

УДК 616.853-085.213:616.12

ЛИТОВЧЕНКО Т.А., ГРИМАЙЛО В.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра неврологии и детской неврологии

КАРДИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Резюме. В статье представлены данные мировой литературы и собственные наблюдения, касающиеся нарушений сердечного ритма и проводимости, а также наличия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с эпилепсией. Рассмотрена корреляция нейрофизиологических, ультразвуковых, биохимических показателей с развитием кардиальных нарушений у пациентов данной категории. Представлены особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией и кардиальными нарушениями.

Ключевые слова: эпилепсия, кардиальные нарушения, антиэпилептическая терапия, леветирацетам.

Высокий риск кардиальных нарушений у пациентов с эпилепсией отмечен исследователями давно. Одними из первых обратили внимание на подобную связь W. Penfield и T. Erikson, указав в 1941 году на изменения сердечного ритма во время эпилептического припадка (ЭП). В последние годы данной проблеме был посвящен ряд исследований С.Р. Panayiotopoulos et al. (2008, 2010), J.A. French et al. (2004), D. Aulreïn (2009), В.А. Карлова (2010); патологии кардиоваскулярной системы было уделено много внимания и на последнем конгрессе AES (2014) [1, 18].

Кардиальная патология при эпилепсии может проявляться как в виде нарушений ритма и проводимости, так и в виде кардиоваскулярных заболеваний [14]. Связь между кардиальной патологией и эпилепсией имеет двусторонний характер: эпилепсия может быть причиной кардиальной патологии (иктальные и интериктальные аритмии, SUDEP, нарушения проводимости), кардиальные заболевания могут иметь прямую связь с развитием эпилепсии и быть проявлением одного патологического процесса (метаболические нарушения, каналопатии). Кроме того, обе эти патологии могут сосуществовать как независимые заболевания, т.е. быть коморбидными (эпилепсия и гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), утяжеляя течение каждой патологии в отдельности и ухудшая прогноз для пациента в целом [13, 14, 25]. Отдельным вопросом является влияние антиэпилептических препаратов (АЭП) на

функционирование сердечно-сосудистой системы как у пациентов без кардиальных заболеваний, так и у лиц с отягощенным кардиальным анамнезом, принимающих ряд соответствующих препаратов [13, 21, 23].

По данным литературы, риск развития внезапной смерти у пациентов с эпилепсией в 2,9–3,2 раза выше, чем в популяции. Учеными принят термин SUDEP — внезапная неожиданная смерть у больных эпилепсией. Основными причинами развития SUDEP у пациентов с эпилепсией считают подавляющее действие эпилептической активности на сосудодвигательный и дыхательный центры ствола мозга, а также развитие фатальных аритмий, к которым относятся асистолия, блокада синусового узла, нарушения атриовентрикулярной проводимости, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков как во время припадка, так и в интериктальный период [13, 23]. Можно предположить, что механизм SUDEP ассоциирован с недостаточностью вегетативного обеспе-

Адреса для переписки с авторами:

Литовченко Татьяна Анатольевна
61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58
Харьковская медицинская академия последипломного образования
E-mail: litovchenko2002@mail.ru

© Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., 2015

© «Международный неврологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

чения и нарушением вегетативного реагирования при эпилепсии. Наиболее высокий риск внезапной смерти выявлен при ночной и левополушарной эпилепсии. Сердечно-сосудистая дисрегуляция часто наблюдается при лобной эпилепсии у детей [13].

Во время эпилептического припадков отмечались суправентрикулярная и желудочковая тахикардия, брадикардия, асистолия и другие аритмии (блокада синусового узла, АВ-блокада, желудочковые эктопические ритмы). Эти электрокардиографические (ЭКГ) аномалии были зарегистрированы при различной локализации эпилептогенных очагов: кора островка, лобная доля мозга, поясная извилина, миндалины, гиппокамп. Синусовая тахикардия наблюдается как при парциальных, так и при первично-генерализованных приступах, брадикардия и асистолия — преимущественно при парциальных припадках. Чаше ЭКГ аномалии встречались у пациентов с большей длительностью и частотой возникновения припадков и при наличии генерализованных тонико-клонических припадков [6, 17, 22].

