюваннями серцево-судинної системи. Тому зниження BCP декотрі дослідники вважають предиктором розвитку SUDEP [81].

Встановлено наявність як вроджених так і набутих форм синдрому подовження QT. Набуте подовження QT інтервалу може виникнути при атеросклеротичному або постінфарктному кардіосклерозі, кардіоміопатії, під час або після перенесеного міо- або перикардиту. Подовження інтервалу QT може спостерігатися і при синусовій брадикардії, передсердно-шлуночкової блокаді, автономній полінейропатії, гіпокаліємії, гіпокальціємії, гіпомagneзіємії, хронічній цереброваскулярній недостатності, пухлинах головного мозку. Гострі випадки подовження інтервалу QT можуть також виникати при травмах (грудної клітки, черепно-мозкових) [82].

Подовження інтервалу QT у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда вважається фактором ризику раптової смерті [82].

Іншим ЕКГ предиктором розвитку фатальних аритмій дослідники вважають вкорочення інтервалу PQ. Появу цього ЕКГ феномена вчені пов'язують з наявністю додаткових аномальних шляхів проведення між передсерддями і шлуночками (пучок Кента); синоатріальним вузлом і передсердно-шлуночковим з'єднанням (пучок Джеймса). Додаткові шляхи проведення можуть перебувати в «сплячому стані» довгі роки. Тому синдром укороченого PQ проявляється, як правило, при появі провокуючого фактора (інша серцево-судинна патологія, прийом препаратів, що уповільнюють передсердно-шлуночкове проведення). Електричні імпульси в такій ситуації одночасно проходять і через передсердно-шлуночкове з'єднання, і по додаткових шляхах. При цьому передсердно-шлуночкове з'єднання має затримку проведення в 30 мс, чого немає в аномальних провідних пучках. Це викликає передчасне скорочення окремої ділянки міокарда шлуночків, так з'являються шлуночкові аритмії [83,84].

Відомо, що одним з основних механізмів дії карбамазепіна є блокада натрієвих каналів. Подібний механізм дії відмічено й для антиаритмічних препаратів І класу. Як і при застосуванні антиаритміків, при застосуванні

карбамазепіну відбувається уповільнення атриовентрикулярного проведення та зниження ЧСС, як було показано. За допомогою вповільнення атриовентрикулярного проведення можна успішно купірувати аритмії, що розвиваються за механізмом re-entry, що частіше зустрічається у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та кардіосклеротичними змінами серцевого м'яза. Однак за наявності додаткових шляхів проведення збудження від передсердь до шлуночків (синдром WPW), ніжками пучка Гіса (синдром Бругада) вповільнення проведення через атриовентрикулярне сполучення призводить до того, що імпульс проводиться переважно більш швидкими додатковими шляхами (пучок Кента, волокна Махейма), що може призводити до розвитку аритмій, що загрожують життю. Подібний механізм розвитку аритмій частіше відмічається у пацієнтів молодого та середнього віку [84, 85].

В останні роки дослідники висловлюють гіпотезу, згідно якої окремі епілептичні синдроми несуть підвищений ризик раптової смерті внаслідок фенотипічної експресії у структурах мозку, та, імовірно, серця. Наприклад, синдром Ретта, що зазвичай розвивається внаслідок мутацій в гені MECP2, асоційований з незрілістю стовбура мозку та автономною, зокрема респіраторною, нестабільністю в поєднанні з ЕН. В доповнення до респіраторних аномалій (апнейстичне дихання, гіпервентиляція), у пацієнтів з синдромом Ретта також можуть виявлятися пролонгований інтервал QT та зниження ВСП [86,87,88,89].

У дослідженні, що було проведено ще у 1982 році, було показано зв'язок між оклюзією сонних і середніх мозкових артерій та виникненням епілептичних випадків. Виявлено, що для оклюзії каротид ЕН частіше були першим симптомом захворювання, тоді як при ураженні середньої мозкової артерії в жодного пацієнта ЕН не виникали до появи вогнищевої неврологічної симптоматики [90,91,92,93,94].

В іншому дослідженні представлені дані про зміни кровоплину по інтракраніальним артеріям під час ЕН у дітей. Так Bode доповів про підвищення середньої швидкості кровоплину під час тонічних ЕН на 133-191%, що було зафіксовано методом транскраніальної доплерографії одночасно з ЕЕГ дослідженням. Тоніко-клонічні ЕН супроводжувались менш значущим

підвищенням швидкості кровоплину. Після закінчення ЕН середня швидкість кровоплину зменшувалась на 46-81% від висхідного рівня. Автор припускає, що причиною змін швидкості кровоплину є метаболічні зміни та коливання артеріального тиску при наявності вегетативних порушень [3].

Окрім того, було показано зниження церебрального кровоплину після призначення карбамазепіну та вальпроєвої кислоти [95].

Не було зафіксовано змін швидкості кровоплину по інтракраніальних артеріях під час статусу абсансів, та електричного епілептичного статусу без клінічних проявів [96].

Доповідають також про асоціацію епілепсії з однобічною агенезією внутрішньої сонної артерії [97].

Також показано розвиток гіпоксії мозку під час ЕН, та навіть за наявності високо амплітудних інтеріктальних спайків [98].

Але не було вивчено взаємозв'язку доплерографічних та ЕЕГ змін у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією в інтеріктальний період.

### **1.5 Вплив антиепілептичних препаратів на серцево-судинну систему**

Кілька досліджень показали спроможність ПЕП впливати на вегетативний тонус і ефекти ПЕП не завжди можна чітко розмежувати з наслідками епілептичної активності. Так карбамазепін може впливати на тонус ВНС у пацієнтів зі скроневою епілепсією, а відміна цього препарату призводить до підвищення симпатичного впливу на серцево-судинну систему впродовж сну. Ламотріджин впливає на швидкі калієві канали, але залишається невизначеним чи має ефект клінічну значущість [99,100,101].

Враховуючи, що імовірність серцево-судинних порушень збільшується не тільки при збільшенні тривалості ЕН, а й при збільшенні тривалості постіктального пригнічення свідомості, цікавим є єдине дослідження впливу ПЕП на тривалість постіктального пригнічення свідомості, що було проведено для леветірацетаму. В цьому дослідженні було встановлено, що лікування леветірацетамом в 7 разів



скорочує тривалість постіктального пригнічення свідомості, в той час, як в групі плацебо не було зареєстровано достовірної різниці тривалості постіктального пригнічення свідомості до та після початку лікування [102].

Дослідниками встановлено підвищення рівня гомоцистеїна, зниження концентрації фолатів та піридоксину у пацієнтів, що приймали препарати карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, ламотриджину та фенітоїну, що може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань у даної когорти пацієнтів [103].

Зміни інтервала QT описані в інтеріктальному періоді, нерідко подовження QT пов'язують з застосуванням ряду ПЕП (карбамазепін, фенітоїн). Вкорочення QT/QTc також є маркером розвитку серцево-судинних аритмій. Вкорочення інтервалу QT було описано для прімідона, ламотриджину та руфінаміда. Редукція варіабельності серцевого ритму та подовження інтервалу QT - при лікуванні карбамазепіном, фенітоїном. Барбітурати в більший мірі, ніж «нові» ПЕП спричиняють порушення серцевої провідності та подовження QT [104].

Пролонгація інтервалу PR більше 0,20 с (AVблокада I ст) клінічно проявляється брадикардією та синкопальними станами. ПЕП, що спричиняють подовження PR: карбамазепін, еслікарбазепіна ацетат, лакозамід, прегабалін, менш значуще – ламотриджин [105].

У ряді досліджень вивчались фактори ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів, що приймають різні ПЕП. Так, було описано підвищення маси тіла у пацієнтів, що приймають вальпроати, карбамазепін та вігабатрин. Було запропоновано кілька теорій для пояснення цього феномену: збільшення кількості їжі та вмісту вуглеводів у раціоні, підвищення рівня інсуліну в крові або зміна його метаболізму, вплив ПЕП на ГАМК-трансмisiю, зниження  $\beta$ -оксидації вільних жирних кислот внаслідок дефіциту карнітину, зниження зв'язування пальмітату, глюконеогенез, вплив генетичних факторів. Виявлено підвищення концентрації інсуліну та зниження концентрації зв'язаного з протеїнами інсуліноподібного фактору росту в сироватці крові на тлі прийому вальпроатів [106, 107]. Збільшення маси тіла може призводити до підвищення цифр артеріального тиску, зниження

толерантності до глюкози, розвитку цукрового діабету II типу, підвищуючи серцево-судинний ризик. В дослідженні Dr Sandra Petty та співавт. 52 % обстежених, що страждали на епілепсію, мали 2 та більше факторів серцево-судинного ризику, тоді як в групі контролю цей показник склав 28 %, що, на думку авторів може бути пов'язано з меншим рівнем активності та споживанням більшої кількості вуглеводів пацієнтами з епілепсією в порівнянні з здоровими обстеженими [108]. В іншому дослідженні у 40,4 % пацієнтів, що приймали вальпроати, розвинулося ожиріння, а у 40 % обстежених з ожирінням в подальшому розвинувся метаболічний синдром [109].

Ще одним важливим фактором серцево-судинного ризику є розподіл жирової тканини, зокрема – абдомінальне ожиріння. В дослідженні, що було проведено на близнюках та сібсах, було показано збільшення маси тіла та кількості абдомінальної жирової тканини у пацієнтів, що приймали вальпроати тривалий час (середня тривалість терапії склала 11 років), що також асоціювалось з підвищенням цифр артеріального тиску. Авторами відмічено прямий зв'язок між тривалістю терапії та масою тіла, але не з кількістю абдомінальної жирової тканини. Цей побічний ефект не регресував з часом [110]. При порівнянні за половою ознакою було показано, що жінки більш схильні до збільшення маси тіла на тлі прийому вальпроатів, ніж чоловіки. В дослідженні за участю жінок, що приймали фермент-індукуючі ПЕП (фенітоїн або карбамазепін), було показано наявність у пацієнток центрального ожиріння з недостатністю естрогенів [111].

Інші ПЕП, як топірамат та фелбамат, навпаки знижують масу тіла, та іноді навіть призводять до анорексії. В окремих дослідженнях показано зниження маси тіла через 15–18 місяців прийому топірамата, після чого маса тіла відновлювалась [112].

За впливом на масу тіла вальпроати порівнювались з карбамазепіном та ламотриджином. Дослідження показали нейтральність карбамазепіна та ламотриджина до зміни маси тіла, тоді як у пацієнтів, що приймали вальпроати, достовірно частіше розвивалось ожиріння [113]. Однак здатність вальпроатів викликати дисліпідемію є спірною, тоді як доведено, що карбамазепін викликає

підвищення загального холестерину сироватки крові. Ламотриджин не викликав порушення ліпідограми [111].

Епідеміологічні дослідження показали, що рівень смертності від серцево-судинних захворювань, асоційованих з атеросклерозом судин вище у дорослих пацієнтів з епілепсією в порівнянні з обстеженими, що не страждають на епілепсію. Вплив ПЕП на розвиток атеросклерозу є предметом дискусії. Одні дослідники виявили достовірний зв'язок тривалої терапії окремими ПЕП з модифікацією факторів ризику атерогенезу, інші дослідники доводять зниження смертності від ішемічної хвороби серця пацієнтів з контрольованою епілепсією в порівнянні з загальною популяцією. Дослідження останніх років підтвердили зв'язок «старих» ПЕП з розвитком небажаних метаболічних ефектів, що залучені до механізмів ендотеліальної дисфункції та атерогенезу. Кілька досліджень також виявили збільшення товщини комплексу інтіма-медіа у пацієнтів з епілепсією в порівнянні зі здоровими обстеженими [114, 115]. Більш того, було встановлено збільшення товщини комплексу інтіма-медіа у дітей, що приймали вальпроати, тоді як у дітей, що приймали окскарбазепін, таких змін не було виявлено. Доведено вплив ензиміндукуючих ПЕП (карбамазепін, фенітоїн) на розвиток дисліпідемії, а саме – підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності та тригліцеридів [116, 117].

Проведені дослідження не дозволили дійти єдиної думки стосовно патогенезу серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією, а також впливу ПЕП на серцево-судинну систему, тому вивчення серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією залишається актуальним питанням.

## **1.6 Якість життя пацієнтів з епілепсією**

Дослідження якості життя все ширше використовується в клінічній медицині, тому що дозволяє, з одного боку, глибше вивчити вплив хвороби на різні складові здоров'я пацієнта, з іншого, виявити додаткові переваги або недоліки проведеної терапії. Оцінка якості життя пацієнтів дозволила отримати важливу інформацію

про сфери функціонування хворого, що може бути використана як для розробки лікувально-реабілітаційних програм, так і для моніторингу стану хворого в процесі лікування [118].

Все більш актуальною стає проблема підвищення якості життя хворих неврологічними захворюваннями, в тому числі на епілепсію. Епілепсія істотно впливає на стан фізичного і психічного здоров'я, що приводить до вираженого зниження якості життя. Саме захворювання і його фармакотерапія можуть чинити негативний вплив на різні сторони життя хворих. Необхідність тривалого прийому ліків, іноді неефективність терапії, зміна протиепілептичних препаратів погіршують психологічний стан пацієнтів. Незважаючи на те, що при адекватному лікуванні у більшості хворих на епілепсію прогноз захворювання сприятливий, майже у 30 % пацієнтів не вдається досягти ремісії, що погіршує якість життя і здоров'я хворих в цілому [119].

Раніше проведені дослідження показали, що найбільш високі показники якості життя отримані у хворих, які не мають нападів, однак відсутність нападів – недостатня умова хорошої якості життя. Настрій та емоційний фон також істотно впливають на якість життя (Cramer J. A., Blum D., 2003). До погіршення якості життя хворих можуть призводити неадекватна діагностика епілепсії і типу нападів, призначення ПЕП без урахування загального стану хворого, наявності супутньої соматичної патології та ін. [120]. Побічні ефекти ПЕП здійснюють не менш істотний негативний вплив на якість життя [121].

Поява великої кількості ефективних та безпечних ПЕП в останні роки істотно розширило вибір терапії при епілепсії, поліпшило переносимість та спростило прийом ПЕП [122]. Разом з тим, досягнення фармакотерапії не привели до значних змін в соціальному статусі хворих на епілепсію, що пов'язано зі стигматизацією цих осіб суспільством [123].

В жодному дослідженні не було проведено оцінку якості життя хворих з епілепсією та серцево-судинною патологією.

Існує декілька шкал для оцінки якості життя у дорослих пацієнтів з епілепсією. Інструментарій хірургії епілепсії – 55 (Epilepsy Surgery Inventory – 55

(ESI-55)), Ліверпульська батарея якості життя (Liverpool Quality-of-Life Battery), оцінка за допомогою «сітки набору параметрів», інструменти «Якості життя при епілепсії» (Quality of Life in Epilepsy – QOLIE-89, QOLIE-31, QOLIE-10), оцінка побічних ефектів та задоволеністю життям (Side Effect and Life Satisfaction inventory (SEALS )), опитувальник здоров'я (RAND 36 –Item Health Survey) [124, 125, 126, 127, 128].

В цьому дослідженні ми обрали опитувальник QOLIE-31, що є універсальним інструментом для оцінки загальної пов'язаної зі здоров'ям якості життя у пацієнтів з епілепсією [129, 130].

### **Висновки за розділом**

Проблема серцево-судинних порушень при епілепсії розглядається дослідниками досить давно, але увага авторів була переважно сконцентрована на іктальних серцево-судинних порушеннях, SUDEP, порушеннях під час епілептичного статусу.

Було відмічено зв'язок епілепсії та серцево-судинних порушень внаслідок генетично обумовлених порушень метаболізму та каналопатій.

Доведено порушення вегетативної регуляції у пацієнтів з епілепсією, але не було визначено механізмів впливу цих порушень на функціонування серцево-судинної системи.

Визначено вплив «старих» ПЕП ліпідний метаболізм та серцеву провідність, але не було уточнено вплив ПЕП на товщину комплексу інтима-медіа, показники центральної та церебральної гемодинаміки, вплив ПЕП на функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів з епілепсією та ССП, взаємовплив ПЕП та препаратів, що застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань.

Таким чином епілепсія та супутня серцево-судинна патологія чинять взаємний негативний вплив, погіршуючи клінічний перебіг та роблячи актуальним вивчення їх поєднання. Однак недостатньо вивченим залишається питання

механізмів взаємозв'язку епілепсії та серцево-судинної патології, впливу ПЕП на серцево-судинну систему пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією.

## РОЗДІЛ 2

### ПРОГРАМА, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика пацієнтів

Обстеження хворих проводилось в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 протягом 2014–2017 років. В дослідженні приймали участь 101 пацієнт з епілепсією. Всі пацієнти пройшли соматоневрологічне обстеження, за результатами якого були поділені на 2 групи в залежності від наявності серцево-судинної патології. До першої групи увійшли 51 пацієнт з епілепсією без встановленої серцево-судинної патології, до другої – 50 пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями. За статевим показником хворі розподілились наступним чином: в 1-й групі – 21 пацієнт жіночої та 30 обстежених чоловічої статі; в 2-й групі – 23 пацієнта жіночої, 27 хворих чоловічої статі. В обох групах було відібрано осіб молодого і середнього віку згідно з новою класифікацією віку ВООЗ. Середній вік хворих 1-ї групи становив  $46,7 \pm 2,1$  роки, пацієнтів 2-ї групи –  $50,2 \pm 2,9$  роки, різниця статистично не достовірна,  $p > 0,05$ . Дані про розподіл пацієнтів за віком та статтю наведено в таблиці 2.1, 2.2.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнтів 1-ї групи за віком та статтю**

Вік, роки	Жінки абс.,%	Чоловіки абс.,%
30-44	10 (20%)	16 (31%)
44-49	11 (21%)	14 (28%)

*Таблиця 2.2*

**Розподіл пацієнтів 2-ї групи за віком та статтю**

Вік, роки	Жінки абс.,%	Чоловіки абс.,%
35-44	10 (20%)	10 (20%)
44-53	13 (26%)	17 (34%)

Відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення кількості чоловіків з серцево-судинними захворюваннями з віком, чого не визначалось у жінок, імовірно у зв'язку з відсутністю в дослідження обстежених похилого віку та пов'язаних з віком гормональних змін у більшості пацієнтів, що співпадає з даними світової літератури про більш ранній розвиток серцево-судинної патології у чоловіків [15, 16]. Окрім того необхідно відзначити й порівняно велику кількість пацієнтів молодого віку, що мали серцево-судинні захворювання, що підтверджує дані ВООЗ про «омолодження» серцево-судинної патології.

Серцево-судинна патологія у пацієнтів 2-ї групи була представлена: гіпертонічною хворобою 1, 2 стадій (16 обстежених), ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження II-IV функціонального класу (12 хворих) та їх поєднанням (22 пацієнта) (рис. 2.1).

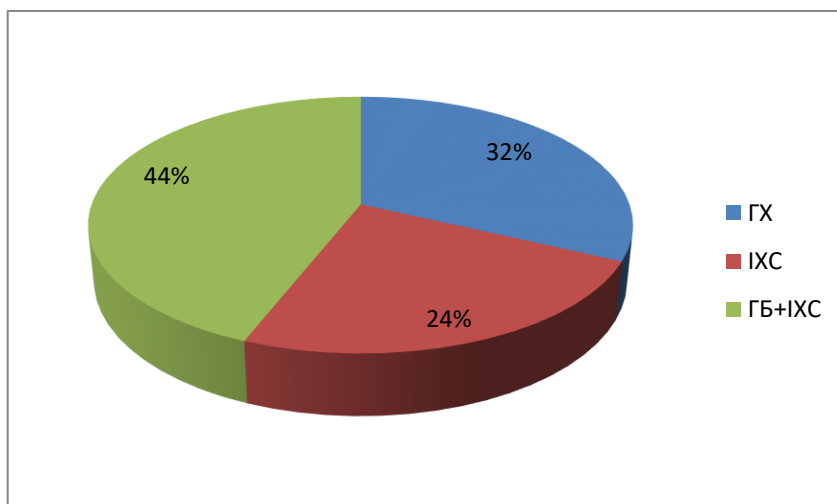


Рис. 2.1. Кількість хворих 2-ї групи в залежності від наявної серцево-судинної патології

У обстежених пацієнтів визначались такі порушення ритму та провідності: у пацієнтів 1-ї групи – порушення серцевого ритму (20 хворих – 39 %): синусова тахікардія, синусова брадікардія, шлуночкова екстрасистолія, суправентрикулярна екстрасистолія, синдром ранньої реполяризації шлуночків. Порушення провідності



серця (26 пацієнтів – 50 %): передсердно-шлуночкова блокада 1,2 ст., вповільнення внутрішньопередсердної та внутрішньошлуночкової провідності. У пацієнтів 2-ї групи: порушення серцевого ритму (31 хворий – 62 %): синусова тахікардія, синусова брадікардія, синусова брадиаритмія, шлуночкова екстрасистолія, суправентрикулярна екстрасистолія, фібриляція передсердь, синдром ранньої реполяризації шлуночків. Порушення провідності серця (42 пацієнтів – 84 %): передсердно-шлуночкова блокада 1,2 ст., вповільнення внутрішньопередсердної та внутрішньошлуночкової провідності. Тобто в 2-й групі відмічено достовірно більше пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та провідності ( $p < 0,05$ ).

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: незгода пацієнта, вагітність, наявність соматичного захворювання в стадії декомпенсації, хронічні інтоксикації.

Діагноз епілепсія встановлювався та класифікація випадків здійснювалась згідно з Міжнародною класифікацією епілепсій ІЛАЕ, 1989. Діагноз серцево-судинних захворювань встановлювався кардіологом згідно з рекомендаціями Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ – 10).

Середня тривалість захворювання становила для пацієнтів 1-ї групи  $8,72 \pm 1,31$  роки та  $12,53 \pm 1,95$  років для 2-ї групи. Середня тривалість прийому ПЕП становила  $7,21 \pm 1,78$  років для пацієнтів 1-ї групи та  $9,25 \pm 1,29$  роки для пацієнтів 2-ї групи.

Криптогенну епілепсію було діагностовано у 34 % пацієнтів 1-ї групи та у 41 % пацієнтів 2-ї групи.

Серед етіологічних факторів розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів 1-ї групи: черепно-мозкові травми – 30% обстежених, інфекційні захворювання ЦНС – 19% пацієнтів, новоутворення головного мозку – 10% обстежених, пологові травми та наслідки перинатального гіпоксичного ураження ЦНС – 7% пацієнтів. У пацієнтів 2-ї групи: інфекційні захворювання ЦНС – 16% пацієнтів, цереброваскулярні захворювання (дисциркуляторна енцефалопатія II ст.) – 20%, черепно-мозкові травми – 15%, новоутворення головного мозку – 8%.

Середній вік дебюту епілепсії склав  $18,5 \pm 1,34$  роки для 1-ї групи та  $21,3 \pm 0,95$  років.

Середня тривалість захворювання на епілепсію становила для 1-ї групи  $14,5 \pm 2,13$  років, для 2-ї групи –  $18,6 \pm 1,91$  роки.

Середня тривалість прийому ПЕП для 1-ї групи –  $11,3 \pm 1,23$ , для 2-ї групи –  $14,7 \pm 1,41$ .

Один тип ЕН відзначено у 21 (40%) пацієнта 1-ї групи та у 12 (21 %) пацієнтів 2-ї групи. Характеристика хворих за типом ЕН представлена в таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3*

**Характеристика пацієнтів за типом епілептичних нападів**

Тип ЕН	1 гр (абс, %)	2 гр (абс, %)
Прості парціальні	2 (3%)	3 (5%)
Комплексні парціальні	5 (9%)	5 (11%)
Вторинно генералізовані	11 (21,5%)	8 (16%)
Первинно-генералізовані	2 (3%)	
Прості парціальні + Комплексні парціальні	6 (11%)	14 (25%)
Прості парціальні + Вторинно генералізовані	5 (9%)	3 (5%)
Комплексні парціальні + Вторинно генералізовані	20 (40%)	27 (48%)

З усіх досліджених 1-ї групи 30 пацієнтів (60 %) приймали ПЕП в монотерапії, 20 (40 %) пацієнтів отримували одночасно кілька ПЕП (рис. 2.2).

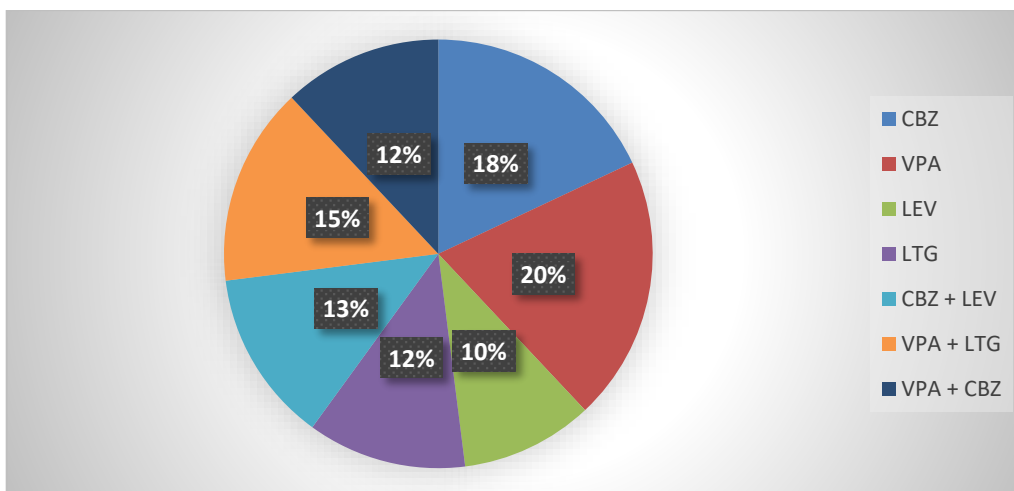


Рис. 2.2. Протиепілептична терапія пацієнтів 1-ї груп

Примітка: CBZ – карбамазепін, VPA – вальпроєва кислота, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин

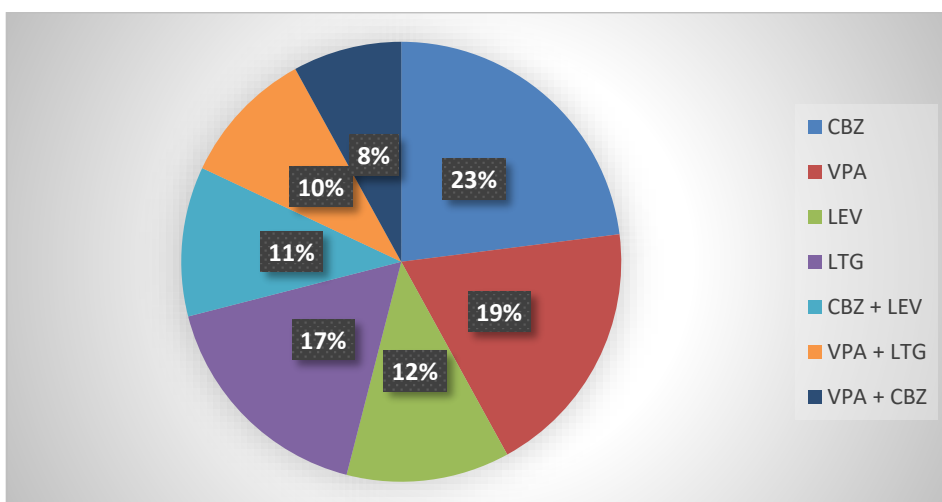


Рис. 2.3 Протиепілептична терапія пацієнтів 2-ї групи

Примітка: CBZ – карбамазепін, VPA – вальпроєва кислота, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин

Серед пацієнтів 2-ї групи 40 пацієнтів (71%) приймали ПЕП в монотерапії, 16 (29 %) пацієнтів отримували одночасно кілька ПЕП (рис. 2.3).

Всім обстеженим було проведено: сомато-неврологічне дослідження, електроенцефалографія (ЕЕГ), електрокардіографія (ЕКГ), для визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності проводили аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), ультразвукова доплерографія (УЗДГ) сонних артерій з

вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа, як раннього показника атерогенезу, ехокардіографія, визначення показників ліпідного спектру крові, дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку використовувались для верифікації діагнозу.

Клініко-неврологічне дослідження включало аналіз скарг: характер та структура нападів, спадковий анамнез з епілепсії, акушерський анамнез та анамнез життя починаючи з раннього дитячого віку (травми, інфекційні захворювання головного мозку), час появи перших припадків, отримуване протиепілептичне лікування та його ефективність, детальну оцінку соматичного та неврологічного статусу.

Незважаючи на відсутність встановленого захворювання серцево-судинної системи, пацієнти 1-ї групи висували наступні потенційно серцево-судинні скарги: відчуття серцебиття – 36 (70 %) обстежених, відчуття прискореного серцебиття – 29 (55 %) пацієнтів, відчуття «завмирання серця» 17 (33 %) пацієнтів, біль в лівій половині грудної клітини та за грудиною 5 (10 %) обстежених, стиснення грудної клітини 8 (15 %) пацієнтів, відчуття нестачі повітря 14 (27 %) обстежених, епізодичне підвищення АТ 8 (15%) пацієнтів, зниження АТ – 32 (62 %).

Окрім того, пацієнти 1-ї групи скаржились на: головний біль, запаморочення, дзвін у вухах, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, порушення сну, загальну слабкість, періодичне відчуття затерпlosti кінцівок, дратівливість, тремор повік, пальців витягнутих рук, похолодання, підвищена пітливість кистей та стоп, напади немотивованої тривожності.

Патологічні зміни неврологічного статусу були обумовлені наявністю вогнищового та дифузного ураження речовини мозку та відповідали локалізації структурних змін, пов'язаних з наявністю основного захворювання.

Для оцінки якості життя хворих використовувався опитувальник QOLIE 31. Цей опитувальник був обраний серед декількох інших, розроблених спеціально для хворих на епілепсію. Він містить 31 запитання, що складають 9 багатотематичних шкал, які охоплюють наступні показники здоров'я: загальна якість життя, емоційний стан та пов'язані з ним рольові обмеження, підтримка оточуючих,

суспільна ізоляція, втомлюваність, тривога з приводу виникнення приступу, ефективність лікування, функціонування на роботі, при керуванні авто, соціальне функціонування, увага та концентрація, функції мови, пам'яті, фізичний стан, біль, рольові обмеження через фізичний стан, сприйняття власного стану здоров'я. Опитувальник також включає один пункт про зміну стану здоров'я протягом останнього року і два пункти додаються після проведеного тестування: один 6 щодо загального стану здоров'я і один для оцінки задоволення інтимними стосунками. Опитувальник був обраний в зв'язку з більш повним, ніж в скорочених варіантах охопленням багатьох сторін життєдіяльності хворих і не концентрується на якомусь одному аспекті захворювання, як, наприклад, опитувальник SSS (Seizure Severity Scale) – “Шкала важкості нападів”. До того ж йому було надано перевагу над загальним опитувальником SF-36, який використовується при будь-яких захворюваннях, оскільки QOLIE-31 розроблений спеціально для хворих на епілепсію.

## **2.2 Інструментальні методи дослідження**

### **Інструментальні методи дослідження**

Всім пацієнтам проводилось клініко-неврологічне обстеження, клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, визначення показників ліпідного спектру крові, ЕЕГ, окрім того було проведено визначення показників ліпідограми, ВСР, ЕКГ, УЗДГ сонних артерій, ЕХО-КГ, було проведено оцінку якості життя пацієнтів за питальником QOLIE 31 та було оцінено ризик смерті від серцево-судинного захворювання в найближчі 10 років за шкалою SCORE.

