

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію Гримайло Валерії Миколаївни

«Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Епілепсія є одним з найбільш розповсюджених хронічних неврологічних захворювань, що вражає людей будь-якого віку. Більше 50 мільйонів чоловік в світі та більше 50 тисяч чоловік в Україні страждають від епілепсії. На епілепсію доводиться 0,5 % загального глобального тягара хвороб. Ризик передчасної смерті серед пацієнтів з епілепсією в 2–3 рази вище в порівнянні із загальнопопуляційними даними в країнах з високим рівнем доходів і більш ніж в шість разів – в країнах з низьким і середнім рівнем доходів.

Специфічних соматичних порушень, характерних для хворих на епілепсію, немає, але дуже велика розповсюдженість кардіоваскулярних порушень визначає вкрай велику поліморбідність цих станів.

Рівень смертності від кардіоваскулярних 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. Дослідження останніх років підтвердили зв'язок «старих» ПЕП з розвитком небажаних метаболічних ефектів, що залучені до механізмів ендотеліальної дисфункції та атерогенезу. Також визначено збільшення товщини комплексу інтіма-медіа у пацієнтів з епілепсією в порівнянні зі здоровими обстеженими. Доведено вплив ензиміндукуючих ПЕП (карбамазепін, фенітоїн) на розвиток дисліпідемії, а саме – підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності та тригліцеридів, тоді як здатність вальпроатів викликати дисліпідемію є спірною. Однак вживання препаратів вальпроєвої

кислоти може призводити до розвитку ожиріння. Збільшення маси тіла може призводити до підвищення цифр артеріального тиску, зниження толерантності до глюкози, розвитку цукрового діабету II типу, підвищуючи кардіоваскулярний ризик.

Не викликає сумнівів наявність змін частоти серцевих скорочень під час розвитку епілептичного нападу. В більшості випадків спостерігається збільшення ЧСС, що може бути пов'язано з активацією симпатичної вегетативної нервової системи. В той же час спостерігаються випадки розвитку брадикардії та навіть асистолії, а також тахіаритмій, фібриляції передсердь.

Також визначено наявність депресії сегмента ST під час або відразу після епілептичного нападу, а також подовження інтервалу QT під час припадку або в інтеріктальний період. Ці зміни можуть бути пов'язані зі збільшенням частоти розвитку раптової смерті.

Вищевикладене обумовлює актуальність та доцільність запропонованої до захисту дисертаційної роботи, що присвячена дослідженню клініко-нейрофізіологічних, біохімічних та нейропсихологічних особливостей розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією та розробці схеми 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.

Наукова новизна дослідження полягає у визначенні патогенетичного зв'язку між епілепсією та формуванням серцево-судинної патології, виявленні факторів ризику розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією. Показано, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією частіше визначались ознаки напруження вегетативного балансу зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності, що також можна вважати провісниками розвитку кардіоваскулярної патології.

Уточнено клініко-нейрофізіологічні особливості, параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Показано фактори ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією.

Доведено зростання симпатичної активності по мірі наближення чергового епілептичного нападу за даними ВСР, що може бути корисним для прогнозування наближення епілептичного нападу.

Показано вплив протиепілептичних препаратів на параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Визначено негативний вплив вальпроєвої кислоти на скоротливість лівого шлуночка у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями

Показано, що леветирацетам та ламотриджин мають менший негативний вплив на автономний баланс, показники ліпідограми, ТКІМ сонних артерій, артеріального тиску та індексу маси тіла в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном.

Уточнено вплив окремих антигіпертензивних препаратів на функціональний стан вегетативної нервової системи та особливості їх взаємодії з протиепілептичними препаратами.

Доведено, що наявність серцево-судинної патології впливає на перебіг епілепсії та 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. Виявлено фактори, що сприяють розвитку порушень серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією.

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. На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з

епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів серцево-судинного ризику.

Результати та висновки наукового дослідження, які отримані дисертантом, впроваджено в медичну практику Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» (2 акти впровадження від 22.10.2019), КНП «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), КНП «Люботинська міська лікарня» (акт впровадження від 27.09.2019).

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.