В других исследованиях было показано наличие депрессии сегмента ST во время или сразу после припадков, а также удлинение интервала QT, сопровождающего эпилептическую активность на электроэнцефалографии (ЭЭГ). Эти изменения были связаны с увеличением частоты внезапной смерти [17, 26]. S.J. Tavernog и соавт. посвятили свои исследования изучению изменения сегмента ST и удлинению интервала QT во время приступов эпилепсии. Было установлено, что удлинение интервала QT отмечалось во всех случаях, когда впоследствии развилась внезапная смерть [17].

Полученные результаты свидетельствуют также о том, что в возникновении различий доминирующих нарушений сердечного ритма у больных с генерализованной (ГЭ) и парциальной эпилепсией (ПЭ) значительную роль могут играть имеющиеся у них различия в вегетативной регуляции деятельности сердца. Так, отмечаемая у больных ГЭ склонность к тахикардии и тахикардии может рассматриваться как результат преимущественной активации симпатической нервной системы, а характерные для больных ПЭ нарушения проводимости по типу блокад — как проявление повышенной активности парасимпатической нервной системы [3, 7]. В другом исследовании было показано, что иктальная брадикардия и асистолия наиболее характерны для лобной и височной эпилепсии. Авторы также высказывают предположение о роли кардиореспираторного рефлекса в развитии иктальной брадикардии [6, 7].

В последние годы некоторые разновидности тахикардий были отнесены к генетическим нарушениям функционирования каналов, которые управляют ионными потоками через мембраны клеток сердца. Такие каналопатии — аномально функционирующие каналы вследствие врожденных мутаций — могут поразить любую электрически активную клетку и не ограничиваются только сердцем. Так, некоторые

виды мигрени, эпилепсии, периодического паралича и заболеваний мышечной ткани, по-видимому, обусловлены каналопатией [2, 8]. Аритмии, вызванные каналопатиями, включают: синдром Бругада (один из основных признаков — удлинение интервала QT), синдром ранней реполяризации желудочков, синдром J-волны, волны лямбда.

Патология интервала QT описана в интериктальном периоде, нередко удлинение QT связывают с приемом ряда АЭП (карбамазепин, фенитоин). Патология QT может быть предвестником летальной вентрикулярной тахикардии и SUDEP. Укорочение QT/QTc также является маркером развития кардиальных аритмий. Укорочение интервала QT было описано для примидона, ламотриджина и руфинамида. Редукция вариабельности сердечного ритма и удлинение QT — при приеме карбамазепина, фенитоина. Барбитураты в большей степени, чем «новые» АЭП, вызывают нарушение сердечной проводимости и удлинение QT. Пролонгация интервала PR более чем 0,20 с (AV-блокада I ст.) клинически проявляется брадикардией и синкопальными состояниями. Известен ряд АЭП, вызывающих удлинение PR: карбамазепин, эсликарбазепина ацетат, лакозамид, прегабалин, менее значимо — ламотриджин [19, 24].

Активно изучаются факторы риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов, принимающих различные АЭП. Так, было описано увеличение массы тела у пациентов, принимающих вальпроаты, карбамазепин и вигабатрин. Было выдвинуто несколько теорий, призванных объяснить этот феномен: увеличение количества потребляемой пищи и содержания углеводов в рационе, повышение уровня инсулина в крови или изменение его метаболизма, влияние АЭП на ГАМК-трансмиссию, снижение оксидации β -окисления свободных жирных кислот вследствие дефицита карнитина, снижение связывания пальмитата, глюконеогенез, влияние генетических факторов. Выявлены повышение концентрации инсулина и снижение концентрации связанного с протеинами инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови на фоне приема вальпроатов [20]. Увеличение массы тела может вызывать повышение цифр артериального давления (АД), снижение толерантности к глюкозе, развитие сахарного диабета II типа, повышая кардиоваскулярный риск. В исследовании Dr Sandra Petty и соавт. 52 % обследованных, страдающих эпилепсией, имели 2 и более фактора кардиоваскулярного риска, тогда как в группе контроля этот показатель составил 28 %, что, по мнению авторов, может быть связано с меньшим уровнем активности и употреблением большего количества углеводов пациентами с эпилепсией по сравнению со здоровыми обследованными [10]. В исследовании у 40,4 % пациентов, принимающих вальпроаты, развилось ожирение, а у 40 % обследованных с ожирением в дальнейшем развился метаболический синдром [27].