З метою кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму оцінювали варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Показники ВСР відображають вегетативний баланс та функціональні резерви механізмів його управління.

Для запису кардіоритмограми (КРГ) використовували реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) на апараті Cardiolab.

Тривалість запису КРГ для кожного пацієнта складала 5 хвилин у стані спокою, після чого проводилась ортостатична проба.

Запис КРГ здійснювався в положенні пацієнта лежачи на спині за умови спокійного дихання за відсутності попереднього значного емоційного та фізичного навантаження, натщесерце, після достатнього сну. Безпосередньо перед проведенням дослідження пацієнт проходив період адаптації до умов дослідження протягом 5-10 хвилин. Обстеження проводилось в інтеріктальний період, принаймні через 3 доби після останнього ЕН.

Застосовувався спектральний аналіз КРГ, що дозволило кількісно оцінити вплив на роботу серця різноманітних регуляторних систем у досліджуваних пацієнтів з епілепсією.

Виділяли три основних спектральних компонента, які відповідають коливанням серцевого ритму різної періодичності. Високочастотні (High Frequency — HF), низькочастотні (Low Frequency — LF) та дуже низькочастотні (Very Low Frequency — VLF) компоненти ВСР.

HF — це коливання ЧСС при частоті 0,15–0,40 Гц. Потужність спектра в цьому діапазоні в основному пов'язана з дихальними рухами та відображує вплив на роботу серця блукаючого нерва (коливання парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС)).

LF — це частина спектра в діапазоні частот 0,04–0,15 Гц. На потужність в цьому діапазоні впливають зміни тону як симпатичного (переважно), так і парасимпатичного відділів ВНС.

VLF діапазон частот 0,003–0,04 Гц. Цей компонент має змішане походження. Факторами, що мають вплив на його походження вважають вплив ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, концентрація катехоламінів в плазмі крові, системи терморегуляції, активність надсегментарних центрів регуляції ВНС.

Потужність в діапазоні високих частот, виражена в нормалізаційних одиницях  $HF_{nu}$ , обчислювалась за формулою:

$$HFnu = \frac{HF}{Total-VLF} \times 100.$$

де, HFnu – абсолютна потужність швидких хвиль (мс<sup>2</sup>)

Потужність в діапазоні низьких частот, виражена в нормалізаційних одиницях LFnu, обчислювалась за формулою:

$$LFnu = \frac{LF}{Total - VLF} \times 100$$

де, HFnu – абсолютна потужність повільних хвиль (мс<sup>2</sup>)

Відношення LF/HF характеризує баланс симпатичних та парасимпатичних впливів. Характер симпатико-пересимпатичного впливу оцінювали за співвідношенням відсоткових внесків (LF/HF).

SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів, квадратний корінь із розкиду NN. Зважаючи що величина під коренем математично еквівалентна загальній потужності в спектральному аналізі, SDNN відображує всі циклічні компоненти, що відповідають за варіабельність протягом періоду запису.

Загальна потужність спектру (TP – total power) – це потужність в діапазоні від 0,003 до 0,40 Гц. Вона відображує сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм. Збільшення симпатичного впливу призводить до зменшення TP, в той час, коли активація вагуса має зворотній результат.

Електрогенез головного мозку досліджувався методом ЕЕГ, що проводилось за допомогою 16-канального електроенцефалографічного комплексу «TREDEX» згідно з рекомендаціями міжнародної протиепілептичної ліги 2014.

Для визначення електрогенезу серця проводили ЕКГ дослідження за стандартною методикою. Запис проводився в стані спокою, горизонтальному положенні після 10–15 хвилин відпочинку в 12 відведеннях на апараті Cardiolab.

Для дослідження загальної та мозкової гемодинаміки користувались методом ультразвукової доплерографії з використанням ультразвукового скануючого пристрою Toshiba X-ARIO SSA-660A експерт класу. Досліджувались сонні артерії. Визначалась показники: діаметри загальних сонних та внутрішніх сонних артерій, товщина комплексу інтима-медіа (TKIM), максимальна систолічна, мінімальна

діастолічна швидкість, середня швидкість за піковими значеннями, індекс резистентності, пульсовий індекс.

Для оцінки центральної гемодинаміки проводилась ехокардіоскопія в М-, В- та доплерівському режимах в стандартних позиціях. Визначались наступні показники: переднє-задній діаметр лівого передсердя, діаметр аорти, діаметр легеневої артерії, товщина міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри лівого шлуночка, фракція вигнання та фракція вкорочення лівого шлуночка, індекс маси міокарду.

### 2.3 Біохімічні методи дослідження

Проводилось визначення рівнів тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) в плазмі крові, проводився розрахунок коефіцієнту атерогенності.

Напередодні проведення аналізу пацієнтів просили: за добу виключити з раціону жирну, пряну, гостру, солону їжу, за 48 годин припинити вживання ліпідознижуючих препаратів, протягом години до забору крові уникати фізичних та емоційних навантажень, останнє приймання їжі здійснити за 12 годин до забору крові.

Визначення рівню ТГ проводилось колориметричним, ензиматичним методом з гліцерофосфат-оксидазою за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Sapphire-400».

Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації тригліцеридів.

Для дослідження придатна сироватка без слідів гемолізу. Дослідження проводилось на свіжозібраному біологічному матеріалі.

Визначення концентрації холестерину ЛПВЩ у сироватці крові.

ЛПДНЩ та ЛПНЩ в пробі осаджувались додаванням фосфорновольфрамової кислоти в присутності іонів магнію за допомогою



спектрометру «SOLAR PV 1251 C» із довжиною хвилі 500 нм. Супернатант, отриманий після центрифугування сироватки крові, містить ЛПВЩ, котрі можуть бути визначені ферментативним методом.

Для дослідження використовували сироватку крові, вільну від гемолізу та не хильозну. Зразки стабільні при температурі +2°C – +8°C впродовж 2 діб.

Визначення концентрації ЗХ у сироватці крові проводилось колориметричним, ензиматичним методом з гліцерофосфат-оксидазою за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Sapphire-400». Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації холестерину.

Розрахунок концентрації ЛПВЩ проводився за формулою:

$$\text{ЛПВЩ} = A(ЗД)/A(ЗС) \times 1,3 \text{ концентрація стандарту,}$$

де  $A(ЗС)$  – коефіцієнт поглинання зразків стандартних

$A(ЗД)$  – коефіцієнт поглинання досліджуваних зразків відносно холостого зразка

Розрахунок ліпідограмми

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ЛПДНЩ});$$

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2;$$

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}.$$

Референтні значення для дорослих пацієнтів:

ЗХ до 5,2 ммоль/л

ТГ до 1,7 ммоль/л

ЛПВЩ 0,9 – 1,94 ммоль/л

ЛПНЩ 2,03 – 3,98 ммоль/л

ЛПДНЩ 0,21 – 0,77 ммоль/л

КА – 0 – 3

## 2.4 Статистичні методи

Отримані дані оброблені методами варіаційної та кореляційної статистики з використанням комп'ютерного ПЗ. Вірогідність розходжень визначали за допомогою критерію Стюдента (t), а відмінностей показників що мають розподіл, відмінний від нормального – за допомогою тесту Манна Уїтні. Результати оброблені за допомогою програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation) та Statistica 10.0 for Windows. Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахунку коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими, якщо  $p \leq 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ

В дослідженні приймали участь 101 пацієнтів (42 жінки, 59 чоловіків) з епілепсією. Всі пацієнти пройшли соматоневрологічне обстеження, за результатами якого були поділені на 2 групи в залежності від наявності серцево-судинної патології. До першої групи увійшли 51 пацієнтів з епілепсією без встановленої серцево-судинної патології, до другої – 50 пацієнтів з епілепсією, що мали встановлений діагноз серцево-судинних захворювань.

Кількість пацієнтів 1-ї групи, що не мали ЕН протягом року становила 10 (20 %), часті ЕН (більше 3 на місяць) спостерігались у 20 (39 %) обстежених першої групи. ЕН середньої частоти (рідше, ніж 1 на місяць) – 15 (29 %) пацієнтів. Рідкі ЕН (3–5 на рік) турбували 6 (12 %) пацієнтів (рис. 3.1).

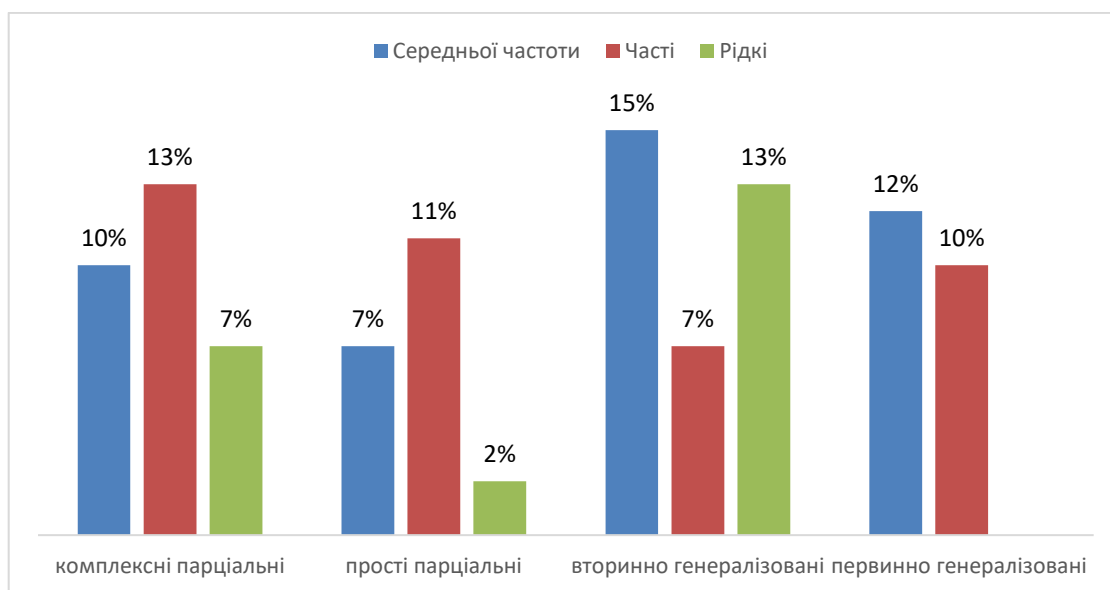


Рис. 3.1. Частота ЕН у пацієнтів 1-ї групи

Кількість пацієнтів 2-ї групи, що не мали випадків протягом року становила 5 (10 %) пацієнтів, кількість пацієнтів, що мали рідкі випадки (3–5 на рік) – 12 (24 %), середньої частоти (рідше, ніж 1 на місяць) – 22 (44 %) обстежених, часті (більше 3 на місяць) – 11 (22 %) пацієнтів (рис. 3.2).

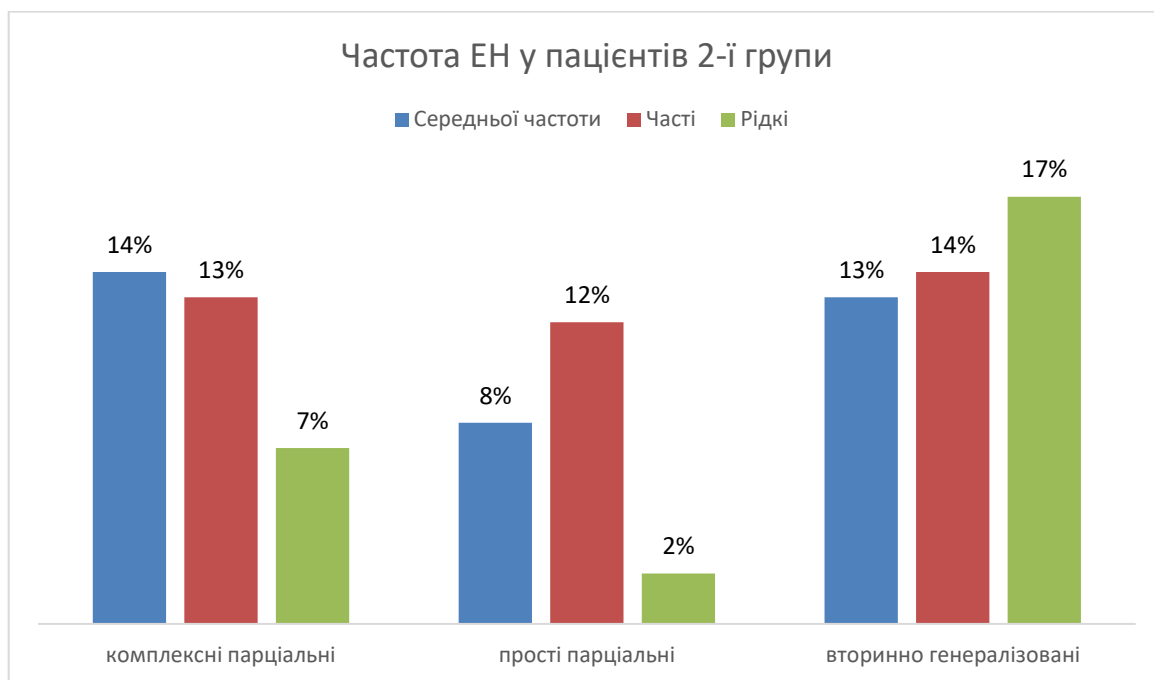


Рис. 3.2. Частота ЕН у пацієнтів 2-ї групи

В середньому в обох групах переважна кількість пацієнтів мала ЕН середньої частоти, однак в першій групі більшою була частка пацієнтів з частими ЕН та меншою частка пацієнтів, що не мали ЕН протягом року в порівнянні з другою групою ( $p < 0,05$ ). Також було виявлено, що у пацієнтів 1-ї групи «серцево-судинні» скарги, такі як відчуття серцебиття, стиснення грудної клітини, нестачі повітря реєструвались тим частіше чим більшою була частота ЕН ( $r_s = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи такого зв'язку не було виявлено ( $r_s = 0,18$ ).

Окрім того було відмічено, що в середньому найбільшу частоту ЕН серед пацієнтів 2-ї групи мали обстежені з кризовим перебігом гіпертонічної хвороби ( $4,35 \pm 0,47$  нападів на місяць) в порівнянні з хворими зі стабільним перебігом ГХ ( $3,87 \pm 0,31$  нападів на місяць), ІХС ( $3,92 \pm 0,33$  нападів на місяць), та комбінацією ГХ та ІХС ( $3,85 \pm 0,25$  нападів на місяць), але різниця не була статистично достовірною ( $p > 0,05$ ).

Відомо, що ожиріння є одним з факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань [12]. Відмічено, що пацієнти 2-ї групи в середньому мали достовірно більші значення індексу маси тіла (ІМТ) ( $24,2 \pm 0,97$  для 1-ї групи;  $51,1 \pm 0,84$  для 2-ї

групи) та абдомінального ожиріння (ІАО) ( $0,76 \pm 0,03$  для 1-ї групи;  $0,82 \pm 0,01$  для 2-ї групи) в порівнянні з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ). Також в 2-й групі більшою була частка хворих з ІМТ 25 та більше (надлишкова вага) (15 % в 1-й групі; 31 % в 2-й групі). Тобто збільшення ІМТ та ІАО є фактором ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією.

У пацієнтів обох груп, що приймали препарати вальпроєвої кислоти, відзначалось збільшення ІМТ та індексу абдомінального ожиріння в порівнянні з іншими ПЕП ( $p < 0,05$ ), що залежало від тривалості прийому препарату ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та ( $r_s = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно. Окрім того було виявлено залежність ІМТ від дози препарату вальпроєвої кислоти ( $r_s = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 3.1, 3.2, рис. 3.3, 3.4).\*\*

Таблиця 3.1

**Середні значення ІМТ пацієнтів обох груп в залежності від ПЕП**

ПЕП	1 група (N= M $\pm$ $\sigma$ )	2 група (N= M $\pm$ $\sigma$ )
CBZ	23,1 $\pm$ 1,0	24,5 $\pm$ 0,91
VPA	*24,8 $\pm$ 0,9	^25,6 $\pm$ 1,0
LEV	23,5 $\pm$ 0,82	24,2 $\pm$ 0,87
LTG	23,2 $\pm$ 0,93	24,4 $\pm$ 0,85

Примітка:

\*Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

^Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

Таблиця 3.2

**Середні значення індексу абдомінального ожиріння пацієнтів обох груп в залежності від ПЕП**

ПЕП	1 група (N= M $\pm$ $\sigma$ )	2 група (N= M $\pm$ $\sigma$ )
CBZ	0,74 $\pm$ 0,08	0,78 $\pm$ 0,05
VPA	*0,85 $\pm$ 0,09	^0,91 $\pm$ 0,07
LEV	0,71 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,08
LTG	0,75 $\pm$ 0,05	0,77 $\pm$ 0,06

Примітка:

\*Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

^Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

Тобто пацієнти обох груп, що приймали препарати вальпроєвої кислоти мали достовірно більшу масу тіла в порівнянні з пацієнтами, що приймали інші ПЕП ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.2)

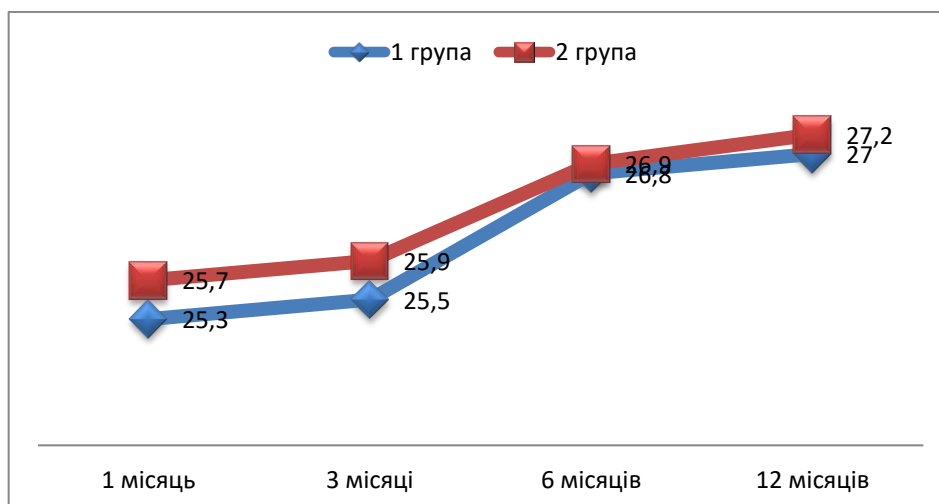


Рис. 3.3. Залежність ІМТ від тривалості прийому ВРА

Зростання маси тіла у обстежених, що отримували вальпроєву кислоту прямо пропорційно залежало від тривалості прийому препарату у пацієнтів обох груп (рис. 3.3). Аналогічна залежність була виявлена й для індексу абдомінального ожиріння (рис. 3.4).

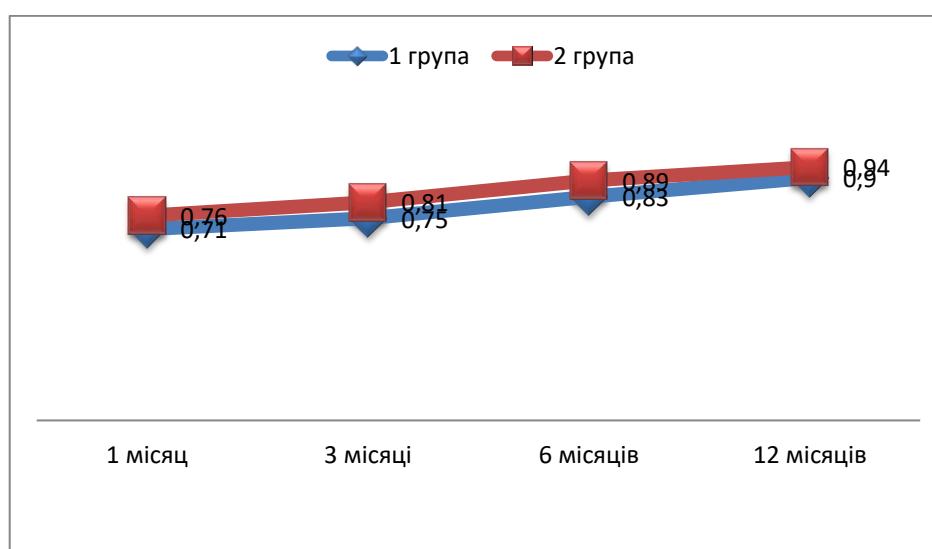


Рис. 3.4. Залежність індексу абдомінального ожиріння від тривалості прийому ВРА

Збільшення маси тіла більш значуще визначалось у пацієнтів молодого віку в порівнянні з обстеженими середнього віку в обох групах ( $p<0,05$ ). Також відмічено більш значне збільшення маси тіла у жінок молодого віку в порівнянні з чоловіками ( $p<0,05$ ) (табл. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.3

**Середній приріст ІМТ після початку терапії VPA у молодих пацієнтів та хворих середнього віку.**

Групи обстежених	Хворі молодого віку (18-44 pp) (N= M $\pm$ $\sigma$ )	Хворі середнього віку (44-60 pp) (N= M $\pm$ $\sigma$ )	P
1 гр	2,53 $\pm$ 0,23	0,91 $\pm$ 0,11	$p<0,05$
2 гр	2,14 $\pm$ 0,21	0,97 $\pm$ 0,16	$p<0,05$

Таблиця 3.4

**Середній приріст ІМТ у жінок та чоловіків молодого та середнього віку після початку лікування VPA**

Групи обстежених	Жінки 18-44 pp (N= M $\pm$ $\sigma$ )	Чоловіки 18-44 pp (N= M $\pm$ $\sigma$ )	P
1 гр	2,32 $\pm$ 0,12	1,61 $\pm$ 0,14	$p<0,05$
2 гр	2,17 $\pm$ 0,09	1,69 $\pm$ 0,11	$p<0,05$

Серед обстежених 1-ї групи систолічний артеріальний тиск (САТ) був достовірно вище у пацієнтів, що приймали вальпроати в порівнянні з іншими ПЕП ( $p<0,05$ ), однак не перевищував 145 мм рт. ст. та корелював з ІМТ ( $r_s=0,54$ ;  $p<0,05$ ) (таблиця 3.5). Ці дані узгоджуються з іншими дослідженнями [45,46]. Серед обстежених 2-ї групи такої залежності не було визначено, що можна пояснити наявністю гіпертонічної хвороби у пацієнтів 2-ї групи.

Таблиця 3.5

**Середні значення САТ пацієнтів 1-ї групи в залежності від ПЕП (мм рт. ст.)**

Систічний артеріальний тиск	CBZ	VPA	LEV	LTG
CAT (N= M±σ)	125±2,5	*139±3,6	123±2,3	127±2,8

Примітка: \*Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p<0,05$

Якість життя пацієнтів оцінювалась за допомогою опитувальника QOLIE 31, що складається з семи окремих шкал що відображують наступні аспекти життя та здоров'я пацієнтів: емоційний стан, соціальне функціонування, енергійність/втомлюваність, когнітивні функції, боязнь припадків, побічні ефекти антиепілептичних препаратів, якість життя в цілому. Після відповіді на питання кожної з шкал отримані цифри конвертуються в бали від 0 до 100 за таблицею, після чого підсумовуються. Чим вище загальна кількість балів, тим краще якість життя і навпаки. Аналізуючи дані обстежених хворих, було визначено, що якість життя в середньому була вище у пацієнтів 1-ї групи. Зниження показників якості життя у пацієнтів 2-ї групи переважно відбувалось за рахунок підвищеної стомлюваності та якості життя в цілому (таблиця 3.6).

Таким чином можемо стверджувати, що наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією. Але вплив на субсфери шкали QOLIE 31, що пов'язані саме з перебігом епілепсії виявився мінімальним.

У обстежених нами хворих показники якості життя виявились значно нижче за всіма параметрами в порівнянні з даними світової літератури [125,126, 127]. Найбільші відмінності було відмічено за загальною оцінкою якості життя, а також субсферами «Емоційне благополуччя», «Когнітивне функціонування» та «Соціальне функціонування» ( $p<0,05$ )

Середній сумарний показник QOLIE 31 був достовірно менший серед жінок в порівнянні з чоловіками в обох групах  $41,56\pm 2,21$  в обох групах, також відмічено зниження цього показника у курців, та у пацієнтів зі схильністю до серійності ЕН ( $p<0,05$ ).



### Характеристика якості життя пацієнтів 1 та 2 груп за опитувальником QOLIE 31

Категорії шкали QOLIE 31	1 група M±σ	2 гр, M±σ	P
Страх нападів	51,3±12,5	47,2±15,8	>0,05
Якість життя в цілому	61,3±11,7	37,5±14,1	0,00002
Емоційний стан	64,7±13,2	59,1±13,0	>0,05
Енергійність/втомлюваність	74,5±10,7	45,3±12,2	0,00001
Когнітивні функції	65,2±14,2	51,4±11,5	0,00150
Побічні ефекти антиепілептичних препаратів	67,3±12,2	63,5±11,1	>0,05
Соціальне функціонування	57,1±11,2	53,5±13,1	>0,05
Загальний бал QOLIE 31	65,9±10,1	42,4±15,5	0,00001

Примітка: Різниця достовірна для  $p < 0,05$

Статистично достовірних відмінностей між групами хворих з різними типами нападів, що переважали, визначено не було ( $p > 0,05$ ).

Середній сумарний бал якості життя був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище у пацієнтів без побічних ефектів ПЕП ( $48,57 \pm 2,47$  та  $47,12 \pm 2,05$  відповідно) в 1-й групі. Серед пацієнтів 2-ї групи також визначалась подібна тенденція ( $47,97 \pm 1,53$  та  $47,32 \pm 2,37$  відповідно), однак відмінність не була статистично достовірною.

Окрім того було відмічено й інші фактори, що впливали на бал QOLIE 31. Так загальний бал QOLIE 31 знижувався за умови збільшення тривалості перебігу епілепсії ( $r_s = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), збільшення частоти ЕН ( $r_s = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Також бал QOLIE 31 був достовірно нижче у пацієнтів, що отримували кілька ПЕП в порівнянні з пацієнтами на монотерапії ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з неврологічним дефіцитом в порівнянні з обстеженими без такого ( $p < 0,001$ ). Дані справедливі для обох груп. Порівняння проводилось всередині груп.

При вивченні ризику розвитку серцево-судинних захворювань за шкалою SCORE у пацієнтів першої групи було встановлено, що найбільший ризик розвитку серцево-судинної патології протягом 10 років мали пацієнти, що приймали карбамазепін, на другому місці – пацієнти, які отримували вальпроати ( $p < 0,05$ ). Мінімальний ризик мали пацієнти, які отримували ламотриджин і леветірацетам (рис. 3.5).

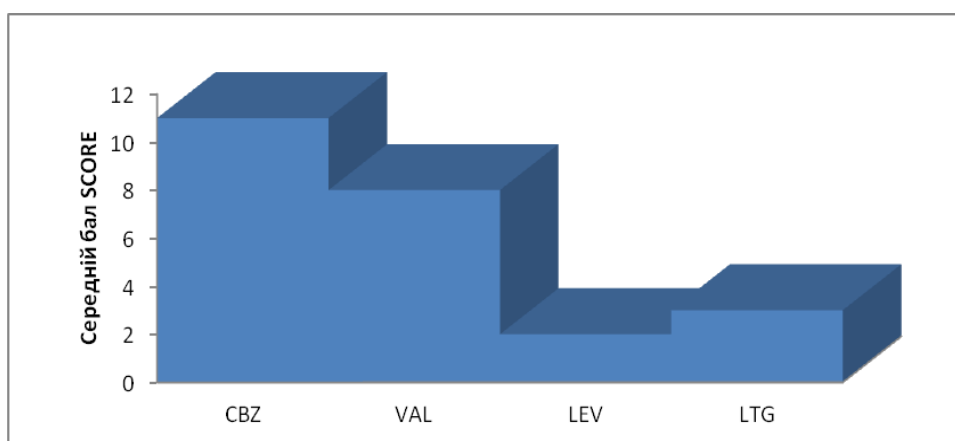


Рис. 3.5. Ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи в найближчі 10 років у пацієнтів 1-ї групи в залежності від ПЕП

### Висновки за розділом

Таким чином було визначено що перебіг епілепсії та ПЕП впливають на функціонування серцево-судинної системи. Показано, що ризик розвитку аритмій підвищується зі збільшенням частоти ЕН, ризик розвитку ССП достовірно збільшувався з віком у чоловіків ( $p < 0,05$ ) та у пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25 та більше) ( $p < 0,05$ ). Показано збільшення маси тіла в обох групах та систолічного артеріального тиску в 1-й групі у пацієнтів, що приймали препарати вальпроєвої кислоти ( $p < 0,05$ ). Ці параметри важливі у зв'язку з тим, що вони є факторами серцево-судинного ризику. Більш значуще збільшення маси тіла відбувалось у жінок молодого віку та залежало від дози та тривалості прийому препарату.

Наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією (шкала QOLIE 31), а перебіг ССП впливає на перебіг епілепсії.

Карбамазепін та вальпроати найбільш суттєво збільшують ризик розвитку серцево-судинного захворювання у пацієнтів з епілепсією в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом ( $p < 0,05$ ).

**Особисті роботи за темою розділу: 2, 6, 8, 11**

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ОКРЕМИХ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.

#### 4.1 Особливості біоелектричної активності серця у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією.

За допомогою ЕКГ було проведено визначення наявності та аналіз порушень ритму та провідності серця у обстежених хворих.

Порушення ритму виявлено у 25 % пацієнтів 1-ї групи, та у 56 % хворих 2-ї групи, порушення провідності визначались у 50 % хворих 1-ї групи та у 68 % пацієнтів 2-ї групи. Також у обстежених 1-ї групи визначено зниження процесів реполяризації – 20 % обстежених, посилення біопотенціалів лівого шлуночка 8% пацієнтів.

Відмічено, що порушення серцевого ритму достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше зустрічались у пацієнтів 2-ї групи, фібриляція передсердь та шлуночкова екстрасистолія виявлені тільки серед пацієнтів 2-ї групи.

У пацієнтів 2-ї групи окрім ЕКГ ознак порушення ритму та провідності серця визначено ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка – 93 % обстежених, ознаки гіпертрофії міокарду передсердь – 5 %, порушення процесів реполяризації – 68 %. Дані представлені в таблиці 4.1.1.