За структурою дисертація побудована традиційно, складається з анотації (українською та англійською мовами), 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 (з яких 30 мовами з кириличною та 100 латинською символіками), додатків. Робота ілюстрована 24 рисунками та 25 таблицями.

У *вступі* автор доводить актуальність обраної теми, визначає мету та завдання дослідження, презентує обрану методологію, наукову новизну та практичну значущість, результати впровадження та свій особистий внесок при виконанні дисертації.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу наукової літератури щодо механізмів розвитку та взаємовпливу епілепсії та кардіальної патології. За результатами проведеного аналізу було виявлено невирішені питання, які зумовили напрям дослідження, сформулювали його мету та завдання. 3

розділу є зрозумілим, що авторка дуже ретельно вивчила стан проблеми, але на мій погляд об'єм цього розділу дещо завеликий.

У другому розділі 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. 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. 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, $p > 0,05$.

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)

Всім пацієнтам проводилось комплексне клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейрофізіологічне дослідження, визначення показників ліпідограми, нейропсихологічне дослідження.

Автором чітко визначені критерії включення та невключення пацієнтів у дослідження. Вибірка дослідження була достатньою за кількістю, релевантною за складом учасників та репрезентативною до генеральної сукупності для проведення статистичного аналізу, що передбачений цілями дослідження.

В третьому розділі було доведено, що перебіг епілепсії та протиепілептичні препарати (ПЕП) впливають на функціонування серцево-

судинної системи. Було відмічено, що в середньому найбільшу частоту епілептичних нападів (ЕН) серед пацієнтів з кардіоваскулярною патологією 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). Це дуже важливе спостереження, яке підтверджує численні клінічні спостереження про погіршення перебігу епілепсії у хворих з декомпенсацією артеріальної гіпертензії.

Автором доведено, що ризик розвитку серцево-судинної патології 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 ($p < 0,05$). 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.

В роботі доведено, що прийом карбамазепіну та вальпроатів більш суттєво збільшують ризик розвитку серцево-судинного захворювання у пацієнтів з епілепсією в порівнянні з застосуванням ламотриджину та леветирацетаму ($p < 0,05$). Так пацієнти 1-ї групи, що приймали карбамазепін мали в середньому 11 балів за SCORE, обстежені, що отримували вальпроати – 8 балів, леветирацетам – 2 бали, ламотриджин – 3 бали.

Показано, що 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 – $42,4 \pm 15,5$; $p < 0,05$). Також показано,

що, що від перебігу вивченої авторкою серцево-судинної патології значно залежить перебіг епілепсії.

У четвертому розділі представлено результати інструментальних методів дослідження

Було встановлено, що ЕКГ ознаки атріо-вентрикулярної блокади частіше відмічались у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, які приймали карбамазепін ($p < 0,05$), що не залежало від дози та тривалості прийому цього 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 в порівнянні з терапією карбамазепіном або вальпроатом, 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, що може бути фактором ризику розвитку фатальних аритмій.

Показано, що ризик розвитку аритмій підвищується зі збільшенням частоти епілептичних нападів (1 гр. $rs = 0,78$; 2 гр $rs = 0,56$, $p < 0,05$). Наявність аритмій також було асоційовано з наявністю серцево-судинної патології – очікувано достовірно більше пацієнтів з аритміями спостерігалось в групі з наявністю серцево-судинної патології не залежно від статі та застосованого ПЕП.

За даними вивчення варіабельності серцевого ритму 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, зниження загальної потужності варіабельності серцевого ритму та зменшення різниці TP у спокої та в ортостазі; переважання спектру варіабельності серцевого ритму у діапазоні VLF (70% в другій групі, 42% в першій, $p<0,05$).

Було відмічене, що у пацієнтів обох груп відношення LF /HF збільшувалось по мірі наближення чергового епілептичного нападу (для 1-ї групи $rs = -0,47$; для 2-ї $rs = -0,45$, $p<0,05$), що є показником наростання симпатичної активності, що може бути корисним для прогнозування наближення епілептичного нападу. Саме зв'язок стану вегетативної нервової системи та серцево-судинних порушень, що досліджено в цьому розділі викликає особливий інтерес, як можливий фактор патогенетичного зв'язку цих патологічних станів.

