



УДК 616.853-085.213:616.12

**ОСОБЕННОСТИ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ
НА ФОНЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ****PECULIARITIES OF THE ANTIPILEPTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH EPILEPSY
AND CARDIOVASCULAR DISORDERS****Гримайло В.Н.
Grymailo V.N.**

Харьковская Медицинская Академия Последипломного Образования,
кафедра неврологии и детской неврологии
61103 Украина, г. Харьков, пер. Балакирева 5
Department of Neurology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
61103, 5 Balakirev lane, Kharkov, Ukraine

e-mail: lelia.grim@gmail.com

Резюме. В статье представлены данные мировой литературы и собственные наблюдения пациентов, страдающих эпилепсией и имеющих кардиоваскулярную патологию. Рассмотрена корреляция изменений нейрофизиологических, ультразвуковых, биохимических показателей с развитием кардиальных нарушений у пациентов с эпилепсией. Показано влияние отдельных антиэпилептических препаратов на функционирование сердечно-сосудистой системы на фоне кардиальной патологии и без таковой. Выявлены межлекарственные взаимодействия между некоторыми антиэпилептическими препаратами и медикаментами, часто назначаемыми пациентам для коррекции кардиальной патологии. Представлены особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией и кардиальными нарушениями.

Summary. World literature data and own observations of the patients with epilepsy and cardiovascular pathology are presented in the paper. The correlation between changes of neurophysiological, ultrasound, biochemical parameters and development of cardiac disturbances in patients with epilepsy is considered. The impact of some antiepileptic drugs on the cardiovascular system functioning in patients with or without cardiac pathology is shown. The drug interactions between antiepileptic and non – antiepileptic drugs that could be often prescribed for the patients for the correction of the cardiac pathology are revealed. Peculiarities of the antiepileptic treatment in patients with epilepsy and cardiac disturbances are presented.

Ключевые слова: эпилепсия, кардиальные нарушения, антиэпилептическая терапия.
Key words: epilepsy, cardiac disturbances, antiepileptic treatment.

Введение

Несмотря на появление значительного количества «новых» антиэпилептических препаратов (АЭП) карбамазепин и производные вальпроевой кислоты остаются наиболее часто назначаемыми АЭП в мире благодаря своей высокой эффективности и относительно невысокой стоимости [Литовченко Т.А., 2005; Jansen K., Lagae L., 2010].

Практически все АЭП, как старые, так и новые, имеют значительное количество побочных эффектов. Из них наиболее часто отмечаются снижение когнитивных функций при использовании бензодиазепина, фенобарбитала; гепатотоксический эффект, увеличение массы тела, влияние на липидный спектр при применении вальпроатов; развитие и усугубление остеопороза, аритмогенный эффект для карбамазепина, фенитоина; аллергические реакции при применении ламотриджина; нефролитиаз, снижение массы тела, депрессия при применении топирамата [Fountain N., 2004; Jennifer C., Shirine M., 2014].

Многие АЭП оказывают влияние на концентрацию в плазме крови других АЭП и не-АЭП препаратов. Наиболее выражены межлекарственные взаимодействия у АЭП, индуцирующих печеночные ферменты: (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал). Они влияют на концентрацию многих психотропных лекарственных средств, снижают концентрацию в плазме крови антибиотиков (антибиотики, напротив, повышают концентрацию карбамазепина и фенитоина), резко снижают концентрацию цитостатиков, изменяют концентрацию некоторых антикоагулянтов и гормональных препаратов, уменьшают содержание витаминов [Philippe R., Michel C., 2011; Ootom S., Bakhiet M., 2006].

За последние десятилетия отмечается увеличение значимости цереброваскулярной патологии (в основе которой – заболевания сердечно-сосудистой системы), как причины развития эпилепсии,



вероятно, вследствие увеличения продолжительности жизни населения, а также снижения смертности пациентов, перенесших инсульт [Otoom S., Bakhiet M., 2006; Katherine S., Bryan D., 2014].