*Таблиця 4.1.1*

#### Порушення серцевого ритму, провідності та реполяризації у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп

ЕКГ ознаки	1-ша група		2-га група	
	Абс.	%	Абс.	%
Синусова тахікардія	8	15	5	9
Синусова брадікардія	6	10	10	18

## Продовження таблиці 4.1.1

Синусова брадиаритмія	0	0	4	8
Суправентрикулярна екстрасистолія	5	13	8	14
Шлуночкова екстрасистолія	0	0	6	11
Фібриляція передсердь	0	0	2	4
Синдром ранньої реполяризації шлуночків	2	4	4	8
Атріо-вентрикулярна блокада 1 ступеню	0	0	7	15
Блокада ніжок пучка Гіса	8	16	21	38
Порушення внутрішньошлуночкової провідності	11	22	14	25
Порушення внутрішньопередсердної провідності	3	5	0	0
Зниження процесів реполяризації	10	20	0	0
Порушення процесів реполяризації	0	0	38	68
Посилення біопотенціалів лівого шлуночка	6	11	0	0
Ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночка	0	0	47	93
Ознаки гіпертрофії міокарду передсердь	0	0	3	5

Було встановлено, що ЕКГ ознаки атріо-вентрикулярної блокади (А-В блокада) мали тільки ті пацієнти, що отримували препарати карбамазепіну в обох групах. Серед пацієнтів, що отримували інші ПЕП ознак А-В блокади не було виявлено. У пацієнтів другої групи таке порушення провідності відмічалось достовірно частіше, ніж в першій групі ( $p < 0,02$ ). Наявність передсердно-шлуночкової блокади не залежала від дози ( $r_s = 0,11$ ) та тривалості ( $r_s = 0,17$ ) прийому карбамазепіна. У 67 % пацієнтів другої групи, що мали ознаки передсердно-шлуночкової блокади також виявлені ознаки блокади ніжок пучка

Гіса, серед пацієнтів 1-ї групи ознак передсердно-шлуночкової блокади не було виявлено. 24 % пацієнтів другої групи, що мали порушення провідності, приймали карбамазепін разом з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів (антигіпертензійна терапія). Такі пацієнти мали подовження інтервалу PQ в 1,3 рази більше в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи, що приймали карбамазепін, але не отримували препаратів з групи  $\beta$ -адренорецепторів.

Помірна брадикардія (ЧСС нижче 65 уд/хв) визначалась при прийомі карбамазепіну у 56 % пацієнтів 1-ї та у 60% обстежених 2-ї групи. При прийомі препаратів вальпроєвої кислоти брадикардія відмічена у 25 % хворих 1-ї групи та у 20 % пацієнтів 2-ї групи. Серед пацієнтів, що приймали ламотриджин брадикардія визначалась у 30 % пацієнтів 1-ї групи та у 26 % обстежених 2-ї групи. У хворих, що отримували леветирацетам брадикардія спостерігалась в 27 % випадків в 1-й групі та в 24 % випадків в 2-й групі. Тобто кількість пацієнтів, у кого відмічено помірну брадикардію, була достовірно вищою серед пацієнтів, що приймали препарати карбамазепіну в порівнянні з іншими ПЕП в обох групах ( $p < 0,02$ ).

Для більш детальної оцінки провідності серця було проаналізовано тривалість кардіоінтервалів ЕКГ. Визначали інтервал PQ – час проходження збудження передсерддями та передсердно-шлуночковим вузлом, QT – електрична систола шлуночків, TP – електрична діастола серця.

Подовження інтервалу QT вважається фактором ризику розвитку фатальних аритмій. У обстежених пацієнтів не спостерігалось значень інтервалу PQ менше 120 мс та/або подовження інтервалу QT/ QTс більше 450 мс. Але було відмічено достовірно меншу тривалість інтервалу PQ у пацієнтів, що мали аритмії в порівнянні з обстеженими без порушень ритму в обох групах ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи тривалість інтервалу QT у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп визначено, що вона була в середньому достовірно вище у пацієнтів другої групи, що приймали вальпроати та карбамазепін в порівнянні з пацієнтами першої групи, що отримували вищезгадані ПЕП ( $p < 0,02$ ). Також спостерігалась тенденція до збільшення тривалості інтервалу QT у пацієнтів 1-ї групи, що приймали карбамазепін, але відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ). Враховуючи, що

подовження інтервала QT є одним з предикторів розвитку фатальних аритмій, необхідно з обережністю підходити до призначення препаратів карбамазепіну та вальпроєвої кислоти у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Окрім того було виявлено, що тривалість інтервалу QT була достовірно більша в пацієнтів, що отримували комбінацію карбамазепіну та леветирацетама в порівнянні з пацієнтами, що отримували карбамазепін або леветирацетам в монотерапії в обох групах ( $p < 0,001$ ).

ЧСС зворотнопропорційна тривалості одного серцевого циклу, тобто інтервалу RR. Для пацієнтів, що отримували вальпроати, ламотриджин, леветирацетам при зменшенні ЧСС тривалість інтервалу RR збільшувалась за рахунок збільшення тривалості інтервалів PQ, QT та TP в рівній мірі. При оцінці пацієнтів обох груп, що отримували карбамазепін, було виявлено, що при зменшенні ЧСС тривалість інтервалу RR збільшувалась переважно за рахунок інтервалу PQ та, в меншій мірі, за рахунок інтервалів QT і TP. Так, при зменшенні ЧСС на кожні 10 уд/хв тривалість інтервалу PQ зростала в середньому на  $10,2 \pm 5,3$  мс в першій групі та на  $12,1 \pm 4,2$  мс в другій групі; інтервал QT збільшувався на  $9 \pm 3,5$  мс в першій групі, на  $9,7 \pm 4,1$  мс в другій групі; інтервал TP – на  $8,7 \pm 2,4$  в першій групі, на  $10,2 \pm 3,7$  в другій групі. Також відмічена достовірно більша тривалість інтервалу PQ у пацієнтів другої групи, що отримували препарати карбамазепіна, в порівнянні з першою групою ( $p < 0,02$ ).

Таким чином нами було показано, що карбамазепін більш значуще, в порівнянні з іншими ПЕП, впливає на тривалість передсердно-шлуночкового проведення, що у пацієнтів з генетичними аномаліями, такими як каналопатії та наявність додаткових шляхів передсердно-шлуночкового проведення може бути причиною розвитку фатальних аритмій. Маркерами наявності вищенаведених аномалій у пацієнтів з епілепсією можна вважати вкорочення інтервалу PQ та подовження інтервалу QT.

Клінічний приклад. Пацієнт Д., 34 роки, хворіє на криптогенну епілепсію з комплексними парціальними та вторинно-генералізованими нападами впродовж 5 років. Через тиждень після призначення карбамазепіну в дозі 10 мг/кг маси тіла на

ЕКГ відмічено появу поліморфних екстрасистол, інтервал PQ вкоротився з 175 мс до 164 мс. Через місяць у пацієнта розвинулась шлуночкова екстрасистолія по типу бігемінії, PQ=159 мс. (рис. 4.1.1).

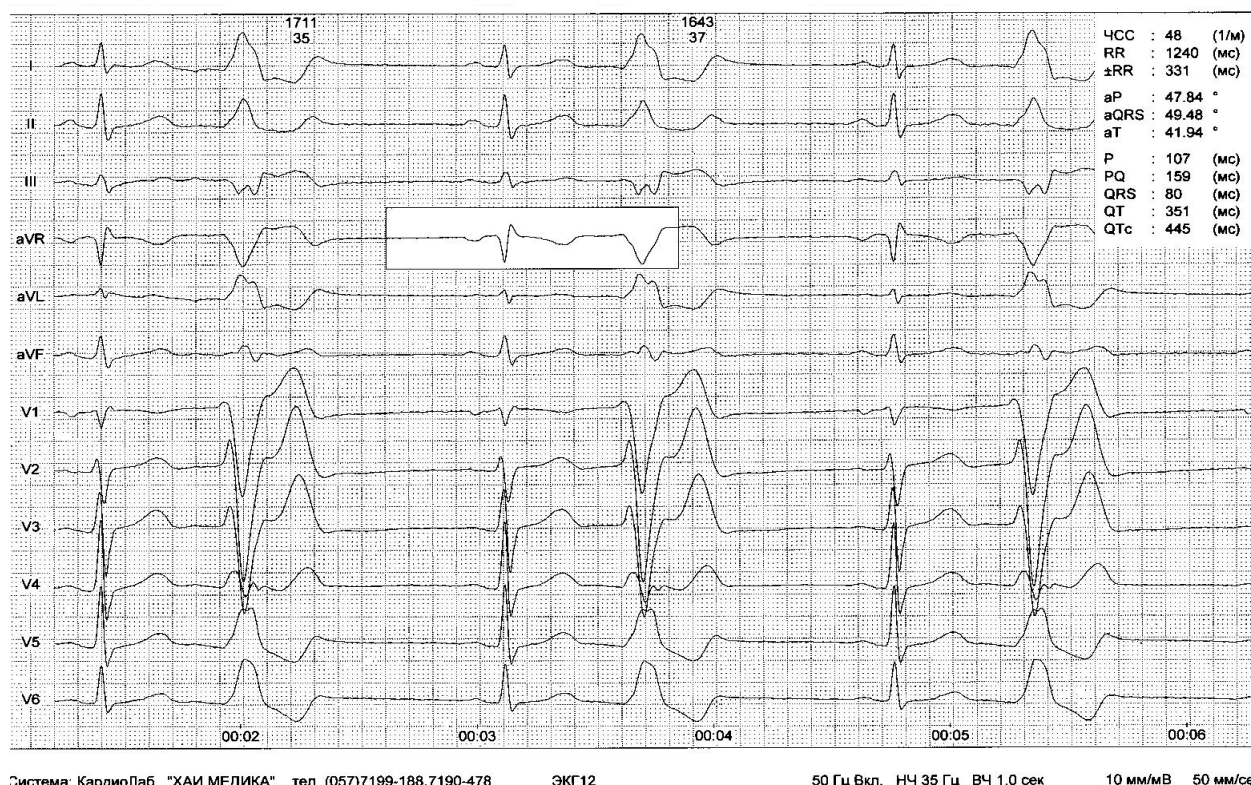


Рис. 4.1.1 Шлуночкова екстрасистолія по типу бігемінії у хворого Д. через місяць прийому карбамазепіну.

Оцінюючи дані ЕКГ, було відмічено, що кількість пацієнтів з аритміями статистично не відрізнялась для пацієнтів, що приймали карбамазепін, вальпроати, ламотриджин, леветирацетам в першій групі (7 %, 8 %, 7,5 %, 7,7 % відповідно). Були виявлені одиничні суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолі, дихальна аритмія. Серед пацієнтів другої групи була відмічена тенденція до збільшення кількості пацієнтів з аритміями, що отримували карбамазепін (25 %), в порівнянні з ламотриджином (22 %), вальпроатами (20 %), леветирацетамом (18 %), однак відмінність не була достовірною ( $p > 0,05$ ).



Оцінюючи наявність аритмій у обстежених обох груп з'ясовано, що аритмії були наявні у 18 % обстежених 1-ї групи та у 29% пацієнтів 2-ї групи. Кількість пацієнтів з аритміями достовірно більше в другій групі ( $p<0,02$ ).

Також було відзначено, що найбільша кількість пацієнтів з аритміями відмічалась серед пацієнтів з найбільшою кількістю ЕН ( $r_s=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Дані представлені на рисунку 4.1.2.

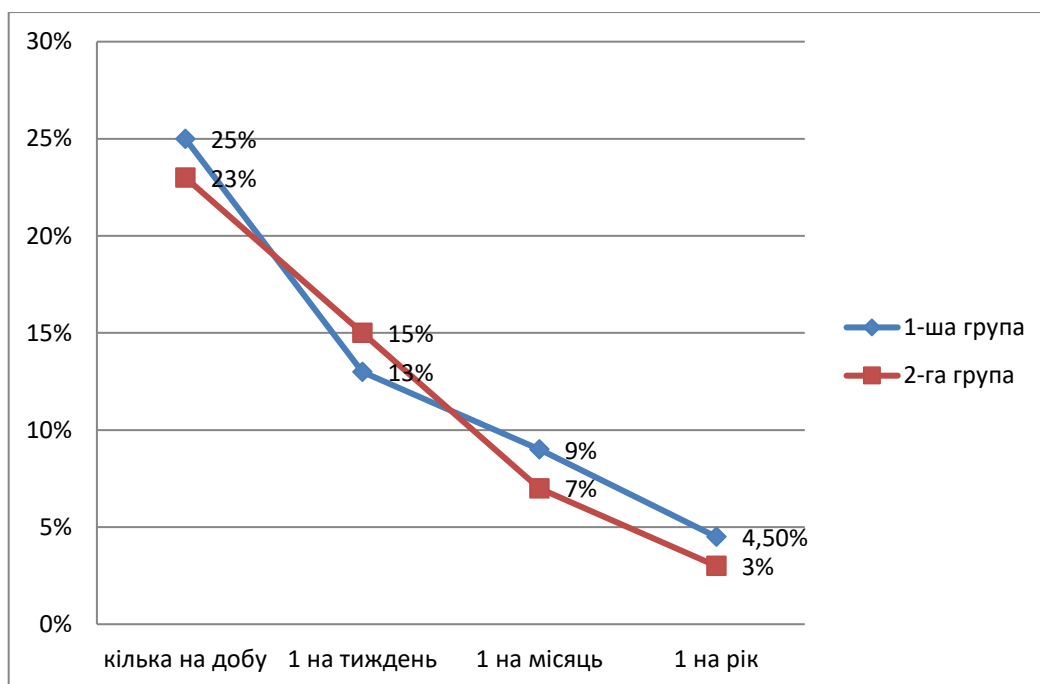


Рис. 4.1.2. Характеристика залежності частоти аритмій у пацієнтів з різною частотою ЕН обох груп

## 4.2 Особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією

З метою об'єктивної кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевої діяльності використовували оцінку параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP).

В проведених дослідженнях у пацієнтів з епілепсією відмічались ознаки недостатності парасимпатичної та тенденція до підвищення симпатичної активності [130].

При розрахунку та аналізі відношення LF/HF ознаки симпатикотонії (LF/HF більше або дорівнює 3) відмічені у 2-х пацієнтів 1-ї групи та у 3-х обстежених 2-ї групи. Відмінність між групами недостовірною ( $p > 0,05$ ), внаслідок чого було розглянуто баланс потужності ВСР в різних діапазонах.

Відомо, що відсоткове співвідношення потужності спектра ВСР в діапазоні LF, HF, VLF відображує автономний баланс регуляції серцевої діяльності, який вважають ненапруженим, якщо  $HF > VLF > LF$  (парасимпатикотонічний варіант) або  $LF > HF > VLF$  (симпатикотонічний варіант) за умови достатньої ТР (не менш ніж  $2000 \text{ мс}^2$ ). У осіб, що знаходяться у стані хронічного стресу, автономний баланс в більшості випадків виглядає як  $VLF > LF > HF$  або  $LF > VLF > HF$ , що відображує активацію симпатичної ланки ВНС, перехід автономної регуляції на надсегментарний рівень. Напружений автономний баланс відмічено у 51% пацієнтів 1-ї групи та у 56% обстежених 2-ї групи. Відмінність недостовірною ( $p > 0,05$ ). Однак ненапружений баланс відмічено у 40 % пацієнтів 1-ї групи та тільки у 6 % обстежених 2-ї групи ( $p < 0,001$ ).

Окрім того, було відмічено, що кількість пацієнтів, у яких потужність ВСР переважала в діапазоні VLF, була достовірно більше серед пацієнтів 2-ї групи (70 % в другій групі, 42 % в першій,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів 1-ї групи, у котрих відмічено переважання потужності спектра ВСР в діапазоні VLF, відмічені ЕКГ зміни (часткова блокада ніжок пучка Гіса, зниження процесів реполяризації, уповільнення внутрішньошлуночкової та внутрішньопередсердної провідності, вольтажні ознаки перевантаження лівого шлуночка) на відміну від обстежених, в кого потужність спектра ВСР переважала в діапазоні HF та  $LF > HF$ .

Таким чином було показано, що більшість обстежених нами пацієнтів з епілепсією мали напружений автономний баланс. Достовірно більше пацієнтів першої групи в порівнянні з другою ( $p < 0,05$ ) мали ненапружений автономний баланс, тобто такий, що дозволяє серцево-судинній системі максимально

ефективно пристосовуватись до нових потреб за умови зміни режиму функціонування.

При визначенні потужності спектра ВСР у обстежених було виявлено достовірне зниження загальної потужності ВСР у обстежених обох груп в порівнянні з загальнопопуляційними даними ( $p < 0,02$ ). Але у пацієнтів другої групи показники TP були достовірно нижче в порівнянні з пацієнтами першої групи ( $p < 0,001$ ). Окрім того достовірно більш низькими виявились показники потужності спектра ВСР в діапазоні LF, HF та LFnorm, HFnorm у пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,001$ ). Така тенденція відмічена й для показника VLF, однак відмінність не була статистично достовірною ( $p > 0,05$ ) (табл. 5.1).

Зниження потужності ВСР у обстежених обох груп відбувалось переважно за рахунок зниження парасимпатичної активності (SDNN та, в меншій мірі, HF) (таблиця 5.2). Окрім того, SDNN менше 15 мс (значне зниження) було відмічено у 3 пацієнтів 2-ї групи, тоді як в жодного з пацієнтів 1-ї групи SDNN менше 15 мс не спостерігалось.

Тобто в нашому дослідженні було показано зниження загальної потужності ВСР (TP) у пацієнтів з епілепсією, що підтверджує дані інших авторів [112]. Було показано переважне зниження парасимпатичної активності (SDNN, HF), що вважається показником негативних змін функціонального стану серцево-судинної системи [49, 81]. У пацієнтів 2-ї групи визначалось більш значуще зниження TP в порівнянні з обстеженими 1-ї групи, а також зниження LF, HF, LFnorm, HFnorm, що можна пояснити наявністю серцево-судинної патології (табл. 4.2.1).

*Таблиця 4.2.1*

**Параметри варіабельності серцевого ритму пацієнтів 1-ї та 2-ї груп в порівнянні з загальнопопуляційними даними**

Параметри BCP	1 група	Загальнопопу- ляційні дані (18–35 років)	2 група	Загальнопо- пуляційні дані (старше 48 років)
VLF мс <sup>2</sup>	*409±101,1	2249,9±1021,9	*375±93,2	1397,2±692,2
LF мс <sup>2</sup>	408,88±110,3	752,8±305,1	**134,44±32,1	340,6±195,5
HF мс <sup>2</sup>	210,24±98,7	290,6±195,8	**47,49±43,1	95,8±76,4
TP мс <sup>2</sup>	*1131,8 ± 583,2	3263,1±1326,5	*688,68 ± 138,5**	1828,8±861,7
SDNN мс	*32,37±11,1	176,2±41,4	*25,46±7,9	144,9±41,8
LF/ HF	1,45	1.5-2.0	1,5	1.5-2.0

Примітка: VLF – потужність спектру BCP в діапазоні дуже низьких частот; LF – потужність спектру BCP в діапазоні низьких частот; HF – потужність спектру BCP в діапазоні високих частот; TP – загальна потужність BCP; SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів

\*\*відмінність достовірна між групами,  $p<0,001$ ;

\*відмінність достовірна із загальнопопуляційними даними,  $p<0,02$

Зміна загальної потужності BCP при проведенні ортостатичної проби відображує пристосувальні можливості організму для забезпечення різних режимів функціонування. Чим більше різниця, тим більше «адаптаційний резерв» серцево-судинної системи. Також відомо, що можливість зміни TP в ортостазі залежить від початкового рівня активації (тобто тонуусу симпатичної ВНС). Чим вище початковий рівень, тим менше можливості його зміни. Різниця між TP в спокої та в ортостазі в середньому була достовірно більше у пацієнтів 1-ї групи ( $p<0,001$ ). Відомо, що в умовах переходу із горизонтального положення у вертикальне в нормі TP знижується переважно за рахунок зниження парасимпатичної активності. Кількість пацієнтів, у яких показник TP знижувався в ортостазі був достовірно вищий у пацієнтів 1-ї групи ( $p<0,05$ ). І навпаки, кількість обстежених, у кого показник TP зростав в ортостазі, вище серед пацієнтів 2-ї групи ( $p<0,05$ ). Тобто у пацієнтів 2-ї групи відмічено зниження автономного адаптаційного резерву, що має

вплив на функціонування серцево-судинної системи. Величина зміни ТР в ортостазі може служити показником адаптаційного резерву у пацієнтів з епілепсією.

Важливо, що у пацієнтів з напруженим автономним балансом зі схильністю до симпатикотонії ( $VLF > LF > HF$  або  $LF > VLF > HF$ ) спостерігались ознаки зниження парасимпатичної активності ( $SDNN$ ,  $HF_{norm}$ ) та достовірно нижчі показники різниці ТР в спокої та ортостазі ніж у пацієнтів з ненапруженим балансом ( $p < 0,001$ ). Також відмічено, що ЧСС в середньому була вище у таких пацієнтів, але статистично відмінність не була достовірною ( $p > 0,05$ ). Порівняння проводилось всередині груп.

Було відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення  $LF/HF$  збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи  $r_s = -0,47$ ; для 2-ї  $r_s = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), що є показником наростання симпатичної активності. Ці зміни не корелювали з ЧСС (для 1-ї групи  $r_s = 0,17$ , для 2-ї  $r_s = 0,14$ ), можливо у зв'язку з коротким періодом запису рутинної ЕКГ. У пацієнтів, що мали рідкі ЕН (рідше 1 ЕН на 6 місяців), не було відмічено градієнтного зростання відношення  $LF/HF$ . Коливання цього показника носили різнонаправлений характер. У пацієнтів, в яких оцінка ВСР проводилась до та після ЕН було відмічено зниження  $LF/HF$  після ЕН в середньому на  $0,19 \pm 0,09$  для пацієнтів 1-ї групи та на  $0,21 \pm 0,07$  для пацієнтів 2-ї групи.

Тобто нами було показано наростання симпатичної активності у пацієнтів з епілепсією в залежності від наближення чергового ЕН. ВСР можливо є більш інформативним методом ніж рутинна ЕКГ для визначення наближення ЕН. Дані представлені на рисунку 4.2.1.

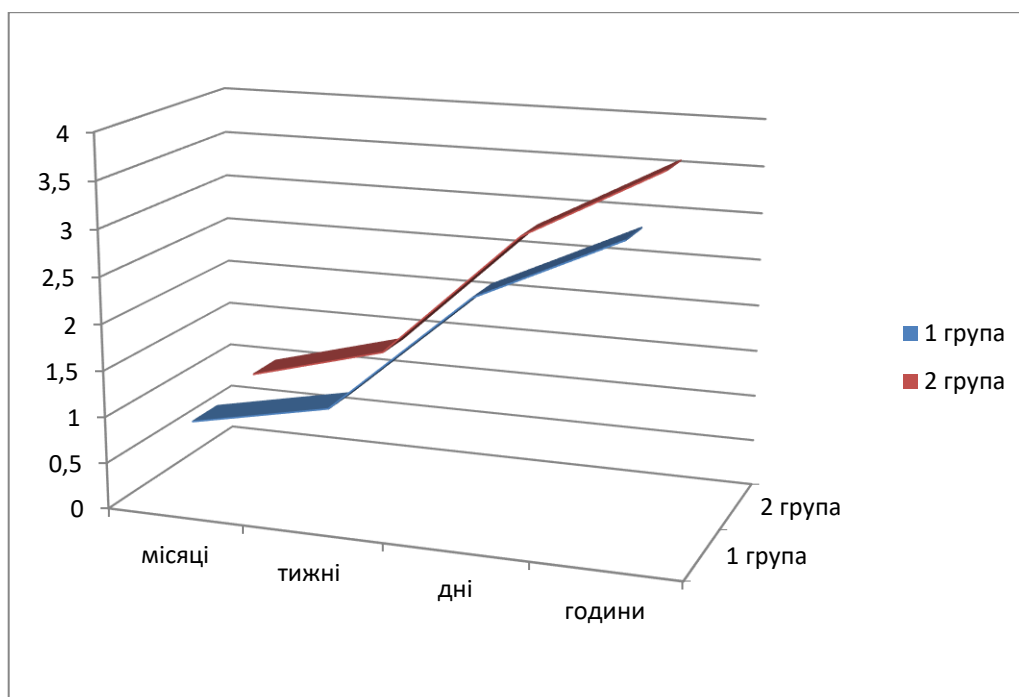


Рис. 4.2.1. Залежність відношення LF/HF від часу до чергового ЕН у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп

Клінічний приклад. Пацієнт С., 43 років, хворіє на криптогенну епілепсію з рідкими комплексними парціальними та середньої частоти вторинно-генералізованими нападами впродовж 8 років. Проаналізувавши зміни активності вегетативної нервової системи в період між нападами в цього пацієнта, було відзначено зростання симпатичної активності в залежності від періоду часу до наступного нападу (рис. 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5).

Якщо у пацієнта спостерігалось кілька типів епілептичних нападів, не мало значення який з типів епілептичних нападів спостерігався, а який очікувався, зростання симпатичної активності не залежало від типу епілептичного нападу.

Не було визначено різниці між типом епілептичних нападів ( $p > 0,05$ ).

Також не відзначено різниці між тривалістю епілептичних нападів у одного пацієнта.

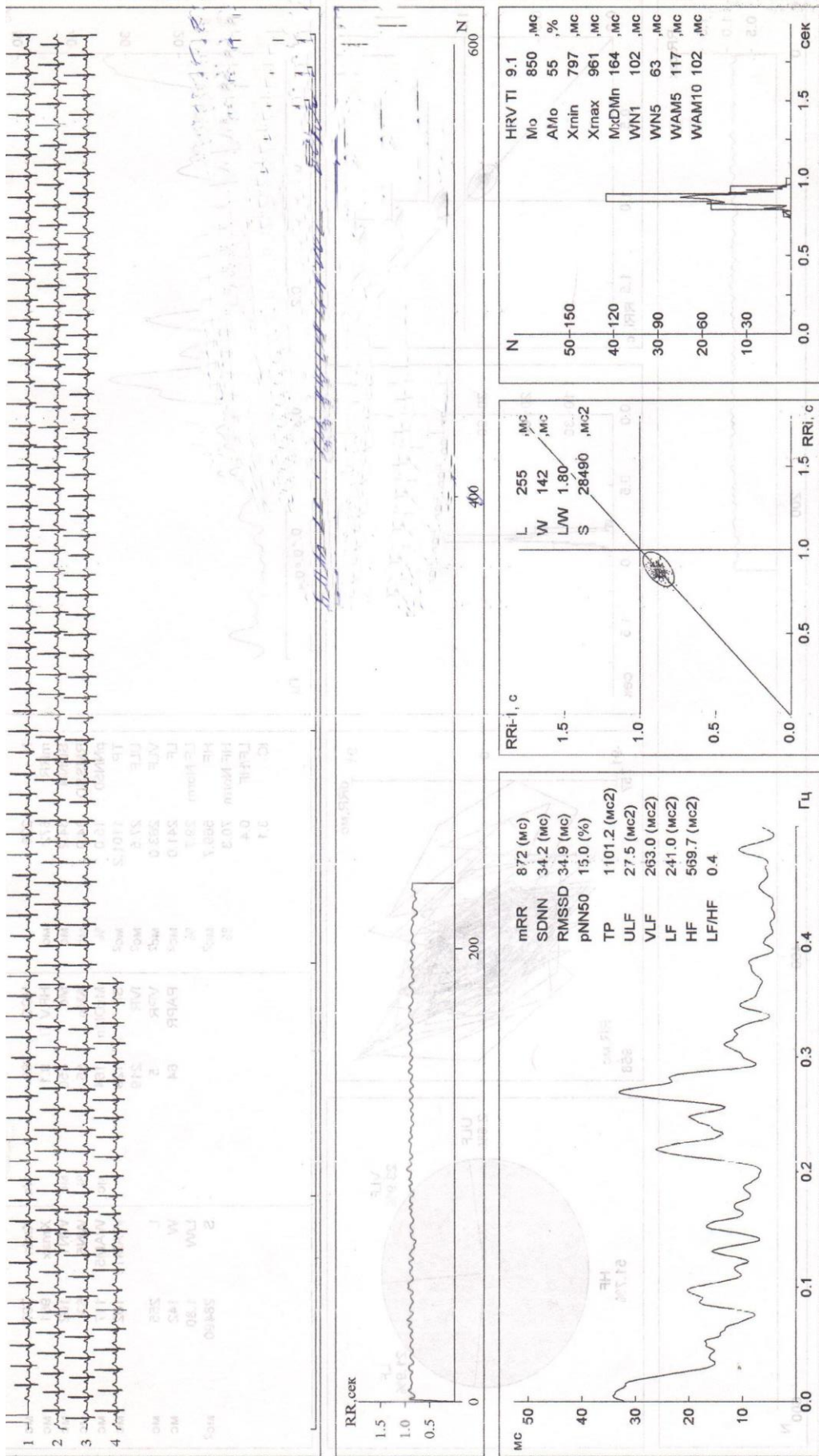
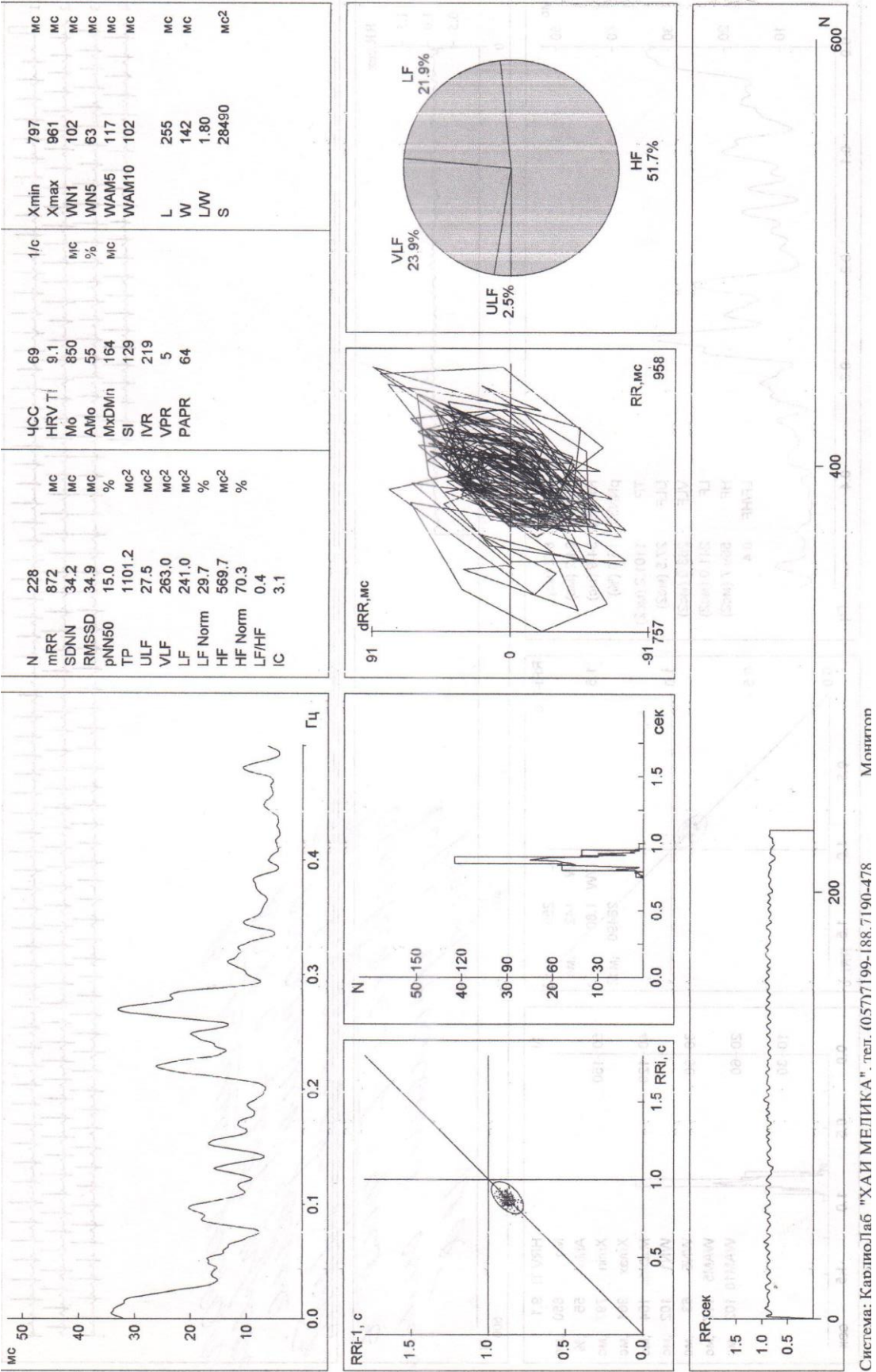


Рис. 4.2.2.2 Варіабельність серцевого ритму пацієнта С. за 14 днів до вторинно-генералізованого епілептичного нападу. Період часу після попереднього комплексного парціального нападу 10 днів. Відношення LF/HF дорівнює 0,4, що є показником переважання впливу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.





