

Сердюк С. Е.<sup>1</sup>, Давтян К. В.<sup>1</sup>, Бурд С. Г.<sup>2</sup>, Мишина Е. С.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Гусев Е. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## «ИКТАЛЬНЫЕ» БРАДИАРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЭПИЛЕПСИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

<i>Цель</i>	Определение характера и частоты развития «иктальных» брадиаритмий у пациентов с фармако-резистентными формами эпилепсии при помощи продолжительного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).
<i>Материал и методы</i>	Подкожные регистраторы ЭКГ, запрограммированные для регистрации пауз >3 с, эпизодов брадикардии ≤45 уд/мин, были имплантированы 193 пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами без органической патологии миокарда. Запись также активировалась самим пациентом/родственником при развитии эпилептического приступа. Период наблюдения составил 36 мес с периодическими визитами в клинику 1 раз в 3 мес.
<i>Результаты</i>	За 36 мес мониторинга зафиксировано 6494 фрагмента ЭКГ. У 6,7% пациентов выявлены «иктальные» брадикардии, в том числе у 2,6% пациентов – с «иктальными» асистолиями. Эпизоды брадикардии и асистолии во время эпилептических приступов имели транзиторный характер и достоверно чаще развивались у мужчин, лиц с длительным анамнезом заболевания, при билатеральных тонико-клонических или фокальных приступах с нарушением сознания, во время сна, на фоне лечения несколькими противоэпилептическими препаратами, чаще из группы блокаторов натриевых каналов.
<i>Заключение</i>	Брадиаритмии, сопровождающие эпилептический приступ, носят транзиторный и воспроизводимый от приступа к приступу характер, являясь отражением функциональных изменений миокарда, и не определяют жизненный прогноз у пациентов с эпилепсией без органической патологии сердца.
<i>Ключевые слова</i>	Нарушения ритма и проводимости сердца; подкожный петлевой регистратор электрокардиограммы; брадикардия; асистолии; эпилептические приступы
<i>Для цитирования</i>	Serdyuk S.E., Davtyan K.V., Burd S.G., Mishina E.S., Drapkina O.M., Gusev E.I. “Ictal” Bradyarrhythmias in Patients With Drug-Resistant Epilepsy: Results of Long-Term Heart Rhythm Monitoring. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):90–96. [Russian: Сердюк С.Е., Давтян К.В., Бурд С.Г., Мишина Е.С., Драпкина О.М., Гусев Е.И. «Иктальные» брадиаритмии у пациентов с фармако-резистентным течением эпилепсии: результаты длительного мониторинга электрокардиограммы. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):90–96].
<i>Автор для переписки</i>	Сердюк Светлана Евгеньевна. E-mail: sserdiuk@mail.ru

Около 70 млн человек во всем мире страдают эпилепсией и, несмотря на лечение, почти у 1 млн пациентов сохраняются приступы, которые не только снижают повседневную активность и качество жизни, но и сопряжены с повышенным уровнем заболеваемости и смертности [1, 2]. Эпилепсия – это не просто неврологическое заболевание, характеризующееся склонностью к неспровоцированным приступам, а более сложная проблема, привлекающая все большее внимание клиницистов. Изменение электрофизиологии сердца является закономерным следствием длительного течения эпилепсии, кардинальные эффекты которой варьируют от отклонений вариабельности ритма до брадиаритмии, асистолии и других нарушений ритма сердца, и свидетельствуют о неразрыв-

ной связи и взаимодействии функций мозга и сердца. Известно, что более чем в 50% случаев зарегистрированных эпилептических приступов выявляются различные типы аритмий сердца [3, 4]. Реакция на эпилептический приступ в виде брадиаритмий возникает редко [5–7]. Как правило, синдром иктальной брадиаритмии характерен для фокальных приступов с нарушением сознания, реже наблюдается в случаях вторичной генерализации и достоверно чаще возникает у пациентов с височной локализацией эпилепсии [8–10].