Еще одним важным фактором кардиоваскулярного риска является распределение жировой ткани, в частности абдоминальное ожирение. В исследовании, проведенном на близнецах и сибсах, было показано увеличение массы тела и количества абдоминальной жировой ткани у пациентов, длительно принимающих вальпроаты (средняя длительность терапии составляла 11 лет), что также ассоциировалось с повышением цифр АД. Авторами отмечена прямая зависимость между длительностью терапии и массой тела, но не с количеством абдоминальной жировой ткани. Данный побочный эффект не регрессировал со временем. При сравнении по половому признаку в исследовании было показано, что женщины более склонны к увеличению массы тела на фоне приема вальпроатов, чем мужчины [9]. В исследовании с участием женщин, принимавших ферментиндуцирующие АЭП (фенитоин или карбамазепин), было показано наличие у пациенток центрального ожирения с недостаточностью эстрогенов.

В другом исследовании сравнивалось действие на массу тела приема вальпроатов, карбамазепина и ламотриджина. Результаты показали нейтральность карбамазепина и ламотриджина к изменению массы тела, тогда как у пациентов, принимавших вальпроаты, достоверно чаще развивалось ожирение [5, 21]. Однако способность вальпроатов вызывать дислипидемию спорна, тогда как доказано, что карбамазепин вызывает повышение общего холестерина сыворотки крови. Ламотриджин не вызывал нарушений липидограммы [9].

Эпидемиологические исследования показали, что уровень смертности вследствие кардиоваскулярных заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом сосудов, выше у взрослых пациентов с эпилепсией по сравнению с лицами, не страдающими эпилепсией. Влияние АЭП на развитие атеросклероза является предметом дискуссии. Одни исследователи выявили достоверную связь длительной терапии некоторыми АЭП с модификацией факторов риска атерогенеза, другие исследователи доказывают снижение смертности от ишемической болезни сердца пациентов с контролируемой эпилепсией по сравнению с общей популяцией. Последние данные подтвердили связь «старых» АЭП с развитием нежелательных метаболических эффектов, вовлеченных в механизмы эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Несколько исследований также выявили увеличение толщины комплекса интима-медиа у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми обследованными [4, 11, 16]. Более того, было установлено увеличение толщины комплекса интима-медиа у детей, принимавших вальпроаты, тогда как данное изменение не было выявлено у детей, принимавших окскарбазепин. Доказано влияние энзиминдуцирующих АЭП (карбамазепин, фенитоин) на развитие дислипидемии, а именно повышение общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов [12, 15].

Таким образом, хотя связь эпилепсии и приема ряда АЭП и развития кардиальных нарушений не вызывает сомнений, имеющиеся литературные данные достаточно противоречивы.

Целью настоящего исследования было изучение влияния течения эпилепсии и терапии АЭП на ряд функциональных и биохимических показателей для выявления и оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных эпилепсией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов, страдающих эпилепсией и кардиальной патологией, и группа сравнения — 30 пациентов, страдающих эпилепсией без таких нарушений. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Из них женщин было 27 (46 %), мужчин — 33 (54 %) пациента. Длительность заболевания составляла в среднем ($M \pm Std$) $8,50 \pm 0,57$ года. Длительность приема АЭП составляла в среднем $7,00 \pm 0,86$ года.

Всем обследованным проводились клинико-неврологическое, стандартное ЭКГ-, ЭЭГ-исследования, исследование variability сердечного ритма (ВСР), оценка показателей липидного спектра крови, индекса массы тела, выявление абдоминального ожирения (отношение окружности талии к окружности бедер), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных сосудов шеи, по показаниям МРТ головного мозга. Обследуемые не принимали препаратов, влияющих на показатели липидограммы.

