

УДК 616.853-06:616.1-07

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.53995

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

© Т. А. Литовченко, В. Н. Гримайло, И. Н. Пасюра, А. А. Новикова

В статье представлено наблюдение 50 пациентов с эпилепсией и сердечно-сосудистой патологией (КВП) и 50 пациентов с эпилепсией без КВП. Были проанализированы показатели липидограммы, эхокардиоскопии, ультразвуковой доплерографии сонных артерий, вариабельности сердечного ритма. Анализ факторов риска развития КВП по шкале SCORE выявил различную степень сердечно-сосудистого риска для АЭП, принимаемых пациентами

Ключевые слова: эпилепсия, сердечно-сосудистая патология, миокардиальный рабочий индекс, антиэпилептические препараты, сердечно-сосудистый риск

Aim. The researchers noticed the changes of parameters of cardiovascular system functioning in patients with epilepsy during epileptic attacks and in interictal period. The aim of research was the study of informativity of the different methods of study of cardiovascular system functioning for detection and evaluation of risk of cardiac pathology development in patients with epilepsy.

Materials and methods. We examined 50 patients with epilepsy and CVP and 50 patients with epilepsy without CVP. All patients underwent clinical and neurological examination, electrocardiography, echocardiography, examination of heart rhythm variability, dopplerography of carotid arteries, analysis of lipid blood spectrum, brain evaluation on indications on SCORE, MPT.

Results. There was revealed that the use of valproates and carbamazepine is associated with dyslipidemia development; valproates – with increase of intima-media complex thickness, carbamazepine – with increased risk of development of heart rhythm and conduction disorder; lamotrigine and levetiracetam – with increase of heart rate. The combined use of levetiracetam and carbamazepine is associated with extension of QT interval. The most significant increase of risk of CVP development during the next 10 years on SCORE was noticed in patients who take carbamazepine.

Conclusions. The definition of intima-media complex thickness at dopplerography of carotid arteries, patients evaluation on SCORE, lipidograms, heart rhythm variability, definition of myocardial work index at echocardiography along with the standard ECG are effective for determination of risk factors and early detection of CVP in patients with epilepsy

Keywords: epilepsy, cardiovascular pathology, myocardial work index, antiepileptic preparations, cardiovascular risk

1. Введение

Эпилепсия – распространенное заболевание нервной системы, приводящее к инвалидизации, социальной дезадаптации, травматизации пациентов. Исследователи отмечают также изменение параметров функционирования сердечно-сосудистой системы во время эпилептических приступов как, например, развитие тахикардии, брадикардии, асистолии и других видов аритмий, колебания артериального давления [1].

Учеными введен термин SUDEP – внезапная смерть при эпилепсии. Хотя истинные механизмы развития SUDEP до конца не выяснены, основными причинами развития SUDEP считают угнетающее действие ЭП на сосудодвигательный и дыхательный центры ствола мозга, а также развитие фатальных аритмий [2].

Кардиальная патология у пациентов с эпилепсией может проявляться как в виде нарушений ритма и проводимости, так и в виде сердечно-сосудистой патологии [3].

2. Обоснование исследования

Исследователями отмечен высокий риск развития кардиальных нарушений у пациентов с эпилепсией.

Эпидемиологические исследования показали, что уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом сосудов выше у взрослых пациентов с эпилепсией в сравнении с обследованными, которые не страдают эпилепсией. Влияние антиэпилептических препаратов (АЭП) на развитие атеросклероза остается предметом дискуссий. Исследования последних лет подтвердили связь «старых» АЭП с развитием нежелательных метаболических эффектов, значимых для развития эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Доказано влияние энзиминдуцирующих АЭП (карбамазепин, фенитоин) на развитие дислипидемии [3, 4].

По данным литературы, риск развития внезапной смерти у пациентов с эпилепсией (SUDEP) в 2,9–3,2 раза выше, чем в популяции. Было показано наличие депрессии сегмента ST во время и сразу после приступа, а также удлинение интервала QT во время приступа и в интериктальном периоде. Эти изменения были ассоциированы с увеличением частоты развития внезапной смерти [5, 6].

Ряд АЭП, по данным литературы, может вызывать изменения интервала QT на ЭКГ (удлинение –

карбамазепин, фенитоин, укорочение – примидон, ламотриджин, руфинамид). Пролонгация интервала QT считается одним из факторов, предрасполагающих к SUDEP вследствие увеличения риска развития фатальных аритмий [7].