Наибольший интерес представляет роль иктальных брадиаритмий в патогенезе внезапной смерти (ВС) при эпилепсии, ведущим фактором в возникновении которой они предположительно служат. Существующие

суждения о ритме сердца в иктальном периоде представляют фрагментированную информацию, полученную преимущественно при видеомониторировании электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в том числе у пациентов, умерших внезапно [11].

### **Цель исследования**

Определение характера и частоты развития «иктальных» брадиаритмий у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии при помощи продолжительного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

### **Материал и методы**

В исследование были включены 193 пациента – 102 мужчины, 91 женщина, средний возраст 35,4 года (от 18 до 60 лет).

*Критериями включения* были: пациенты с установленным диагнозом фокальная эпилепсия и сохраняющимися приступами, возникающими не реже 2 раз в год на фоне проводимой противоэпилептической терапии; возраст от 18 до 60 лет.

*Критерии исключения:* ишемическая болезнь сердца; органическая патология миокарда (постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии, гипертрофия миокарда более 1,3 см, пороки сердца); прием препаратов, влияющих на сердечный ритм (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция недигидропиридинового ряда); отсутствие приступов эпилепсии на фоне приема противоэпилептических препаратов; заболевания печени, почек с нарушением их функции, эндокринные и психические заболевания.

Обследование проводили после получения письменного информированного согласия пациента. Протокол клинического исследования был одобрен комитетом по этике.

Каждому пациенту, включенному в исследование, выполняли видеомониторирование ЭЭГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (1,5 Тесла). На основании клинической характеристики приступов, данных видеомониторинга ЭЭГ и МРТ головного мозга был сделан вывод о локализации и латерализации эпилептогенного очага. При эхокардиографии исключали органическую патологию миокарда, по данным нагрузочного теста – скрытую ишемию миокарда. Органическая патология миокарда была исключена во всех случаях, равно как и скрытая коронарная недостаточность при проведении нагрузочных тестов. Для выявления нарушений ритма сердца и проводимости в интериктальном периоде регистрировали ЭКГ в покое в 12 отведениях и проводили суточное мониторирование ЭКГ. При проведении общего и биохимического анализов крови оценивали электролитные и метаболические показатели.

Для регистрации ЭКГ в иктальном периоде всем пациентам были имплантированы петлевые регистраторы, фиксирующие одноканальную ЭКГ, соответствующую отведению V<sub>2</sub>. Автоматическая активация записи ЭКГ для регистрации брадиаритмий осуществлялась по 2 программируемым триггерам: паузы в работе сердца (>3 с), брадикардия (<45 уд/мин). Кроме того, каждый пациент или его родственник/опекун мог активировать запись самостоятельно при помощи наружного устройства во время или сразу же после окончания эпилептического приступа. Использование наружного устройства предполагало активацию записи:

#### **1. Однократно:**

- а) при развитии фокальных приступов с сохраненным сознанием (сразу после приступа);
- б) при развитии фокальных приступов без нарушения сознания или билатеральных тонико-клонических приступов без ауры (сразу после приступа);

#### **2. Двукратно:**

- а) при развитии фокальных приступов с нарушением сознания или билатеральных тонико-клонических приступов с аурой (один раз во время ауры, второй – сразу после купирования приступа);
- б) при развитии эпилептического статуса/серии приступов (один раз – во время статуса/серии приступов, второй – в момент восстановления сознания, либо/или отсутствии признаков продолжающегося приступа).

Нами была разработана авторская методика, которая была запатентована (патент на изобретение №Ru2665019C1 «Способ выявления нарушений ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией при помощи имплантированного подкожного петлевого регистратора»).

Пациентов осматривали кардиолог и невролог до имплантации устройства и в дальнейшем с периодичностью 1 раз в 3 мес. Интерпретацию фрагментов ЭКГ, сохраненных в памяти подкожного регистратора, выполняли также с периодичностью 1 раз в 3 мес. Срок наблюдения составил 36 мес, по истечении которого устройства были эксплантированы.

Статистический анализ выполнялся при помощи программы SAS (Version 9.4 software; SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных нормально распределенных данных использовалось среднее значение и стандартное отклонение показателей.