Говоря о влиянии АЭП на сердечно-сосудистую систему необходимо отметить нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов, принимающих карбамазепин и фенитоин, в то время как производные вальпроевой кислоты возможно имеют антиаритмические свойства благодаря активации ГАМК-ергической системы, а также прямому кардиотропному действию. Карбамазепин и вальпроаты оказывают влияние на концентрацию антагонистов кальция; карбамазепин, вальпроаты и ламотриджин могут вызывать развитие тромбоцитопении, топирамат снижает концентрацию в крови дигоксина [Katherine S., Bryan D., 2014].

Выявлено определенное влияние эпилепсии и антиэпилептиков на сердечно-сосудистую систему, однако недостаточно данных касательно применения АЭП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими соответствующую дополнительную терапию.

Цель работы

Изучение влияния антиэпилептической терапии и течения эпилепсии на ряд функциональных и биохимических показателей с целью выявления особенностей назначения АЭП пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов, страдающих эпилепсией и сердечно-сосудистой патологией (КВП) – первая группа и 30 пациентов, страдающих эпилепсией без КВП – вторая группа. Из них женщин 31 (52%), мужчин – 29 (48%) пациентов. Длительность заболевания составляла в среднем 8.5 ± 0.57 года. Длительность приема АЭП составляла в среднем 7 ± 0.86 года. Всем обследованным проводилось клинико-неврологическое обследование, стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР), оценка показателей липидного спектра крови, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий, ЭХО-кардиоскопия с определением миокардиального рабочего индекса (МРИ), МРТ головного мозга по показаниям.

Результаты и их обсуждение

Кардиальная патология у пациентов первой группы была представлена гипертонической болезнью (ГБ) I, II, III стадий – 17 (57%) пациентов, ишемической болезнью сердца (ИБС): стабильной стенокардией напряжения II А, II Б функциональных классов – 4 (13%) пациента, сочетанием ГБ и ИБС – 9 (30%) пациентов.

Среди пациентов первой группы симптоматическая эпилепсия (СЭ) отмечена у 24 (80%) пациентов, криптогенная – у 6 (20%) больных. Причиной развития СЭ являлись: хроническое нарушение мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия) – у 9 (37.5%) пациентов, последствия инсульта – у 6 (25%) больных, последствия ЧМТ – у 5 (21%) обследованных, последствия нейроинфекций у 4 (16.5%) пациентов.

Среди пациентов второй группы симптоматическая эпилепсия (СЭ) отмечена у 19 (63%) пациентов, криптогенная – у 11 (37%) больных. Причиной развития СЭ являлись: последствия ЧМТ – у 7 (36%) обследованных, последствия нейроинфекций у 5 (26%) пациентов, последствия инсульта – у 3 (16%) больных, хроническое нарушение мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия) – у 2 (11%) пациентов, гиппокампальный склероз – у 2 (11%) пациентов.

Комплексные парциальные припадки (КПП) отмечены у 28% обследованных с кардиальными нарушениями (КН) и у 41% пациентов без КВЗ, генерализованные тонико-клонические – у 58% обследованных с КВЗ и у 50% пациентов без КН, сочетание вторично-генерализованных тонико-клонических припадков парциальными (простыми и комплексными) наблюдалось у 34% пациентов с КН и у 31% пациентов без КН.

Среднее количество припадков в месяц составило ($M \pm Std$) у пациентов с КВЗ 8.3 ± 1.73 , у пациентов без КВЗ 7.6 ± 1.01 припадков.

Все пациенты получали монотерапию АЭП в стабильной среднетерапевтической дозировке: вальпроаты от 10 до 20 мг/кг/сутки, карбамазепин от 10 до 20 мг/кг/сутки, ламотриджин от 1.25 до 2.5 мг/кг/сутки, леветирацетам от 12 до 20 мг/кг/сутки.

При анализе ЭКГ изменений у пациентов первой группы выявлено: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – у 95% пациентов, блокада ножек пучка Гиса – у 48% пациентов, неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости у 37% обследованных, синусовая брадикардия – у 32% пациентов, синусовая тахикардия у 7% обследованных, суправентрикулярная экстрасистолия – у 10% пациентов, желудочковая экстрасистолия – у 7% обследованных.