Система: КардіоЛаб "ХАІ МЕЛІКА", тел. (057) 7199-188, 7190-478 Монитор

### Продовження рисунку 4.2.2

Вегетативний баланс  $HF < VLF < LF$ , тобто відзначається незначно напружений вегетативний баланс.

Загальна потужність дорівнює 1101,2 мс<sup>2</sup>, SDNN – 34,2 мс.



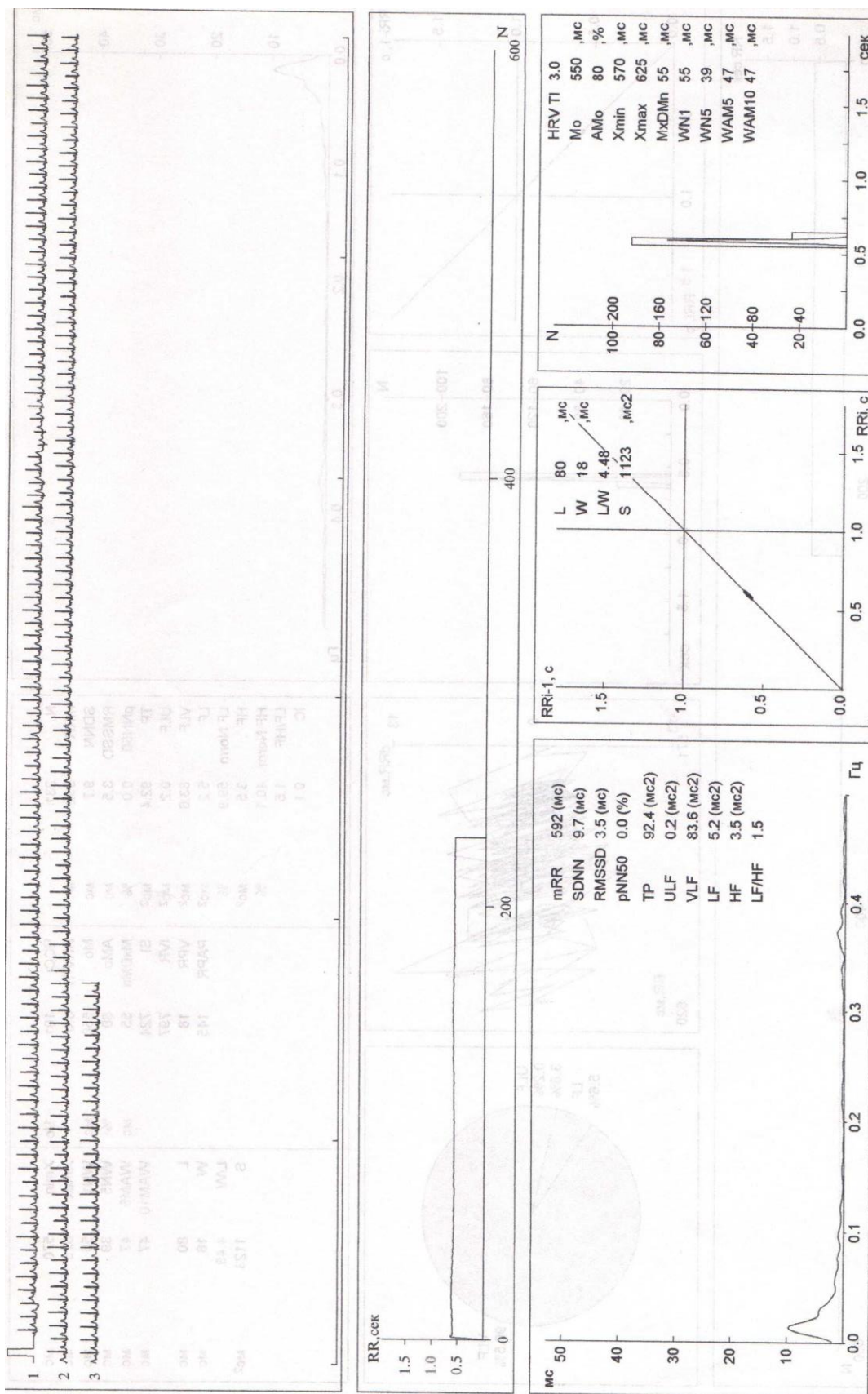


Рис. 4.2.3 Варіабельність серцевого ритму пацієнта С. за 9 днів до епілептичного нападу. Відношення LF/HF дорівнює 1,5, у пацієнта не відзначається значної симпатикотонії, але відзначено зростання симпатичного тону в порівнянні з попереднім дослідженням.





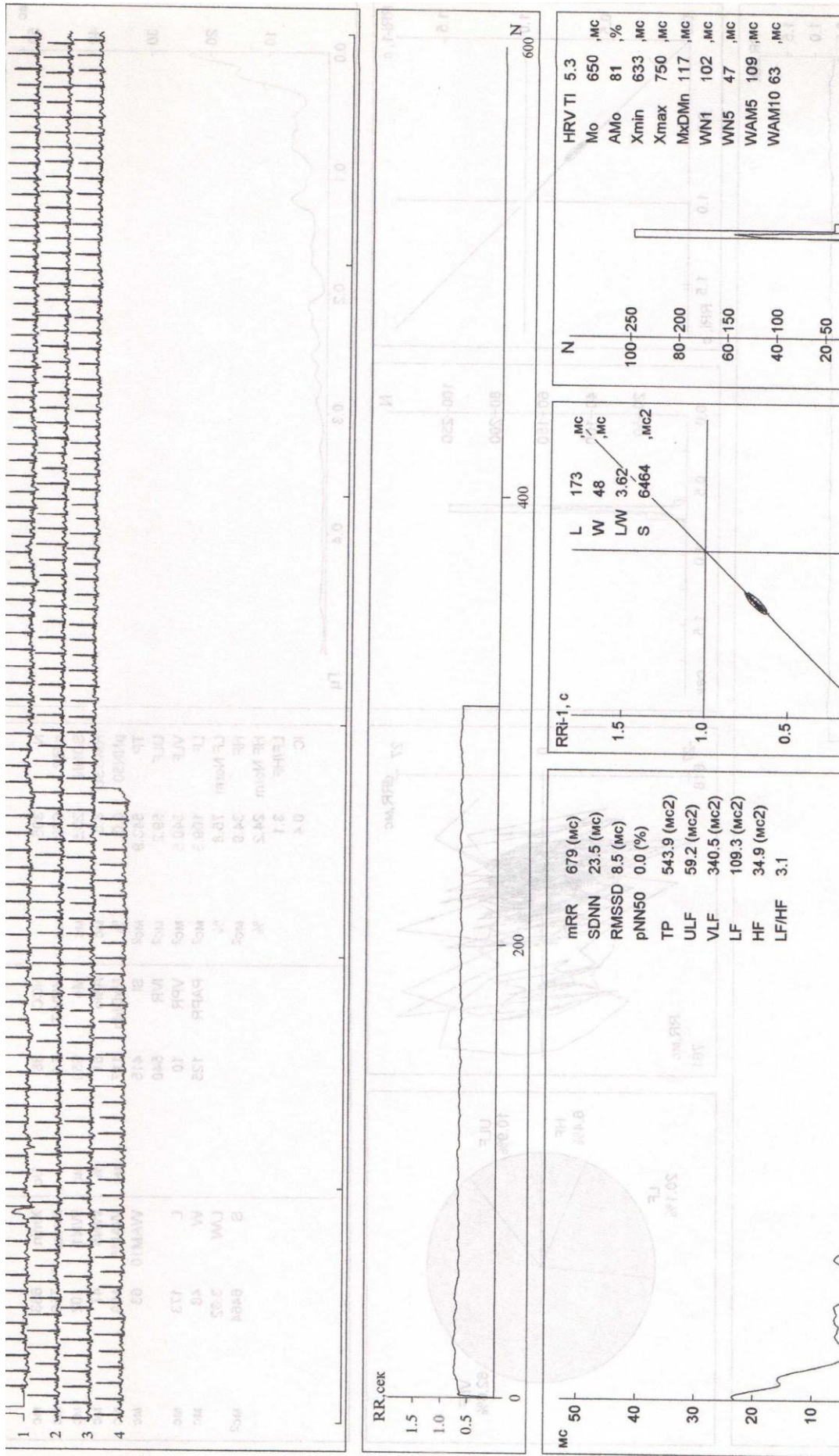
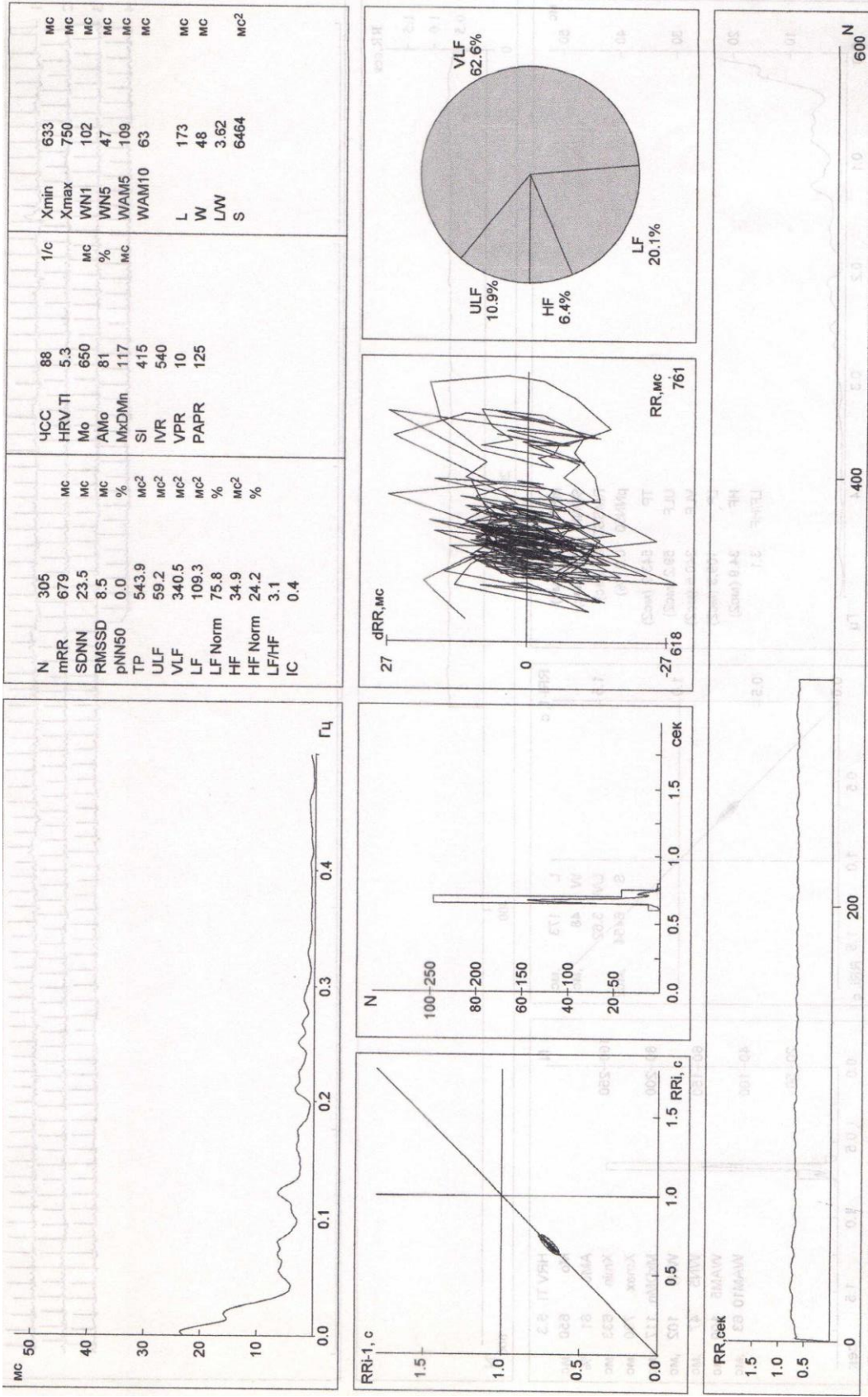


Рис. 4.2.4. Варіабельність серцевого ритму пацієнта С. за 6 днів до епілептичного нападу. Відношення LF/HF дорівнює

3,1, у пацієнта відзначається симпатикотонія, продовжує зростати симпатичний тонус.



Продовження рисунку 4.2.4

Вегетативний баланс  $VLF < LF < HF$ , Зберігається значне напруження вегетативного балансу з переходом на надсегментарний рівень регуляції. Але спостерігається зростання показників загальної потужності (543,9  $ms^{-2}$ ) та SDNN (23,5  $ms$ ).



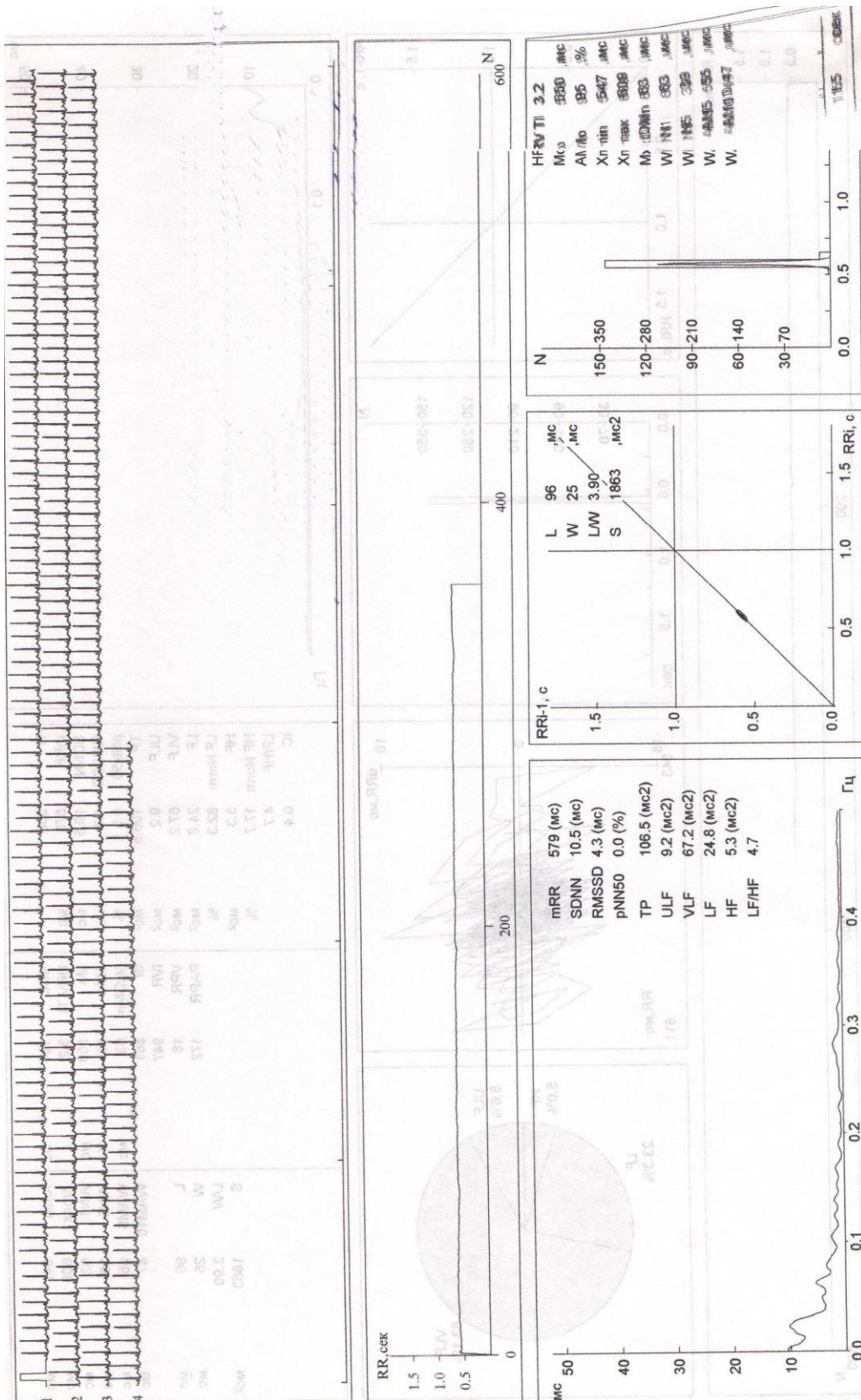
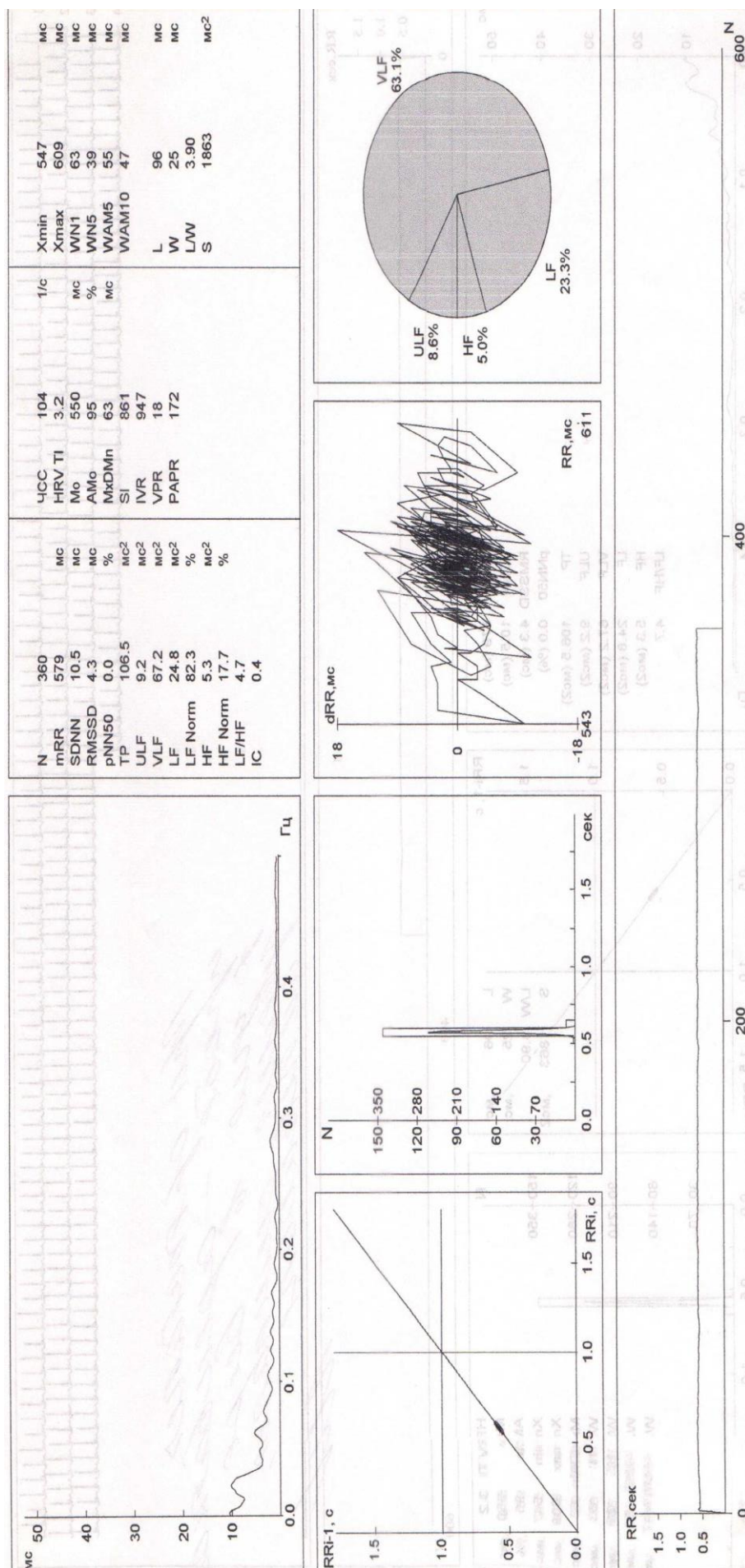


Рис. 4.2.5 Варіабельність серцевого ритму пацієнта С. за 3 дні до епілептичного нападу. Відношення LF/HF дорівнює 4,7, у пацієнта відзначається симпатикотонія, продовжує зростати симпатичний тонус.



Продовження рисунку 4.2.5. Вегетативний баланс  $VLF < LF < HF$ , Зберігається значне напруження вегетативного балансу з переходом на надсегментарний рівень регуляції. Спостерігається зниження показників загальної потужності ( $106,5 \text{ мс}^2$ ) та  $SDNN$  ( $10,5 \text{ мс}$ ).

При оцінці показників  $BSP$  відзначено, що відношення  $LF/HF$  зростає в залежності від періоду часу до наступного епілептичного нападу. Також відзначається напруження вегетативного балансу, в той час, коли зміни показників

Окрім того нами було проаналізовано зв'язок параметрів ВСР з частотою ЕН, тривалістю захворювання, типом ЕН, наявністю пароксизмальної ЕЕГ активності.

Виявлено, що частота ЕН зворотно пропорційна SDNN (для 1-ї групи  $r_s = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Також було визначено тенденцію до зниження HFnorm при збільшенні частоти ЕН у пацієнтів 1-ї групи, але відмінність не була достовірною,  $p > 0,05$ . Тобто при збільшенні частоти ЕН у пацієнтів обох груп відмічено зниження парасимпатичної активності.

Також величина SDNN корелювала з частотою розвитку аритмій за даними ЕКГ (для 1-ї групи  $r_s = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином при підвищенні частоти ЕН знижується парасимпатична активність та підвищується частота розвитку аритмій. Тобто зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm) у пацієнтів з епілепсією можна вважати одним з провісників розвитку аритмій.

У пацієнтів обох груп з наявною пароксизмальною ЕЕГ активністю в середньому відзначались достовірно більші значення відношення LF/HF в порівнянні з обстеженими, що не мали пароксизмальної активності ( $p < 0,05$ ). Тобто наявність пароксизмальної ЕЕГ активності супроводжувалась підвищенням симпатичного тону у пацієнтів обох груп.

Відносно тривалості захворювання на епілепсію, у пацієнтів обох груп, що мали часті ЕН, було виявлено зворотну кореляцію між тривалістю захворювання та показниками TP та SDNN (для 1-ї групи  $r_s = -0,41$ ;  $-0,52$ ; для 2-ї групи  $r_s = -0,54$ ;  $-0,38$ ;  $p < 0,05$  відповідно). Також у пацієнтів з частими ЕН відмічено прямо пропорційну залежність між кількістю пацієнтів, у яких спостерігалось переважання потужності спектру ВСР в діапазоні VLF та тривалістю захворювання на епілепсію (для 1-ї групи  $r_s = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ). Тобто при збільшенні тривалості захворювання на епілепсію у пацієнтів з частими ЕН відзначалось зниження загальної потужності ВСР, зниження парасимпатичної активності та тенденція до переважання дії вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкорковий центр з переходом на нейрогуморальний та метаболічний рівень, що є показником напруження компенсаторних автономних систем.

Більшість пацієнтів обох груп мали кілька типів ЕН. Але було відзначено тенденцію до збільшення кількості пацієнтів, що мають напружений автономний баланс серед пацієнтів, у кого переважали генералізовані ЕН та у тих, що мали скроневу локалізацію епілептогенного фокусу за даними ЕЕГ та МРТ, що можна пояснити поширенням патологічного збудження на медіобазальну область скроневої долі, враховуючи вплив структур цієї ділянки на функціонування вегетативної нервової системи. Однак відмінність не була достовірною у обстежених обох груп,  $p > 0,05$ .

Незважаючи на дані, отримані в інших дослідженнях про залежність тону вегетативної нервової системи від латералізації патологічного вогнища головного мозку, нами не було виявлено подібного зв'язку між стороною патологічних змін головного мозку за даними МРТ, ЕЕГ та симпатичною або парасимпатичною активацією за даними ВСР. При визначенні активності симпатичної (LFnorm, LF/HF) та парасимпатичної (HFnorm, LF/HF) активності у пацієнтів обох груп в залежності від латералізації патологічного вогнища не було визначено статистично достовірної відмінності між пацієнтами з право- та лівобічною локалізацією вогнищевих змін головного мозку ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні показників ВСР у обстежених обох груп в залежності від антиепілептичного препарату було з'ясовано, що в середньому показники TP, VLF, LF, HF, SDNN були достовірно нижче у пацієнтів, що отримували карбамазепін в порівнянні з пацієнтами, що отримували інші ПЕП ( $p < 0,001$ ). Ці дані підтверджені й рядом інших авторів [129]. Також відмічено, що потужність в діапазоні HF у пацієнтів 1-ї групи достовірно не відрізнялась у пацієнтів, що отримували карбамазепін та вальпроати ( $p > 0,05$ ), але цей показник був достовірно вище у пацієнтів, що отримували ламотриджин або леветирацетам ( $p < 0,02$ ). Подібна тенденція відмічена і для пацієнтів 2-ї групи, однак відмінність не була статистично достовірною ( $p > 0,05$ ), ймовірно внаслідок більшої кількості пацієнтів з напруженим вегетативним балансом серед обстежених другої групи. Враховуючи, що зниження парасимпатичної активності вважають одним з предикторів розвитку серцево-судинних захворювань, можливо припустити, що леветирацетам та



ламотриджин мають більш сприятливий вплив на автономний баланс серця. Не було відмічено достовірної відмінності між пацієнтами, що отримували різні ПЕП за величиною відношення LF/HF всередині груп ( $p > 0,05$ ).

Таким чином у пацієнтів з епілепсією відмічено порушення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, більш виражені за наявності серцево-судинної патології.

Незважаючи на те, що найбільш застосовувані антиепілептичні препарати як карбамазепін, вальпроєва кислота мають нормотимічні властивості, у великій кількості пацієнтів з епілепсією виявляється напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії ( $VLF > LF > HF$  або  $LF > VLF > HF$ ), що, разом з ознаками зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm), зниженням TP та зменшенням різниці TP у спокої та в ортостазі можна вважати предикторами серцево-судинних порушень.

Ще одним показником порушення функціонування серцево-судинної системи виявилось переважання спектру VCP у діапазоні VLF, що свідчило про перенапруження адаптаційних механізмів та перехід автономної регуляції з сегментарного на менш ефективний гуморально-метаболічний. Переважання спектру VCP у діапазоні VLF було відмічено у пацієнтів обох груп з частими ЕН.

У пацієнтів з епілепсією, в яких виявляється напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії може бути корисним застосування додаткових методів корекції порушень вегетативними балансу, як лікувальна гімнастика, зниження рівню стресу внаслідок отримання психологічної підтримки, призначення препаратів з вегетостабілізуючими властивостями. Корекція автономного балансу може бути корисна як для пацієнтів з епілепсією без серцево-судинних порушень, так і з такими, бо є показником нормалізації функціонування серцево-судинної системи. Було визначено, що ІАПФ достовірно підвищують парасимпатичну активність, тобто можуть позитивно впливати на порушений вегетативний баланс у пацієнтів з епілепсією.

За нашими даними найбільший вплив на автономну регуляцію серця у пацієнтів з епілепсією мали частота ЕН, наявність пароксизмальної ЕЕГ активності,

тривалість захворювання на епілепсію, характер ЕН (генералізовані ЕН та ЕН, що походять зі скроневої долі).

#### **4.3 Біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією**

Нами проаналізовано переважання основних ритмів ЕЕГ інтеріктального періоду. У обстежених хворих було виявлено: домінування  $\alpha$ -ритму відмічено у 81 % хворих 1-ї групи та у 87 % обстежених другої групи ( $p > 0,02$ ). Субдомінування  $\beta$ -ритму визначалось у 33 % обстежених 1-ї групи та у 65 % пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,001$ ). Субдомінування тета- або дельта – ритму спостерігалось у 48 % обстежених 1-ї групи та у 22 % обстежених 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). Домінування тета- або дельта-ритму з частотою 3–7,5 Гц відмічено у 19 % пацієнтів 1-ї групи та у 12 % пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,02$ ). У одного пацієнта 2-ї групи домінував бета ритм. Депривація сну була застосована у 37 % пацієнтів 1-ї та у 45 % обстежених 2-ї груп у випадку відсутності пароксизмальної ЕЕГ активності на фоновій ЕЕГ, при проведенні гіпервентиляції та фотостимуляції.

Відмічено тенденцію до зростання кількості пацієнтів з уповільненням основного ритму серед пацієнтів 2-ї групи. Уповільнення домінуючого альфа ритму спостерігалось у 12 % пацієнтів 1-ї групи та у 16 % обстежених 2-ї групи ( $p > 0,05$ ). Різниця між групами не була статистично достовірною. Цю тенденцію можна пояснити віковими відмінностями між групами, бо відомо, що частота альфа ритму зменшується з віком.

Таким чином домінування альфа ритму відмічено у переважної кількості пацієнтів обох груп, однак субдомінування повільних дельта-, тета- ритмів достовірно частіше спостерігалось у пацієнтів 1-ї групи, а бета-ритму у пацієнтів 2-ї групи. Домінування дельта-, тета- ритму також достовірно частіше зустрічалось серед пацієнтів 1-ї групи. Тобто уповільнення біоелектричної активності мозку було більш характерним для пацієнтів без серцево-судинних захворювань, в той час, коли для пацієнтів з такими більш характерним було переважання бета-ритму.

Пароксизмальна активність у обстежених пацієнтів була представлена спайками, гострими хвилями, комплексами спайк-хвиля, гостра-повільна хвиля, поліспайк-хвиля, множинними гострими хвилями, поліспайками, спалахами гострих хвиль, що переважали за амплітудою основний ритм. Пароксизмальна активність в інтеріктальний період реєструвалась у 34 % пацієнтів 1-ї групи та у 48 % обстежених 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 1-ї групи пароксизмальна активність була дифузною в 37% випадків, фокальною у 63 % випадків, асиметричною у 65 % пацієнтів, білатерально-синхронною у 35 % обстежених. Фокальна пароксизмальна активність реєструвалась у 89 % пацієнтів з наявною структурною патологією головного мозку за даними МРТ та у 21 % пацієнтів без такої. Серед пацієнтів, у яких визначалась як пароксизмальна так і непароксизмальна фокальна активність, локалізація ЕЕГ змін співпадала в 78 % випадків.

У пацієнтів 2-ї групи пароксизмальна активність була дифузною в 57 % випадків, фокальною у 43 % випадків. Була асиметричною у 38% пацієнтів, білатерально-синхронною у 65 % обстежених. Фокальна пароксизмальна активність реєструвалась у 83 % пацієнтів з наявною структурною патологією головного мозку за даними МРТ та у 18 % пацієнтів без такої. Виявлялась в тих же відведеннях, що й фокальна асиметрія ЕЕГ за амплітудою та/або частотою в 73 % випадків.