### **Результаты**

Мониторирование, проводимое у 193 пациентов в течение 36 мес наблюдения (средняя длительность наблюдения 34,6±6,03 мес) посредством петлевого регистратора, позволило зафиксировать 6494 фрагмента ЭКГ. При их анализе оказалось, что у 13 (6,7%) из 193 пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с брадиаритмиями (n=13)

Пациент (пол, возраст)	Длительность эпилепсии, годы	Кол-во приступов в год	Кол-во БТКП в год	Тип приступов	Кол-во ПЭП	Блокаторы Na-каналов	Психотропные средства	Алкоголь	Сон	Структурный очаг	Локализация/Латерализация очага	Брадикардия, уд/мин	Асистолия, сек	ЭКС
1 (м, 46)	34	25	25	БТКП	3	Да	Нет	Да	Да	Нет	Лобная П+Л	38	14,5	Да
2 (м, 32)	13	4	4	БТКП	1	Да	Нет	Да	Нет	Да	Мультирегиональная	35	15	Да
3 (м, 49)	45	276	0	ФСНС	3	Да	Нет	Да	Да	Нет	Височная-Л	49	-	-
4 (ж, 50)	14	12	0	ФСНС	1	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Височная-П	43	-	-
5 (м, 27)	29	12	12	ФСНС	3	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Лобно-височная-П	30	3,6	-
6 (м, 39)	6	48	48	БТКП	1	Нет	Нет	Да	Да	Да	Лобная-П	44	-	-
7 (м, 38)	15	36	0	ФСНС	3	Да	Да	Нет	Да	Нет	Лобно-височная-Л	36	-	-
8 (м, 51)	11	10	10	БТКП	2	Да	Нет	Нет	Да	Да	Лобная-неизвестна	43	-	-
9 (ж, 27)	6	36	40	ФСНС	2	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Височная-П	41	-	-
10 (ж, 38)	29	25	0	ФСНС	2	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Височная-Л	45	-	-
11 (ж, 35)	33	96	25	БТКП	2	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Лобная П+Л	37	-	-
12 (ж, 57)	15	14	12	ФСНС	2	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Лобная-Л	38	3,6	-
13 (м, 55)	23	384	300	БТКП	3	Да	Нет	Нет	Да	Да	Мультирегиональная П+Л	31	7,6	Да

БТКП – билатеральные тонико-клонические приступы, ФСНС – фокальные приступы с нарушением сознания, П – справа, Л – слева; ПЭП – противоэпилептические препараты, ЭКС – электрокардиостимулятор, Мультирег – мультирегиональная.

в момент развития эпилептических приступов регистрировалась брадикардия, причем у 5 (2,6%) из 13 – в сочетании с асистолией.

Необходимо отметить, что реакция ритма сердца на эпилептические приступы во всех случаях была стереотипной, синусовой брадикардии предшествовала синусовая тахикардия, в том числе у 3 из 5 пациентов с асистолией. Кроме того, брадиаритмии носили воспроизводимый характер от приступа к приступу. Клиническая характеристика пациентов с «иктальными» брадиаритмиями представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов в этой группе составил 42 года (от 27 до 57 лет), из них 8 мужчин и 5 женщин.

Длительность заболевания эпилепсией составляла в среднем 15 лет (от 6 до 45 лет). У 9 из 13 пациентов эпилептические приступы возникали во время сна. При интерпретации 12-канальной ЭКГ в интериктальном периоде у пациентов с брадиаритмиями изменения были выявлены только у 2 из 13 пациентов в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (табл. 2).

Большая часть пациентов с «иктальной» брадикардией получала комбинированную противоэпилептическую терапию, из них 5 – двумя и еще 5 – тремя препаратами, лечение одним противосудорожным средством было назначено 3 из 13 пациентов. Подавляющее число больных, а именно 10 из 13, принимали препараты, относящиеся к группе блокаторов Na-каналов.

Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) во время «иктальной» брадикардии составила 38,9 уд/мин

Таблица 2. Основные показатели интериктальной ЭКГ у пациентов с брадиаритмиями (n=13)

Показатель	Значение
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,9±16,9
Продолжительность интервала RR, мс	764±179
Продолжительность интервала PQ, мс	156,2±19,4
Ширина комплекса QRS, мс	94,7±5,5
Продолжительность интервала QT, мс	360,2±44,4
Продолжительность интервала QTc, мс	371,2±51,3

(от 30 до 45 уд/мин). Средняя продолжительность эпизодов асистолии достигала 8,86 с (от 3,6 до 15 с) (рис. 1, 2). В 3 случаях паузы регистрировались сразу после артефактов, присущих тонико-клонической фазе судорог, с последующим самостоятельным восстановлением синусового ритма и возникали во время сна.

Еще у одной пациентки фокальные приступы с нарушением сознания возникали во время бодрствования и характеризовались внезапно возникающей атонией, при этом на ЭКГ регистрировалась асистолия продолжительностью 3,6 с, а затем синусовая брадикардия с ЧСС 38 уд/мин. У одного пациента эпизоды «иктальной» асистолии были зарегистрированы во время фокальных приступов с нарушением сознания, манифестировавших аурой.

Необходимо отметить, что у всех 5 пациентов с паузами в работе сердца в иктальном периоде, асистолии более 3 с также были зарегистрированы при суточном мониторинге ЭКГ в ночные часы и были не связаны с развитием эпилептических приступов.

# Джардинс®

## СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества<sup>1\*\*</sup>  
Доказанная кардио-  
и нефропротекция<sup>1\*</sup>

Показал:

**38%**

снижение ОР  
СС-смерти<sup>\*\*1</sup>

**35%**

снижение ОР  
госпитализаций  
по причине СН<sup>\*\*1</sup>

**39%**

снижение ОР  
возникновения  
или ухудшения  
нефропатий<sup>\*\*2</sup>

Включен более чем  
в 70 рекомендаций в мире  
благодаря доказанным  
СС-преимуществам<sup>3-5</sup>

Джардинс®  
(эмпаглифлозин)

\* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе<sup>1</sup>

<sup>†</sup> Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)<sup>1</sup>

<sup>‡</sup> Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)<sup>1</sup>

<sup>§</sup> Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатии: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70<sup>1</sup>. Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сывороточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®<sup>1</sup>

<sup>¶</sup> В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления.

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВК03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. \*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемической или геморрагической инсульта в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевинны или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевинны или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевинны/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток. Применение препарата в особых группах пациентов. Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано. Пациентам с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевинны или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, распределены по системно-органному классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень часто.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания – гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевинны или инсулином). **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочеиспускания и нарушения в месте введения – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – дисурия. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. **Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**Рисунок 1.** «Иctalная» асистолия (14,5 с) у пациента с генерализованными тонико-клоническими приступами, зарегистрированная при автоматической активации записи (скорость записи 25 мм/с)



У всех пациентов с паузами в работе сердца эпилептический очаг располагался экстратемпорально, а у 8 пациентов с брадикардией в 4 случаях очаг локализовался в височной доле, и еще в 4 – экстратемпорально.

У 5 из 8 пациентов с брадикардией диагностированы фокальные приступы с нарушением сознания. У одного из этих пациентов развитию приступов предшествовала аура, у 5 пациентов приступы протекали с характерной для них семиологией. У 3 из 8 пациентов с брадикардией билатеральные тонико-клонические приступы возникали ночью, во время сна.

Семейный анамнез по эпилепсии и ВС был отягощен у 6 больных, у одного пациента в виде наличия эпилепсии у родственников, у 3 пациентов – рецидивирующих эпизодов потери сознания, у 2 – утоплений и несчастных случаев в анамнезе и у 1 пациента – ВС в молодом возрасте в семейном анамнезе.

Из 13 пациентов 3, у которых продолжительность паузы в работе сердца превышала 6 с, были имплантированы электрокардиостимуляторы, и при дальнейшем наблюдении эти пациенты отметили уменьшение постприступной спутанности сознания.