У пациентов второй группы синусовая брадикардия развилась в 24% случаев, синусовая тахикардия – в 14% случаев, суправентрикулярная экстрасистолия – в 10% случаев, желудочковая экстра-



систолия – в 8% случаев, неполная блокада ножек пучка Гиса в 25% случаев, неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости – у 32% обследованных, синдром слабости синусового узла – у 5% пациентов, принимавших карбамазепин. У 1 пациента, на фоне приема карбамазепина в дозе 1000 мг/сутки в течение 10 лет, развился синдром ранней реполяризации желудочков.

Мы не наблюдали удлинения интервала QTc более 430 мс, однако было замечено, что длительность QTc достоверно больше у пациентов с аритмиями по сравнению с пациентами без аритмий ($p < 0.01$).

Совместное назначение бета блокаторов и АЭП. Количество пациентов с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями в обеих группах отличалось незначительно (17% в первой группе и 18% во второй группе), несмотря на то что все пациенты первой группы с аритмиями получали бета-блокаторы, которые по механизму своего действия препятствуют развитию аритмий. Также было отмечено, что 93% пациентов первой группы и 95% пациентов второй группы с аритмиями получали карбамазепин.

Длительность интервала PQ была достоверно больше у пациентов первой группы, получавших карбамазепин и бета-блокаторы по сравнению с пациентами второй группы, принимавшими только карбамазепин ($p < 0.01$). Аналогичная тенденция прослеживалась и для блокады ножек пучка Гиса ($p < 0.05$).

Количество пациентов с аритмиями было достоверно меньше среди пациентов принимающих вальпроаты по сравнению с карбамазепином ($p < 0.01$) в обеих группах.

Для оценки кардиогемодинамики проводили эхокардиоскопию с доплеровским анализом. Кроме стандартных показателей оценивали миокардиальный рабочий индекс (МРИ, Tei-индекс)

МРИ – высокоинформативный показатель суммарной сократительной способности миокарда, позволяет одновременно оценить систолическую и диастолическую функцию сердца.

В то время, когда фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) была в пределах нормы (55-78%) или находилась на уровне нижней границы нормы, МРИ был повышен (более 0.45), отражая глобальную дисфункцию левого желудочка. МРИ был достоверно выше у пациентов 1 группы и составлял 0.46 ± 0.11 , тогда как у пациентов 2-й группы – 0.27 ± 0.09 . МРИ был достоверно выше у пациентов первой группы, принимающих вальпроаты, по сравнению с пациентами, принимающими другие АЭП ($p < 0.01$). Среди пациентов второй группы также наблюдалась подобная тенденция, однако разница не была достоверной ($p > 0.05$).

МРИ был достоверно ниже среди пациентов 1-й группы, принимающих ламотриджин по сравнению с пациентами, принимающими карбамазепин и вальпроаты ($p < 0.01$). Среди пациентов второй группы подобной тенденции не прослеживалось.

По данным УЗДГ сонных артерий оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Было выявлено, что ТКИМ достоверно больше у пациентов, принимающих вальпроаты по сравнению с пациентами принимающими ламотриджин, леветирацетам ($p < 0.01$) и карбамазепин ($p < 0.05$).

При анализе данных ВСР у пациентов первой группы, получающих вальпроаты, достоверно чаще ($p < 0.01$), чем у пациентов, получающих карбамазепин, ламотриджин и леветирацетам обнаружен переход регуляции сердечной деятельности с более высокого – рефлекторно-вегетативного на более низкий – гуморально-метаболический, снижение общей мощности спектра ВСР, а также преобладание симпатического тонуса вегетативной нервной системы над парасимпатическим, что было ассоциировано с достоверно более высокими показателями МРИ. У пациентов второй группы также прослеживалась подобная тенденция, однако разница не была достоверной ($p > 0.05$).

При проведении сравнительного анализа было установлено, что пациенты обеих групп, принимающие карбамазепин, имели достоверно более высокие показатели общего холестерина, триацилглицеридов, ЛПОНП и коэффициента атерогенности, а также более низкие уровни ЛПВП по сравнению с пациентами, принимавшими ламотриджин и леветирацетам ($p < 0.01$). При сравнении показателей липидограммы пациентов, принимавших карбамазепин и вальпроаты, были выявлены более высокие показатели ЛПОНП и ТАГ у пациентов, принимающих карбамазепин ($p < 0.05$).