В ряде исследований изучались факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов, которые принимали различные АЭП. Так, было описано увеличение массы тела у пациентов, принимающих вальпроаты, карбамазепин и вигабатрин. Выявлено повышение концентрации инсулина и снижение концентрации связанного с протеинами инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови на фоне приема вальпроатов. Увеличение массы тела может приводить к повышению цифр артериального давления, снижению толерантности к глюкозе, развитию сахарного диабета II типа, увеличивая сердечно-сосудистый риск [8–10].

Однако до настоящего времени окончательно не установлены патогенетические механизмы SUDEP, открытым вопросом остается влияние АЭП на функционирование сердечно-сосудистой системы как здоровых людей, так и пациентов с отягощенным кардиальным анамнезом, получающих соответствующую сопутствующую терапию.

3. Цель исследования

Целью исследования стало изучение информативности различных методов исследования функционирования сердечно-сосудистой системы для выявления и оценки риска развития кардиальной патологии у пациентов с эпилепсией.

4. Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 100 пациентов, страдающих эпилепсией. Исследование проводилось на базе Центральной клинической больницы Укзалізниці, г. Харьков. Первая группа – 50 пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией (КВП) и вторая группа – 50 пациентов без КВП. Из них женщин 43 (43 %), мужчин – 57 (57 %) пациентов. Длительность заболевания составляла в среднем $8,5 \pm 0,57$ года. Длительность приема АЭП составляла в среднем $7 \pm 0,86$ года. 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 75 до 200 мг/сутки, леветирацетам от 1000 до 2500 мг/сутки. Карбамазепин получали 25 % обследованных, вальпроаты – 26 %, ламотриджин – 24 %, леветирацетам – 25 % пациентов.

Всем обследованным проводилось клинико-неврологическое обследование, оценка показателей липидного спектра крови, стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий, ЭХО-кардиоскопия с определением миокардиального рабочего индекса (МРИ), МРТ головного мозга по

показаниям, изучение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE.

5. Результаты исследования.

Комплексные парциальные припадки (КПП) отмечены у 45 % обследованных, генерализованные тонико-клонические – у 55 % обследованных, сочетание вторично-генерализованных тонико-клонических припадков с парциальными (простыми и комплексными) наблюдалось у 30 % пациентов.

Была отмечена прямая зависимость между частотой ЭП и наличием у пациентов аритмий в обеих группах (коэффициент корреляции составил в среднем 0,9973 для 1-й группы и 0,9428 – для 2-й группы). Данные представлены на рис. 1.

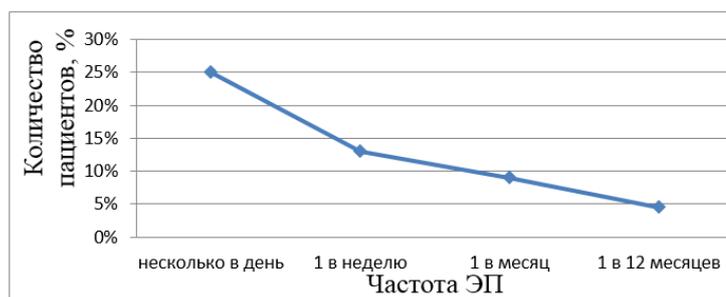


Рис. 1. Количество пациентов с аритмиями в зависимости от частоты ЭП

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.

При анализе ЭКГ изменений у пациентов первой группы выявлено: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – у 93 % пациентов, блокада ножек пучка Гиса – у 38 % пациентов, неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости у 57 % обследованных, синусовая брадикардия – у 33 % пациентов, синусовая тахикардия у 16 % обследованных, суправентрикулярная экстрасистолия – у 10 % пациентов, желудочковая экстрасистолия – у 8 % обследованных.

У пациентов второй группы синусовая брадикардия развилась в 25 % случаев, синусовая тахикардия – в 30 % случаев, суправентрикулярная экстрасистолия – в 14 % случаев, желудочковая экстрасистолия – в 10 % случаев, блокада ножек пучка Гиса в 22 % случаев, неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости – у 11 % 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.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем была достоверно выше у пациентов, получавших

леветирацетам и ламотриджин по сравнению с пациентами, получавшими вальпроаты и карбамазепин ($p < 0,01$) (рис. 2).