**Рисунок 2.** Брадикардия (44 уд/мин) у пациента с фокальными эпилептическими приступами с нарушением сознания, зарегистрированная при самостоятельной активации записи пациентом (скорость записи 25 мм/с)



## Обсуждение

Согласно литературным источникам, иctalная брадикардия, выявленная при регистрации биоэлектрической активности головного мозга в отделениях видео-ЭЭГ мониторингования, встречается редко (<5%), а асистолия является еще более редким явлением (0,3–0,4%) [5, 12]. В нашем исследовании при длительной регистрации ЭКГ у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия брадикардия наблюдалась у 6,7%, асистолия – у 2,1%, что можно объяснить возникновением этих паттернов ЭКГ не при каждом эпилептическом приступе и более широкими возможностями длительной записи ритма сердца посредством подкожного петлевого регистратора.

Наибольший интерес брадиаритмии у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии пред-

ставляют в свете возможной взаимосвязи с внезапной неожиданной эпилептической смертью, и здесь предположительно постиктальные брадиаритмии сопряжены с более высоким риском ее развития, поскольку являются следствием тонического напряжения мускулатуры и остановки дыхания с гипоксией, либо центрального апноэ [13, 14]. Иктальная асистолия и брадикардия предположительно имеют более доброкачественный характер и могут возникать при повышении тонуса парасимпатической нервной системы или резком прекращении симпатической активности во время эпилептического приступа, либо спровоцированы чувством страха с высвобождением катехоламинов, вызывающая вазовагальную реакцию в виде кардиоингибирования и вазодилатации [15].

К сожалению, ограничением нашего исследования явилось отсутствие возможности одновременной записи ЭКГ и ЭЭГ во время эпилептических приступов, что не позволило сделать выводы о взаимоотношении брадикардии и асистолии с патологической электрической активностью головного мозга. Однако использование наружного устройства для самостоятельной активации записи ЭКГ пациентом или родственником/опекуном в зависимости от типа, семиологии эпилептического приступа и постприступной спутанности сознания, позволило оптимизировать регистрацию ЭКГ в иктальном периоде. Предположение иктального характера зарегистрированных брадиаритмий, даже основываясь на косвенных данных у обследуемой группы пациентов, явилось немаловажным, учитывая то, что частота ошибочного диагноза эпилепсии, по данным популяционных исследований, достигает 31,8%, что объясняется высокой частотой синкопальных состояний и неэпилептических атак психогенной природы [16].

В настоящей работе не выявлено различия в частоте возникновения брадикардии в зависимости от расположения эпилептогенного фокуса, а также типа эпилептических приступов. Асистолия регистрировалась у 3 пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами и у 2 пациентов с фокальными приступами с нарушением сознания и экстратемпоральной локализацией патологического очага.

Единственный случай атонии у пациентки с фокальными приступами с нарушением сознания, брадикардией и асистолией, возможно, является результатом церебральной гипоперфузии во время внезапного снижения ЧСС либо быстрого распространения иктальной активности с вовлечением моста ретикулярной формации, что сопровождается характерной клинической картиной в виде утраты постурального тонуса [17].

Согласно исследованию Т. Lempert и соавт., асистолиям в работе сердца продолжительностью более

14 с сопутствовало уплощение элементов ЭЭГ, совпадающее по времени с появлением мышечных подергиваний и тонических спазмов. Подобное внезапное диффузное, генерализованное замедление электрической активности головного мозга наблюдается во время тилт-теста у пациентов с кардиоингибиторными синкопами в момент их развития [18]. Тонические или миоклонические знаки, ассоциированные с гипоперфузией мозга, преимущественно характерны для неэпилептических аноксических феноменов, и только небольшое количество типичных билатеральных тонико-клонических приступов сопровождается развитием асистолии [19].

Троим пациентам с билатеральными тонико-клоническими приступами в связи с регистрацией эпизодов асистолии во время эпилептических приступов были имплантированы электрокардиостимуляторы. При последующем наблюдении эти больные отметили уменьшение постприступной спутанности сознания, частота же возникновения приступов не изменилась, и это указывает на то, что основным механизмом их развития является патологическая эпилептическая активность.