У пацієнтів обох груп пароксизмальна активність достовірно частіше реєструвалась у пацієнтів з частими ЕН (у 78 % хворих в 1-й групі та у 83 % в 2-й групі) в порівнянні з тими, у кого ЕН відмічались рідко (у 35 % обстежених 1-ї групи та у 48 % в 2-й групі) ( $p < 0,02$ ).

Пароксизмальна активність в інтеріктальний період частіше реєструвалась серед пацієнтів 2-ї групи. В більшості випадків пароксизмальна активність у пацієнтів 1-ї групи була фокальною асиметричною, тоді як у пацієнтів другої групи пароксизмальна активність достовірно частіше була білатерально-синхронною з генералізацією або без такої ( $p < 0,001$ ). У випадку реєстрації фокальної пароксизмальної активності у більшості пацієнтів обох груп спостерігали залучення скроневої області. Також відзначалось, що серед пацієнтів з

порушеннями серцевого ритму пароксизмальна активність в скроневій області реєструвалась у 67 % випадків у пацієнтів 1-ї групи та у 71 % випадків серед обстежених 2-ї групи.

Також необхідно відмітити, що у пацієнтів 2-ї групи, які перенесли гострі серцево-судинні або церебро-васкулярні події достовірно частіше пароксизмальна активність мала характер генералізованих білатерально-синхронних високо амплітудних (більше 100 мкВ) розрядів (74% випадків) в порівнянні з пацієнтами з хронічним перебігом захворювань серцево-судинної системи (32% випадків) ( $p < 0,001$ ). Було відмічено, що у таких пацієнтів змінювався характер ЕЕГ активності після перенесеного гострого судинного епізоду. Визначали появу інтеріктальної пароксизмальної активності у пацієнтів, що не мали такої або збільшення кількості графоелементів, що відносяться до пароксизмальних. Також було відмічено тенденцію до зміни характеру пароксизмальної активності з фокального на генералізований, відмічено появу спалахів високо амплітудної гіперсинхронної пароксизмальної активності при гіпервентиляції у таких пацієнтів.

Клінічний приклад. Пацієнтка М., 54 роки, хворіє на криптогенну епілепсію з комплексними парціальними та вторинно-генералізованими нападами впродовж 18 років. Після зміни перебігу гіпертонічної хвороби на кризовий відзначається почастищення ЕН (1-2 напади на місяць до інсульту, 2-3 напади на тиждень після), переважання генералізованих ЕН, зміна інтеріктальної ЕЕГ з погіршенням дезорганізації ЕЕГ, появою пароксизмальної активності у вигляді спонтанних генералізованих розрядів комплексів гостра-повільна хвиля з переважанням амплітуди в правих лобно-скроневих відведеннях (рис. 4.3.1, 4.3.2).



Рис. 4.3.1 ЕЕГ пацієнтки до перенесення гіпертонічного кризу

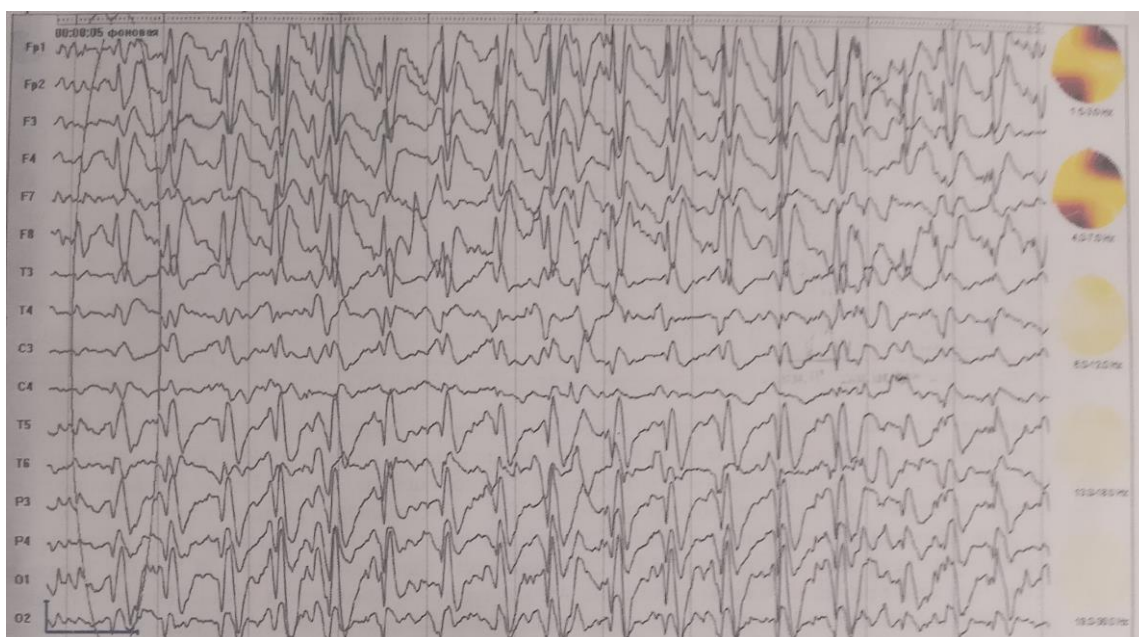
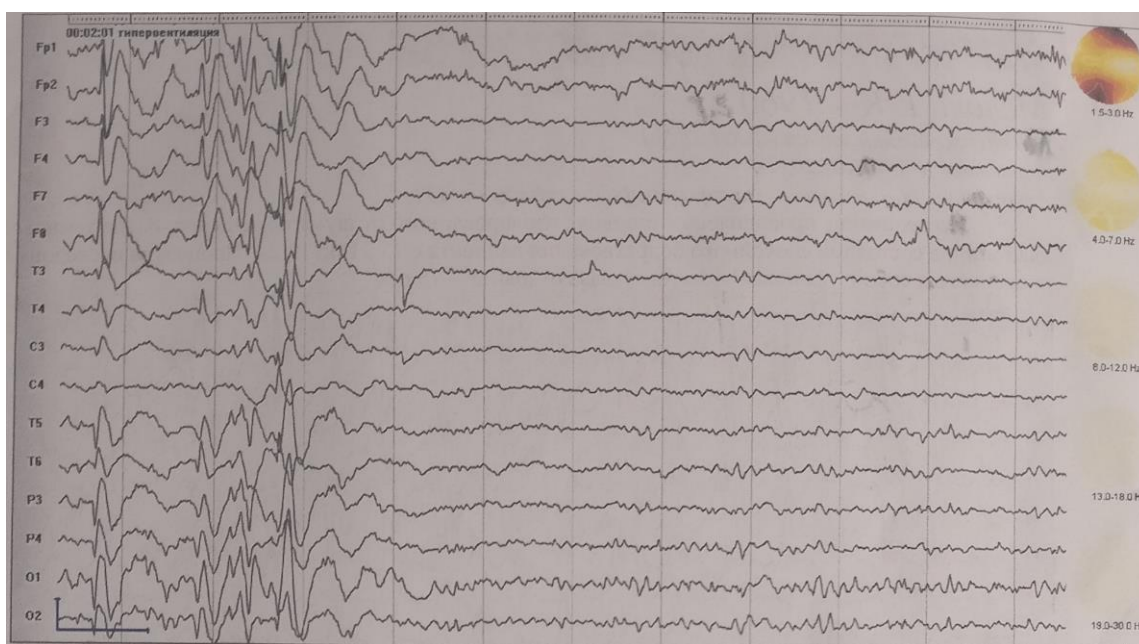


Рис.4.3.2 ЕЕГ пацієнтки після перенесення гіпертонічного кризу



### Продовження рисунку 4.3.2

Окрім того реєструвались такі фокальні та генералізовані феномени: гіперсинхронний альфа ритм, що за амплітудою переважав 100–110 мкВ (27 % обстежених в 1-й групі; 12 % пацієнтів в 2-й групі  $p < 0,05$ ) зі зниженням його частоти до 8 Гц (15 % пацієнтів 1-ї групи, 7 % обстежених 2-ї групи  $p < 0,001$ ) та без такого. Бета ритм з амплітудою більше 20 мкВ реєструвався у 11 % обстежених 1-ї групи, у 20 % пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,001$ ). Високочастотний (більше 25 Гц) бета ритм на тлі білатерально-синхронної дельта або тета активності амплітудою більше 60 мкВ відмічено у 8 % пацієнтів 1-ї групи та у 12 % обстежених 2-ї групи. Спалахи альфа-, бета-, тета-, дельта- та поліфазних хвиль, що виникали фокально – 7 % пацієнтів в 1-й групі та 5 % в 2-й групі чи білатерально-синхронно – 9 % пацієнтів в 1-й групі, 17 % в 2-й на тлі непатологічної або дезорганізованої ЕЕГ активності при гіпервентиляції.

Фокальна непароксизмальна патологічна активність була виявлена у 27 % пацієнтів 1-ї групи та у 45 % обстежених 2-ї групи. Серед пацієнтів 1-ї групи така активність була представлена у вигляді асиметрії за амплітудою у 11 % обстежених (зменшення амплітуди більш ніж на 50% в порівнянні з іншою півкулею), за частотою у 16 % пацієнтів (фокальна повільнохвильова активність відмічена у 10 % обстежених, явища іритації у вигляді високочастотної фокальної асиметричної

активності – у 6 % пацієнтів.). У пацієнтів 2-ї групи: асиметрія за амплітудою у 8 % обстежених, за частотою у 37 % пацієнтів (фокальна повільнохвильова активність відмічена у 25 % обстежених, явища іритації у вигляді високочастотної фокальної асиметричної активності – у 12 % пацієнтів).

У пацієнтів 1-ї групи фокальна непароксизмальна активність була правобічною у 77 % пацієнтів, лівобічною – у 23 % обстежених. У обстежених 2-ї групи: правобічна у 54 %, лівобічна – у 46 % випадків. Фокальна непароксизмальна активність виявлялась у пацієнтів зі структурними змінами речовини головного мозку за даними нейровізуалізації (МРТ, КТ). Локалізація фокальної ЕЕГ активності співпадала зі структурними змінами у 93 % випадків в 1-й групі та 95 % випадків в 2-й групі.

Дифузне зниження амплітуди ЕЕГ у пацієнтів, що не перебувають в критичному стані не вважається патологічним феноменом. Такі зміни можуть бути проявом десинхронізації [16, 18]. Патерн низьковольтної ЕЕГ (амплітуда основного ритму менше 10 мкВ) визначено у 42 % обстежених 1-ї групи та у 56 % пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). Різницю можна пояснити зважаючи на дані про зниження амплітуди ЕЕГ з віком. Не було визначено залежності кількості пацієнтів, в яких відмічено патерн низьковольтної ЕЕГ, від протиепілептичного препарата, що приймали пацієнти (різниця між кількістю пацієнтів, що мали низьковольтну ЕЕГ і приймали різні ПЕП в монотерапії не достовірна,  $p > 0,05$ ).

Цікаво, що пароксизмальна активність на тлі низьковольтної ЕЕГ не спостерігалась у пацієнтів 1-ї групи, та реєструвалась у 20 % пацієнтів 2-ї групи. Такі зміни достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) реєструвались у пацієнтів з підвищенням артеріального тиску вище 150/100 мм рт ст. (у 9 з 11 обстежених). Тому у пацієнтів з епілепсією подібний патерн ЕЕГ може бути провісником серцево-судинної патології з підвищенням артеріального тиску.

У хворих другої групи частіше визначались ознаки дезорганізації ритміки середньої вираженості та рідше – дезорганізації легкої вираженості в порівнянні з обстеженими першої групи ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язане з хронічним

порушенням кровообігу головного мозку або з більшою тривалістю епілепсії у пацієнтів 2-ї групи.

У 37 % хворих другої групи була виявлена латералізація патологічних непароксизмальних патернів ЕЕГ: фокальні повільні хвилі спостерігались у відведеннях, що відповідали зоні ураження головного мозку. Білатеральносинхронні повільні хвилі були відмічені у хворих з широким залученням підкіркової та кіркової сірої речовини мозку, а також глибоких серединних структур. За невеликих розмірів патологічного вогнища було відмічено локальне зниження амплітуди біопотенціалів мозку. Асиметричне фокальне підвищення частоти основного ритму як ознака іризації визначалось у 8 % хворих. У 4 % хворих ми спостерігали «шифт» ЕЕГ-патернів, що вірогідно було проявом діашизу. Пароксизмальна активність виявлена в 97 % випадків, в 55 % випадків вона була фокальною, у 67 % пацієнтів мала характер генералізованих білатерально-синхронних високоамплітудних (більше 100 мкВ) розрядів.

У пацієнтів другої групи, що мали короткотривале порушення мозкового кровообігу у вигляді транзиторної ішемічної атаки ми спостерігали домінування альфа-ритму (79 % хворих), субдомінування бета-ритму відмічено у 20% хворих, тета- або дельта-ритму – 12 % обстежених. Пароксизмальна активність в 42 % випадків.

У хворих, що мали хронічне порушення мозкового кровообігу, Домінування  $\alpha$ -ритму відмічено у 81 % обстежених. Субдомінування  $\beta$ -ритму визначалось у 57 % пацієнтів. Субдомінування тета- або дельта-ритму спостерігалось у 19 % обстежених. Домінування тета- або дельта-ритму відмічено у 9 % пацієнтів. Пароксизмальна активність в 32 % випадків.

Таким чином при проведенні ЕЕГ-дослідження у обстежених хворих було виявлено дифузні та вогнищеві зміни біоелектричної активності головного мозку в залежності від характеру структурних змін, що корелювали з даними, отриманими при проведенні нейровізуалізаційних методів дослідження. Не мали патологічних ЕЕГ-феноменів 12 % хворих 1-ї групи, 7 % обстежених 2-ї групи.



Відомо, що зміна характеру ЕЕГ активності у відповідь на гіпервентиляцію обумовлена переважно зниженням концентрації кисню та підвищенням концентрації вуглекислого газу внаслідок рефлексного спазму артерійол у відповідь на гіпокапнію. Також відомо, що в період гіпервентиляції спостерігається зниження частоти та збільшення амплітуди основного ритму ЕЕГ – прояви синхронізації. Цікаво, що величина зміни частоти альфа ритму у відповідь на гіпервентиляцію була достовірно меншою у пацієнтів з низькоамплітудною ЕЕГ в порівнянні з іншими обстеженими в обох групах ( $p < 0,02$ ). Тобто, якщо погодитись з твердженням про те, що низькоамплітудна ЕЕГ є проявом десинхронізації, можна припустити, що реакція на гіпервентиляцію у обстежених пацієнтів залежала від вихідного рівня синхронізації/десинхронізації біоелектричної активності мозку.

Поява або поширення, генералізація, підвищення амплітуди пароксизмальної активності в період гіпервентиляції спостерігалась у 57 % пацієнтів 1-ї групи та у 35% обстежених 2-ї групи, що можна пояснити зниженням реактивності артерійол головного мозку з віком внаслідок їх ригідності.

Відсутність змін фонові активності в умовах гіпервентиляції відмічено у 7 % обстежених 1-ї групи та у 21 % пацієнтів 2-ї групи.

Поява в умовах гіпервентиляції повільнохвильової білатерально-синхронної активності, що за амплітудою переважала фоновий ритм за відсутності гострих хвиль, що може свідчити про дисфункцію серединних структур мозку та вегетативних центрів. Така активність відмічалась у 18 % пацієнтів 1-ї групи та у 11 % пацієнтів 2-ї групи.

Також було відмічено, що частота  $\alpha$  ритму в умовах гіпервентиляції корелювала з величиною одного з основних показників парасимпатичної активності ВСР SDNN (для 1-ї групи:  $r_s = 0,58$ ; для 2-ї групи:  $r_s = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) та була достовірно нижче у пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ). Окрім того, була виявлена кореляція частоти  $\beta$  ритму ЕЕГ з величиною відношення LF/HF ВСР для пацієнтів обох груп (для 1 групи:  $r_s = 0,48$ ; для 2 групи:  $r_s = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Тобто можна говорити про наявність зв'язку між біоелектричною активністю головного мозку та тонуусу вегетативної нервової системи.

Величина зміни частоти  $\alpha$  ритму у відповідь на гіпервентиляцію протягом 2 хвилин була достовірно менше у пацієнтів другої групи ( $4,7 \pm 0,5$  Гц для першої групи;  $2,4 \pm 0,6$  Гц для другої групи,  $p < 0,02$ ). Окрім того, величина зміни частоти  $\alpha$  ритму у відповідь на гіпервентиляцію корелювала з величиною зміни ТР в ортостазі порівняно зі спокоєм (для 1-ї групи  $r_s = 0,43$ ; для 2-ї групи  $r_s = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 4.3.3).

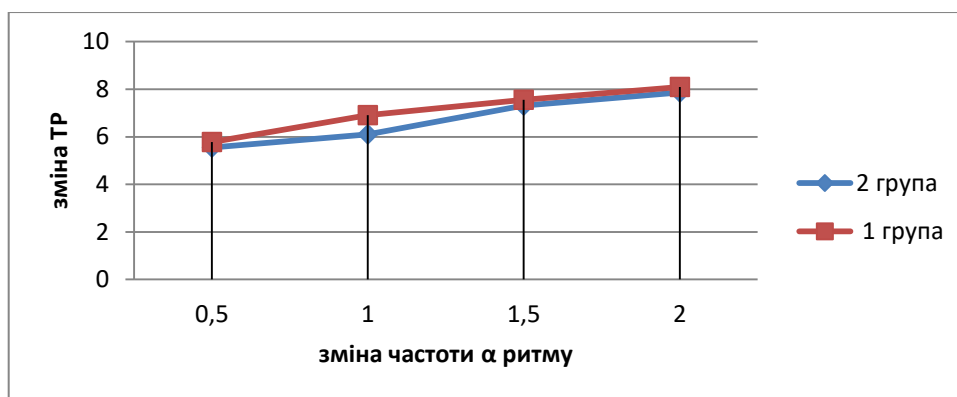


Рис. 4.3.3. Залежність величини зміни частоти  $\alpha$  ритму у відповідь на гіпервентиляцію від величини зміни ТР в ортостазі порівняно зі спокоєм

#### 4.4 Особливості центральної та церебральної гемодинаміки у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією

Для оцінки кардіогемодинаміки проводили ехокардіоскопію з доплеровським аналізом. Ехокардіоскопія проводилася в М-, В- і в доплерівському режимах в стандартних позиціях. Визначалися: діаметр аорти (Ао D), переднєзадній діаметр лівого передсердя (ЛП D), товщина міжшлуночкової перегородки (ТМЖП), задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛЖ), кінцево-діастолічний (КДД) та кінцево-систолічний (КСД) розміри лівого шлуночка, фракція вигнання (EF) і фракція укорочення (FS) лівого шлуночка. Також оцінювалися рухи клапанів серця і кровообіг в різні фази серцевого циклу, тиск в легеневій артерії.

Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка були виявлені у всіх пацієнтів 2-ї групи, що не відзначалось у пацієнтів 1-ї групи. Товщина міжшлуночкової перегородки в середньому серед пацієнтів 1-ї групи становила  $10,3 \pm 0,45$  мм; у 2-й групі  $12,1 \pm 0,51$  мм.

Інші параметри, що розглядались достовірно відрізнялися у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Відмінності, імовірно, були пов'язані з наявністю серцево-судинної патології у пацієнтів 2-ї групи. Дані представлені в таблиці 4.4.1.

Підвищення тиску в легеневій артерії не було зафіксовано у пацієнтів обох груп. У пацієнтів 2-ї групи відзначалися стенозування та/або дилатація клапанів серця, явище регургітації, пов'язані з наявністю захворювань серцево-судинної системи.

Фракція викиду лівого шлуночка (EF) нижче норми відзначена у 15% пацієнтів 2-ї групи, на нижній межі норми (55-56%) – у 10% пацієнтів 2-ї групи. У всіх пацієнтів 1-ї групи EF була в межах норми.

Таблиця 4.4.1

#### Показники ЕХО-КГ пацієнтів 1-ї та 2-ї груп

Параметри ЕХО-КГ	1 гр	2 гр
Ао D, мм, $M \pm \sigma$	* $31,3 \pm 1,42$	* $33,7 \pm 2,51$
ЛП D, мм, $M \pm \sigma$	* $30,9 \pm 1,11$	* $35,1 \pm 1,93$
ТМШП, мм, $M \pm \sigma$	* $10,3 \pm 0,45$	* $12,1 \pm 0,51$
ТЗСЛШ, мм, $M \pm \sigma$	* $10,9 \pm 1,33$	* $13,7 \pm 0,89$
КДД, мм, $M \pm \sigma$	$44,3 \pm 1,26$	$45,7 \pm 0,78$
КСД, мм, $M \pm \sigma$	* $27,7 \pm 1,85$	* $32,8 \pm 1,38$
EF, %, $M \pm \sigma$	* $62,3 \pm 1,25$	* $58,1 \pm 1,73$
FS, %, $M \pm \sigma$	* $35,5 \pm 2,17$	* $32,2 \pm 1,81$

Примітка: \* Різниця достовірна між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп ( $p < 0,05$ )

Ао D – діаметр аорти

ЛП D – передньозадній діаметр лівого передсердя

ТМЖП – товщина міжшлуночкової перегородки

ТЗСЛЖ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу  
 КДД – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка  
 КСД – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка  
 EF – фракція вигнання – лівого шлуночка  
 FS – фракція укорочення лівого шлуночка

Серед пацієнтів 2-ї групи EF була достовірно нижче у обстежених, що приймали вальпроати в порівнянні з іншими ПЕП ( $p < 0,05$ ). Подібна тенденція була відмічена і серед пацієнтів 1-ї групи, але відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ) (таблиця 4.4.2).

Таблиця 4.4.2

**Порівняльна характеристика EF пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, які  
приймають різні ПЕП**

ПЕП	EF 1 гр, %, $M \pm \sigma$	EF 2 гр, %, $M \pm \sigma$
Вальпроати	59,1 $\pm$ 0,2	*56,2 $\pm$ 0,8
Карбамазепін	60,7 $\pm$ 0,5	58,5 $\pm$ 0,95
Ламотриджин	60,3 $\pm$ 0,4	58,8 $\pm$ 0,9
Леветирацетам	60,0 $\pm$ 0,7	59,1 $\pm$ 0,6

Примітка: \* Різниця достовірна між пацієнтами 2-ї групи, які отримують вальпроати та інші ПЕП ( $p < 0,05$ ).

Зниження ФВЛШ під впливом вальпроатів можна було б пояснити враховуючи їх властивість антагоністів рецепторів кальцію, що мають негативний інотропний вплив на міокард. Це можна прослідкувати на прикладі антиаритмічних препаратів IV класу.

Однак значуще зниження ФВЛШ спостерігалось тільки у пацієнтів 2-ї групи та супроводжувалось переважанням гуморально-метаболічного рівня регуляції серцевої діяльності (переважання потужності ВСР у VLF діапазоні), зниженням загальної потужності (ТР) спектра варіабельності серцевого ритму (ВСР) за даними ВСР. Тому можна припустити посилення дисфункції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з наявною серцево-судинною патологією на тлі застосування вальпроатів.

Одним з механізмів, що можуть пояснити зниження ФВЛШ у пацієнтів, що приймають вальпроати може бути токсичний вплив цього препарату на мітохондрії, що можна прослідити на прикладі мітохондріальних захворювань, у структурі яких є епілептичні напади, як то POLG-мутації [122].

Також відзначено залежність зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів другої групи, які приймають препарати вальпроєвої кислоти від тривалості прийому препарату (рис. 4.4.1) ( $r_s = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ). Так у пацієнтів, 2-ї групи, що приймали вальпроати від 3 до 6 місяців визначено зниження ФВЛШ на  $2,3 \pm 0,4$  % на місяць, тоді як у пацієнтів, що приймали ПЕП від 12 до 24 місяців –  $5,4 \pm 0,6$  % на місяць ( $p < 0,05$ ). Подібної залежності від дози препарату не було виявлено ( $r_s = -0,15$ ;  $p > 0,05$ ). Ймовірно внаслідок того, що всі пацієнти отримували вальпроєву кислоту в середньотерапевтичній дозі.

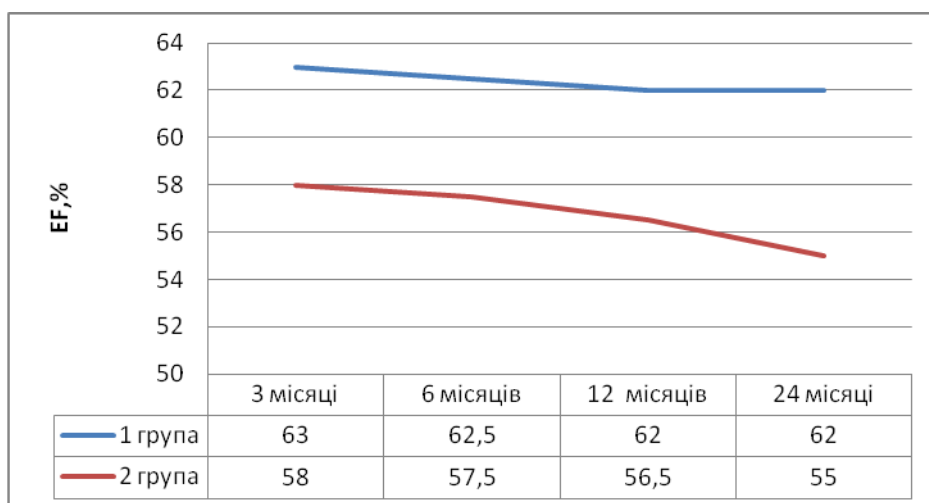


Рис. 4.4.1. Динаміка фракції викиду лівого шлуночка в залежності від тривалості прийому вальпроатів у пацієнтів обох груп

Також проводили УЗДГ сонних артерій для оцінки факторів атерогенезу. Оцінювали товщину комплексу інтима-медіа в місцях максимального потовщення (ТКІМ), визначали наявність та ступінь вираженості стенозу сонних артерій. Також визначали діаметр загальних (ОСА) і внутрішніх сонних артерій (ВСА) на екстракраніальній ділянці, максимальну систолічну ( $V_{max}$ ), мінімальну

діастолічну швидкості ( $V_{\min}$ ), середню швидкість кровоплину ( $V_{\text{ср}}$ ), а також індекс резистентності (RI) і пульсаційний індекс (PI).

Достовірно більше ТКІМ була у пацієнтів 2-ї групи (1-ша група:  $0,54 \pm 0,27$  мм; 2-га група:  $0,86 \pm 0,31$  мм;  $p < 0,01$ ). Було виявлено, що ТКІМ достовірно більше у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, леветирацетам ( $p < 0,001$ ) і карбамазепін ( $p < 0,05$ ). Також відмічено достовірно більші значення ТКІМ у пацієнтів, що приймали карбамазепін в порівнянні з тими, що отримували леветирацетам та ламотриджин в обох групах ( $p < 0,05$ ). Дані представлені в таблиці 4.4.3.

Таблиця 4.4.3

**Характеристика товщини комплексу інтима-медіа у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп в залежності від ПЕП**

ПЕП	ТКІМ 1 гр, мм, $M \pm \sigma$	ТКІМ 2 гр, мм, $M \pm \sigma$
Вальпроати	* $0,71 \pm 0,11$	** $1,03 \pm 0,17$
Карбамазепін	*** $0,66 \pm 0,12$	**** $0,89 \pm 0,11$
Ламотриджин	$0,57 \pm 0,13$	$0,79 \pm 0,094$
Леветирацетам	$0,58 \pm 0,10$	$0,81 \pm 0,091$

Примітка:

\* Різниця достовірна між пацієнтами 1-ї групи, які отримують вальпроати і інші ПЕП ( $p < 0,05$ )

\*\* Різниця достовірна між пацієнтами 2-ї групи, які отримують вальпроати і інші ПЕП ( $p < 0,05$ )

\*\*\* Різниця достовірна між пацієнтами 1-ї групи, які отримують карбамазепін в порівнянні з леветирацетамом та ламотриджином ( $p < 0,05$ )

\*\*\*\* Різниця достовірна між пацієнтами 2-ї групи, які отримують карбамазепін в порівнянні з леветирацетамом та ламотриджином ( $p < 0,05$ )

Окрім того було відзначено, що збільшення ТКІМ залежало від тривалості прийому вальпроатів (табл. 4.4.4) та не залежало від дози препарату (табл. 4.4.5).

Таблиця 4.4.4

**Динаміка ТКІМ в залежності від тривалості прийому вальпроатів у пацієнтів обох груп (ТКІМ мм,  $M \pm \sigma$ )**

Групи обстежених	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяця	p
1 група	0,66 $\pm$ 0,07	0,69 $\pm$ 0,075	0,70 $\pm$ 0,10	0,71 $\pm$ 0,11	p<0,05
2 група	0,87 $\pm$ 0,12	0,91 $\pm$ 0,10	0,97 $\pm$ 0,09	1,03 $\pm$ 0,17	p<0,02

Таблиця 4.4.5

**Динаміка ТКІМ в залежності від дози вальпроатів у пацієнтів обох груп (ТКІМ мм,  $M \pm \sigma$ )**

	10 мг/кг	15 мг/кг	20 мг/кг	P
1 група	0,70 $\pm$ 0,11	0,71 $\pm$ 0,10	0,70 $\pm$ 0,09	p>0,05
2 група	0,99 $\pm$ 0,098	1,0 $\pm$ 0,12	1,03 $\pm$ 0,10	p>0,05

Атеросклеротичний стеноз сонних артерій виявлено у 42 % пацієнтів 2-ї групи. У 11-ти пацієнтів виявлено стеноз до 40 % діаметра судини; у 13-ти – до 50 % діаметра судини.

Доведено, що пацієнти 2-ї групи мали більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій (p<0,05) (табл. 7.6).

Визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину ( $V_{\max}$ ) та ТКІМ,  $V_{\max}$  та представленістю  $\beta$  активності ЕЕГ,  $V_{\max}$  і рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у пацієнтів 2-ї групи (rs= 0,43; rs= 0,48; rs= 0,56, p<0,05), тобто підвищення  $V_{\max}$  сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку ССП та підвищення САТ у пацієнтів з епілепсією.

За іншими показниками не було виявлено достовірної різниці між групами (табл. 4.4.6).

Таблиця 4.4.6

**Показники УЗДГ сонних артерій у пацієнтів 1-ї  
та 2-ї груп**

Параметри УЗДГ сонних артерій	1 група	2 група	P
V <sub>max</sub> , см/с, M±σ	67±1,9	72±2,2	P<0,05
V <sub>min</sub> , см/с, M±σ	19±2,7	19±2,1	p>0,05
V <sub>ср</sub> , см/с, M±σ	32±3,1	31±3,4	p>0,05
RI, M±σ	0,66±0,1	0,63±0,13	p>0,05
PI, M±σ	1,5±0,2	1,3±0,4	p>0,05

**Висновки за розділом**

Таким чином, було відмічено, що при одночасному застосуванні вальпроатів, що мають властивості блокаторів кальцієвих каналів та карбамазепіну, який є блокатором натрієвих каналів, достовірно частіше відмічались ЕКГ ознаки передсердно-шлуночкової блокади, блокади ніжок пучка Гіса, неспецифічні порушення внутрішньошлуночкового проведення в порівнянні з монотерапією вальпроатами, карбамазепіном, ламотриджином або леветирацетамом (p<0,05) у пацієнтів обох груп.