Среди пациентов, принимающих вальпроаты и имеющих патологические изменения липидограммы, достоверно чаще выявлено повышение АЛТ и АСТ по сравнению с пациентами без изменений липидограммы или при незначительном изменении показателей ($p < 0.01$) как среди пациентов первой, так и второй групп. Это может свидетельствовать о том, что одним из механизмов изменения показателей липидного спектра на фоне приема вальпроатов является нарушение функции печени.

Одновременное назначение статинов и АЭП. 23 пациента первой группы получали статины одновременно с АЭП. Применялись симвастатин, аторвастатин, розувастатин в дозе 20 мг в сутки. Одновременно со статинами пациенты получали вальпроаты (25% обследованных), карбамазепин (47% пациентов), ламотриджин (17%), леветирацетам (11%). Уровень билирубина оставался в пределах нормы у 10 (44%) пациентов, находился на верхней границы нормы у 7 (30%) обследованных, незначительно превышал нормативные показатели у 6 (26%) пациентов. Уровень трансаминаз был повышен у 90%, принимающих вальпроаты, у 63%, получавших карбамазепин, у 8% получавших ла-



мотриджин, у 2% пациентов, принимавших леветирацетам. Уровень повышения трансаминаз не требовал отмены препаратов.

При сравнении пациентов первой группы, получавших статины одновременно с карбамазепином или вальпроатами и пациентов второй группы, получавших карбамазепин или вальпроаты было отмечено достоверно более высокие уровни трансаминаз у пациентов первой группы ($p < 0.05$).

Совместное применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и АЭП. Все пациенты первой группы получали препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг в сутки не менее 1 года. Среднее количество тромбоцитов у пациентов получавших вальпроаты составляло $230 \pm 5.3 \times 10^9/\text{л}$ в первой группе и $290 \pm 3.7 \times 10^9/\text{л}$ во второй группе ($p < 0.01$). Среди получавших карбамазепин: $205 \pm 4.6 \times 10^9/\text{л}$ в первой группе и $289 \pm 4.8 \times 10^9/\text{л}$ во второй группе ($p < 0.01$). У пациентов, принимавших ламотриджин: $247 \pm 4.1 \times 10^9/\text{л}$ в первой группе и $295 \pm 3.2 \times 10^9/\text{л}$ во второй группе ($p < 0.01$). Леветирацетам: $257 \pm 4.3 \times 10^9/\text{л}$ в первой группе и $296 \pm 3.4 \times 10^9/\text{л}$ во второй группе ($p < 0.01$).

При проведении сравнительного анализа отмечено, что самые низкие показатели среднего числа тромбоцитов среди АЭП отмечены для карбамазепина как в первой, так и во второй группе. На втором месте – вальпроаты, на третьем – ламотриджин, на четвертом – леветирацетам ($p < 0.01$).

Уровень тромбоцитов не достиг критически низкого ни у кого из обследованных, однако приблизился к нижней границе нормы у пациентов, принимающих карбамазепин и вальпроаты одновременно с ацетилсалициловой кислотой.

Таким образом, в ходе проведенного исследования были отмечены следующие закономерности. Бета блокаторы незначительно снижали частоту аритмий у пациентов, принимающих карбамазепин, однако при совместном применении препаратов более вероятно развитие брадикардии, блокады ножек пучка Гиса, замедления проведения импульса через А-V соединения.

Пациенты первой группы, принимающие вальпроаты, имели достоверно более высокий уровень МРИ, что отражало глобальную дисфункцию миокарда левого желудочка. У пациентов второй группы также прослеживалась подобная тенденция, однако МРИ не превышал верхней границы нормы и разница не была достоверной. Повышение уровня МРИ у таких пациентов, сопровождалось преобладанием гуморально-метаболического уровня регуляции сердечной деятельности, снижением общей мощности спектра ВСР и симпатикотонией по данным ВСР. Это может свидетельствовать о возможном усугублении дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией на фоне применения вальпроатов.