Симптоматическая эпилепсия (СЭ) отмечена у 24 (80 %) пациентов, криптогенная — у 6 (20 %) больных. Причиной развития СЭ являлись: последствия нейроинфекций — у 5 (20,8 %) пациентов, последствия ЧМТ — у 8 (33,4 %), последствия острых нарушений мозгового кровообращения — у 3 (12,5 %), хроническое нарушение мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия II ст.) — у 2 (8,3 %), гиппокампаальный склероз — у 6 (23 %).

Комплексные парциальные припадки (КПП) отмечены у 30 % обследованных с кардиальными нарушениями (КН) и у 43 % пациентов без них, генерализованные тонико-клонические — у 60 % обследованных с КН и у 49 % пациентов без них, сочетание вторично-генерализованных тонико-клонических припадков с парциальными (простыми и комплексными) наблюдалось у 37,5 % пациентов с КН и у 33,7 % — без них.

Среднее количество припадков в месяц составило ($M \pm Std$) у пациентов с кардиальной патологией $14,0 \pm 1,7$, у пациентов без кардиальной патологии — $5,80 \pm 1,02$ припадка.

Все пациенты принимали монотерапию АЭП в стабильной среднетерапевтической дозировке: вальпроаты от 10 до 20 мг/кг, карбамазепин от 10 до 20 мг/кг, ламотриджин от 1,25 до 2,5 мг/кг, леветирацетам (левецитам) от 12 до 20 мг/кг.



Рисунок 1. Синдром ранней реполяризации желудочков у пациента, принимающего карбамазепин в течение 10 лет

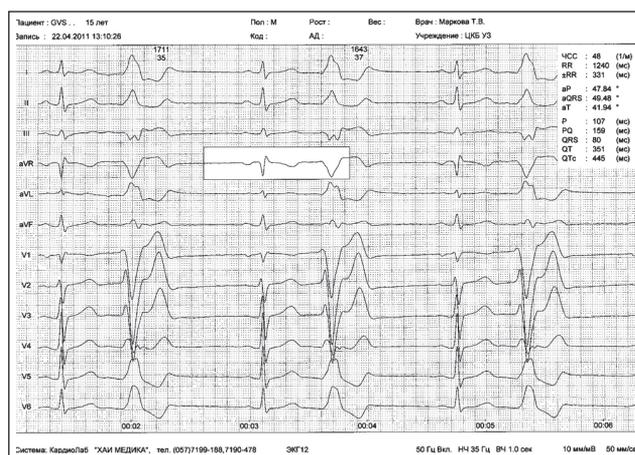


Рисунок 2. Желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии, брадикардия у пациента, принимающего карбамазепин в течение 2 лет

При анализе ЭКГ-изменений у пациентов с нарушениями ритма и проводимости были выявлены: синусовая брадикардия — у 33 % пациентов с симптоматической и криптогенной эпилепсией с ПГП, ВГП и комплексными парциальными припадками, принимавших карбамазепин; синусовая тахикардия — у 7 % обследованных с СЭ с ВГП на фоне приема вальпроатов и у 4 % пациентов, принимающих ламотриджин; суправентрикулярная экстрасистолия — у 10 % пациентов с симптоматической и криптогенной эпилепсией с ВГП, ПГП и КПП на фоне приема карбамазепина и у 5 % обследованных, принимающих ламотриджин; желудочковая экстрасистолия (в том числе частая) — у 11 % обследованных с СЭ с ВГП на фоне приема карбамазепина; блокада (полная или неполная) правой ножки пучка Гиса — у 21 % больных с СЭ с ВГП, парциальными (простыми, комплексными) припадками на фоне приема карбамазепина и у 6 % обследованных, принимающих вальпроаты; синдром ранней реполяризации желудочков — у 1 пациента с СЭ с КПП на фоне приема карбамазепина в дозе 1000 мг/сутки в течение 10 лет (рис. 1). У 1 пациента с криптогенной эпилепсией развилась желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии на фоне брадикардии после приема карбамазепина в дозе 1200 мг/сутки в течение 2 лет (рис. 2). У 6 % пациентов, принимавших карбамазепин, развился синдром слабости синусового узла. 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 кардиальной патологии ($p < 0,01$).