Доведено, що пацієнти з кардіоваскулярною патологією 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 ($rs = 0,43$; $rs = 0,48$; $rs = 0,56$, $p<0,05$), тобто підвищення V_{max} сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку серцево-судинної патології та підвищення САТ у пацієнтів з епілепсією. За даними дослідження виявлено, що збільшення товщини комплексу інтима-медіа є фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією. Було відзначено, що товщина комплексу інтима-медіа 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 фракції викиду лівого шлуночка на $2,3\pm0,4\%$ 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 ході проведення дослідження виявили залежність порушень функціонального стану серцево-судинної системи, вегетативної нервової системи та змін біоелектричної активності головного мозку ЕЕГ у пацієнтів з епілепсією. Наявність та виразність пароксизмальної ЕЕГ-активності залежала не тільки від частоти епілептичних нападів але й перебігу серцево-судинного захворювання та корелювала з частотою розвитку аритмій.

В п'ятому розділі показано залежність між показниками ліпідограми та ультразвукового дослідження сонних артерій. Так визначено зв'язок між товщиною комплексу інтима-медіа та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ($r_s = 0,47$; $p < 0,05$) і між товщиною комплексу інтима-медіа та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ($r_s = 0,53$; $r_s = -0,41$; $r_s = 0,39$; $r_s = 0,44$, $p < 0,05$).

Автором виявлено негативний вплив карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на показники ліпідограми пацієнтів з епілепсією на відміну від ламотриджину та леветирацетаму. 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. На мій погляд доцільно було б співставити отриманні данні з даними літератури що до кореляцій ліпідограми зі станом комплексу інтим-медіа у хворих з серцево-судинними захворюваннями без епілепсії, але то є побажанням, яке не впливає на позитивну оцінку отриманих даних.

В шостому розділі, що присвячений терапевтичним аспектам, визначено особливості впливу окремих антигіпертензивних препаратів на вегетативну нервову систему. Показано, що інгібітори АПФ та блокатори β -

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

За даними дослідження, 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. У пацієнтів, що приймають вальпроати, ламотриджин або карбамазепін одночасно з препаратами ацетилсаліцилової кислоти необхідно контролювати рівні тромбоцитів та показники згортання крові для попередження кровотечі.

Таким чином автором 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. 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 та корекції факторів серцево-судинного ризику. Визначені небажані комбінації протиепілептичних та антигіпертензивних, антитромбоцитарних препаратів з огляду на їх вплив на серцево-судинну систему. Все це узагальнено у відповідному розділі дисертаційної роботи «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ»

Висновки, представлені за результатами роботи, містять 7 пунктів, логічно витікають зі змісту дисертації, є науково аргументованими та статистично підтвердженими.

Практичні рекомендації у кількості 4 пунктів представляють собою конкретні практичні настанови щодо реалізації діагностичних та терапевтичних заходів.

Зміст автореферату повністю відповідає змісту дисертації та відображає її основні положення.

Даючи позитивну оцінку дисертаційній роботі, в ході наукової дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на наступні запитання:

1. Чи проводився аналіз або якесь урахування впливу на ВНС та ССС ПЕП, які приймалися раніше, та були відмінені?
2. Яку роль ВСР може мати в рутинній практиці лікаря, який займається курацією хворих на епілепсію?
3. Чи вивчали Ви фармакокінетичні взаємодії ПЕП з антиагрегантами та гіпотензивними препаратами? Якщо ні, то при формуванні практичних рекомендацій чи були враховані вже відомі взаємодії?

Поставлені запитання не знижують наукової та практичної цінності дисертації.

Оцінюючі результати дисертаційного дослідження в цілому, слід зазначити, що у дисертаційній роботі на основі проведеного комплексного дослідження представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, спрямованого на вивчення особливостей розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією та розробці схеми обстеження і лікування пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.

В цілому дисертаційна робота Гримайло Валерії Миколаївни «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, за своєю

актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням цілком відповідає вимогам «Положення про присудження наукових ступенів» МОН України, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
провідний науковий співробітник
ДУ «Інститут неврології, психіатрії
та наркології НАМН України»,
д. мед. н., професор

Дубенко А.Є.