Було встановлено, що ЕКГ ознаки атрію-вентрикулярної блокади частіше відмічались у пацієнтів 2-ї групи, що приймали карбамазепін і не залежали від дози та тривалості прийому ПЕП. Тобто за наявності серцево-судинних захворювань відмічався більш виражений вплив карбамазепіну на провідність серця. Окрім того, комбінація карбамазепіну та блокаторів β-адренорецепторів, а також карбамазепіну і вальпроату достовірно сильніше (p<0,05) сповільнює провідність серця, переважно за рахунок уповільнення провідності через передсердно-шлуночкове з'єднання, що може активувати провідність по додатковим шляхам і призводити до розвитку фатальних аритмій [17].

Пацієнти, що отримували одночасно карбамазепін та вальпроат в другій групі, а також карбамазепін та леветирацетам в обох групах мали достовірне подовження інтервалу QT. Тому у таких пацієнтів є доцільним проведення ЕКГ на



кожному візиті до лікаря для своєчасного виявлення аритмій та ступеню пролонгації інтервалу QT.

Наявність аритмій було асоційовано з частотою ЕН та наявністю серцево-судинної патології та не залежало від статі та ПЕП.

Ризик аритмій, що пов'язані з наявністю генетичних аномалій (каналопатії, додаткові шляхи атріо-вентрикулярного проведення) може бути підвищеним за умови застосування ПЕП блокаторів каналів, особливо карбамазепіну, внаслідок уповільнення проведення через атріо-вентрикулярний вузол. Ми показали, що маркерами підвищення ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією є вкорочення інтервалу PQ та подовження інтервалу QT. Тому доцільним є проведення ЕКГ дослідження перед призначенням ПЕП, відразу після початку прийому та через місяць після початку прийому внаслідок того, що ЕКГ аномалії можуть проявлятися поступово. Також раціональним є призначення ЕКГ дослідження під час кожного візиту до лікаря в подальшому у випадку виявлення вкорочення інтервалу PQ та/або подовження інтервалу QT у пацієнтів з епілепсією.

Отримані дані свідчать про те, що зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією не є простим відображенням підвищеного симпатичного тону, але також характеризує знижену вагусну активність, що за даними дослідників [74, 78] тісно пов'язана з патогенезом розвитку аритмій, що потенційно загрожують життю. Відмічено зворотну кореляційну залежність показників SDNN та HFnorm (показники парасимпатичної активності) з частотою ЕН та частотою розвитку аритмій за даними ЕКГ у пацієнтів обох груп. Тобто зниження показників SDNN та HFnorm можна вважати одним з маркерів підвищеного ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією.

Враховуючи, що показники TP, VLF, LF, HF, SDNN були достовірно нижче у пацієнтів, що приймали карбамазепін в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом, та достовірно вищий показник HF у пацієнтів, що приймали ламотриджин та леветирацетам, можна говорити, що ламотриджин та леветирацетам мають менший негативний вплив на автономний баланс серця в особливості у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Було відмічено, що у пацієнтів обох груп зростала симпатична активність (збільшення відношення LF/HF) по мірі наближення чергового ЕН, що не корелювало зі змінами ЧСС, можливо у зв'язку з коротким періодом запису рутинної ЕКГ. Таким чином, ВСР є більш інформативним методом ніж рутинна ЕКГ для визначення наближення ЕН.

Зважаючи на те, що зниження загальної потужності ВСР та зниження парасимпатичної активності є предикторами розвитку серцево-судинної патології та смертності від захворювань серцево-судинної системи, отримані дані свідчать про те, що пацієнти з епілепсією мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань внаслідок вегетативної серцево-судинної дисфункції.

Таким чином у пацієнтів другої групи виявлено збільшення товщини комплексу інтима-медіа за даними УЗДГ сонних артерій у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. За даними ЕХО-КГ у пацієнтів другої групи відзначено наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і зниження фракції викиду лівого шлуночка в порівнянні з 1-ю групою, а також зміна інших параметрів в зв'язку з наявністю захворювань серцево-судинної системи.

Також відзначено збільшення товщини комплексу інтима медіа у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з іншими ПЕП, що залежало від тривалості прийому та не залежало від дози препарату.

Визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину ( $V_{max}$ ), ТКІМ за даними УЗДГ сонних артерій та представленістю  $\beta$  активності ЕЕГ і рівнем систолічного артеріального тиску у пацієнтів з ССП ( $r_s = 0,43$ ;  $r_s = 0,48$ ;  $r_s = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Збільшення  $V_{max}$  сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку ССП та підвищення систолічного артеріального тиску в пацієнтів з епілепсією.

Крім того виявлено зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та епілепсією, що приймали вальпроати, що залежало від тривалості прийому препарату.

Пацієнти, що приймають препарати вальпроєвої кислоти, незалежно від віку мають проходити УЗДГ сонних артерій щорічно для раннього виявлення та попередження розвитку атеросклерозу.

У пацієнтів з встановленою серцево-судинною патологією препарати вальпроєвої кислоти мають застосовуватись з обережністю та після проведення ЕХО-КГ, у зв'язку з можливим зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що може бути пов'язано як з негативним інотропним впливом, так і з можливим токсичним впливом на мітохондрії. ЕХО-КГ має бути проведено таким пацієнтам не рідше ніж 1 раз на рік у зв'язку з залежністю ступеню зниження фракції викиду серця від тривалості прийому препарату.

**Особисті роботи за темою розділу: 4, 5, 7, 9, 10**

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ

Відомо, що препарати вальпроєвої кислоти та карбамазепіну можуть негативно впливати на ліпідний спектр крові [104]. Але до кінця не вивченим залишається характер цього впливу та можливості його корекції. Для цього ми дослідили показники ліпідограми у обстежених хворих.

При дослідженні ліпідограм пацієнтів обох груп було виявлено, що пацієнти 2-ї групи мають достовірно більш високі показники загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА) та нижчі рівні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ( $p < 0,05$ ), що, вірогідно, пов'язано з наявністю серцево-судинної патології у пацієнтів 2-ї групи. Окрім того показано, що серед пацієнтів 2-ї групи достовірно більше хворих мали вищі за нормальні показники ЗХ (1-ша гр. – 17 %, 2-га гр. – 87 %), ЛПНЩ (1-ша гр. – 25 %, 2-га гр. – 93 %), КА (1-ша гр. – 15 %, 2-га гр. – 79 %) в порівнянні з обстеженими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ) (таблиця 5.1).

Проводячи порівняльний аналіз, було встановлено, що пацієнти обох груп, які отримували карбамазепін, мали достовірно вищі показники ЗХ, ЛПНЩ і КА в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, вальпроати ( $p < 0,05$ ) і леветірацетам ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників ліпідограми пацієнтів, що приймали карбамазепін і вальпроати, більш значне підвищення ЗХ і ЛПНЩ виявлено у пацієнтів, що приймали карбамазепін ( $p < 0,05$ ). Однак, показник ТАГ виявився достовірно вище у пацієнтів, які отримували вальпроати в обох групах ( $p < 0,02$ ).

*Таблиця 5.1*

**Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру пацієнтів  
обох груп**

Параметри ліпідограми	1група	2група	Норма
ЗХ (ммоль/л)	*4,31±0,21	^5,1±0,34	< 5,2
ЛПНЩ (ммоль/л)	*3,11±0,22	^3,85±0,53	2,03 – 3,98
ЛПДНЩ(ммоль/л)	0,67±0,1	0,72±0,58	0,21 – 0,77
ЛПВЩ(ммоль/л)	*1,55±0,03	0,85±0,27	0,9 – 1,94
ТАГ(ммоль/л)	*1,38±0,14	1,59±0,11	<1,7
КА	*2,3±0,11	^3,1±0,41	0-3

Примітка: ЗХ – загальний холестерин, ТАГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, КА- коефіцієнт атерогенності

\* Різниця достовірна в порівнянні між групами,  $p < 0,05$

^ Різниця достовірна в порівнянні з нормою,  $p < 0,05$

Також виявлено, що пацієнти 2-ї групи, які отримували вальпроати, мали достовірно вищі показники ЗХ і ЛПНЩ в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин і леветірацетам ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів 1-ї групи відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ). Також не було отримано достовірних відмінностей показників ліпідограми між пацієнтами, які отримували ламотриджин і леветірацетам у пацієнтів обох груп ( $p > 0,05$ ), крім ЛПВЩ, які в середньому були вище у пацієнтів, які отримували леветірацетам ( $p < 0,05$ ). Тобто вальпроати мають більш значущий вплив на показники ліпідограми в порівнянні з ламотриджином та леветірацетамом, особливо у пацієнтів з епілепсією та визначеною серцево-судинною патологією. Карбамазепін, в свою чергу, більш значно підвищує показники загального холестерину та коефіцієнту атерогенності в порівнянні з вальпроатами.

Крім того, при одночасному застосуванні карбамазепіну і вальпроатів відзначено більш значне збільшення ЛПНЩ і ЗХ в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном в монотерапії, а також у порівнянні з комбінацією вальпроат-ламотриджин ( $p < 0,001$ ). При одночасному застосуванні вальпроатів та ламотриджину відзначені достовірно більш високі показники ЛПНЩ і ЗХ в порівнянні з вальпроатом і ламотриджином в монотерапії ( $p < 0,05$ ). Таким чином

політерапія ПЕП має більш значний негативний вплив на ліпідний спектр крові в порівнянні з монотерапією.

Дані представлені в таблиці 5.2, 5.3.

Таблиця 5.2

**Зміна показників ліпідного спектра в залежності від ПЕП у пацієнтів 1-ї групи**

ПЕП	ЗХ (ммоль/л)	ТАГ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПДНЩ (ммоль/л)	КА
CBZ	**4,9±0,38	1,25±0,27	1,15±0,10	**3,55±0,31	0,85±0,11	*3,33±0,14
VPA	4,4±0,23	***1,9±0,15	1,05±0,40	2,95±0,42	0,78±0,02	2,79±0,23
LTG	4,23±0,15	0,9±0,05	1,02±0,20	2,45±0,19	0,74±0,07	2,55±0,18
LEV	4,21±0,28	1,1±0,07	1,20±0,32	2,1±0,23	0,75±0,05	2,58±0,22
CBZ+V PA	****5,01±0,25	1,23±0,18	1,18±0,11	****3,63±0,31	0,87±0,08	3,35±0,17
VPA+ LTG	*****4,8±0,19	1,87±0,12	1,07±0,34	*****3,10±0,29	0,75±0,01	2,83±0,15

Примітка:

ЗХ – загальний холестерин, ТАГ – триацилгліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, КА – коефіцієнт атерогенності, CBZ – карбамазепін, VPA – вальпроати, LTG – ламотриджин, LEV – леветірацетам.

\* Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, що приймають вальпроати,  $p < 0,05$

\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,02$

\*\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, які отримують вальпроати, карбамазепін і комбінацію вальпроат, ламотриджин,  $p < 0,001$

\*\*\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, які отримують вальпроат і ламотриджин в монотерапії,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.3

**Зміна показників ліпідного спектра в залежності від ПЕП у пацієнтів 2-ї групи**

ПЕП	ЗХ (ммоль/л)	ТАГ (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ЛПДНЩ (ммоль/л)	КА
CBZ	**5,93± 0,36	1,81±0,12	0,75±0,08	**3,68± 0,31	0,88±0,07	*3,83± 0,14

## Продовження таблиці 5.3

VPA	****5,10± 0,43	***2,33± 0,17	0,83±0,04	****3,05± 0,12	0,91±0,12	3,42±0,23
LTG	4,81±0,15	1,70±0,15	1,02±0,11	2,81±0,29	0,84±0,08	3,15±0,18
LEV	4,83±0,28	1,79±0,19	0,92±0,07	2,83±0,23	0,81±0,11	2,98±0,22
CBZ+ VPA	*****5,97± 0,32	1,92±0,10	0,78±0,06	*****3,71± 0,29	0,90±0,09	3,88±0,21
VPA+ LTG	*****5,25±0,36	2,23±0,16	0,87±0,05	*****3,70±0,32	0,90±0,10	3,85±0,37

Примітка:

ЗХ – загальний холестерин, ТАГ – триацилгліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, КА – коефіцієнт атерогенності, CBZ – карбамазепін, VPA – вальпроати, LTG – ламотриджин, LEV – леветірацетам.

\* Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,05$

\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, що приймають вальпроати,  $p < 0,05$

\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з іншими ПЕП,  $p < 0,02$

\*\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, які приймали леветірацетам і ламотриджин,  $p < 0,05$

\*\*\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, які отримують вальпроати, карбамазепін та комбінацію вальпроат, ламотриджин,  $p < 0,001$

\*\*\*\*\* Різниця достовірна в порівнянні з пацієнтами, які отримують вальпроат і ламотриджин в монотерапії,  $p < 0,05$ .

Також відзначено, що серед пацієнтів, у яких показник ЗХ дорівнював або перевищував 5 ммоль/л, було достовірно більше обстежених, які приймали карбамазепін, в порівнянні з іншими ПЕП в обох групах ( $p < 0,05$ ). Дані представлені на рисунках 5.1, 5.2.

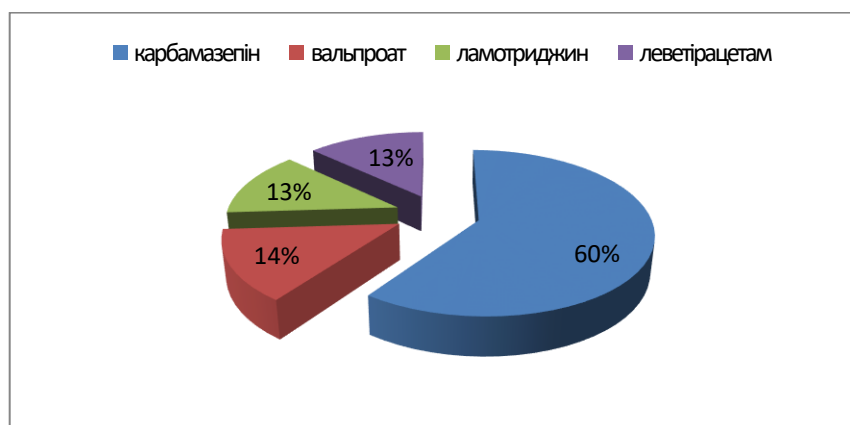


Рис. 5.1. Кількість пацієнтів з показником загального холестерину  
5 ммоль / л або більше в 1-й групі, %

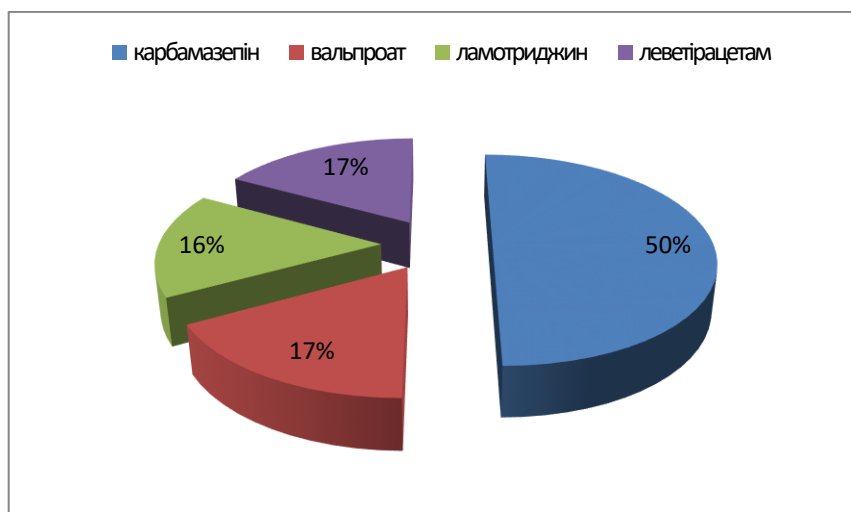


Рис. 5.2 Кількість пацієнтів з показником загального холестерину 5 ммоль/л або  
більше в 2-й групі, %

Серед пацієнтів, які отримували ламотриджин і леветірацетам також була виявлена дисліпідемія. Однак ЗХ вище 5 ммоль / л і КА більше 3 у таких пацієнтів виявляли значно рідше, ніж серед пацієнтів, які приймали карбамазепін та/або вальпроати ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.1).

Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ( $rs = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ( $rs = 0,53$ ;  $rs = -0,41$ ;  $rs = 0,39$ ;  $rs = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Залежність ТКІМ від показників ліпідного спектру у пацієнтів обох груп**

Параметри ліпідограми	rs 1 група	rs 2 група
-----------------------	------------	------------



Продовження таблиці 5.4

ЗХ	0,27	*0,39
ЛПНЩ	*0,47	*0,53
ЛПДНЩ	0,15	0,299
ЛПВЩ	0,24	*-0,41
ТАГ	0,21	0,25
КА	0,18	*0,44

Примітка: rs – коефіцієнт кореляції Спірмена, ЗХ – загальний холестерин, ТАГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, КА- коефіцієнт атерогенності

\*Відмінності достовірні,  $p < 0,05$ .

При дослідженні впливу ПЕП на показники ліпідограми в залежності від тривалості прийому і дози препарату, було виявлено, що підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ і КА прямопропорційно дозі препарату вальпроєвої кислоти ( $rs = 0,67; 0,69; 0,65$   $p < 0,05$ ) і залежало від тривалості прийому при застосування більше 5 років у пацієнтів 1-ї групи ( $rs = 0,35; 0,37; 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 5.3). У пацієнтів 2-ї групи, які приймають вальпроати підвищення ЗХ, ЛПНЩ і КА залежало від дози ( $rs = 0,29; 0,31; 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) (слабкий кореляційний зв'язок), а також від тривалості прийому, за умови застосування не менше 5 років ( $rs = 0,45; 0,51; 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). При тривалості застосування менше 5 років відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів 1-ї групи, які отримували карбамазепін показники ЗХ, ЛПНЩ і КА залежали від дози препарату ( $rs = 0,52; 0,48; 0,55$ ,  $p < 0,05$ ), від тривалості прийому, якщо вона становила 5 і більше років ( $rs = 0,37; 0,42; 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5.4). У 2-й групі не виявлено залежності ЗХ, ЛПНЩ і КА від дози препарату, однак виявлена залежність від тривалості прийому, якщо вона становила 5 і більше років ( $rs = 0,35; 0,47; 0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

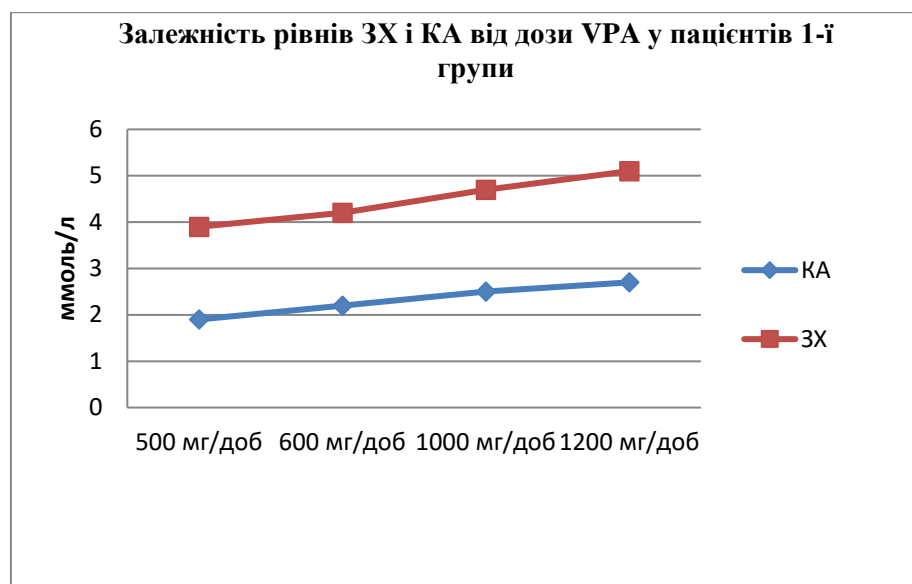


Рис. 5.3. Залежність рівнів ЗХ і КА від дози VPA у пацієнтів 1-ї групи

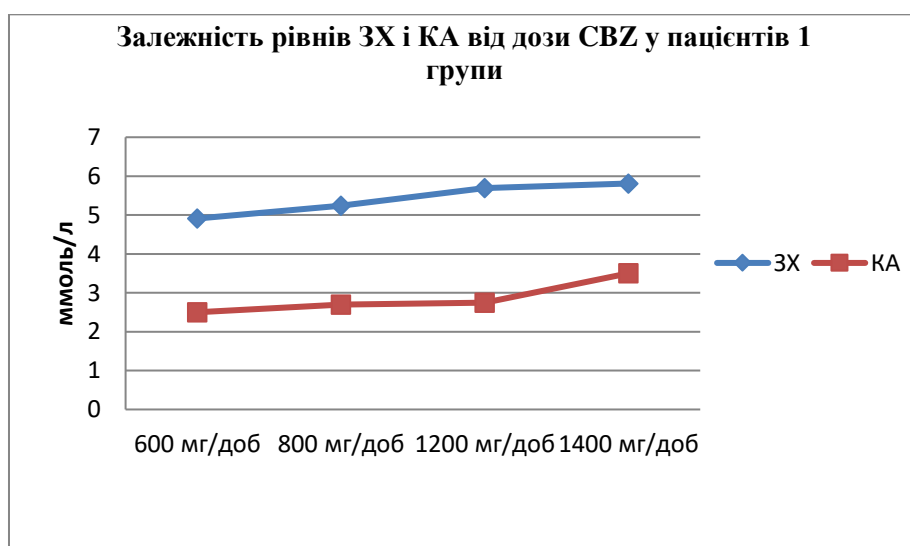


Рис. 5.4. Залежність рівнів ЗХ і КА від дози CBZ у пацієнтів 1 групи

Дисліпідемія була відзначена при застосуванні карбамазепіну і вальпроатів, що можна пояснити гепатотоксичним впливом препаратів, гіперінсулінемією з подальшим формуванням інсулінорезистентності, зміною апетиту внаслідок впливу на гіпоталамус і збільшенням маси тіла (вальпроати), впливом на

метаболізм статевих гормонів і функцію щитоподібної залози (карбамазепін) [14, 15]. Зокрема відомо, що карбамазепін може викликати гіперпролактінемію, наслідком чого є підвищення рівню загального холестерину. Також препарати вальпроєвої кислоти та карбамазепін здатні викликати дефіцит фолієвої кислоти (вітамін В9), можливо через вплив на печінковий метаболізм цього вітаміну. Враховуючи, що фолієва кислота необхідна для перетворення одного з факторів атерогенезу, гомоцистеїна, на метіонін, дефіцит вітаміну В9 викликає підвищення рівню гомоцистеїна в плазмі крові, підвищуючи ризик розвитку атеросклерозу, особливо за умови підвищення загального холестерину, таким чином підвищуючи серцево-судинний ризик.

Отримані нами дані узгоджуються з даними світової літератури про розвиток дисліпідемії у пацієнтів, які отримують вальпроати і карбамазепін. Причому більш значні зміни були виявлені у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Також було відзначено, що показники ліпідограми були достовірно вище у пацієнтів на комбінованій терапії (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) в порівнянні з монотерапією вищезгаданими препаратами.

Крім того, цікавою виявилась залежність показників ЗХ, ЛПНЩ і КА від тривалості прийому вальпроатів і карбамазепіну за умови терміну прийому препаратів більше 5 років. У пацієнтів, що приймали згадані ПЕП менше 5-ти років такої залежності не визначалось або кореляційний зв'язок був слабким (при застосуванні від 3 років) в обох групах. Таким чином, показники ліпідограми більш значуще змінюються при тривалому застосуванні ПЕП. Можна припустити, що існує певний період прийому ПЕП, за який вищезгадані препарати більш значно змінюють метаболізм ліпідів, що сприяє атерогенезу та може призводити до розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією. Необхідні подальші дослідження стосовно змін ліпідограми після відміни ПЕП, що дозволить поглибити розуміння впливу ПЕП на обмін ліпідів у пацієнтів з епілепсією.

Залежність параметрів ліпідограми від дози препаратів була статистично достовірною тільки для пацієнтів 1-ї групи, можливо через наявність більш значної дисліпідемії у пацієнтів 2-ї групи, що страждали на серцево-судинні захворювання.

Також встановлено, що найбільш значні зміни ЗХ, ЛПНЩ і КА відзначалися у пацієнтів, що приймали карбамазепін, однак ТАГ значніше підвищувалися у пацієнтів, що приймають вальпроати.

Окрім того оцінювали наявність кореляційного зв'язку між рівнем загального холестерину (ЗХ) та товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) за даними УЗДГ сонних артерій. Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ( $r_s = 0,53$ ;  $r_s = -0,41$ ;  $r_s = 0,39$ ;  $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів 1-ї групи було відмічено залежність між рівнем ЗХ та ТКІМ для пацієнтів, що приймали карбамазепін, ламотриджин та леветирацетам ( $r_s = 0,41$ ;  $0,36$ ;  $0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Однак такого зв'язку не було відзначено для пацієнтів, що приймали вальпроати ( $r_s = 0,21$ ). Для пацієнтів 2-ї групи такий зв'язок було визначено для всіх 4-х ПЕП ( $r_s = 0,52$ ;  $0,43$ ;  $0,47$ ;  $0,37$ ;  $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з наявністю атеросклерозу та більш значної дисліпідемії у пацієнтів 2-ї групи. Тобто у пацієнтів 1-ї групи, що приймали вальпроати, не було виявлено кореляції рівнів ЗХ та ТКІМ, що дозволяє припустити наявність у вальпроатів механізму впливу на ТКІМ, відмінного від дисліпідемії на відміну від карбамазепіну.

### **Висновки за розділом**

Показано вплив карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на ліпідограну пацієнтів з епілепсією на відміну від ламотриджину та леветирацетаму, що підтверджує дані інших дослідників. Також показано, що політерапія вальпроатами та карбамазепіном має більш значущий вплив на ліпідний спектр крові в порівнянні з монотерапією цими ПЕП.

Також показано, що вплив ПЕП на ліпідний спектр є більш значним у пацієнтів з існуючою серцево-судинною патологією та за умови більш тривалого застосування (понад 5 років) у пацієнтів обох груп.

Тобто у пацієнтів, що приймають карбамазепін та вальпроати 5 років та більше необхідно контролювати ліпідний спектр крові для раннього виявлення та попередження атерогенезу. У пацієнтів, що приймають одночасно вальпроати, ламотриджин або карбамазепін з препаратами АСК необхідно контролювати рівні тромбоцитів та показники згортання крові для попередження кровотечі.

**Особисті роботи за темою розділу: 3, 12**

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТА АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ

Доведено, що серцево-судинна патологія, зокрема інфаркт міокарду та інсульт, у пацієнтів з епілепсією виявляється частіше, ніж в популяції. Але потребує вивчення питання лікування серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією, зокрема через значну взаємодію окремих ПЕП з іншими препаратами.

Було встановлено, що ЕКГ ознаки передсердно-шлуночкової блокади мали тільки ті пацієнти, що отримували препарати карбамазепіну в обох групах. Серед пацієнтів, що отримували інші ПЕП ознак передсердно-шлуночкової блокади не було виявлено. У пацієнтів другої групи таке порушення провідності відмічалось достовірно частіше, ніж в першій групі ( $p < 0,02$ ). Серед пацієнтів 1-ї групи передсердно-шлуночкових блокад не було виявлено. 24 % пацієнтів другої групи, що мали порушення провідності, приймали карбамазепін разом з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів (антигіпертензійна терапія). Такі пацієнти мали подовження інтервалу PQ в 1,3 рази більше в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи, що приймали карбамазепін, але не отримували препаратів з групи  $\beta$ -адренорецепторів.

Окрім того виявлено, що пацієнти, котрі отримували одночасно карбамазепін та вальпроєву кислоту мали в 1,5 вищий ризик розвитку порушень серцевої провідності в порівнянні з монотерапією ПЕП ( $p < 0,05$ ).

Подовження інтервалу QT вважається фактором ризику розвитку фатальних аритмій. Порівнюючи тривалість інтервалу QT у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп визначено, що вона була в середньому достовірно вище у пацієнтів другої групи, що приймали вальпроати та карбамазепін в порівнянні з пацієнтами першої групи, що отримували вищезгадані ПЕП ( $p < 0,02$ ).

Окрім того було виявлено, що тривалість інтервалу QT була достовірно більше в пацієнтів, що отримували комбінацію карбамазепіну та леветирацетама в

порівнянні з пацієнтами, що отримували карбамазепін або леветирацетам в монотерапії в обох групах ( $p < 0,001$ ).

При дослідженні показників ВСР у обстежених обох груп в залежності від антиепілептичного препарату було з'ясовано, що в середньому показники TP, VLF, LF, HF, SDNN були достовірно нижче у пацієнтів, що отримували карбамазепін в порівнянні з пацієнтами, що отримували інші ПЕП ( $p < 0,001$ ).

Тому карбамазепін та вальпроєва кислота, і особливо їх комбінація, а також комбінація карбамазепіну та леветирацетаму не є препаратами вибору у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, а при їх призначенні необхідно проводити ЕКГ дослідження при кожному візиті пацієнта.

Враховуючи, що зниження парасимпатичної активності вважають одним з предикторів розвитку кардіоваскулярних захворювань, можливо припустити, що леветирацетам та ламотриджин мають більш сприятливий вплив на автономний баланс серця.

У пацієнтів з епілепсією, в яких виявляється напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії може бути корисним застосування додаткових методів корекції порушень вегетативними балансу, як лікувальна гімнастика, зниження рівню стресу внаслідок отримання психологічної підтримки, призначення препаратів з вегетостабілізуючими властивостями. Корекція автономного балансу може бути корисна як для пацієнтів з епілепсією без кардіальних порушень, так і з такими, бо є показником нормалізації функціонування серцево-судинної системи.

Серед пацієнтів 2-ї групи фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) була достовірно нижче у обстежених, що приймали вальпроати в порівнянні з іншими ПЕП ( $p < 0,05$ ).

Зниження ФВЛШ під впливом вальпроатів можна було б пояснити враховуючи їх властивість антагоністів рецепторів кальцію, що мають негативний інотропний вплив на міокард. Це можна прослідкувати на прикладі антиаритмічних препаратів IV класу.

Однак значуще зниження ФВЛШ спостерігалось тільки у пацієнтів 2-ї групи та супроводжувалось переважанням гуморально-метаболічного рівня регуляції серцевої діяльності (переважання потужності ВСР у VLF діапазоні), зниженням загальної потужності (ТР) спектра варіабельності серцевого ритму (ВСР) за даними ВСР. Тому можна припустити посилення дисфункції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з наявною серцево-судинною патологією на тлі застосування вальпроатів. Одним з механізмів, що можуть пояснити зниження ФВЛШ у пацієнтів, що приймають вальпроати може бути токсичний вплив цього препарату на мітохондрії, що можна прослідити на прикладі мітохондріальних захворювань, у структурі яких є епілептичні напади, як то POLG-мутації [122].