В то же время манифестация эпилептических приступов автоматизмами, зрительной, обонятельной, слуховой аурой, дежавю, как у 6 наших пациентов с эпизодами брадикардии и фокальными моторными приступами с нарушением сознания, также указывает на эпилептическую природу приступов [20].

Кроме того, нельзя исключить независимое существование механизмов, участвующих в активации вегетативной нервной системы при эпилептических приступах с вовлечением кардиоваскулярных и кардиореспираторных рефлексов [21]. Взаимодействия этих рефлексов с симпатическими и/или парасимпатическими влияниями во время приступов могут объяснять сочетание синусовой тахикардии и синусовой брадикардии.

## **Заключение**

Настоящее исследование демонстрирует транзиторный характер и воспроизводимость данных феноменов ЭКГ, кроме того, длительный анамнез приступов потери сознания у всех пациентов, имевших брадиаритмии/асистолии, косвенно указывает на их доброкачественный характер и может свидетельствовать против участия такого рода брадиаритмий в генезе внезапной эпилептической смерти.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 20.09.20**

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy: Standards for Epidemiologic Studies and Surveillance of Epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 7):2–26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x
3. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(1):69–74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559
4. Casciato S, Quarato PP, Mascia A, D’Aniello A, Esposito V, Morace R et al. Ictal Asystole in Drug-Resistant Focal Epilepsy: Two Decades of Experience from an Epilepsy Monitoring Unit. *Brain Sciences*. 2020;10(7):443. DOI: 10.3390/brainsci10070443
5. Newey CR, Sarwal A. Ictal Asystole in Focal Epilepsy: To Pace or Not to Pace? *The Neurohospitalist*. 2015;5(4):NP3–6. DOI: 10.1177/1941874415569070
6. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*. 2007;69(5):434–41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266595.77885.7f
7. Chen W, Guo C-L, Zhang P-S, Liu C, Qiao H, Zhang J-G et al. Heart rate changes in partial seizures: analysis of influencing factors among refractory patients. *BMC Neurology*. 2014;14(1):135. DOI: 10.1186/1471-2377-14-135
8. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Guntson K et al. Relationship Between Seizure Episode and Sudden Cardiac Arrest in Patients With Epilepsy: A Community-Based Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(5):912–6. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000544
9. Duplyakov D, Golovina G, Lyukshina N, Surkova E, Elger CE, Surges R. Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: Two cases and review of clinical and pathophysiological features. *Seizure*. 2014;23(7):S06–11. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.03.004
10. Mbizvo GK, Derry C, Davenport R. Ictal asystole: a diagnostic and management conundrum. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2019;49(2):128–31. DOI: 10.4997/JR-CPE.2019.209
11. Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure*. 2011;20(2):167–72. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.11.017
12. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac Arrhythmias and Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(3):363–70. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03276.x
13. Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Loparo K, Sainju RK et al. Incidence, Recurrence, and Risk Factors for Peri-ictal Central Apnea and Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:166. DOI: 10.3389/fneur.2019.00166
14. Kerling F, Dütsch M, Linke R, Kuwert T, Stefan H, Hilz MJ. Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MIBG-SPECT. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(2):123–9. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01135.x
15. Thijs RD. The autonomic signatures of epilepsy: diagnostic clues and novel treatment avenues. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(2):131–3. DOI: 10.1007/s10286-019-00603-1
16. Ferrie CD. Preventing misdiagnosis of epilepsy. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(3):206–9. DOI: 10.1136/adc.2005.088906
17. Baraldi S, Farrell F, Benson J, Diehl B, Wehner T, Kovac S. Drop attacks, falls and atonic seizures in the Video-EEG monitoring unit. *Seizure*. 2015;32:4–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.08.001
18. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology*. 1994;36(2):233–7. DOI: 10.1002/ana.410360217
19. van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. Timing of Circulatory and Neurological Events in Syncope. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:36. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00036
20. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart*. 2003;89(3):353–8. DOI: 10.1136/heart.89.3.353
21. Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006;9(1):19–30. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.009