При изучении ВСР у пациентов с брадикардией и блокадой ножек пучка Гиса было отмечено преобладание мощности спектра ВСР в диапазоне HF и некоторое снижение мощности в диапазоне LF ($HF > LF > VLF$) у 10 % обследованных, что говорит о доминировании парасимпатической регуляции сердечной деятельности; преобладание мощности спектра ВСР в диапазоне VLF и HF ($VLF > HF > LF$) выявлено у 15 % больных с брадикардией, желудочковыми экстрасистолами, что свидетельствует о доминировании парасимпатической регуляции с вовлечением центральных эрготропных механизмов в регуляцию сердечной деятельности.

У больных с синусовой тахикардией и экстрасистолией отмечалось преобладание мощности спектра ВСР в диапазоне LF и снижение мощности спектра в диапазоне HF ($LF > HF > VLF$ — в 5 % случаев; $LF > VLF > HF$ — в 12 % случаев), что говорит о доминировании симпатической регуляции сердечной деятельности; преобладание мощности спектра ВСР в диапазоне VLF и LF ($VLF > LF > HF$) выявлено у 35 % больных с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости, что свидетельствует о доминировании симпатических влияний с вовлечением центральных эрготропных механизмов в регуляцию сердечной деятельности.

Снижение общей мощности спектра ВСР было отмечено у 89 % обследованных с КН и у 43 % — без них.

При анализе ЭЭГ отмечено снижение частоты альфа-ритма на 1 Гц и более на стороне поражения у пациентов с СЭ в 55 % случаев. Эпилептиформные феномены обнаружены у 47 % пациентов в виде спайков, острых волн, комплексов спайк-волна, полиспайк-волна, острая волна — медленная волна. У 87 % пациентов с СЭ очаг выявленной эпилептиформной активности соответствовал морфологическим изменениям по данным МРТ головного мозга. При сравнении ЭЭГ пациентов с нарушениями сердечного ритма, проводимости и без таковых было отмечено: снижение медианной частоты спектра ЭЭГ — у 54 %, диффузное преобладание медленноволновой активности, преимущественно в тета-диапазоне, — у 70 % обследованных с кардиальными нарушениями, что может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс медиобазальных структур мозга у пациентов с эпилепсией и нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Показатели липидного спектра

При проведении сравнительного анализа было установлено, что пациенты, 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 ТГ у пациентов, полу-

Таблиця 1. Изменение показателей липидного спектра в зависимости от принимаемого АЭП ($M \pm Std$)

АЭП	ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПОНП (ммоль/л)	КА
Карбамазепин	5,40 ± 0,68	2,60 ± 1,03	0,75 ± 0,98	3,55 ± 0,81	0,85 ± 0,31	3,83 ± 0,54
Вальпроат	5,90 ± 0,93	2,30 ± 0,97	0,83 ± 0,84	3,95 ± 0,72	0,78 ± 0,42	3,96 ± 0,43
Ламотриджин	4,60 ± 0,85	1,90 ± 0,65	1,02 ± 0,62	3,45 ± 0,79	0,74 ± 0,37	3,15 ± 0,38
Леветирацетам (ле- вещитам)	4,20 ± 0,48	1,30 ± 0,79	1,20 ± 0,32	3,10 ± 0,73	0,68 ± 0,42	2,80 ± 0,22

Примечания: ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности.

чавших карбамазепин ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 1.

Пациенты, принимавшие вальпроаты, имели достоверно более высокие уровни ЛПОНП и коэффициента атерогенности по сравнению с пациентами, принимавшими ламотриджин и леветирацетам ($p < 0,01$). Пациенты, принимавшие леветирацетам (левещитам), имели достоверно более низкие уровни ЛПОНП, ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности (КА), более высокий уровень ЛПВП по сравнению с пациентами, получавшими карбамазепин и вальпроаты ($p < 0,001$), более высокий уровень ЛПВП и более низкий уровень КА по сравнению с пациентами, получавшими ламотриджин ($p < 0,01$).

По данным УЗДГ 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 ($p < 0,05$).

