

**СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЗА УМОВ ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ МОЗОЧКА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**Summary.** T. N. Muratova **THE STATE OF AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH EPILEPSY UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS), AND TREATMENT WITH LEVETIRACETAM AND NICOTINAMID.** - *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.*

The state of autonomous nervous system regulation, which was determined in accordance to heart rate variability (HRV) data in patients suffered from epilepsy was characterized by the net increase of asympathic responses which exceed that one registered in control group by 3,22 times ( $P<0,05$ ). The cool-test performing revealed the uncrease of responses of pathological type (up to 29,7%,  $P<0,01$ ), as well as reduction of the normal responses (up to 38,5%,  $P<0,001$ ). The reduction of normal reactions along with the increase of powerful parasympathetic responses after induction of Daniniy – Ashner reflex was also observed in epileptic patients. The usage of cerebellar TMS in combination with levetiracetam and nicotinamid most effectively abolished mentioned deteriorations of the autonomous nervous system state.

**Key words:** autonomous nervous system, epilepsy, transcranial magnetic stimulation, levetiracetam, nicotinamid.

**Реферат.** Т. Н. Муратова **СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (ТМС) МОЗЖЕЧКА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА.** – *Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина.*

Вегетативная реактивность, которая определялась по показателям кардиоинтервалографии у больных эпилепсией характеризовалась увеличением асимпатических ответов, число которых в 3,22 раза превышало подобный показатель в контроле ( $P<0,05$ ). При холодной пробе у пациентов возрастало число ответов патологического характера (до 29,7%,  $P<0,01$ ), а также отмечалось уменьшение числа нормореактивных показателей (до 38,5%,  $P<0,001$ ). Уменьшение нормореактивных реакций на фоне повышения сильных по своей выраженности парасимпатических ответов отмечалось при воспроизведении рефлекса Даньини-Ашнера. Применение ТМС зоны мозжечка совместно с леветирацетамом и никотиномидом устраняло указанные нарушения реактивности вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, эпилепсия, транскраниальная магнитная стимуляция, леветирацетам, никотиномид.

**Реферат.** Т. М. Муратова **СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЗА УМОВ ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (ТМС) МОЗОЧКА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ.** – *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна.*

Вегетативна реактивність, яка визначалась за показником кардіоінтервалографії у хворих на епілепсію характеризувалися збільшенням асимпатичних відповідей в 3,22 разу у порівнянні до контролю ( $P<0,05$ ). При холодній пробі у хворих зростало число відповідей

патологічного характеру (до 29,7%,  $P < 0,01$ ), а також відбувалось зменшення числа нормореактивних показників (до 38,5%,  $P < 0,001$ ). Зменшення нормореактивних реакцій на тлі підвищення сильних за своєю виразністю парасимпатичних реакцій спостерігалось при відтворенні рефлекса Даньїні-Ашнера. Застосування ТМС зони мозочка у поєднанні з леветирацетамом та нікотинамідом усувало зазначені порушення реактивності вегетативної нервової системи.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, епілепсія, транскраніальна магнітна стимуляція, леветирацетам, нікотинамід.

Особливості функціонування вегетативної нервової системи (ВНС) у вигляді вегетативної дистонії, спостерігається практично у всіх хворих на епілепсію [2, 3, 5]. Особливе значення має виникнення раптової смерті пацієнта, яке спричинюється пароксизмальним підйомом тонузу блукаючого нерва, що часто відбувається при скроневій (лімбічній) епілепсії, та виникненням асистолії [4, 6, 9]. Через це пошук методів контролю стану ВНС у хворих на епілепсію є актуальною проблемою [1].

Однією із структур мозку, активація якої супроводжується виразними регуляторними впливами на стан відділів ВНС є мозочок [7]. Не дивлячись на те, що подразнення окремих відділів мозочка використовується з метою припинення судомної активності у хворих на епілепсію, до останнього часу не проводилось дослідження особливостей стану ВНС при застосуванні транскраніальних магнітних стимуляцій (ТМС) у хворих на епілепсію.