У пациентов, принимающих вальпроаты и карбамазепин, отмечено негативное воздействие на липидный спектр крови в виде повышения ЛПНП, ЛПОНП, общего холестерина и ТАГ для карбамазепина, коэффициента атерогенности для вальпроатов. У препаратов вальпроатовой кислоты одним из механизмов воздействия на липидограмму может быть нарушение функции печени. Также у пациентов, принимающих вальпроаты, отмечена наибольшая толщина комплекса интима-медиа по данным УЗДГ сонных артерий в сравнении с другими АЭП.

Совместное применение статинов и вальпроатов, а также статинов и карбамазепина может вызвать более значительное повышение уровня печеночных ферментов по сравнению с пациентами, получающими данные АЭП, но не получающими статины (2 группа).

Ацетилсалициловая кислота в сочетании с карбамазепином, вальпроатами и, в меньшей степени, с ламотриджином вызывала снижение числа тромбоцитов, наиболее выраженное для карбамазепина.

Выводы

1. Антиэпилептики оказывают влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы, причем более выражено данное воздействие у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.
2. При одновременном назначении карбамазепина и бета-блокаторов увеличен риск развития брадиаритмий и нарушений проводимости сердца.
3. Необходимо учитывать возможность снижения сократительной способности миокарда левого желудочка при назначении вальпроатов пациентам с сердечно-сосудистой патологией.
4. При назначении карбамазепина и вальпроатов пациентам с КВП необходимо помнить о неблагоприятном влиянии данных АЭП на липидный спектр крови.
5. Необходимо с осторожностью назначать вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин пациентам, получающим ацетилсалициловую кислоту в связи с возможностью развития тромбоцитопении.

Литература

- Литовченко Т.А. 2005. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией. Международный неврологический журнал 4(4).
Fountain N. 2004. Seizures (Epilepsy). Best Practice of Medicine. 18 (4): 31-48.
Jansen K., Lagae L. 2010. Cardiac changes in epilepsy. Seizure: J Brit Epilepsy Assoc. 19:455-460.



Jennifer Chu, Shirine Majmudar, David K. Chen. 2014. Cardiac asystole associated with seizures of right hemispheric onset. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2: 127–129.

Katherine S. Eggleston, Bryan D. Olin, Robert S. Fisher. 2014. Ictal tachycardia: The head–heart connection. *Seizure – European Journal of Epilepsy* Volume 23, Issue 7: 496–505.

Otoom S, Bakhiet M, Khan A, Sequeira R. 2006. *Neuro Endocrinol Lett.*; Prolonged use of phenytoin, carbamazepine or valproate monotherapy on plasma levels of folate and B(12): a comparison between epileptic patients with or without cardiovascular disorders. 27(1-2):85-8.

Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S. 2011. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet Neurology*, Vol. 10, Issue 11: 961 – 968.

Literature

Litovchenko T.A. 2005. Treatment of epilepsy in elderly patients with concomitant somatic pathology. *International Neurological Journal*. 4(4). (in Russian).

Fountain N. 2004. Seizures (Epilepsy). *Best Practice of Medicine*. 18 (4): 31-48.

Jansen K., Lagae L. 2010. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure: J Brit Epilepsy Assoc*. 19:455–460.

Jennifer Chu, Shirine Majmudar, David K. Chen. 2014. Cardiac asystole associated with seizures of right hemispheric onset. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2: 127–129.

Katherine S. Eggleston, Bryan D. Olin, Robert S. Fisher. 2014. Ictal tachycardia: The head–heart connection. *Seizure – European Journal of Epilepsy* Volume 23, Issue 7: 496–505.

Otoom S, Bakhiet M, Khan A, Sequeira R. 2006. *Neuro Endocrinol Lett.*; Prolonged use of phenytoin, carbamazepine or valproate monotherapy on plasma levels of folate and B(12): a comparison between epileptic patients with or without cardiovascular disorders. 27(1-2):85-8.

Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S. 2011. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet Neurology*, Vol. 10, Issue 11: 961 – 968.