Також було показано, що пацієнти, котрі приймали карбамазепін та вальпроєву кислоту мали дисліпідемію в 1,4 рази частіше, ніж пацієнти, що приймали ламотриджин та леветирацетам. Також обстежені, що приймали карбамазепін, мали достовірно вищі показники загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності, а пацієнти, що отримували вальпроати – підвищення триацилгліцеридів ( $p < 0,05$ ). Політерапія карбамазепіном та вальпроатами призводила до розвитку дисліпідемії достовірно частіше, ніж ПЕП в монотерапії ( $p < 0,05$ ).

Таким чином призначення карбамазепіну та вальпроєвої кислоти, а особливо комбінації цих ПЕП є небажаним у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією.

Пацієнти 2-ї групи окрім ПЕП отримували антигіпертензивні препарати (табл. 6.1) та антиагрегантні препарати ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75 мг/добу.

*Таблиця 6.1*

#### **Антигіпертензивна терапія пацієнтів 2-ї групи**

Антигіпертензивні препарати	Доза (мг/добу)	Пацієнти (абс, %)
-----------------------------	----------------	-------------------



Продовження таблиці 6.1

Інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту – ІАПФ (лізиноприл)	10	41 (82)
Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін)	5	38 (76)
Блокатори $\beta$ адренорецепторів (бісопролол)	5	25 (50)
Діуретики (гідрохлортіазид)	12,5	27 (54)
Блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан)	50	9 (18)

Визначали вплив препаратів стан вегетативної нервової системи. Пацієнти, що отримували інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) мали достовірно вищий SDNN та нижчий показник відношення LF/HF в порівнянні з іншими препаратами, що є показником підвищення парасимпатичного тону (р<0,05) (табл. 6.2), що є показником сприятливого впливу на автономне регулювання серцево-судинної системи.

Таблиця 6.2

**Характеристика стану вегетативної нервової системи в залежності від антигіпертензивної терапії у пацієнтів 2-ї групи**

Антигіпертензивні препарати	SDNN, мс $M \pm \sigma$	LF/HF
ІАПФ	*25,3 $\pm$ 6,4	*1,85 $\pm$ 0,15
АРАІІ	19,4 $\pm$ 4,2	2,57 $\pm$ 0,26
Бета блокатори	*20,5 $\pm$ 5,3	*2,01 $\pm$ 0,11
Блокатори кальцієвих каналів	16,8 $\pm$ 3,8	2,84 $\pm$ 0,21
Диуретики	17,8 $\pm$ 4,52	2,43 $\pm$ 0,31

Примітка: SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів

\*різниця достовірна з іншими препаратами, р < 0,02.

Всі пацієнти 2-ї групи отримували препарати ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75 мг /добу не менше року. Ми визначили кількість тромбоцитів в периферичній крові обстежених. В середньому в першій групі найменша кількість тромбоцитів відзначалась у пацієнтів, що приймали вальпроати ( $270 \pm 2.9 \times 10^9/\text{л}$ ) і ламотриджин ( $272 \pm 3.1 \times 10^9/\text{л}$ ) в порівнянні з карбамазепіном ( $310 \pm 3.7 \times 10^9/\text{л}$ ) і леветірацетамом ( $350 \pm 2.3 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p < 0,05$ ). Тромбоцитопенія (тромбоцити нижче  $150 \times 10^9$ ) в першій групі відзначена у 3-х пацієнтів, що приймали вальпроати і у 2-х, які приймали ламотриджин.

Також досліджували кількість тромбоцитів у пацієнтів 2-ї групи, що отримували ПЕП одночасно з препаратами ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів, які отримували вальпроати одночасно з АСК становило  $257 \pm 3.7 \times 10^9/\text{л}$ . Серед тих, хто отримував карбамазепін і АСК  $290 \pm 4.8 \times 10^9/\text{л}$ . У пацієнтів, які приймали ламотриджин і АСК:  $262 \pm 4.1 \times 10^9/\text{л}$ . Леветірацетам і АСК:  $300 \pm 4.3 \times 10^9/\text{л}$ , ( $p < 0,05$ ). Тромбоцитопенія у другій групі відзначена у 2-х пацієнтів, що приймали вальпроати і у 2-х, які приймали ламотриджин.

### Висновки за розділом

Визначено, що ІАПФ та блокатори  $\beta$ -адренорецепторів найбільш значуще збільшують парасимпатичну активність, тобто мають найсприятливіший вплив на автономний баланс серця в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, АРА II та диуретиками ( $p < 0,05$ ). Однак одночасне застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів та карбамазепіну призводить до більш значного сповільнення атриовентрикулярної провідності в порівнянні з окремим прийомом вищезгаданих препаратів ( $p < 0,05$ ).

Незважаючи на те, що випадки тромбоцитопенії зустрічались порівняно рідко у обстежених обох груп, достовірно нижчими виявилися показники тромбоцитів у пацієнтів другої групи, які приймали ПЕП разом з АСК ( $p < 0,05$ ). При проведенні порівняльного аналізу всередині груп відзначені достовірно більш низькі

показники у пацієнтів, що приймали вальпроати і ламотриджин у пацієнтів обох груп ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за нашими даними, найбільший вплив на кількість тромбоцитів у периферичній крові спричиняють препарати вальпроєвої кислоти та ламотриджину. Також показано, що одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти, навіть в малих дозах, разом з ПЕП більш значно знижує кількість тромбоцитів, що потенційно може підвищувати ризик кровотечі.

Призначення карбамазепіну та вальпроєвої кислоти, а особливо комбінації цих ПЕП є небажаним у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією.

**Особисті роботи за темою розділу: 3,6**

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначено, що перебіг епілепсії та ПЕП впливають на функціонування серцево-судинної системи. Показано, що ризик розвитку аритмій підвищується зі збільшенням частоти ЕН, ризик розвитку ССП достовірно збільшувався з віком у чоловіків ( $p < 0,05$ ) та у пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25 та більше) ( $p < 0,05$ ). Показано збільшення маси тіла в обох групах та систолічного артеріального тиску в 1-й групі у пацієнтів, що приймали препарати вальпроєвої кислоти ( $p < 0,05$ ). Ці параметри важливі у зв'язку з тим, що вони є факторами серцево-судинного ризику. Більш значуще збільшення маси тіла відбувалось у жінок молодого віку та залежало від дози та тривалості прийому препарату.

Також було визначено вплив серцево-судинної патології на перебіг епілепсії. У пацієнтів з епілепсією відзначалось статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення частоти ЕН серед обстежених, що мали порушення серцевого ритму в порівнянні з тими, хто порушень ритму не мав. Відзначено також вплив ПЕП на фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з епілепсією.

У пацієнтів обох груп, що приймали препарати вальпроєвої кислоти, відзначалось збільшення ІМТ, що залежало від тривалості прийому та дози препарату. Також збільшення маси тіла було більш значним у жінок молодого віку. Одним з ймовірних механізмів розвитку ожиріння при прийомі вальпроатів є гіперінсулінемія та зниження рівню глюкози, що призводить до підвищення апетиту.

Серед обстежених 1-ї групи систолічний артеріальний тиск був достовірно вище серед пацієнтів, що приймали вальпроати в порівнянні з іншими ПЕП, однак не перевищував 145 мм рт. ст. та корелював з ІМТ. Серед обстежених 2-ї групи такої залежності не було відзначено, що можна пояснити наявністю гіпертонічної хвороби та прийомом антигіпертензивних препаратів у пацієнтів 2-ї групи.

Було визначено, що наявність серцево-судинних захворювань є фактором, який знижує якість життя пацієнтів з епілепсією (середній сумарний бал за шкалою QOLIE 31 для 1-ї групи –  $65,9 \pm 10,1$ ; для 2-ї групи –  $42,4 \pm 15,5$ ;  $p < 0,05$ ). Також факторами, що знижували якість життя пацієнтів виявились: тривалості перебігу

епілепсії, частота випадків, політерапія ПЕП, наявність неврологічного дефіциту та вегетативних пароксизмів.

Аналізуючи дані оцінки пацієнтів 1-ї групи за SCORE, можна сказати, що найвищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань в найближчі 10 років мали пацієнти, що приймали карбамазепін (11 балів) та препарати вальпроєвої кислоти (8 балів), вірогідно, внаслідок розвитку дисліпідемії у таких обстежених, а також підвищення рівню систолічного артеріального тиску у пацієнтів, що приймали препарати вальпроєвої кислоти.

Було встановлено, що ЕКГ ознаки атріо-ventрикулярної блокади достовірно частіше відмічались у пацієнтів обох груп, що приймали карбамазепін, в особливості у обстежених 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів другої групи таке порушення провідності відмічалось достовірно частіше, ніж в першій групі ( $p < 0,02$ ). Наявність передсердно-шлуночкової блокади не залежала від дози ( $r_s = 0,11$ ) та тривалості ( $r_s = 0,17$ ) прийому карбамазепіна. Окрім того, комбінація карбамазепіну та блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, а також карбамазепіну і вальпроатів достовірно сильніше ( $p < 0,05$ ) сповільнюють провідність серця (в порівнянні з карбамазепіном та вальпроатами в монотерапії). Тобто за наявності серцево-судинних захворювань відмічався більш виражений негативний вплив карбамазепіну на провідність серця. Також сповільнення провідності потенціювалось при одночасному застосуванні карбамазепіну з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, такі пацієнти мали подовження інтервалу PQ в 1,3 рази більше в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи, що приймали карбамазепін, але не отримували препаратів з групи  $\beta$ -адренорецепторів. Вповільнення провідності відбувалося переважно за рахунок передсердно-шлуночкового з'єднання, що може активувати провідність по додатковим шляхам і призводити до розвитку фатальних аритмій. Окрім того, пацієнти, що отримували одночасно карбамазепін та вальпроат в другій групі, а також карбамазепін та леветирацетам в обох групах мали достовірне ( $p < 0,05$ ) подовження інтервалу QT, що вважають фактором ризику розвитку фатальних аритмій. Також зазначено, що порушення ритму та провідності серця достовірно частіше зустрічалось у пацієнтів з серцево-судинною патологією

( $p < 0,05$ ). порушення ритму виявлено у 25% пацієнтів 1-ї групи, та у 56% хворих 2-ї групи, порушення провідності визначались у 50% хворих 1-ї групи та у 68% пацієнтів 2-ї групи. Тобто наявність ССП є фактором ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією.

Визначено, що при одночасному застосуванні вальпроатів, що мають властивості блокаторів кальцієвих каналів та карбамазепіну, який є блокатором натрієвих каналів, достовірно частіше відмічались ЕКГ ознаки передсердно-шлуночкової блокади, блокади ніжок пучка Гіса, неспецифічні порушення внутрішньошлуночкового проведення в порівнянні з монотерапією вальпроатами, карбамазепіном, ламотриджином або леветирацетамом ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів обох груп.

Отримані нами дані свідчать про підвищення ризику розвитку аритмій за умови підвищення частоти ЕН у пацієнтів обох груп. Було відзначено, що найбільша кількість пацієнтів з аритміями відмічалась серед пацієнтів з найбільшою кількістю ЕН (1-ша гр.-  $rs=0,78$ ; 2-га гр. –  $rs=0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Ризик аритмій, що пов'язані з наявністю генетичних аномалій (каналопатії, додаткові шляхи атріо-вентрикулярного проведення) може бути підвищеним за умови застосування ПЕП блокаторів каналів, особливо карбамазепіну, внаслідок уповільнення проведення через атріо-вентрикулярний вузол. Ми показали, що маркерами підвищення ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією є вкорочення інтервалу PQ та подовження інтервалу QT. Тому доцільним є проведення ЕКГ дослідження перед призначенням ПЕП, відразу після та через місяць після початку прийому внаслідок того, що ЕКГ аномалії можуть проявлятися поступово. Також раціональним є призначення ЕКГ дослідження під час кожного візиту до лікаря у випадку виявлення вкорочення інтервалу PQ та/або подовження інтервалу QT у пацієнтів з епілепсією.

Напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії ( $VLF > LF > HF$  або  $LF > VLF > HF$ ) достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) визначався у пацієнтів з серцево-судинною патологією, що, разом з ознаками зниження парасимпатичної активності ( $SDNN$  менше 15 мс,  $HF$  ), зниженням  $TP$  менш ніж  $1000 \text{ мс}^2$  та

зменшенням різниці TP у спокої та в ортостазі можна вважати предикторами серцево-судинних порушень.

Ще одним показником порушення функціонування серцево-судинної системи виявилось переважання спектру ВСР у діапазоні VLF. Було відмічено, що кількість пацієнтів, у яких потужність ВСР переважала в діапазоні VLF, була достовірно більше серед пацієнтів 2-ї групи (70% в другій групі, 42% в першій,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про перенапруження адаптаційних механізмів та перехід автономної регуляції з сегментарного на менш ефективний гуморально-метаболический. Переважання спектру ВСР у діапазоні VLF було відмічено у пацієнтів обох груп з частими ЕН, у кого за даними ЕКГ визначалось підвищення ризику розвитку аритмій.

У пацієнтів з епілепсією, в яких виявляється напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії може бути корисним застосування додаткових методів корекції порушень вегетативними балансу, як лікувальна гімнастика, зниження рівню стресу внаслідок отримання психологічної підтримки. Корекція автономного балансу може бути корисна як для пацієнтів з епілепсією без серцево-судинних порушень, так і з такими, бо є показником нормалізації функціонування серцево-судинної системи. Окрім того було визначено, що інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту, які приймали деякі пацієнти 2-ї групи для корекції підвищеного артеріального тиску достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищують парасимпатичну активність, тобто можуть позитивно впливати на порушений вегетативний баланс у пацієнтів з епілепсією.

За нашими даними найбільший вплив на автономну регуляцію серця у пацієнтів з епілепсією мали частота ЕН, наявність пароксизмальної ЕЕГ активності, тривалість захворювання на епілепсію, характер ЕН (генералізовані ЕН та ЕН, що походять зі скроневої долі), вірогідно внаслідок залучення структур медіобазальної області скроневої долі.

Отримані дані свідчать про те, що зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією не є простим відображенням підвищеного симпатичного тону, але також характеризує знижену вагусну активність, що за даними

дослідників тісно пов'язана з патогенезом розвитку аритмій, що потенційно загрожують життю. Відмічено зворотну кореляційну залежність показників SDNN та HFnorm (показники парасимпатичної активності) з частотою ЕН (для 1-ї групи  $r_s = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) та частотою розвитку аритмій (для 1-ї групи  $r_s = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ) за даними ЕКГ у пацієнтів обох груп. Тобто зниження показників SDNN та HFnorm можна вважати одним з маркерів підвищеного ризику розвитку аритмій, у пацієнтів з епілепсією.

Враховуючи, що показники TP, VLF, LF, HF, SDNN були достовірно нижче у пацієнтів, що приймали карбамазепін ( $p < 0,02$ ) в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом, та достовірно вищий показник HF у пацієнтів, що приймали ламотриджин та леветирацетам, можна говорити, що ламотриджин та леветирацетам мають більш сприятливий вплив на автономний баланс серця в особливості у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Було відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення LF /HF збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи  $r_s = -0,47$ ; для 2-ї  $r_s = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), що є показником наростання симпатичної активності. Ці зміни не корелювали з ЧСС (для 1-ї групи  $r_s = 0,17$ , для другої  $r_s = 0,14$ ), можливо у зв'язку з коротким періодом запису рутинної ЕКГ. У пацієнтів, що мали рідкі ЕН (рідше 1 ЕН на 6 місяців), не було відмічено градієнтного зростання відношення LF/HF. Коливання цього показника носили різноспрямований характер. У пацієнтів, в яких оцінка ВСР проводилась до та після ЕН було відмічено зниження LF/HF після ЕН в середньому на  $0,19 \pm 0,09$  для пацієнтів 1-ї групи та на  $0,21 \pm 0,07$  для пацієнтів 2-ї групи. Тобто у пацієнтів обох груп симпатична активність (відношення LF/HF) зростала по мірі наближення чергового ЕН, що не корелювало зі змінами ЧСС, можливо у зв'язку з коротким періодом запису рутинної ЕКГ. Таким чином, ВСР є більш інформативним методом ніж рутинна ЕКГ для визначення наближення ЕН.

Зважаючи на те, що зниження загальної потужності ВСР та зниження парасимпатичної активності є предикторами розвитку серцево-судинної патології та смертності від захворювань серцево-судинної системи, отримані дані свідчать про те, що пацієнти з епілепсією мають підвищений ризик розвитку серцево-



судинних захворювань внаслідок автономної серцево-судинної дисфункції, що збільшується для пацієнтів з більш тривалим перебігом епілепсії. У обстежених з частими ЕН відмічено прямо пропорційну залежність між кількістю пацієнтів, у яких спостерігалось переважання потужності спектру ВСР в діапазоні VLF та тривалістю захворювання на епілепсію (для 1-ї групи  $r_s = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ; для 2-ї групи  $r_s = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів другої групи виявлено збільшення товщини комплексу інтима-медіа за даними УЗДГ сонних артерій в порівнянні з пацієнтами 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Доведено, що пацієнти 2-ї групи мали більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій ( $p < 0,05$ ).

Визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину ( $V_{\max}$ ) та ТКІМ,  $V_{\max}$  та представленістю  $\beta$  активності ЕЕГ,  $V_{\max}$  і рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) у пацієнтів 2-ї групи ( $r_s = 0,43$ ;  $r_s = 0,48$ ;  $r_s = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), тобто підвищення  $V_{\max}$  сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку ССП та підвищення САТ у пацієнтів з епілепсією.

Було відзначено, що показники ліпідограми були достовірно вище у пацієнтів на комбінованій терапії (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) в порівнянні з монотерапією вищезгаданими препаратами. Також показано, що вплив ПЕП на ліпідний спектр є більш значним у пацієнтів з існуючою серцево-судинною патологією та за умови більш тривалого застосування (понад 5 років) у пацієнтів обох груп.

Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, ЛПВЩ, загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ( $r_s = 0,53$ ;  $r_s = -0,41$ ;  $r_s = 0,39$ ;  $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Незважаючи на значну дисліпідемію як при застосуванні вальпроатів, так і карбамазепіну, достовірно більшу ( $p < 0,05$ ) товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій за даними УЗДГ мали пацієнти, що приймали вальпроати, що є показником атерогенезу. Достовірно більше ТКІМ була у пацієнтів 2-ї групи (1-ша група:  $0,54 \pm 0,27$ мм; 2-га група:  $0,86 \pm 0,31$ мм;  $p < 0,01$ ). Було виявлено, що ТКІМ

достовірно більше у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, леветирацетам ( $p < 0,001$ ) і карбамазепін ( $p < 0,05$ ). Пацієнти, що приймають препарати вальпроєвої кислоти, незалежно від віку мають проходити УЗДГ сонних артерій щорічно для раннього виявлення та попередження розвитку атеросклерозу.

Крім того виявлено зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та епілепсією, що приймали вальпроати, що залежало від тривалості прийому препарату. Відзначено залежність зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів другої групи, які приймають препарати вальпроєвої кислоти від тривалості прийому препарату ( $r_s = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ). Так у пацієнтів, 2-ї групи, що приймали вальпроати від 3 до 6 місяців визначено зниження ФВЛШ на  $2,3 \pm 0,4\%$  на місяць, тоді як у пацієнтів, що приймали ПЕП від 12 до 24 місяців –  $5,4 \pm 0,6\%$  на місяць ( $p < 0,05$ ).

Зниження ФВЛШ під впливом вальпроатів можна було б пояснити враховуючи їх властивість антагоністів рецепторів кальцію, що мають негативний інотропний вплив на міокард. Це можна прослідкувати на прикладі антиаритмічних препаратів IV класу. Однак значуще зниження ФВЛШ спостерігалось тільки у пацієнтів 2-ї групи та супроводжувалось переважанням гуморально-метаболічного рівня регуляції серцевої діяльності (переважання потужності ВСП у VLF діапазоні), зниженням загальної потужності (TP) спектра варіабельності серцевого ритму за даними ВСП. Тому можна припустити посилення дисфункції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з наявною серцево-судинною патологією на тлі застосування вальпроатів. Одним з механізмів, що можуть пояснити зниження ФВЛШ у пацієнтів, що приймають вальпроати може бути токсичний вплив цього препарату на мітохондрії, що можна прослідити на прикладі мітохондріальних захворювань, у структурі яких є епілептичні напади, як то POLG-мутації.

У пацієнтів з встановленою серцево-судинною патологією препарати вальпроєвої кислоти мають застосовуватись з обережністю та після проведення ЕХО-КГ, у зв'язку з можливим зниженням фракції викиду лівого шлуночка. В проведеному дослідженні спостерігалось достовірне зниження ФВЛШ  $56,2 \pm 0,8$ ,  $p$

$<0,05$  у пацієнтів 2-ї групи, що отримували препарати вальпроєвої кислоти. Це може бути пов'язано як з негативним інотропним впливом, так і з можливим токсичним впливом на мітохондрії. ЕХО-КГ має бути проведено таким пацієнтам не рідше ніж 1 раз на рік у зв'язку з залежністю ступеню зниження фракції викиду серця від тривалості прийому препарату.

За нашими даними, найбільший вплив на кількість тромбоцитів у периферичній крові спричиняють препарати вальпроєвої кислоти та ламотриджину. Також показано, що одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти, навіть в малих дозах, разом з ПЕП більш значно знижує кількість тромбоцитів, що потенційно може підвищувати ризик кровотечі. Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів, які отримували вальпроати одночасно з АСК становило  $257 \pm 3.7 \times 10^9/л$ . Серед тих, хто отримував карбамазепін і АСК  $290 \pm 4.8 \times 10^9/л$ . У пацієнтів, які приймали ламотриджин і АСК:  $262 \pm 4.1 \times 10^9/л$ . Леветірацетам і АСК:  $300 \pm 4.3 \times 10^9/л$ , ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, що приймають вальпроати, ламотриджин або карбамазепін одночасно з препаратами ацетилсаліцилової кислоти необхідно контролювати рівні тромбоцитів та показники згортання крові для попередження кровотечі.

Нами було показано негативний вплив карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на ліпідограну пацієнтів з епілепсією на відміну від ламотриджину та леветірацетама, що підтверджує дані інших дослідників. Окрім того показано, що серед пацієнтів 2-ї групи достовірно більше хворих мали вищі за нормальні показники ЗХ (1-ша гр. – 17%, 2-га гр. – 87%), ЛПНЩ (1-ша гр. – 25%, 2-га гр. – 93%), КА (1-ша гр. – 15%, 2-га гр. – 79%) в порівнянні з обстеженими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Також показано, що політерапія (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) має більш значущий вплив на ліпідний спектр крові та рівень печінкових трансаміназ в порівнянні з монотерапією вищезгаданими препаратами.

Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ( $r_s = 0,53$ ;  $r_s = -0,41$ ;  $r_s = 0,39$ ;  $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Крім того, цікавою виявилась залежність показників

ЗХ, ЛПНЩ і КА від тривалості прийому вальпроатів ( $r_s = 0,45; 0,51; 0,47, p < 0,05$ ) і карбамазепіну ( $r_s = 0,37; 0,42; 0,45, p < 0,05$ ) за умови терміну прийому препаратів більше 5 років. У пацієнтів, що приймали згадані ПЕП менше 5-ти років такої залежності не визначалось або кореляційний зв'язок був слабким (при застосуванні від 3 років) в обох групах. Таким чином, показники ліпідограми більш значуще змінюються при тривалому застосуванні цих ПЕП. Можна припустити, що існує певний період прийому ПЕП, за який вищезгадані препарати більш значно змінюють метаболізм ліпідів, що сприяє атерогенезу та може призводити до розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією. Необхідні подальші дослідження стосовно змін ліпідограми після відміни ПЕП, що дозволить поглибити розуміння впливу ПЕП на обмін ліпідів у пацієнтів з епілепсією. Тобто у пацієнтів, що приймають карбамазепін та вальпроати 5 років та більше необхідно контролювати ліпідний спектр крові для раннього виявлення та попередження атерогенезу.

В ході проведення дослідження виявили залежність порушень функціонального стану серцево-судинної системи (ЕКГ, ВСР), вегетативної нервової системи (ВСР) та змін біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у пацієнтів з епілепсією. Наявність та вираженість пароксизмальної ЕЕГ-активності залежала від частоти ЕН у пацієнтів 1-ї групи, від частоти ЕН та перебігу серцево-судинного захворювання у обстежених 2-ї групи.

Таким чином, нами виявлено зв'язок між функціональним станом серцево-судинної системи, вегетативної нервової системи та біоелектричною активністю головного мозку у пацієнтів з епілепсією. Було визначено взаємовплив серцево-судинних порушень та перебігу епілепсії (рис. 1). Визначено фактори ризику розвитку серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією та вплив ПЕП на фактори серцево-судинного ризику та функціонування серцево-судинної системи. Окрім того, було показано які з антигіпертензивних препаратів найсприятливіше впливають на вегетативний баланс. Було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику та алгоритм обстеження пацієнтів з визначеною серцево-судинною патологією

перед призначенням деяких ПЕП (додаток Б). Визначені небажані комбінації протиепілептичних та «серцево-судинних» препаратів з огляду на їх вплив на серцево-судинну систему.

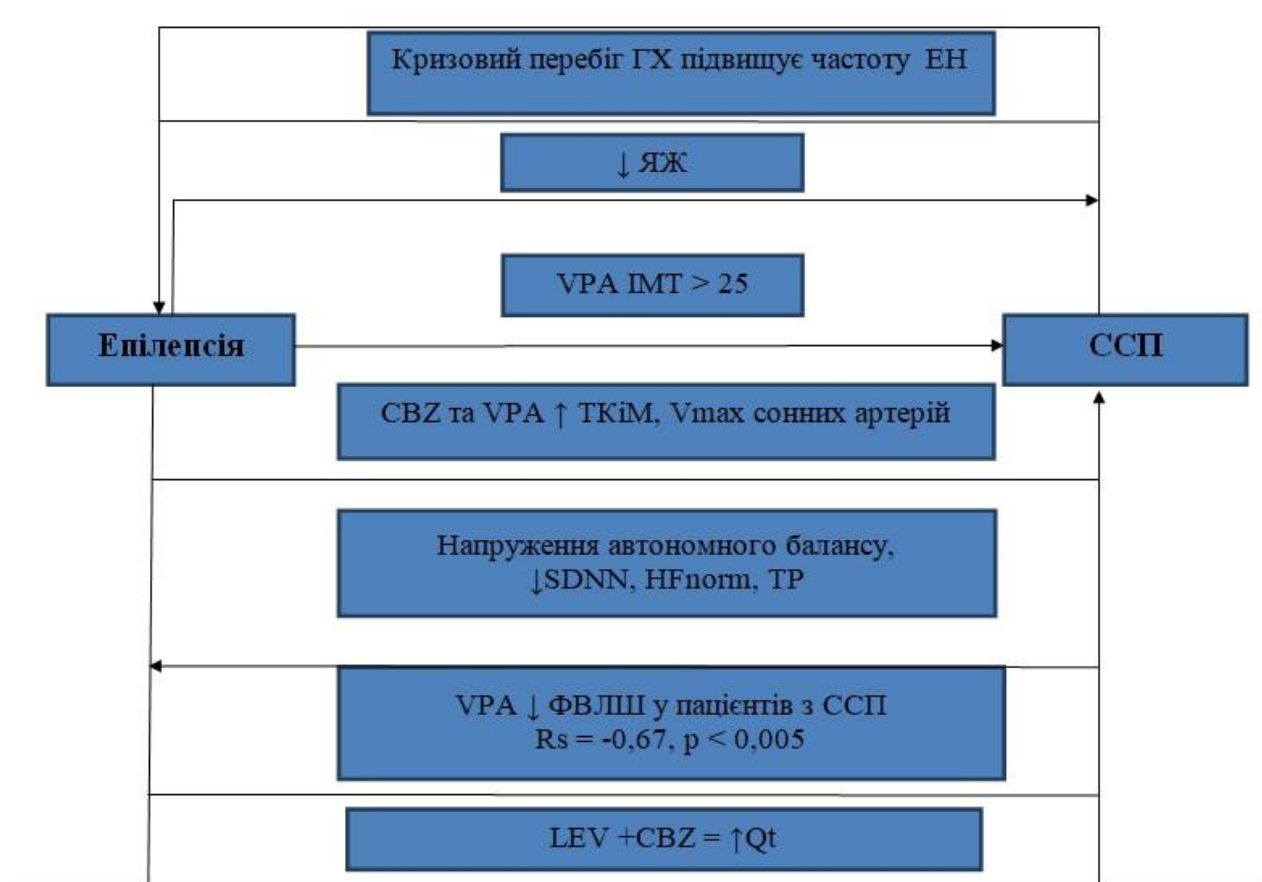


Рис. 1 Окремі аспекти патогенезу серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією

ГХ – гіпертонічна хвороба, ІМТ – індекс маси тіла, ССП – серцево-судинна патологія, ТКІМ – товщина комплексу інтима-медіа, Vmax – максимальна швидкість кровотоку, ФВ – фракція викиду лівого шлуночка, ЯЖ – якість життя

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного, біохімічного, нейропсихологічного дослідження вирішено актуальне наукове завдання ранньої діагностики серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією та оптимізації терапії епілепсії у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

1. Факторами підвищеного ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією є: підвищення частоти ЕН, збільшення віку хворих, більша тривалість захворювання на епілепсію, переважання генералізованих ЕН, наявність та вираженість пароксизмальної ЕЕГ активності в скроневій долі, вкорочення інтервалу PQ та/або подовження інтервалу QT ЕКГ, зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm). Факторами підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з епілепсією є: збільшення віку хворих для чоловіків, підвищення індексу маси тіла та індексу абдомінального ожиріння, напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm), зниження показника TP BCP менш ніж 1000 мс<sup>2</sup>, переважання VLF в спектрі BCP, збільшення Vmax, ТКІМ сонних артерій.

2. Відмічено зворотну кореляційну залежність показників SDNN та HFnorm BCP (показники парасимпатичної активності) з частотою ЕН та частотою розвитку аритмій за даними ЕКГ у пацієнтів обох груп. Збільшення представленості  $\beta$ -ритму корелювало зі зростанням величини відношення LF/HF BCP (для 1 групи:  $r_s = 0,48$ ; для 2 групи:  $r_s = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Величина зміни частоти  $\alpha$  ритму у відповідь на гіпервентиляцію корелювала з величиною зміни TP під час проведення ортостатичної проби (для 1-ї групи  $r_s = 0,43$ ; для 2-ї групи  $r_s = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Обидва ці параметри можуть служити показниками адаптаційного резерву у пацієнтів з епілепсією.

3. Відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення LF /HF збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи  $r_s = - 0,47$ ; для 2-ї  $r_s = - 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), що є показником наростання симпатичної активності. У пацієнтів, в яких оцінка BCP проводилась до та після ЕН було відмічено зниження LF/HF після ЕН в

середньому на  $0,19 \pm 0,09$  для пацієнтів 1-ї групи та на  $0,21 \pm 0,07$  для пацієнтів 2-ї групи. Таким чином, ВСР є інформативним методом для прогнозування наближення ЕН.

4. Призначення леветирацетаму та ламотриджину у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією більш доцільне в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном через достовірно ( $p < 0,05$ ) менший негативний вплив на автономний баланс та показники ліпідограми, товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій, артеріального тиску та індексу маси тіла. Політерапія мала достовірно більш суттєвий негативний вплив на показники ліпідограми, печінкові трансамінази (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) та провідність серця (карбамазепін і вальпроат) в порівнянні з монотерапією ( $p < 0,05$ ).