Тому метою роботи було вивчення показників кардіоінтервалографії, а також холодової проби, рефлексу Даньїні – Ашнера у хворих на епілепсію за умов їх лікування із застосуванням ТМС зони мозочка. Окремим завданням було вивчення особливостей реактивності ВНС за умов застосування ТМС в комплексі з леветирацетамом (ЛВР) та нікотинамідом, так як при застосуванні антиепілептичних препаратів спостерігаються зміни з боку регуляції вегетативних функцій [6].

**Матеріали та методи дослідження.** В дослідженні спостерігали 21 пацієнта віком від 7 до 24 років у яких було діагностовано комплексне парціальні судоми з вторинними генералізованими судомами (G 40.2). У всіх пацієнтів судоми носили характер резистентності – було зареєстровано в анамнезі щонайменше дві спроби застосування з лікувальною метою сучасних протиепілептичних препаратів, які не дали задовільного результату. Всі дослідження проведені у відповідності до вимог наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. і схвалені комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

ТМС проводили за допомогою приладу «Нейро МС/Д» («Нейрософт», зареєстрований в Україні). Самостійні впливи ТМС здійснювали в термін з моменту відміни попереднього фармакологічного лікування і до призначення ЛВР (до 8 діб), щодобово однократно при частоті імпульсів 5 Гц, індукції до 2 тесел та тривалості впливу 10 с.

Методика прийому ЛВР («ЮСБ Фарма», Німеччина) складалася з двохкратного щодобового прийому препарату, починаючи з дози 250 (до 12 років) і 500 (віком від 12 років) мг на один прийом і поступового збільшення дози препарату до 1500 - 2000 мг двічі на добу [6]. При визначенні індивідуальної дози препарату виходили із рекомендацій застосування у дітей більш високих доз - до 60 мг/кг/добу і вище, так як для дитячого віку є характерним більш інтенсивний метаболізм [6]. У всіх випадках у пацієнтів спостерігалась хороша переносимість препарату, хоча у двох дітей реєструвалась підвищена стомлюваність, сонливість і ще у двох – зниження апетиту та блювота. Нікотинамід (5,0% розчин) застосовували в дозі 10,0 мг двічі на добу в/м.

З метою оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) проводили кардіоінтервалографію (КІГ). Для аналізу КІГ ми використовували не менше ніж 100 послідовних кардіоциклів (інтервалів R - R) у другому відведенні за Ейндховеном. Дослідження проводили за умов спокою дитини, після трьох- п'ятихвилинного відпочинку дитини у положенні лежачи на спині. Запис КІГ проводили на комп'ютерному кардіографі (КАД-03). Для оцінки стану вегетативної нервової системи дитини застосовували динамічний запис кардіоінтервалограм при виконанні клінортостатичної проби [2]. В якості нормативних показників КІГ використовували загальноновизнані параметри [2, 3]. Також для

визначення вегетативної реактивності проводили холодову пробу та рефлекс Даньїні – Ашнера [2].

Результати обробляли із застосуванням загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За показниками КІГ вплив одним ТМС супроводжувався тенденцією до збільшення реактивності ВНС, яка була в межах норми – з 54,0 % до початку лікування до 59,4 %, тобто з 20 пацієнтів до 22 із 37 ( $P>0,05$ ) (Рис. 1, III). При цьому число пацієнтів із асимпатичною реактивністю зменшувалось з 11 до 7 (з 29,7% до 18,9%) ( $P>0,05$ ), в той час як число пацієнтів із гіперсимпатичною реактивністю зростало з 6 до 8 (з 16,2% до 21,7%) ( $P>0,05$ ). На тлі застосування ЛВР з нікотинамідом не спостерігалось відмінностей досліджуваних показників порівняно до таких, які реєструвались у пацієнтів до початку лікування ( $P>0,05$ ) (Рис. 1, IV). Причому, число пацієнтів с асимпатичною реактивністю було достовірно вищим порівняно до такого в групі контролю (практично здорові) 9 із 37 (24,3 %) ( $P<0,05$ ). На тлі сумісного застосування ЛВР, нікотинамїду та ТМС мозочка число пацієнтів з нормореактивністю (21 пацієнт) (56,7%) не відрізнялось від аналогічного показника в групі контролю ( $P>0,05$ ) (Рис. 1, V). Число пацієнтів з асимпатичною реактивністю складо 5 пацієнтів (13,5%) і також не відрізнялось від групи контролю ( $P>0,05$ ). Число пацієнтів з гіперсимпатичною реактивністю дещо зростало – до 11 хворих (29,7%), але також не відрізнялося від показника в групі контролю ( $P>0,05$ ) (Рис. 1, V).