У пациентов, принимающих вальпроаты, ИМТ в среднем составил $27,30 \pm 0,71$ кг/м² и был достоверно выше по сравнению с пациентами, принимающими ламотриджин, леветирацетам ($p < 0,01$) и карбамазепин ($p < 0,05$).

Отношение окружности талии к окружности бедер у пациентов, принимавших вальпроаты, в среднем составило $0,97 \pm 0,12$ и было достоверно выше по сравнению с показателями, полученными у пациентов, принимающих карбамазепин, ламотриджин и леветирацетам ($p < 0,01$). Полученные данные говорят о преимущественно абдоминальном типе ожирения у пациентов, принимающих вальпроаты, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, эпилепсия сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Прием ряда АЭП, в свою очередь, может провоцировать развитие нарушений сердечного ритма, проводимости, а также способствовать развитию состояний, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, увеличение толщины комплекса интима-медиа). Так, было выявлено, что у пациентов, принимавших карбамазепин, достоверно чаще наблюдались синусовая брадикардия,

атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса, желудочковая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла. У пациентов, принимающих вальпроаты, достоверно чаще встречались синусовая тахикардия, суправентрикулярная экстрасистолия. Препаратом выбора для пациентов с риском развития сердечно-сосудистой патологии и/или наличием кардиальных нарушений является леветирацетам. Леветирацетам не оказывает аритмогенного действия, не влияет на активность печеночных ферментов, не провоцирует развитие ожирения и гиперлипидемии. Основным механизмом действия препарата — связывание с протеином SV2A синаптических везикул (этот белок необходим для нормальной нейротрансмиссии) — отличен от механизмов действия традиционных АЭП. Этим объясняется отсутствие межлекарственных взаимодействий, характерных для ряда АЭП, что позволяет применять левещитам параллельно с рядом других препаратов, необходимых для лечения кардиальной патологии.

Выводы

1. Пациенты с эпилепсией, имеющие кардиальную патологию, требуют адекватного ведения и диагностики.
2. Факторами повышенного риска развития КН у пациентов с эпилепсией являются частые и генерализованные тонико-клонические ЭП, снижение общей мощности ВСР, преобладание мощности LF в спектре ВСР в сочетании с высокими показателями VLF.
3. Нарушения сердечного ритма и проводимости, в особенности брадикардия и атриовентрикулярная блокада, являются противопоказанием для назначения карбамазепина; вальпроаты и карбамазепин не должны применяться при дислипидемии, увеличении ТКИМ более 1,17 мм по данным УЗДГ.
4. Леветирацетам является препаратом выбора для лечения пациентов с эпилепсией и кардиальными нарушениями, так как не оказывает влияния на деятельность сердечно-сосудистой системы, не взаимодействует с другими препаратами, не влияет на ферментативную систему печени, не требует титрования дозы и, следовательно, дает возможность быстрее сократить частоту эпилептических приступов, а значит, и риск фатальных аритмий.