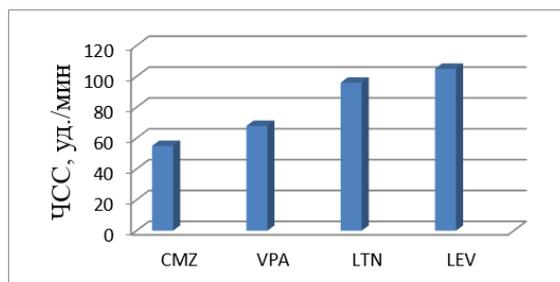


Рис. 2. Средняя ЧСС, уд./мин в зависимости от принимаемого АЭП: CMZ – карбамазепин, VPA – вальпроаты, LTN – ламотриджин, LEV – леветирацетам

Для оценки кардиогемодинамики проводили доплер эхокардиоскопию. 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.

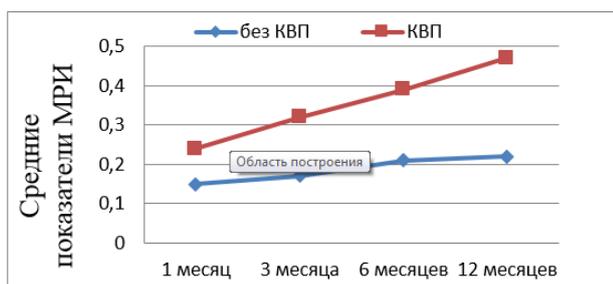


Рис. 3. Динамика МРИ в зависимости от длительности приема вальпроатов: МРИ – миокардиальный рабочий индекс, КВП – кардиоваскулярная патология

Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка были обнаружены у 98 % пациентов первой группы.

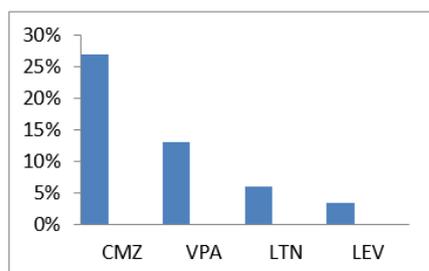


Рис. 4. Количество пациентов (%), имеющих 5 % и более риск развития КВП в ближайшие 10 лет в соответствии со шкалой SCORE в зависимости от принимаемого АЭП: CMZ – карбамазепин, VPA – вальпроаты, LTN – ламотриджин, LEV – леветирацетам

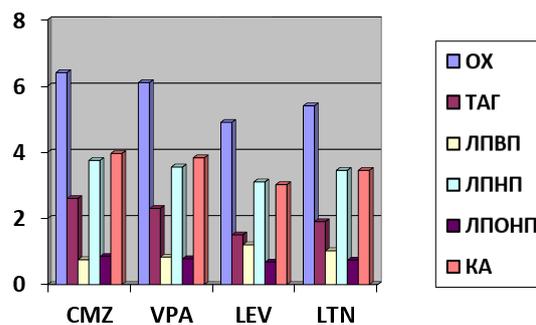


Рис. 5. Показатели липидограммы у пациентов 1-й группы в зависимости от принимаемого АЭП

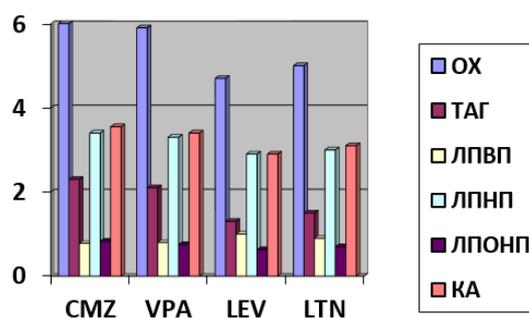


Рис. 6. Показатели липидограммы у пациентов 2-й группы в зависимости от принимаемого АЭП

6. Обсуждение результатов исследования

Мы не наблюдали удлинения интервала QT более 430 мс. Однако было отмечено, что длительность QT достоверно больше у пациентов, принимавших одновременно карбамазепин и леветирацетам по сравнению с пациентами, получавшими указанные АЭП в виде монотерапии, вальпроаты или ламотриджин ($p < 0,01$). Тенденция к удлинению интервала QT была отмечена и у пациентов принимавших карбамазепин в монотерапии, однако разница не была достоверной ($p > 0,05$).