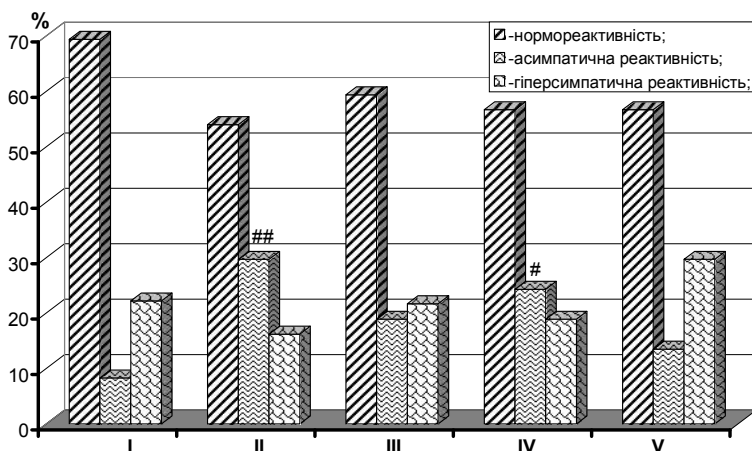


Рис. 1. Вегетативна реактивність пацієнтів, хворих на епілепсію за показниками КІГ (співвідношення індексів напруження ІН2/ІН1) за різних умов лікування.

Примітка: по вісі абсцис: I- контроль (практично здорові); II- хворі до початку лікування; III- вплив ТМС; IV- застосування ЛВР; V- ТМС+ЛВР. По вісі ординат – число пацієнтів в % по відношенню до загального числа пацієнтів в групі, прийнятого за 100%.

#- $P<0,05$ ; ##- $P<0,01$  у порівнянні до групи контролю (критерій «z» порівнянні двох пропорцій).

Дослідження показників вегетативної реактивності при застосуванні холодової проби засвідчило, що під впливом одного ТМС число пацієнтів з реактивністю в межах норми (19 пацієнтів, 51,3%) залишалось достовірно меншим порівняно до аналогічного показника в групі практично здорових (57 спостережень, 79,2%) ( $P<0,01$ ) і не відрізнялось від показника до початку лікування ( $P>0,05$ ) (Рис. 2, III). Число пацієнтів з граничними змінами артеріального тиску складо 16,2% (6 пацієнтів) що було недостовірно менше порівняно до вихідного рівня (9 пацієнтів, 24,3%) ( $P>0,05$ ). Патологічний характер відповіді було зареєстровано у 12 хворих (32,4%), що залишалося достовірно вищим від показника в контролі ( $P<0,01$ ) і не відрізнялось від показника до початку лікування ( $P>0,05$ ). При лікуванні із використанням ЛВР та нікотинамїду у 45,9% пацієнтів (17 хворих) відповідь на холодову пробу була в межах норми і цей показник залишався достовірно меншим

порівняно до групи контролю ( $P < 0,001$ ) (Рис. 2, IV). Граничні зміни артеріального тиску спостерігались у 27,0% пацієнтів (10 хворих), що недостовірно перевищувало показник контролю (11,1%) ( $P > 0,05$ ), в той час як патологічні відповіді, які також реєструвались у 27,0% пацієнтів достовірно перевищували відповідний показник групи контролю (9,7%) ( $P < 0,05$ ). Всі досліджувані показники не відрізнялись від таких в групі пацієнтів до початку лікування ( $P > 0,05$ ). Сумісне застосування ЛВР, нікотинаміду та ТМС зони мозочка викликало зростання числа нормореактивних відповідей на холододу пробу, яка реєструвалась у 23 пацієнтів (62,2%), в той час як граничний характер відповідей мав місце у 21,6% пацієнтів (8 хворих), а патологічні відповіді реєструвались у 16,2% пацієнтів (6 хворих) (Рис. 2, V). Всі зазначені показники не мали достовірних відмінностей порівняно до аналогічних показників в групі контролю та порівняно до вихідного їх рівня, зареєстрованого до початку лікування.