Список літератури

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. — М.: ОАО «Изд. «Медицина», 2010. — 720 с.
2. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Клиническая практика. — 2012. — 4. — 6-75.
3. Altenmuller D.M., Zehender M., Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe // *Epilepsia*. — 2004. — 45. — 1640-1644.
4. Belcastro V., D'Egidio C. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment // *Epilepsy Research*. — 2013. — P. 8.
5. Biton V., Levisohn P., Hoyle S. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial // *J. Child Neurol*. — 2003. — 18. — 133-139.
6. Britton J.W., Ghearing G.R., Benarroch E.E., Cascino G.D. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization // *Epilepsia*. — 2006. — 47. — 737-744.
7. Chu J., Majumdar S. Cardiac asystole associated with seizures of right hemispheric onset // *Epilepsy Beh. Volume*. — 2014. — 2. — P. 127-129.
8. Eggleston K.S. Ictal tachycardia: The head-heart connection // *Seizure — European Journal of Epilepsy*. — Aug. 2014. — Vol. 23. — Is. 7. — P. 496-505.
9. El-Khatiba F., Markus R. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. — doi:10.1016/j.seizure.2006.12.009.
10. Elliott J.O., Jacobson M.P., Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy // *Epilepsy Res*. — 2007. — 76(2-3). — P. 113-23.
11. El-Farahaty R.M., El-Mitwalli A. Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study // *J. Child Neurol*. — October 23, 2014. — 0883073814551388.
12. Erdemir A., Cullu N., Yis U. et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid // *Brain. Dev*. — 2008. — doi:10.1016/j.braindev.2008.11.001.
13. Hitiris N., Suratman S., Kelly K., Stephen L.J. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors // *Epilepsy Behav*. — 2007. — 10. — 138-41.
14. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy // *Seizure: J. Brit. Epilepsy Assoc*. — 2010 — 19. — 455-460.
15. Lo Pinto-Khoury C., Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk // *Current Treatment Options in Neurology*. — 07/2010. — 12(4). — 300-8.
16. Mehrpour M., Shojaie M., Zamani B., Gharibzadeh S., Abbasi M. Atherogenic consequence of antiepileptic drugs: a study of intima-mediathickness // *Neurol. Sci*. — Feb. 2014. — 35(2). — 253-7.
17. Nei M., Ho R.T., Sperling M.R. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy // *Epilepsia*. — 2000. — 41. — 542-548.
18. Panayiotopoulos C.P. Antiepileptic Drugs, Pharmacopoeia // Paperback 2010-09-25, English Springer. — 108 p.
19. Patel Ch., Antzelevich Ch. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes // *Pharmacology and Therapeutics*. — 2008. — 118. — 138-151.
20. Petty S.J., Kantor S. Weight and fat distribution in patients taking valproate: A valproate-discordant gender-matched twin and sibling pair study // *Epilepsia*. — Oct. 2014. — 55(10). — 1551-7.
21. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H., Chadwick D.W., Neto W., Wang S. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy // *Acta Neurol. Scand*. — 2003. — 107. — 165-175.
22. Rugg-Gunn F.J., Simister R.J. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study // *Lancet*. — 2004. — 364. — P. 2212-2219.
23. Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S. 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*. — Nov. 2011. — V. 10. — Is. 11. — P. 961-968.
24. Sauer A., Moss A., McNitt S., Peterson D., Zareba W., Robinson J. et al. Long QT syndrome in adults // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2007. — 49. — 329-337.
25. So E.L. What is known about the mechanisms underlying SUDEP? // *Epilepsia*. — Dec. 2008. — 49, Suppl. 9. — 93-8.
26. Tigaran S., Vesterby A., Baandrup U. et al. SUDEP: postmortem evidence for malignant arrhythmias // *Neurology*. — 2002. — 58. — 335.
27. Verrotti A., Rossella M. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid // *Epilepsia*. — Feb. 2010. — Vol. 51. — Is. 2. — P. 268-273.

Получено 22.12.14 ■

Літовченко Т.А., Гримайло В.Н.

Харківська медична академія післядипломної освіти,
кафедра неврології

КАРДІАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ. ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ В ТЕРАПІЇ ЕПІЛЕПСІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Резюме. У статті наведено дані світової літератури та особисті спостереження, що стосуються порушень серцевого ритму та провідності, а також наявності факторів кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з епілепсією. Розглянуто кореляцію нейрофізіологічних, ультразвукових і біохімічних показників із розвитком кардіальних порушень у пацієнтів даної категорії. Представлені особливості антиепілептичної терапії в пацієнтів з епілепсією та кардіальними порушеннями.

Ключові слова: епілепсія, кардіальні порушення, антиепілептична терапія, леветирacetам.

Litovchenko T.A., Grimallo V.N.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv,
Ukraine

CARDIAC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH EPILEPSY. USE OF LEVETIRACETAM IN THE TREATMENT OF EPILEPSY IN PATIENTS WITH CARDIAC DISTURBANCES

Summary. The article presents the data of world literature and our own observations on cardiac rhythm and conduction disturbances, as well as the presence of cardiovascular risk factors in patients with epilepsy. Correlation of neurophysiological, ultrasound, biochemical indices with cardiac disturbances in these patients has been considered. The features of antiepileptic therapy in patients with epilepsy and cardiac disturbances are provided.

Key words: epilepsy, cardiac disturbances, antiepileptic treatment, levetiracetam.