Кроме того, было отмечено, что у пациентов, принимавших карбамазепин достоверно чаще выявляли брадикардию, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, другие виды аритмий в сравнении с пациентами, принимавшими вальпроаты ($p < 0,05$), ламотриджин, леветирацетам ($p < 0,01$).

Количество пациентов с аритмиями было достоверно меньше среди пациентов принимающих вальпроаты по сравнению с карбамазепином ($p < 0,01$) в обеих группах.

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 $0,46 \pm 0,11$, тогда как у пациентов 2-й группы – $0,27 \pm 0,09$. 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 ($p > 0,05$). Динамика МРИ в зависимости от длительности приема вальпроатов пациентами обеих групп представлена на рис. 3.

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 ВСП у пациентов первой группы, получающих вальпроаты, достоверно чаще, чем у пациентов, получающих ламотриджин, леветирацетам ($p < 0,01$) и карбамазепин ($p < 0,05$) обнаружен переход регуляции сердечной деятельности с более высокого – рефлекторно-вегетативного на более низкий – гуморально-метаболический, снижение общей мощности спектра ВСП, 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 ($p > 0,05$), кроме того было отмечено, что пациенты, принимавшие карбамазепин и вальпроаты имели достоверно более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет согласно тестированию по шкале SCORE.

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 ($p < 0,05$).

При изучении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE у пациентов второй группы было установлено, что наибольший риск развития сердечно-сосудистой патологии в течение 10 лет имели пациенты, принимавшие карбамазепин, на втором месте – пациенты, получавшие вальпроаты (данные представлены на рис. 4). Минимальный риск имели пациенты, получавшие ламотриджин и леветирацетам. Повышенный сердечно-сосудистый риск был ассоциирован с наличием на ЭКГ признаков неспецифических нарушений реполяризации, преобладанием VLF волн и симпатикотонией при анализе ВСП, с увеличением показателей МРИ а также с дислипидемией.

7. Выводы

1. Течение эпилепсии, как и принимаемые АЭП оказывают влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы пациентов.

2. При анализе ЭКГ была показана взаимосвязь между принимаемыми АЭП, а также частотой эпилептических приступов и риском развития аритмий.

3. Несмотря на значительную дислипидемию как при применении вальпроатов, так и карбамазепина, достоверно большую толщину комплекса интима-медиа сонных артерий по данным УЗДГ имели пациенты, принимавшие вальпроаты, что является показателем атерогенеза.

4. Данные эхокардиоскопии показали высокую эффективность определения МРИ и недостаточную эффективность определения фракции выброса левого желудочка для раннего выявления дисфункции левого желудочка у пациентов с эпилепсией, что согласовывалось с данными анализа ВСП.

5. Повышенный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE был ассоциирован с приемом карбамазепина и, в меньшей степени, вальпроатов.

Литература

1. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин [Текст] / В. А. Карлов. – Руководство для врачей. – М.: ОАО «Изд. Медицина», 2010. – 720 с.
2. Nagaraddi, V. Autonomic seizures: localizing and lateralizing value [Text] / V. Nagaraddi; O Lüders (Ed.). – Textbook of Epilepsy Surgery, 2008. – P. 443–449. doi: 10.3109/9780203091708-59
3. So, E. L. What is known about the mechanisms underlying SUDEP? [Text] / E. L. So // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – P. 93–98. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01932.x
4. Shorvon, S. The Treatment of Epilepsy [Text] / S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel. – Third Edition. – Blackwell Publishing Ltd, 2009. – 840 p.
5. Cardiol, J. Autonomic dysfunction presenting as postural tachycardia syndrome following traumatic brain injury [Text] / J. Cardiol, B. Karabin, Y. Kanjwal, B. P. Grubb // *Cardiol. J.* – 2010. – Vol. 17, Issue 5. – P. 482–487.
6. Eggleston, K. S. Ictal tachycardia: The head–heart connection [Text] / K. S. Eggleston, B. D. Olin, R. S. Fisher // *Seizure*. – 2014. – Vol. 23, Issue 7. – P. 496–505. doi: 10.1016/j.seizure.2014.02.012
7. Jansen, K. Cardiac changes in epilepsy [Text] / K. Jansen, L. Lagae // *Seizure*. – 2010. – Vol. 19, Issue 8. – P. 455–460. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.008
8. Alireza, B. Significant postictal hypotension: Expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation [Text] / A. Bozorgi, S. Chung, F. Kaffashi, K. A. Loparo, S. Sahoo, G. Q. Zhang et. al // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, Issue 9. – P. e127–e130. doi: 10.1111/epi.12251
9. Philippe, R. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study [Text] / R. Philippe, N. Lina, D. L. Samden et. al // *The Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12, Issue 10. – P. 966–977.
10. Sauer, A. Long QT syndrome in adults [Text] / A. Sauer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, Issue 3. – P. 329–337. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.057

References

1. Karlov, V. (2010). Epilepsiya u detei i vzroslih, genshin i mugchin zhenshin i mugchin [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: ОАО «Izd. Medicina», 720.

2. Nagaraddi, V.; Lüders, H. (Ed.) (2008). Autonomic seizures. Textbook of Epilepsy Surgery, 443–449. doi: 10.3109/9780203091708-59
3. So, E. L. (2008). What is known about the mechanisms underlying SUDEP? *Epilepsia*, 49, 93–98. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01932.x
4. Shorvon, S., Peracca, E., Engel, J. (2009). The Treatment of Epilepsy. Third Edition. Blackwell Publishing Ltd., 840.
5. Cardiol, J., Karabin, B., Kanjwal, Y., Grubb, B. P. (2010). Autonomic dysfunction presenting as postural tachycardia syndrome following traumatic brain injury. *Cardiol. J.*, 17 (5), 482–487.
6. Eggleston, K. S., Olin, B. D., Fisher, R. S. (2014). Ictal tachycardia: The head–heart connection. *Seizure*, 23 (7), 496–505. doi: 10.1016/j.seizure.2014.02.012
7. Jansen, K., Lagae, L. (2010). Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*, 19 (8), 455–460. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.008
8. Bozorgi, A., Chung, S., Kaffashi, F., Loparo, K. A., Sahoo, S., Zhang, G. Q. et al (2013). Significant postictal hypotension: Expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. *Epilepsia*, 54 (9), e127–e130. doi: 10.1111/epi.12251
9. Philippe, R., Lina, N., Samden, D. L. et al (2013). Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 12 (10), 966–977.
10. Sauer, A. (2007). Long QT syndrome in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49 (3), 329–337. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.057

Дата надходження рукопису 14.10.2015

Литовченко Татяна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра неврологии и детской неврологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: litovchenko2002@mail.ru

Гримайло Валерия Николаевна, клинический ординатор, кафедра неврологии и детской неврологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: lelia.grim@gmail.com

Пасюра Игорь Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, отделение воспалительных и травматических заболеваний нервной системы, Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», пер. Балакирева, 5, г. Харьков, Украина, 61103
E-mail: igor.pasyura@gmail.com

Новикова Анна Анатольевна, врач функциональной диагностики, отделение функциональной диагностики, Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», пер. Балакирева, 5, г. Харьков, Украина, 61103
E-mail: noviannamed@mail.ru

УДК: 616.34-008.28:612.367.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.54277

ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНИЙ ТИСК ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ ЛАПАРОТОМІЙ

© Л. В. Новицька-Усенко, С. Г. Дьомін

До дослідження було включено 52 хворих, яким проводилися оперативні втручання лапаротомним доступом з приводу невідкладної абдомінальної хірургічної патології. У залежності від варіанту медикаментозної корекції перистальтики, хворі були розділені на 2 групи. Вивчали внутрішньочеревний тиск та його взаємозв'язок з показниками гемодинаміки та маркерами запалення

Ключові слова: внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія, лапаротомія, гемодинаміка, запалення, симетикон, метоклопрамід, неостигмін, перистальтика, післяопераційний період

Introduction. Postoperative disorders of gastrointestinal tract (GIT) motility are often after abdominal operations. Postoperative enteroparesis is usually accompanied by the raise of intra-abdominal pressure (IAP).

Materials and methods. After approval of research by bioethics committee and informed consent 52 patients were prospectively divided in 2 groups depending on the type of postoperative intensive care. Patients underwent operations on abdominal cavity by laparotomy incision on the subject of peritonitis. Patient of the 1 (control) group (n=27) after operation received stimulation of GIT with metoclopramide and simethicone. In the 2 group (n=25) patients received metoclopramide and simethicone. Patients were comparable on age, sex, concomitant pathology, ASA class (II-III) and the type of operative intervention (laparotomy on the subject of peritonitis). IAP level was studied before operation and at 1, 2, 3 days after it. IAP was measured by indirect method through the urinary bladder.