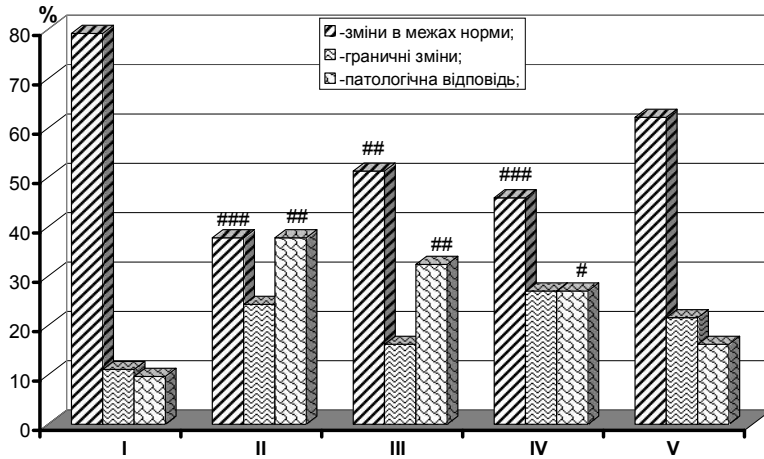


Рис. 2. Особливості вегетативної реактивності пацієнтів за результатами застосування холододової проби за різних умов лікування

Примітка: ті ж самі, що на Рис. 1.

#- $P < 0,05$ ; ##- $P < 0,01$ ; ###- $P < 0,001$  у порівнянні до групи контролю (критерій «z» порівняння двох пропорцій).

Дослідження вегетативної реактивності за показниками рефлексу Даньїні-Ашнера засвідчило, що під впливом ТМС у пацієнтів спостерігалось збільшення числа пацієнтів з нормативними показниками тесту порівняно до такого у вихідному фоні – з 7 до 12 хворих із 37 (з 18,9% до 32,4%) ( $P > 0,05$ ) (Рис. 3, III). Число пацієнтів із сильною за виразністю парасимпатичною реактивністю зменшувалось з 21 до 11 хворих (з 56,8 % до 29,7 %,  $P < 0,05$ ). При цьому число пацієнтів із слабкою за виразністю парасимпатичною реактивністю збільшувалось з 4 до 10 пацієнтів (з 10,8% до 27,0%,  $P > 0,05$ ). У 4 пацієнтів (10,8%) спостерігалась спотворена (симпатична) рефлекторна реакція, в той час як до початку лікування подібні зміни мали місце у п'яти хворих (13,5%), ( $P > 0,05$ ). Всі досліджувані показники у групі пацієнтів з ТМС мозочка не відрізнялись від таких, які реєструвались в групі контролю ( $P > 0,05$ ). На тлі застосування одного ЛВР та нікотинаміду число пацієнтів з реактивністю в межах норми складало 27,0% (10 пацієнтів), сильна парасимпатична реактивність спостерігалась у 35,1% (13 пацієнтів), слабка – у 24,3% (9 хворих) (Рис. 3, IV). Решта пацієнтів – 13,5% (5 хворих) демонстрували патологічні реакції у відповідь на холододовий подразник. При цьому всі зазначені показники не мали достовірних відмінностей порівняно до групи контролю ( $P > 0,05$ ). На тлі сумісного застосування ТМС зони мозочка, ЛВР та нікотинаміду число пацієнтів з реактивністю, яка була в межах норми складало 40,5% (15 пацієнтів) (Рис. 3, V). Таке ж число пацієнтів (40,5%) демонстрували наявність сильної за виразністю парасимпатичної реакції. Слабкі парасимпатичні реакції спостерігались в 13,5% випадків (5 хворих) і лише у 2 пацієнтів реєструвались патологічні за своїм характером реакції (Рис. 3, V). Всі зазначені показники

не мали достовірних відмінностей порівняно до таких в групі контролю ( $P>0,05$ ).