5. Визначено, що наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією. Середній сумарний бал QOLIE 31 достовірно менший у пацієнтів 2-ї групи (1-ша гр.:  $65,9 \pm 10,1$ ; 2-га гр.:  $42,4 \pm 15,5$ ;  $p < 0,05$ ). Також факторами, що знижували якість життя пацієнтів виявились: тривалості перебігу епілепсії, частота нападів, політерапія ПЕП, наявність неврологічного дефіциту та вегетативних пароксизмів. Найвищий ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом 10 років за шкалою SCORE мали пацієнти 1-ї групи, що приймали карбамазепін (11 балів) та препарати вальпроєвої кислоти (8 балів), що може бути пов'язано з впливом на показники ліпідограми та з підвищенням артеріального тиску для вальпроатів.

6. Препаратами вибору для лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією є інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту в зв'язку з їх позитивним впливом на автономний баланс (достовірно підвищують парасимпатичну активність ( $p < 0,05$ )). Недоцільним є призначення карбамазепіну одночасно з блокаторами  $\beta$  адренорецепторів через надмірне уповільнення атріо-вентрикулярної провідності та карбамазепіну одночасно з леветирацетамом через достовірне подовження інтервалу Qt ( $p < 0,05$ ), що може сприяти розвитку аритмій, що загрожують життю. Також недоцільним є призначення вальпроатів у пацієнтів з серцево-судинною патологією через негативний вплив на скоротливість серця.

7. Обґрунтовано необхідність оцінки факторів ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією та розробки тактики проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та визначеною серцево-судинною патологією. На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім пацієнтам з епілепсією необхідно провести ЕКГ-дослідження перед призначенням ПЕП незалежно від віку для раннього виявлення факторів ризику розвитку фатальних аритмій. У випадку виявлення вкорочення PQ та/або подовження QT рекомендована консультація кардіолога; не рекомендовано призначення комбінацій карбамазепіну та леветирацетаму, карбамазепіну та вальпроатів

2. Перед призначенням препаратів карбамазепіну та вальпроєвої кислоти необхідно провести визначення показників ліпідограми та УЗДГ сонних артерій. Перед призначенням вальпроатів, препаратів ламотриджину або їх комбінації необхідно провести визначення кількості тромбоцитів крові.

3. Зважаючи на достовірне зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з епілепсією та визначеною серцево-судинною патологією при призначенні препаратів вальпроєвої кислоти ( $p < 0,05$ ), рекомендовано проведення ЕХО-КГ таким пацієнтам перед призначенням ПЕП та щорічно в подальшому для контролю за ФВЛШ.

4. Препаратами вибору для лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією є інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту через достовірне підвищення парасимпатичної активності ( $p < 0,05$ ). Пацієнтам, що приймають блокаторами  $\beta$  адренорецепторів для лікування гіпертонічної хвороби або ішемічної хвороби серця, не рекомендовано призначення препаратів карбамазепіну.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ІНФОРМАЦІЙНО-НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ

1. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):17-26. doi:10.1111/epi.13604
2. Bardai A, Lamberts RJ, Blom MT, Spanjaart AM, Berdowski J, van der Staal SR, et al. Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS One* 2012;7(8):e42749.
3. Орос М.М., Смоланка В.І., Софілканич Н.В., Андрух П.Г., Луц В.В. Постінсультна епілепсія: особливості старт-терапії. *Врачебное дело*. 2016; № 7-8: 82-86.
4. Монахова А.В., Якшина А.Ю., Белоусова Е.Д. Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2019;14(2):18–22.
5. Bardai A, Lamberts RJ, Blom MT, Spanjaart AM, Berdowski J, van der Staal SR, et al. Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS One*. 2012;7(8):e42749.
6. Kato K, Jin K, Itabashi H, et al. Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology*. 2014;83(15):1332-1336.
7. Макарова Д.В., Садыкова А.В., Шнайдер Н.А. Нарушение сердечного ритма на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией. *Вестник Клинической больницы*. 2010. №51 С 39-42
8. Рублева Ю.В. и соавт. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;Том10(№1):14-24.
9. Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res*. 2016;107:79-84.

- 10.GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480.
- 11.Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народов А.А., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(3):207–216.
- 12.Карлов В.А., Гнездицкий В.В., Деряга И.Н., Глейзер М.А.. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы. *Журнал неврологи и психиатрии.* 2013; №8:24-26.
- 13.Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013;8(10):e77843
- 14.Chadda KR, Ajijola OA, Vaseghi M, Shivkumar K, Huang CL, Jeevaratnam K. Ageing, the autonomic nervous system and arrhythmia: From brain to heart. *Ageing Res Rev.* 2018;48:40-50.
- 15.Hess C.P., Mukherjee P., Barbaro N.M. Epileptic foci. *J. Neurosurg.* 2011;Vol.114(N6): 1691–1692.
- 16.Shestakov VV, Larikova TI. Migren' i épilepsiia: klinicheskie sopostavleniia i osobennosti mozgovoi gemotsirkuliatsii [Migraine and epilepsy: clinical comparisons and the characteristics of the cerebral blood circulation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1994;94(4):3-5.
- 17.Марьенко Л.Б. Влияние соматической коморбидности на течение эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013;№10-1:60-62.
- 18.Elisabetta Paterno. Risk of ischemic cerebrovascular and coronary events in adult users of anticonvulsant medications in routine care settings. *Journal of the American Heart Association.* 2013; 01/2(4):e000208.
- 19.Шпрах В.В., Синьков А.В., Синькова Г.М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией. *Журнал неврологи и психиатрии.* 2000;Том100(№9):16-20.

20. 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):421-6.
21. Barot N, Nei M. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Clin Auton Res*. 2019;29(2):151-160.
22. Hani I. Kuttub, MD, Elizabeth A. Harris, MD, Katie L. Tataris, MD, MPH, James Tao, MD, PhD, and David G. Beiser, MD, MS. Cardiac Arrhythmia Following an Epileptic Seizure. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Nov;3(4):354–356.
23. Шнайдер Н.А. Некоторые аспекты синдрома внезапной смерти при эпилепсии. *Современные медицинские технологии*. 2010;(5):55–59.
24. Овчинникова А.А. Нарушения сердечного ритма и эпилепсия. *Неврология и психиатрия*. 2016;1:54-58.
25. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., Шнайдер Н.А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэpileптических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;1(100):17–25.
26. Hirsch M, Altenmüller DM, Schulze-Bonhage A. Latencies from intracranial seizure onset to ictal tachycardia: A comparison to surface EEG patterns and other clinical signs. *Epilepsia*. 2015;56(10):1639-1647.
27. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014;23(7):496-505.
28. Katherine S. Eggleston, Bryan D. Olin, Robert S. Fisher. Ictal tachycardia: The head–heart connection. *Seizure. European Journal of Epilepsy*. 2014 Aug;23(7):496–505.
29. Kuttub HI, Harris EA, Tataris KL, Tao J, Beiser DG. Cardiac Arrhythmia Following an Epileptic Seizure. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Aug 5;3(4):354-356.
30. Meyer S, Strittmatter M. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1538-9.
31. Tsai, C.Y., Chan, J.Y., Hsu, K.S., Chang, A.Y., Chan, S.H., 2012. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates brain stem cardiovascular dysregulation during

- experimental temporal lobe status epilepticus. *PLoS One* 2012;7(3):e33527. doi: 10.1371/journal.pone.0033527. Epub 2012 Mar 19.
- 32.Solomon MD, Yang J, Sung SH, et al. Incidence and timing of potentially high-risk arrhythmias detected through long term continuous ambulatory electrocardiographic monitoring. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:35.
  - 33.Strzelczyk A, Cenusa M, Bauer S, Hamer HM, Mothersill IW, Grunwald T, et al. Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia* 2011;52(6):1160-7
  - 34.Moseley BD, Ghearing GR, Munger TM, Britton JW. The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. *Epilepsia* 2011;52(4):e16-e9.
  - 35.Strzelczyk A, Bauer S, Knake S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Ictal asystole in temporal lobe epilepsy before and after pacemaker implantation. *Epileptic Disord.* 2008;10:39–44.
  - 36.Jansen K, Varon C, Van Huffel S, Lagae L. Peri-ictal ECG changes in childhood epilepsy: implications for detection systems. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):72-76.
  - 37.Kohno R, Abe H, Akamatsu N, Benditt DG. Long-Term Follow-Up of Ictal Asystole in Temporal Lobe Epilepsy: Is Permanent Pacemaker Therapy Needed? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(8):930-6.
  - 38.Chaila E BJ, Tirupathi S, Delanty N. Ictal bradycardia and asystole associated with intractable epilepsy: a case series. *Br J Cardiol* 2010;17:245–8.
  - 39.Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011;20(2):167-72.
  - 40.Suorsa E, Korpelainen JT, Ansakorpi H, Huikuri HV, Suorsa V, Myllyla VV, et al. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study. *Epilepsy Res* 2011;93(1):80-3.
  - 41.Reifart J, Tschernatsch M, Hamm CW, Sperzel J, Hain A. A case report of sinoatrial arrest caused by temporal lobe epilepsy in subclinical glioblastoma. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Jan 30;20(1):30

- 42.Nagai M., Hoshide S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010;4:174–182
- 43.Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia.* 2017;58 Suppl 1:85-90.
- 44.Stemper B, Devinsky O, Haendl T, Welsch G, Hilz MJ. Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:231–236.
- 45.Okanari K, Maruyama S, Suzuki H, Shibata T, Pulcine E, Donner EJ, Otsubo H. Autonomic dysregulation in children with epilepsy with postictal generalized EEG suppression following generalized convulsive seizures. *Epilepsy Behav.* 2020 Jan;102:106688
- 46.Ткаченко Е.В. Оценка вегетативной нервной системы и нарушений сердечного ритма у детей с эпилепсией. *Медицинский Альманах* 2010 Сен;3(12):14-15.
- 47.Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. Epilepsia.* 2010 May;51(5):725-37.
- 48.Alireza Bozorgi, MD, Stephanie Chung. Significant Post-ictal Hypotension: Expanding the Spectrum of Seizure Induced Autonomic Dysregulation. *Epilepsia.* Author manuscript. PMC; 2014 Sep1.
- 49.Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53(8):1282-93.
- 50.Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Влияние коморбидных расстройств на качество жизни больных эпилепсией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011;1:91-97.
- 51.Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):309-13

52. Jonas Bjerring Olesen. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 07/2011; 20(9):964-71.
53. Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ, Sander JW1, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure*. 2017 Jan;44:176-183.
54. Van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):69-74.
55. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52:1150–1159.
56. Белоусова Е.Д., Школьников М. А. Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(3):17-19.
57. May TW, Israel CW. Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP) : Epidemiologie, kardiale und andere Risikofaktoren [Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) : Epidemiology, cardiac and other risk factors]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(3):274-286.
58. Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med* 2015;7(282):282-286
59. Kuo FS, Cleary CM, LoTurco JJ, Chen X, Mulkey DK. Disordered breathing in a mouse model of Dravet syndrome. *Elife*. 2019;8:383-387.
60. Rugg-Gunn F, Duncan J, Hjalgrim H, Seyal M, Bateman L. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Nonpharmacologic interventions in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57 Suppl 1:26-34.
61. Marienko L. В., Marienko К. М. Внезапная неожиданная смерть при эпилепсии: обзор литературы и собственные наблюдения. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;6:78-81.

- 62.Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):966-77.
- 63.King-Stephens D. Biomarkers for SUDEP: Are We There Yet?. *Epilepsy Curr.* 2019;19(4):231-233.
- 64.Kang JY, Rabiei AH, Myint L, Nei M. Equivocal significance of post-ictal generalized EEG suppression as a marker of SUDEP risk. *Seizure.* 2017;48:28-32.
- 65.Ravindran K, Powell KL, Todaro M, O'Brien TJ. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016 Nov;127:19-29.
- 66.Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice?. *Epilepsia.* 2018;59(12):2169-2178.
- 67.Constantinescu V, Matei D, Constantinescu I, Cuciureanu DI. Heart Rate Variability and Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Transl Neurosci.* 2019;10:223-232.
- 68.Doytchinova A, Hassel JL, Yuan Y, et al. Simultaneous noninvasive recording of skin sympathetic nerve activity and electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):25-33.
- 69.Assenza G, Mecarelli O, Tombini M, et al. Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;110:221-227.
- 70.Vieluf S, El Atrache R, Hammond S, Touserkani FM, Loddenkemper T, Reinsberger C. Peripheral multimodal monitoring of ANS changes related to epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;96:69-79.
- 71.Sarkis, R.A., Thome-Souza, S., Poh, M.Z., Llewellyn, N., Klehm, J., Madsen, J.R., Picard, R., Pennell, P.B., Dworetzky, B.A., Loddenkemper, T., Reinsberger, C.. Autonomic changes following generalized tonic clonic seizures: an analysis of adult and pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy.* 2015;115:113–118.
- 72.Naggar J. Relation of autonomic and cardiac abnormalities to ventricular fibrillation in a rat model of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Jan;108(1):44-56.



73. Siddharth S. Sivakumar, Amalia G. Namath, Ingrid E. Tuxhorn. Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy. *J Neurophysiol.* 2016 Apr 1; 115(4):1988–1999.
74. Карлов В.А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(5):108–113.
75. Lotufo P.A., Valiengo L., Bensenor I.M., Brunoni A.R. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–282.
76. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia.* 2018;59(7):1372-1380.
77. Сосиновская Е.В., Черкасов Н.С., Цоцонава Ж.М., Полухина А.Л. Спектральные параметры вариабельности сердечного ритма в оценке сердечной деятельности детей, страдающих эпилепсией. *Астраханский медицинский журнал.* 2014;9(1):78-83.
78. Moridani MK, Farhadi H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(1):3-8.
79. Baysal-Kirac L, Serbest NG, Şahin E, et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;71(Pt A):60-64.
80. Абдурахманова, Н. Д. Пароксизмальные нарушения электрической активности мозга и сердца при эпилепсии. *Современные проблемы психиатрии и неврологии: сборник тезисов научно-практической конференции.* Андижан, 2009:15.
81. Гуляев С.А., Архипенко И.В. Цереброкардиальный синдром у пациентов с пароксизмальными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга. *Русский журнал детской неврологии.* 2011;6(3):9–13.
82. Biet, M., Morin, N., Lessard-Beaudoin, M., Graham, R.K., Duss, S., Gagné, J., Sanon, N.T., Carmant, L., Dumaine, R. Prolongation of action potential duration

- and QT interval during epilepsy linked to increased contribution of neuronal sodium channels to cardiac late Na<sup>+</sup> current potential mechanism for sudden death in epilepsy. *Circ.: Arrhythm. Electrophysiol.* 2015;8:912–920.
83. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(3):309-313.
  84. Noebels JL. The Voltage-Gated Calcium Channel and Absence Epilepsy. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
  85. 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 Jan 6;56(1)
  86. Auerbach DS, McNitt S, Gross RA, Zareba W, Dirksen RT, Moss AJ. Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome. *Neurology.* 2016. Epub 2016/07/29.
  87. Лекомцев В.Т. Дефекты лечения фармакорезистентных эпилепсий в рамках медицинских экспертиз. *Проблемы экспертизы в медицине.* 2015;15(3–4):34–36.
  88. Heron SE, Hernandez M, Edwards C, Edkins E, Jansen FE, Scheffer IE, et al. Neonatal seizures and long QT syndrome: a cardiocerebral channelopathy? *Epilepsia* 2010;51(2):293-6.
  89. Partemi, S., Cestèle, S., Pezzella, M., Campuzano, O., Paravidino, R., Pascali, V.L., Zara, F., Tassinari, C.A., Striano, S., Oliva, A., Brugada, R. Loss-of-function KCNH2 mutation in a family with long QT syndrome, epilepsy, and sudden death. *Epilepsia.* 2013;54:e112–e116.
  90. Гафуров Б.Г., Максудова Л.Б. Частота и клинические особенности постинсультной эпилепсии. *Вестник КазНМУ.* 2015;2:44-46.
  91. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В. Эпилепсия при острой и хронической церебральной ишемии. *Наука и Здравоохранение.* 2016;2:95-99.

- 92.Рудакова ИГ, Дьячкова ЕЮ, Колчу ИГ. Факторы риска судорожных приступов в остром периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1S):4–6.
- 93.Marchi N, Lerner-Natoli M. Cerebrovascular remodeling and epilepsy. *Neuroscientist*. 2013;19(3):304-312.
- 94.Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016;57(8):1205-14.
- 95.Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54(1):11-27.
- 96.Tosun O, Karatoprak E. Analysis of tissue Doppler parameters and 24-hour heart rate variations in children with newly diagnosed untreated idiopathic epilepsy in interictal period. *Epilepsy Behav*. 2019;90:11-14.
- 97.Krishna V, Sammartino F, Rezai A. A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused Ultrasound Technology: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):246-254.
- 98.Lv S, Guo ZN, Jin H, et al. Compromised Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients with Epilepsy. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6958476. Published 2018 Feb 7. doi:10.1155/2018/6958476
- 99.Литовченко Т.А. Некоторые дискуссионные вопросы лечения. *Здоров'я України* 2011; №1. 32–33.
100. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12(4):300-8.
101. Basma S Haggag. Lamotrigine decreased hippocampal damage and improved vascular risk markers in a rat model of pentylenetetrazole induced kindling seizure. *Seizure* 2014; 18(3):269-78.
102. Ulate-Campos A, Coughlin F, Gainza-Lein M, Fernandez IS, Pearl PL, Loddenkemper T. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. *Seizure* 2016;40:88-101.

103. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* 2014;23(9):677-84.
104. Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology* 2010;74(5):421-6.
105. Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level. *InternMed* 2007;46(9):627-9.
106. Sherifa A Hamed. Atherosclerosis in epilepsy: Its causes and implications. *Epilepsy Behav.* 2014 Dec;41:290-6.
107. Forayssa M Talaat. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *Int J Neurosci.* 2015;125(7):507-11
108. Erdemir A. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev.* 2009 Nov;31(10):713-6. doi: 10.1016/j.braindev.2008.11.001. Epub 2008 Dec 6.
109. Belcastro V. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Research.* 2013;107(1–2):1-8.
110. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):236-241. doi:10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2
111. Mintzer S, Trinko E, Kraemer G, Chervoneva I, Werhahn KJ. Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. *Epilepsia.* 2018 Oct;59(10):1899-1907. doi: 10.1111/epi.14554. Epub 2018 Sep 3.
112. Khalil NY, AlRabiah HK, Al Rashoud SS, Bari A, Wani TA. Topiramate: Comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2019;44:333-378. doi:10.1016/bs.podrm.2018.11.005
113. Collins-Yoder A, Lowell J. Valproic Acid: Special Considerations and Targeted Monitoring. *J Neurosci Nurs.* 2017;49(1):56-61. doi:10.1097/JNN.0000000000000259

114. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006-1019. doi:10.1111/epi.13021
115. Власов, П. Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(1):43-49.
116. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2016;127:101-106. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.08.027
117. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, Costella J, Saposnik G, Burneo JG. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsy Res*. 2015;113:44-67. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.03.002
118. Wassenaar M, van Heijl I, Leijten FS, van der Linden P, Uijl SG, Egberts AC, et al. Treatment of epilepsy in daily clinical practice: have outcomes improved over the past 10 years? *J Neurol* 2013;260(11):2736-43.
119. Дубенко АЕ, Литовченко ТА, Дзяк ЛА. Эпилепсия у взрослых (диагностика и лечение). *Новости медицины и фармации*. 2007;215:14-15.
120. Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, Bougouin W. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2019;1:78-84.
121. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Layne Moore J. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):125-9.
122. Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly. *Ann. Acad. Sci.* 2010;1184(1):208–224.
123. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. *Ж. неврол. и психиатр.* 2009;3:4–7.
124. Меликян Э.Г., Гехт А.Б.. Качество жизни больных эпилепсией. *Лечебное дело*. 2011;1:4-8.

125. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. Фарматека. 2010;7:40–47.
126. Горбунов А.В., Фёдоров О.О., Феклистова Н.Е., Калаев А.А. Варианты развития артерий головного мозга и эпилепсия. Естеств. науки. 2010;1:67–72.
127. Хасанова ДР, Данилова ТВ, Латыпова ЗК. Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга. Казанский медицинский журнал. 2013;94(2):7-10.
128. Kobau R, Cui W, Kadima N, Zack MM, Sajatovic M, Kaiboriboon K, Jobst B. Tracking Psychosocial Health in Adults with Epilepsy—Estimates from the 2010 National Health Interview Survey Epilepsy Behav. 2014 Dec; 41: 66–73.
129. Tobin Ehrlich, Anny Reyes, Brianna Paul, Vedang Uttarwar, Stephen Hartman Beyond depression: The impact of executive functioning on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2019 Jan;149: 30–36.
130. Rosa Michaelis, Venus Tang, Janelle L Wagner, Avani C Modi, Psychological treatments for people with epilepsy Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct; 2017(10): CD012081.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.**

(\* - особистий внесок здобувача)

1. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В. Особенности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с посттравматической эпилепсией. Міжнародний медичний журнал. 2015;№3(21):32-35. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)
2. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра И.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. Науковий журнал «Science Rise». 2015;№11/3(16):70–74 (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)
3. Гримайло В.Н. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с эпилепсией. Український вісник психоневрології. 2015;Том23,випуск3(84):39–42.
4. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Кардиальные нарушения у пациентов с эпилепсией. Применение леветирацетама в терапии эпилепсии у пациентов с кардиальными нарушениями. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;№1(71):19–24. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*)
5. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра И.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. ScienceRise. Medical Science. 2015;№11/3(16):70–73. (*\*здобувачем проведено підбір*

*та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку)*

6. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией на фоне кардиоваскулярной патологии. Интегративна антропологія. 2016;№1(27):38–43. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку)*

7. Litovchenko T, Grymailo V, Tondiy O, Florikian V, Zavalna O, Voitiuk A. The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology. Wiad Lek. 2019;72(2):165-168. (*\*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку)*

#### **Опубліковані наукові праці апробаційного характеру.**

8. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Матеріали науково-практичної конференції «Інноваційні методи діагностики і лікування психічних і соматичних розладів психогенного походження» (XVII Платонівські читання); 2014 Жов. 16–17; Харків. Харків: Клінічний санаторій «Курорт березівські мінеральні води». 2014:24-25. (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез)*

9. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю., Колинсько Ю.Л. Диагностика нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Тези науково-практичної конференції «Медицина XXI століття»; 2014 Лис. 27; Харків. Харків: ХНМУ; 2014:36-37. (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез)*

10. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А., Тельная С.А. Диагностика кардиальной патологии у пациентов с эпилепсией. Тези конференції «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології»; 2015 Жов. 7-9. Харків. 2015:264-267. (*\*ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез)*

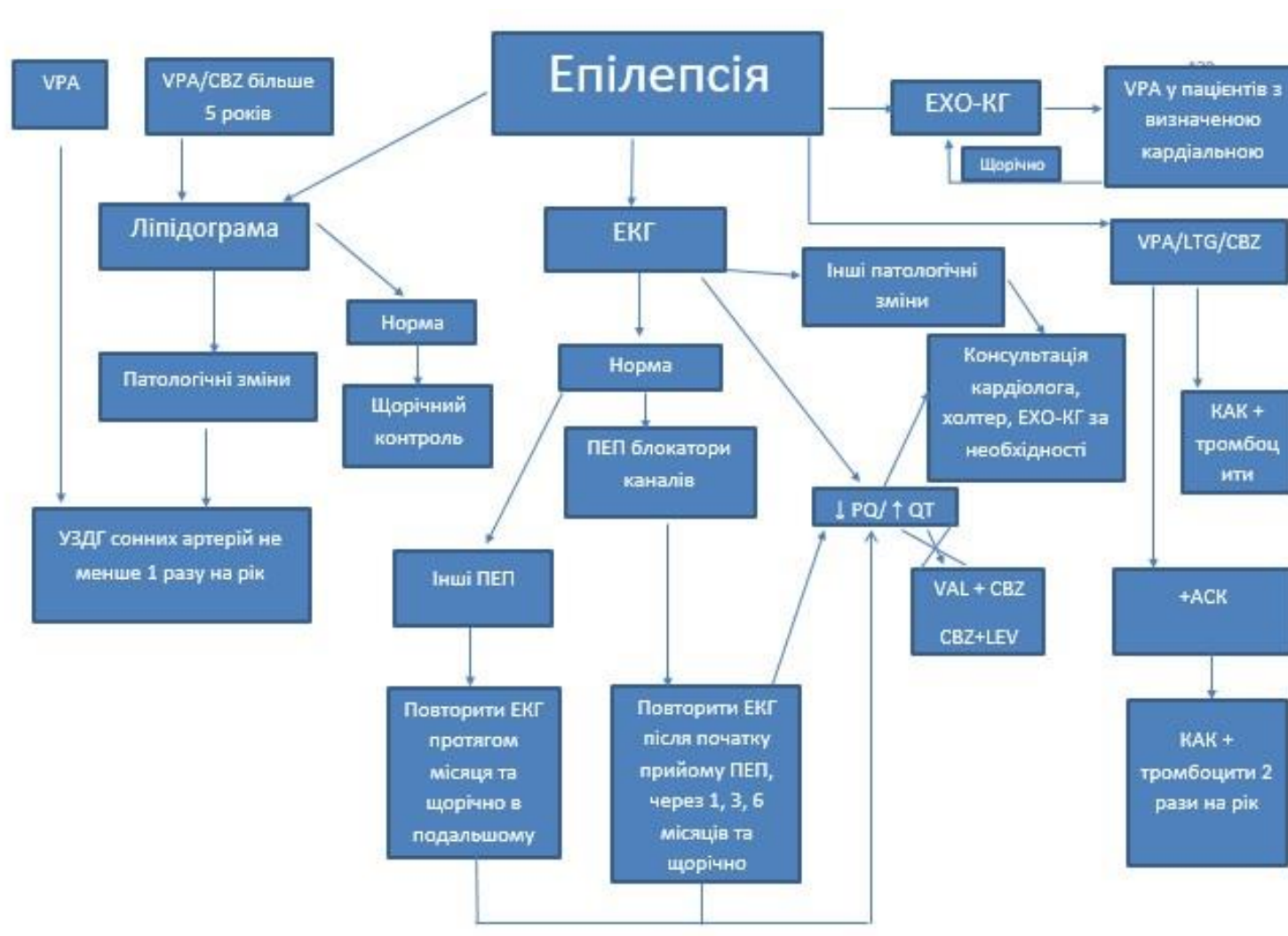


11. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Головная боль и кардиальные нарушения как проявление вегетативной дисфункции у пациентов с посттравматической эпилепсией. Вісник епілептології. [випуск присвячено ХІХ конференції УПЕЛ «Эпилепсия и пароксизмальне состояния». 2015. Одеса; Вер. 17-19] Харків. 2015;№1:с.3-6 (*\*збір та аналіз матеріалу, написання тез*)

12. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А. Эпилепсия у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Вісник епілептології. 2016;№1(45-46): [Тези ХХ конференції УПЕЛ «Вікові та гендерні аспекти епілепсії крізь призму часу». 2016; Львів. Трав. 75-78] (*\*ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез*)

## Додаток Б

## Алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією



## Додаток В

### Акти про впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор КНП «Дергачівська районна  
лікарня» Дергачівської міської ради

Д.Ю. Дончак

2019

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Схема обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіальною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Гримайло Валерія Миколаївна, лікар з функціональної діагностики консультативно-діagnostичного відділення ХКЛ на ЗТ №1
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби Гримайло В.М. «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію» (затвердження на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 10.03.14 протокол №3)
4. **Де та коли впроваджено.** В роботу терапевтичного відділення КНП «Дергачівська районна лікарня»
5. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Ефективність впровадження.** Розроблена Гримайло В.М. схема обстеження та лікування пацієнтів з епілепсією забезпечує персоніфікований терапевтичний підхід для хворих з епілепсією та кардіальною патологією. Оцінка ефективності впровадження зазначеної схеми засвідчила її ефективність для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Відповідальний за впровадження

Завідувач терапевтичного відділення КНП «Дергачівська районна лікарня»

А.В. Полупаненко



ЗАТВЕРДЖУЮ



О.В. Кандаурова

2019

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Схема обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіальною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Гримайло Валерія Миколаївна, лікар з функціональної діагностики відділення функціональної діагностики ХКЛ на ЗТ №1
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби Гримайло В.М. «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію» (затвердження на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 10.03.14 протокол №3)
4. **Де та коли впроваджено.** В роботу неврологічного відділення КНП «Люботинська міська лікарня»
5. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Ефективність впровадження.** Розроблена Гримайло В.М. схема обстеження та лікування пацієнтів з епілепсією забезпечує персоніфікований терапевтичний підхід для хворих з епілепсією та кардіальною патологією. Оцінка ефективності впровадження зазначеної схеми засвідчила її ефективність для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічного відділення

КНП «Люботинська міська лікарня»

В.И. Созанський

ЗАТВЕРДЖУЮ



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Схема обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіальною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Гримайло Валерія Миколаївна, лікар з функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення ХКЛ на ЗТ №1
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби Гримайло В.М. «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію» (затвердження на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 10.03.14 протокол №3)
4. **Де та коли впроваджено.** В роботу неврологічного відділення №3 ХКЛ ЗТ №1
5. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Ефективність впровадження.** Розроблена Гримайло В.М. схема обстеження та лікування пацієнтів з епілепсією забезпечує персоніфікований терапевтичний підхід для хворих з епілепсією та кардіальною патологією. Оцінка ефективності впровадження зазначеної схеми засвідчила її ефективність для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач неврологічного відділення №3 ХКЛ ЗТ №1

I.M. Пасюра



ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря ХКЛ ЗТ №1 Філії  
ЦОЗ АТ «Укрзалізниця»



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Схема обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіальною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Гримайло Валерія Миколаївна, лікар з функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення ХКЛ на ЗТ №1
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби Гримайло В.М. «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію» (затвердження на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 10.03.14 протокол №3)
4. **Де та коли впроваджено.** В роботу консультативно-діагностичного відділення ХКЛ ЗТ №1
5. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Ефективність впровадження.** Розроблена Гримайло В.М. схема обстеження та лікування пацієнтів з епілепсією забезпечує персоналізований терапевтичний підхід для хворих з епілепсією та кардіальною патологією. Оцінка ефективності впровадження зазначеної схеми засвідчила її ефективність для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Відповідальний за впровадження  
Зав. консультативно-діагностичного  
відділення ХКЛ на ЗТ №1

Н.В. Шуніна

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора

ННМК «УК» ХНМУ

А.В. Мальцев

«21» 10 2019



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Схема обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіальною патологією.
2. **Ким запропоновано:** Гримайло Валерія Миколаївна, лікар з функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення ХКЛ на ЗТ №1
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** Матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби Гримайло В.М. «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію» (затвердження на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 10.03.14 протокол №3)
4. **Де та коли впроваджено.** В роботу неврологічного відділення ННМК «УК» ХНМУ
5. **Термін впровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Ефективність впровадження.** Розроблена Гримайло В.М. схема обстеження та лікування пацієнтів з епілепсією забезпечує персоніфікований терапевтичний підхід для хворих з епілепсією та кардіальною патологією. Оцінка ефективності впровадження зазначеної схеми засвідчила її ефективність для раннього виявлення та корекції факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач неврологічного відділення  
ННМК «УК» ХНМУ

І.О.Лапшина