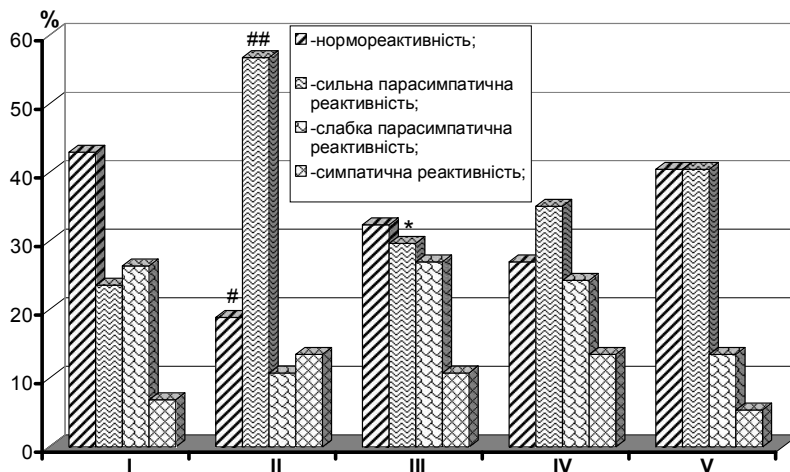


Рис. 3. Особливості вегетативної реактивності за результатами тесту Даньїні-Ашнера в різних умовах лікування.

П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 1.

#- $P<0,05$ ; ##- $P<0,01$  порівняно до групи контролю; \*- $P<0,05$  порівняно до пацієнтів хворих на епілепсію до початку лікування (критерій «z» порівняння двох пропорцій).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вегетативна реактивність, яка визначалась за показником КІГ у хворих на епілепсію характеризувалися збільшенням числа пацієнтів з асимпатичною реактивністю в 3,22 разу у порівнянні до контролю ( $P<0,05$ ) за тенденції до зменшення нормореактивності та збільшення числа пацієнтів з гіперсимпатичною реактивністю. Крім того, визначались значні відхилення в змінах артеріального тиску у відповідь на холодний подразник, яке виявлялось у зростанні числа відповідей патологічного характеру (до 29,7%,  $P<0,01$ ), зменшенні числа нормореактивних показників (до 38,5%,  $P<0,001$ ). При відтворенні рефлексу Даньїні-Ашнера, а саме спостерігалось зменшення нормореактивних реакцій на тлі підвищення сильних за своєю виразністю парасимпатичних реакцій. Загалом вказані зміни свідчать на користь зростання збудливості парасимпатичного відділу ВНС, що відповідає результатам досліджень інших авторів [6, 8].

За умов окремого застосування однієї ТМС, а також ЛВР та нікотинамідом спостерігались виразні тенденції до нормалізації порушених показників вегетативної реактивності. В той же час при поєднаному застосуванні ТМС з ЛВР та нікотинамідом вказані порушення були компенсовані найбільшою мірою, що вказує на посилення їх коригуючого впливу при сумісному застосуванні. Так, за подібних умов були відсутні відмінності показників КІГ порівняно до контролю, в холодній пробі число нормореактивних реакцій зростало до 62,2%, а число відповідей патологічного характеру скорочувалось до 16,2%, що також не відрізнялось від показників в групі контролю ( $P>0,05$ ). При відтворенні рефлексу Даньїні-Ашнера число реакцій патологічного характеру також зводилось до найнижчого рівня (5,3%).

Можливими механізмами реалізації лікувальних впливів у відношенні до проявів порушень з боку ВНС може бути як відома роль структур мозочка, а саме – каудальних відділів палеоцеребелярної кори у контролі артеріального тиску, здійснення хронотропних впливів на серце [7], так і можливість корекції відповідних впливів на тлі застосування ЛВР та нікотинаміду, які впливають на стан нейромедіаторного контролю діяльності нейронів як структур мозочка та його еферентних полісинаптичних шляхів, так і на стан епілептизованих структур мозку.

### **Висновки:**

1. У пацієнтів з діагностовано комплексною парціальною епілепсією резистентною до фармакотерапії визначаються вегетативні дисфункції, які полягають у підвищенні парасимпатичної реактивності.
2. Застосування ЛВР у комбінації з ТМС зони мозочка супроводжується нормалізацією стану ВНС у хворих на епілепсію.

### **Література**

1. Петухова И. С. Возникновение эпилептических приступов у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией под действием провоцирующих факторов и их прогнозирование / И.С.Петухова // 2014.- № 1 (62).- С. 136-138.
2. Ткаченко Е. В. Оценка вегетативной нервной системы и нарушений сердечного ритма у детей с эпилепсией / Е.В.Ткаченко // Медицинский альманах.- 2010. - N 3.-С.164-168.
3. Череватенко Г. Ф. Медикаментозная коррекция вегетативных нарушений у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией/ Г.Ф. Череватенко, О.А. Васильева, И.С. Петухова// Экспериментальна і клінічна медицина. - 2012.- № 1 (54).- С. 146-148.
4. Шпрах В. В. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией/ В.В. Шпрах, А.В. Синьков, Г.М. Синькова // Журнал неврологии и психиатрии.- 2000.- N 9.- С.16-20.
5. Abnormal Vasomotor System Function in Idiopathic Generalized Epileptic Patients/ M. Maghbooli , M. K. Langroudi , A. Ghoreishi , Z. Shajari // TJN.- 2014.- Vol. 20, N 4.- P.126-131.
6. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs/ P.A.Lotufó, L.Valiengo, I.M.Bensenor, A.R.Brunoni// Epilepsia.- 2012.- Vol.53, N2.- P.272-282. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x.
7. Bradley D. J. The role of the posterior cerebellar vermis in cardiovascular control/ D.J.Bradley,B.Ghelarducci, K.M.Spyer// Neurosci.Res. – 1991.- Vol.12, N1.- P.45-56.
8. Cardiac autonomic balance in children with epilepsy: value of antiepileptic drugs/ O.F.El-Rashidy, R.H.Shatla, O.I.Youssef, E.Samir// Pediatr.Neurol.- 2015.- Vol.52, N4.- P. 419-423. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.018.
9. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy / H.L.El-Sayed, A.A.Kortby, H.Y.Tomoum et al.// Acta Neurol. Scand. – 2007.- Vol. 115, N6.-P.377-384.

### **References:**

1. Petukhova I. S. Emergence of epileptical attacks in patients with symptomatic locally associated epilepsy at the influence of provoking factors and their prediction //Neurology.- 2014.- № 1 (62).- С. 136-138.
2. Tkachenko Ye. V. Estimation of autonomous nervous system and disturbances of cardiac rate in children with epilepsy // Medical almanach. - 2010. - N 3.-P.164-168 (Rus.).
3. Cherevatenko G. F. Medicated correction of vegetative disturbances in patients with local stipulated epilepsy // Experimental and clinical medicine. - 2012.- № 1 (54).- P. 146-148 (Rus.).
4. Shprakh V. V., et al. Cerebrogenic disturbances of cardiac rate and conductivity in patients with epilepsy // J. neurology and psychiatrics.- 2000.- N 9.- P.16-20 (Rus.).
5. Abnormal Vasomotor System Function in Idiopathic Generalized Epileptic Patients/ M. Maghbooli , M. K. Langroudi , A. Ghoreishi , Z. Shajari // TJN.- 2014.- Vol. 20, N 4.- P.126-131.
6. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs/ P. A. Lotufó, L. Valiengo, I. M. Bensenor, A. R. Brunoni// Epilepsia.- 2012.- Vol.53, N2.- P.272-282. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x.
7. Bradley D. J. The role of the posterior cerebellar vermis in cardiovascular control/ D. J. Bradley, B. Ghelarducci, K. M. Spyer// Neurosci.Res. – 1991.- Vol.12, N1.- P.45-56.

8. Cardiac autonomic balance in children with epilepsy: value of antiepileptic drugs/ O. F. El-Rashidy, R. H. Shatla, O. I. Youssef, E. Samir// *Pediatr.Neurol.*- 2015.- Vol.52, N4.- P. 419-423. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.018.

9. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy / H. L. El-Sayed, A. A. Kortby, H. Y. Tomoum et al.// *Acta Neurol. Scand.* – 2007.- Vol. 115, N6.-P.377-384.

Работа поступила в редакцию 15.09.2015 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования