

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2017 Том 9 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №4

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

# ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ И ПРОВОДИМОСТЬ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Рублёва Ю. В.<sup>1</sup>, Миронов М. Б.<sup>2</sup>, Красильщикова Т. М.<sup>1</sup>, Бурд С. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва

## Резюме

Эпилептические приступы влияют на функцию сердца и могут вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости. Основную роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований. Асимметричное влияние левого и правого полушарий головного мозга на частоту сердечных сокращений, влияние противосудорожных препаратов и других факторов на сердечный ритм все еще находятся в стадии обсуждения. Также обсуждается роль нарушений ритма сердца в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии. Мы рассматриваем патогенетические механизмы нарушений ритма сердца при эпилепсии, факторы риска, их частоту возникновения, типы нарушений, роль противосудорожной терапии и их значение в механизмах развития внезапной смерти больных эпилепсией (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP).

## Ключевые слова

Эпилепсия, нарушения ритма сердца, вегетативная дисфункция, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии.

Статья поступила: 18.09.2017 г.; в доработанном виде: 23.10.2017 г.; принята к печати: 11.12.2017 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Рублёва Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М., Бурд С. Г. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 50-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.

## THE IMPACT OF EPILEPTIC SEIZURES ON THE HEART RHYTHM AND CONDUCTION: A REVIEW ARTICLE

Rubleva Yu. V.<sup>1</sup>, Mironov M. B.<sup>2</sup>, Krasilshchikova T. M.<sup>1</sup>, Burd S. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup>The Institute of advanced training of Federal medical-biological Agency, Moscow

## Abstract

Epileptic seizures affect the heart function and can provoke heart rhythm abnormalities and conduction disorders. Dysfunctions of the supra-segmental vegetative structures are thought to play a significant role in the development of

*arrhythmic syndrome in epilepsy. The asymmetric influence of the left and right cerebral hemispheres on the heart rate, the impact of antiepileptic drugs and other factors on the heart rhythm are still under discussion. The role of heart rhythm abnormalities in the pathogenesis of sudden unexplained death in epilepsy is also reviewed here. We analyze the pathogenesis of cardiac arrhythmias in epilepsy, the occurrence and risk factors, the types of disorders, the role of antiepileptic therapy and the significance of cardiac arrhythmias for the development of sudden death in patients with epilepsy (SUDEP).*

### **Key words**

*Epilepsy, cardiac arrhythmias, vegetative dysfunction, sudden unexpected death in epilepsy.*

**Received:** 18.09.2017; **in the revised form:** 23.10.2017; **accepted:** 11.12.2017.

### **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

### **For citation**

Rubleva Yu. V., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. Pathogenetic mechanisms of cardiac arrhythmias in epilepsy: a review article. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 50-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.

### **Corresponding author**

Address: Volokolamskoe s., 91, Russia, Moscow, 125371.

E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M. B.).

## **Введение**

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы, одно из наиболее распространенных патологических состояний в мире. Эпилепсией страдает около 50 млн человек, или 0,5-1% населения мира [1]. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение эпилепсии, влияют на выбор противоэpileптического препарата (ПЭП) и прогноз течения заболевания. Коморбидные заболевания могут быть причинными или результирующими. Известно, что эпилептические приступы и ПЭП могут вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости [2-5]. Вместе с тем соматическая патология и эпилепсия могут быть независимыми, конкурирующими и влияющими друг на друга заболеваниями, как в случае с эпилепсией и нарушениями ритма сердца.

В многочисленных исследованиях сообщается, что в более чем в 50% случаев зарегистрированных эпилептических приступов выявляются различные типы сердечных аритмий (синусовые аритмии, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий), нарушения проводимости (атриовентрикулярные

и синоатриальные блокады), изменения реполяризации и преждевременная деполяризация предсердий и желудочков, депрессия сегмента ST и инверсия зубца T [6,7]. При этом патофизиологические механизмы возникновения сердечных аритмий при эпилепсии окончательно не установлены. Основную роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований [8,9] и сочетанным мембранным сдвигам в структурах сердца и головного мозга [10,11]. В основе вегетативной регуляции кардиальной функции лежат симпато-парасимпатические взаимодействия, осуществляемые не только на уровне сердца, но и всех сегментах вегетативной нервной системы (ВНС) посредством экстракардиальных, интракардиальных и гуморальных механизмов [3].

## **Церебральный контроль кардиальной функции**

### **Влияние ВНС на кардиальную функцию**

Вегетативная нервная система имеет основополагающее значение для поддержания гомеостаза

*Сокращения:* ВГСП – вторично генерализованный судорожный приступ; ВНС – вегетативная нервная система; ЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; НРС – нарушения ритма сердца (все, за исключением синусовой тахикардии); СБ – синусовая брадикардия; СПП – сложно парциальный приступ; ЧСС – частота сердечных сокращений; СТ – синусовая тахикардия; СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; ФП – фибрилляция предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ФЭ – фокальная эпилепсия; SUDEP – внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии; СА – синоатриальный узел; АВ – атриовентрикулярный узел.

в организме путем регулирования сердечного ритма, дыхания, мочеиспускания, пищеварения и репродукции.

Симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы обеспечивают модуляцию инотропного, хронотропного и дромотропного эффектов на сердце и реализуют свои влияния через холинорецепторы и адренорецепторы клеток сердца. Кардиальные нервы ВНС состоят из двух нейронов. Тела первых нейронов расположены в ЦНС, а тела вторых нейронов образуют ганглии за пределами ЦНС [3,12].

#### **Влияние парасимпатической нервной системы на кардиальную функцию**

Парасимпатическая регуляция сердца осуществляется сердечными ветвями правого и левого блуждающих нервов. Тела первых двигательных нейронов локализованы в двойном ядре (*nucleus ambiguus*), дорзальном двигательном ядре (*dorsal motor nucleus*) и ядре одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*) в продолговатом мозге. Их работа регулируется гипоталамусом. Также установлена связь преганглионарных парасимпатических нейронов с корой головного мозга и спинным мозгом [13].

Нейромедиатором, выделяющимся из постганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, является ацетилхолин. Действие ацетилхолина на сердце характеризуется коротким латентным периодом реакции (50-200 мс). Это обусловлено тем, что ацетилхолин действует на специфические ацетилхолинэргические калиевые каналы сердца, у которых короткий латентный период (50-100 мс) [12]. Вследствие того, что ацетилхолин быстро разрушается ацетилхолинэстеразой в области атриоventрикулярного соединения и синоатриального узла, происходит быстрое угасание ответной реакции на стимуляцию блуждающего нерва. Таким образом, сочетание этих двух особенностей парасимпатической регуляции работы сердца – короткого латентного периода и быстрого угасания ответной реакции – позволяет осуществлять контроль за работой атриоventрикулярного соединения и синоатриального узла при каждом сердечном сокращении.

Согласно классическим представлениям, активация парасимпатической нервной системы приводит к отрицательному дромотропному и хронотропному эффекту.

Однако многие исследователи сообщают о противоположных результатах. Показано, что активация М-холинорецепторов может вызывать как положительный, так и отрицательный инотропный и хронотропный эффекты [14]. Разнонаправленный эффект ацетилхолина может быть связан с активацией разных подтипов М-холинорецепторов и модуляцией активности различных систем вторичных посредников и различных эффекторов [15].

#### **Влияние симпатической нервной системы на кардиальную функцию**

Симпатическая регуляция осуществляется спинальными нервами. Тела первых нейронов располагаются в интермедиолатеральных столбах боковых рогов серого вещества 5-6 верхних грудных и 1-2-го шейных сегментов спинного мозга [16,17].

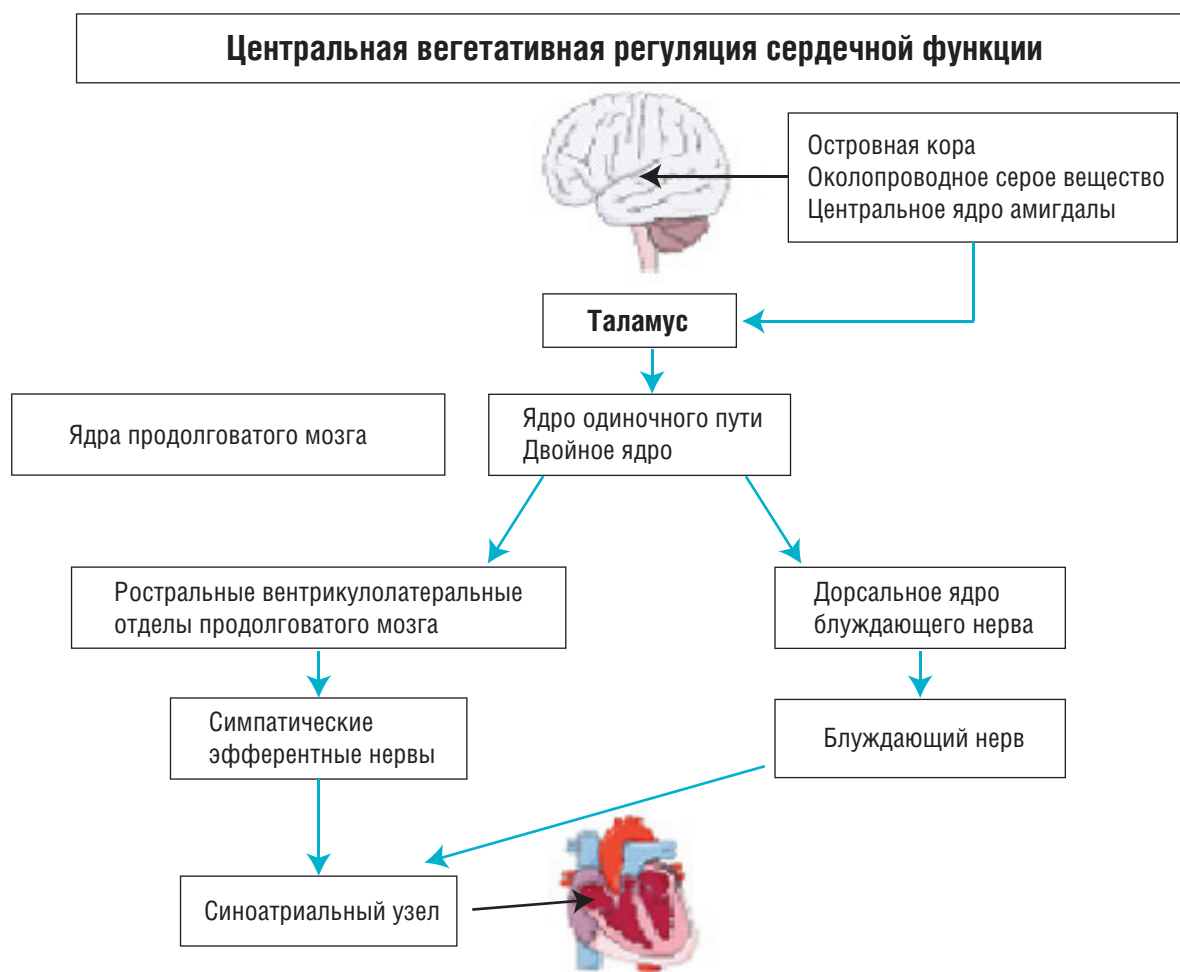
Активация симпатической системы приводит к усилению инотропного, хронотропного, дромотропного эффектов. Важно отметить отличие развития и угасание скорости ответной реакции при стимуляции симпатической и парасимпатической нервной системы. Ответная реакция на стимуляцию блуждающего нерва происходит значительно быстрее, чем при симпатической стимуляции. После стимуляции симпатических нервов угасание ответной реакции происходит медленно, тогда как прекращение стимуляции блуждающего нерва приводит к мгновенному угасанию ответа. Это объясняется тем, что часть норадреналина, выработанного при стимуляции симпатических волокон, захватывается нервными окончаниями, а оставшееся количество поступает в кровоток. Поэтому элиминация норадреналина происходит медленнее по сравнению с другими медиаторами [12]. Вероятно, это вызвано тем, что выработка норадреналина происходит медленно и влияет на кардиомиоциты через относительно медленную систему вторичных мессенджеров. Все это позволяет сделать важное заключение о том, что регуляция сердечной деятельности парасимпатической системой происходит при каждом сердечном цикле, в то время как симпатическая система не осуществляет такую регуляцию [12].

Вместе с тем, наряду с центральной регуляцией кардиальной функции, в настоящее время большое внимание уделяется интрамуральным ганглиям, содержащим постганглионарный парасимпатический нейрон, как к структурам, оказывающим регулирующее действие на работу сердца [18,19]. В исследованиях указывается, что внутрисердечные нервные сплетения, обозначаемые как «внутрисердечная нервная система», не являются простым переключателем центральных вагусных влияний на сердце, и в значительной степени модулируют как симпатические, так и парасимпатические влияния на сердце [19-21]. Эти нейроны интегрируют экстра- и интракардиальные регуляторные влияния, ингибируют спонтанную активность пейсмекеров [21].

#### **Принципы интегративного влияния симпатической и парасимпатической систем на функцию сердца**

Вегетативная регуляция сердечной деятельности осуществляется сложным взаимообусловленным и взаимозависимым влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы и интегрируется деятельностью надсегментарных церебральных структур, центром которых является лимбико-ретикулярный комплекс с участием новой коры [2]. Выделяют несколько типов симпато-парасимпатиче-





**Рисунок 1.** Автономная ось «мозг – сердце» при эпилепсии (по [23]).

**Figure 1.** The autonomous axis «brain – heart» in epilepsy (according to [23])

ских взаимодействий – функциональная синергия (относительный антагонизм) и акцентированный антагонизм.

Термин «функциональная синергия» обозначает совместное влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС, при котором наблюдается повышение активности одной системы и снижение другой. Например, изменение положения тела из вертикального в горизонтальное приводит к усилению парасимпатических влияний и ослаблению симпатических, в результате снижается частота сердечных сокращений (ЧСС). Небольшая двигательная активность приводит к ослаблению парасимпатического влияния и, таким образом увеличению ЧСС [12]. При дальнейшем нарастании активности отмечается увеличение ЧСС за счет усиления симпатических влияний.

При дальнейших экспериментальных исследованиях выявлено, что повышение активности одной системы приводит к еще большему возрастанию другой. Показано, что чем больше при стимуляции блуждающего нерва снижалось ЧСС, тем выше была симпатическая активность [22]. Эти исследования

позволили определить принцип «акцентированного антагонизма», при котором «ингибирующий эффект данного уровня парасимпатической активности выражен тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности» [22].

Таким образом, развитие адапционных кардиальных реакций на стрессовые факторы обусловлено сложной взаимообусловленной динамической интеграцией симпатических и парасимпатических влияний. Взаимодействие двух отделов проявляется и при реализации адаптивных реакций, когда симпатическая нервная система обеспечивает быструю «аварийную» мобилизацию энергетических ресурсов и активирует функциональные ответы на раздражители, или «эрготропную функцию», а парасимпатическая – корректирует и поддерживает гомеостаз, обеспечивая резервы для аварийной регуляции, или осуществляет «трофическую» функцию. Вызываемые эффекты симпатической и парасимпатической нервной системы могут быть противоположными, но в целом оба этих отдела ВНС являются синергистами, выполняя одну и ту же задачу – регулирование гомеостаза [2].

Становится понятным, что рассогласование кардиоцеребральных взаимодействий приводит не только к межсистемным, но и внутрисистемным нарушениям [12].

### Центральная регуляция сердечной деятельности

Центральная регуляция сердечно-сосудистой системы имеет четыре уровня: спинной мозг, ствол мозга, область гипоталамуса, кору головного мозга. Более высокие мозговые системы имеют нисходящий контроль через вегетативные пути от ствола мозга к сердцу. Активация медуллярных рефлексов опосредуется влиянием островковой коры, орбитофронтальной коры поясной извилины, миндалина, гипоталамуса и околопроводного серого вещества головного мозга [23].

Nagai с соавт. (2010) [23] предложили термин ось «мозг – сердце» для описания центральной вегетативной регуляции сердечного ритма при эпилепсии. Ключевые вегетативные надсегментарные (центральные) структуры (островковая кора, околопроводное серое вещество, центральное ядро миндалевидного тела) напрямую стимулирует вегетативные ядра продолговатого мозга через таламус. Медуллярные вегетативные ядра отдельно активируют парасимпатические и симпатические ядра. Конечным результатом является прямая автономная иннервация через блуждающий нерв и симпатические висцеральные эфферентные волокна на клетки синоатриального узла, что отображено в схеме на **рисунке 1**.

Симпатическое сосудосуживающее действие осуществляется ретикулярной формацией ствола головного мозга, которые объединены в медуллярные и ромбэнцефальные центры. На активность сосудодвигательного центра может влиять дыхательный центр и другие отделы центральной нервной системы (ЦНС). Показано, что стимуляция ретикулярной формации среднего и промежуточного мозга может оказывать на сердечно-сосудистую систему не только стимулирующее, но и тормозящее влияние. Раздражение каудальной части гипоталамуса приводит к повышению симпатической активности, тогда как стимуляция ростральных отделов, наоборот, тормозит ее активность. Высшим регуляторным центром является лобная кора, которая действует на моторные и вегетативные центры [24]. Островковая и префронтальная кора, как полагают, представляют собой вегетативную нервную систему на корковом уровне [23]. Во время развития плода островок является первым корковым центром созревания и васкуляризации с правосторонней преобладающей [25-28]. Возбуждение от островка может привести к возбуждающим «прессорным» или «тормозным» депрессорным ответам на сердечном уровне [25-27].

Существует свидетельства конкретной полушарной организации этой реакции, показанные при погружении электродов в островковую долю в исследованиях Оппенгеймера и др. [25-27] с латерализованным влия-

нием – прессорным из правой гемисферы и депрессорным влиянием левого полушария.

## Эпилептогенные нарушения ритма сердца

### Иктальная тахикардия

В ряде исследований показано, что синусовая тахикардия выявляется в 50-100% случаев зарегистрированных приступов [29-31].

Хотя частота сердечных сокращений (ЧСС) в период иктальной тахикардии, как правило, составляет 100-120 ударов в минуту, имеются сообщения о ЧСС, превышающей 170 ударов в минуту [29].

Наиболее часто тахикардия возникает в начале иктальной фазы приступа, вскоре после начала, реже перед началом приступа, или может отмечаться в постприступном периоде [30-32], что подтверждается данными ЭЭГ-мониторирования.

Синусовая тахикардия не всегда является физиологической реакцией на тонико-клонические судороги во время приступа. Это подтверждается тем, что зачастую тахикардия возникает до судорожной фазы приступа.

Время задержки между тахикардией и приступом колеблется от начала и до 0,7-49,3 сек. [30]. Возможным механизмом является распространение эпилептических разрядов на правую островковую кору [25-27].

В некоторых публикациях описывается преобладание тахикардии при правосторонней латерализации [25-27,33]. Эти данные получены в работах в результате экспериментальных и клинических исследований по стимуляции соответствующей зоны [23,26], хотя важно отметить, что иктальная тахикардия зачастую возникает независимо от конкретной латерализации. В других исследованиях предполагается влияние иных факторов на возникновение тахикардии [34].

Иктальное начало тахикардии описывается чаще при височной доле эпилепсии (temporal lobe – TLE, ВЭ) по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией (extratemporal lobe epilepsy – XTLE) [34,35] и это поддерживает гипотезу о том, что участие островковой коры является ключевой частью иктальной тахикардии. Продолжительность тахикардии также больше у пациентов с медиальной височной эпилепсией по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией. Вполне возможно, что эпилептические разряды распространяются в сторону островковой коры легче и на более длительный срок при медиальной височной эпилепсии по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией.

Тахикардия и развитие тахикардии во время приступов является одним из возможных причин внезапной смерти больных эпилепсией (Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Синусовая тахикардия может переходить в злокачественную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудоч-

ков, что, как было показано, является причиной недалеко SUDEP у пациента с темпоральной эпилепсией [36].

Espinosa (2009) описал случай с пациентом, у которого во время генерализованного тонико-клонического эпилептического приступа с началом в правой височной доле возникла фибрилляция желудочков, потребовавшая сердечно-легочной реанимации, в т.ч. дефибрилляции. После проведения обследования коронарография, функциональные электрофизиологические исследования не выявили патологии со стороны сердца у данного пациента [36].

### Иктальная брадикардия и асистолия

Хотя иктальная тахикардия наблюдается практически во всех случаях, иктальной брадикардии уделяется большое внимание из-за потенциальной возможности возникновения сердечной асистолии и предположительно связанной, но еще недоказанной, возможностью развития SUDEP. Первый опубликованный доклад об иктальной асистолии представил Рассел в 1906 г., который отметил исчезновение пульса у молодого мужчины во время эпилептического приступа. Небольшое количество описанных случаев и серия небольших исследований значительно ограничивает достоверность выводов, извлеченных из данных литературы. Иктальная брадикардия наблюдается в <5% зарегистрированных приступов [29,37,38,40], но может возникать в большем проценте случаев приступов, которые не зафиксированы электроклинически [29].

В некоторых исследованиях сообщается о регистрации асистолии в иктальном периоде у пациентов с рефрактерной эпилепсией продолжительностью от 4 до 60 [29,39,40]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иктальная брадикардия может привести к остановке сердца [29]. Однако брадикардия и асистолия имеют в основе различные патофизиологические базы и не являются двумя точками на континууме цереброгенных аритмий. Тем не менее, характеристики эпилепсии по отношению к локализации, латерализации, типов приступов и демографических показателей схожи у пациентов с иктальной брадикардией.

В обзоре литературы, проведенном Britton (2006), показано, что из 65 случаев иктальной брадикардии, зафиксированных по данным ЭЭГ и ЭКГ, эпилептический очаг (в начале приступа) был локализован в височной доле в 55%, лобной доле – в 20%, лобно-височной области – в 23%, и затылочной доле – в 2%. Информация о латерализации эпилептиформной активности была доступна в 56 случаях. Из них брадикардия возникала при локализации эпилептического очага в левом полушарии в 63%, в правом – в 34%, и двусторонней – в 4% [40]. Таким образом, выявлена тенденция левой височной доли в причастности к иктальной брадикардии, однако этих данных недостаточно, чтобы достоверно оценить взаимо-

связь локализации эпилептического очага с конкретными нарушениями ритма и проводимости (в частности, с иктальной брадикардией) [30,40].

Наибольший интерес представляют случаи с сочетанием двусторонней эпилептической активностью и иктальной брадикардией [40,41].

Ranchani J. с соавт. (2011) сообщают о двух пациентах с фокальной эпилепсией с эпилептиформной активностью и эпилептическими приступами, исходящими из обоих полушарий головного мозга независимо. У первого пациента наблюдалось учащение ЧСС во время приступа с иктальным началом в правом полушарии, при этом во время приступов, исходящих из левого полушария, регистрировалось снижение ЧСС. У второго пациента при приступах с началом в левом полушарии ЧСС увеличивалось в 1,3 раза, а при приступах из правого полушария отмечалась брадикардия и асистолия. Таким образом, эти случаи подтверждают латерализационную организацию вегетативных центров в головном мозге, однако указывают на то, что вегетативная латерализация индивидуальна для каждого человека [41].

Возможно, при двусторонней локализации эпилептических поражений возникает более значительный дисбаланс функции парасимпатической и симпатической систем, чем при односторонней стимуляции. Вовлечение подкорковых и стволовых структур, кортико-кардиальных связей во время эпилептического приступа может способствовать возникновению брадикардии [25-28].

Как было сказано выше, короткие по продолжительности исследования ЭЭГ-мониторинга с дополнительным кардиоэлектродом могут приводить к недооценке истинной распространенности иктальной асистолии. Например, Schuele с соавт. (2007) оценивали базу данных из 6825 пациентов, которым в стационаре проведен видео-ЭЭГ мониторинг, и выявили иктальную асистолию только у 0,27% всех больных, страдающих эпилепсией [42].

В другом исследовании Fergus J Rugg-Gunn, Diana Holdright (2010) сообщается о 20 больных с рефрактерной фокальной эпилепсией, которым были имплантированы регистраторы ЭКГ на срок до 18 мес. [29]. Были проверены более 220 000 часов записи ЭКГ, во время которых пациентами сообщено о 3377 приступов (1897 сложные парциальные или вторично генерализованные тонико-клонические приступы и 1480 простые парциальные приступы). Сердечный ритм был оценен на имплантируемых регистраторах при 377 приступах. Иктальная брадикардия с ЧСС менее 40 ударов в минуту была отмечена в 0,24% всех приступов за период исследования, и 2,1% от зарегистрированных приступов. У 7 из 19 пациентов брадикардия возникла в иктальном периоде. У четырех из них была серьезно выраженная брадикардия или периоды асистолии, что потребовало установки постоянного кардиостимулятора. Небольшое коли-

чество участвующих пациентов не позволило провести статистический анализ данных локализации и латерализации. Не было выявлено четкой корреляции между сердечно-сосудистыми событиями и конкретными противосудорожными препаратами. Примечательно, что лишь небольшая доля приступов для каждого пациента была связана со значительными сердечными событиями, несмотря на идентичные характеристики приступов [29].

#### **Интериктальная кардиальная и вегетативная дисфункция**

На самом простом уровне интериктальная сердечная функция может быть оценена путем визуальной оценки стандартного 12-канального ЭКГ-исследования, главным образом для выявления нарушения проводимости, хотя у больных эпилепсией оно часто нормальное [29] или лишь незначительно изменено [9]. Амбулаторное мониторирование ЭКГ показало, что возникновение межприступных нарушений сердечного ритма (например, увеличение числа желудочковых и предсердных экстрасистол, возникновение бигеминии или тригеминии) у пациентов с эпилепсией было близко к общепопуляционным показателям (5,3%) [43], однако более позднее исследование 128 пациентов с тяжелой рефрактерной эпилепсией и нарушениями обучаемости показало интериктальные аномалии ЭКГ примерно у 60% пациентов, в т.ч. атриовентрикулярная блокада 1-й степени и недостаточное нарастание зубца R [44]. В другом исследовании 19 пациентов с рефрактерной эпилепсией ЭКГ-аномалии, такие как блокада ножек пучка Гиса, изменения сегмента ST и АВ-блокада первой степени, были выявлены примерно у 35% больных с фармакорезистентной эпилепсией при отсутствии диагностированных заболеваний сердца [45]. Потенциально существует ряд важных сопутствующих факторов, однако вызывает сомнения, были ли исследования адекватно представлены, был ли представлен отчет о системных сопутствующих заболеваниях и применении психотропных препаратов, и есть ли клинически значимые признаки аномалии проводимости.

Ранние экспериментальные исследования показали, что интериктальная эпилептиформная активность была связана с симпатической и парасимпатической вегетативной дисфункцией, совпадающей по времени с эпилептическими разрядами [46]. Tomson T. и соавт. (1998) показали снижение вариабельности сердечного ритма, особенно в ночное время, у больных с височной эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми [47]. Это открытие может иметь отношение к SUDEP, которая возникает чаще всего в ночное время. Снижение вариабельности сердечного ритма отражает дисбаланс между симпатической и парасимпатической регуляцией сердечной функции у больных эпилепсией.

### **Роль нарушения ритма сердца в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP)**

Внезапная смерть при эпилепсии может быть определена как внезапная, неожиданная, нетравматическая, не связанная с утоплением, эпилептическим статусом, бронхиальной аспирацией или удушьем, то есть смерть больного, страдавшего эпилепсией, с признаками или без признаков предшествующего эпилептического приступа, когда посмертная экспертиза не выявляет анатомическую или токсикологическую причину смерти [48,49].

Среди патофизиологических механизмов развития SUDEP выделяют кардиальный (иктальные аритмии, включая иктальную асистолию и lock-step phenomenon), респираторный (иктальное подавление дыхания, центральное или обструктивное апноэ), нейрогенный (нейрогенный отек легких) [48,49]. Точный механизм SUDEP до конца не известен, вероятно, многофакторного генеза. Предполагается, что ключевую роль играет нарушение взаимодействия между центральной и периферической вегетативной нервной системой и сердечно-сосудистой системой.

#### **Кардиальный механизм**

Нарушения ритма сердца остаются главной причиной внезапной смерти в популяции, при эпилепсии аритмия – одна из ведущих причин внезапной смерти. Точка зрения о том, что именно сердечная аритмия является наиболее вероятным механизмом внезапной смерти при эпилепсии, поддерживается в настоящее время большинством исследователей [29,50,51]. Об этом свидетельствуют как патологоанатомические находки, так и немногочисленные описания очевидцев.

M. P. Earnest и соавт. (1992) [51] в качестве основного механизма SUDEP рассматривают либо эпилептический приступ с развитием немедленной фатальной аритмии, либо последовательно возникающие: приступ, восстановление, а затем отсроченная вторичная остановка дыхания или аритмия. В обзоре, проведенном van der Lende M., Surges R. с соавт. (2015) [50] рассматривались все опубликованные случаи SUDEP до 2013 г. и выделено семь вариантов пост- и иктальных аритмий:

- иктальная асистолия (103 случая);
- постиктальная асистолия (13 случаев);
- иктальная брадикардия (25 случаев);
- иктальная АВ-блокада (11 случаев);
- постиктальная АВ-блокада (два случая);
- постиктальное фибрилляция/трепетание предсердий (14 случаев).

Тахикардия может развиваться в желудочковую тахикардию и в дальнейшем – в фибрилляцию желудочков.

У пациентов с фокальной эпилепсией описаны случаи брадиаритмии с эволюцией в иктальную аси-



столию, что может быть следствием резкого увеличения тонуса блуждающего нерва или воздействия эпилептикогенных на постганглионарные волокна. Этот феномен (lock-step phenomenon), как будет описано ниже, может быть рассмотрен в качестве объяснения нарушения сердечного ритма при эпилептических приступах [46,52].

Schuele с соавт. (2008) сообщают о 10 пациентах с фокальной эпилепсией и икталной асистолией, восемь из которых – с темпоральной эпилепсией (TLE, ВЭ) и двое – с экстратемпоральной эпилепсией (XTLE) [42]. Потеря сознания во время видео ЭЭГ и ЭКГ-мониторинга произошло ночью во время клинического эпизода. Потеря мышечного тонуса возникла за 8 сек. до асистолии. Вероятно, икталная асистолия возникла вследствие увеличения тонуса блуждающего нерва. Характер икталной асистолии и замедления ЭЭГ вследствие гипоперфузии головного мозга напоминал картину вазовагальной асистолии. Основные механизмы, скорее всего, схожи в обоих условиях и предполагается вовлечение мозговых рефлекторных центров во время эпилептических разрядов, ответственных за повышение тонуса блуждающего нерва. У двух пациентов с экстратемпоральной эпилепсией (XTLE) возникновение асистолии может быть связано с гипоксией из-за длительного тонического напряжения мышц и остановки дыхания, а не из-за распространения эпилептической активности в мозговые рефлекторные центры.

Еще один важный нейрофизиологический феномен был описан Хилз с коллегами в 2002 г. [52]. Приступ индуцированной активации центральной вегетативной нервной системы может привести к непосредственному возбуждающему влиянию на постганглионарные сердечные нервы. Это приводит к синхронизации вегетативных сердечных разрядов с эпилептической активностью, называемой lock-step phenomenon, и вызывает летальную брадиаритмию или асистолию.

Стимуляция островковой коры у людей приводит к нарушениям сердечного ритма. Также это продемонстрировано в моделях на животных. Электрическая микроstimуляция, синхронизированная с Т-волной на ЭКГ, приводила к увеличению степени блокады проводящих путей и выскальзывающим ритмам, и, в конечном итоге к асистолии и смерти [53]. Потенциальный механизм этого явления – распространение электрической активности на область миндалины, которая имеет эфферентные связи с кардиорегуляторным центром в продолговатом мозге. Аритмия может быть следствием этих процессов. Массивный симпатический всплеск во время судорожного приступа и ингибирование блуждающего нерва могут быть другим возможным механизмом повышения эктопической активности желудочков. В то же время чрезмерная стимуляция блуждающего нерва может привести к блокаде сердечного ритма. Таким образом, механизм дисфунк-

ции вегетативной нервной системы при эпилептических пароксизмах может быть многофакторным.

S. J. Tavernor и соавт. (1996) посвятили свои исследования изучению изменения сегмента ST и удлинению интервала Q-T во время приступов эпилепсии [54]. Было установлено, что удлинение интервала Q-T отмечалось во всех случаях, где впоследствии развился SUDEP.

Сердечная аритмия в межприступном периоде является другим потенциально смертельным состоянием. Оценка вегетативных сердечно-сосудистых рефлексов у пациентов с эпилепсией указывает на дисфункции симпатической и парасимпатической систем. Хорошо известное снижение вариабельности сердечного ритма повышает уязвимость кардиорегуляторных центров, что приводит к увеличению желудочкового автоматизма и, таким образом, вероятности аритмии [2].

### Патофизиологические изменения сердца при SUDEP

Как упоминалось ранее, чрезмерная вегетативная стимуляция может привести к сердечной аритмии. Также повторяющаяся вегетативная стимуляция может привести к структурным повреждениям сердца. Это увеличивает восприимчивость к сердечной аритмии или ишемии. У больных с SUDEP выявляется фиброз миокарда [55]. У пациентов с неосложненным приступом без повышения тропонина в постиктальном периоде, но с признаками ишемии на ЭКГ и повышением сердечных ферментов, можно предположить вторичные сердечные поражения [56].

Малые неспецифические патологические изменения, предположительно не смертельные, такие как атеросклероз, фиброз проводящей системы, диффузный фиброз миокарда и вакуолизация миоцитов, были выявлены в большем количестве случаев SUDEP по сравнению с контрольными случаями в ряде исследований [56,57].

Вакуолизация миоцитов считается обратимым патологическим процессом, протекающим в контексте субэндокардиальной ишемии. Однако пациенты имели нормальные коронарные артерии. Было предположено, что периодически возникающий нейрогенный коронарный вазоспазм может быть причиной патологических изменений, приводящих в конечном итоге к прогрессированию до периваскулярного и интерстициального фиброза. Это может, в свою очередь, предрасполагать к развитию аритмий, особенно в условиях значительного вегетативного дисбаланса во время приступов [58,59].

В исследовании Codrea (2005) качественный и количественный гистологический анализ фиброза миокарда оценен в случаях с SUDEP и без SUDEP, учитывая возраст и гендерные соответствия. Хотя визуальная оценка показала значительно более выраженный фиброз в случаях SUDEP, это не было доказано количественным методом. Кроме того, ника-

ких отклонений со стороны проводящей нервной системы выявлено не было [58].

### Влияние противоэпилептических препаратов на нарушения сердечного ритма и риски развития SUDEP

По данным J. E. Leesa и соавт. (1997), низкая концентрация антиэпилептических препаратов в сыворотке крови является одним из главных факторов риска внезапной смерти [60]. Так, необходимую терапевтическую концентрацию ПЭП в крови имели только 10% больных эпилепсией, умерших в результате внезапной смерти. Кроме того, риск смерти был в 3,7 раза выше у лиц, страдавших эпилепсией и не контролировавших концентрацию ПЭП на протяжении двух лет, хотя более свежие исследования не показали подобных закономерностей.

Субтерапевтические уровни противоэпилептических препаратов в сыворотке крови у больных с SUDEP могут быть следствием как неадекватной терапии эпилепсии, так и низкой комплаентности больных к регулярному приему антиэпилептических препаратов, что является причиной развития псевдорезистентности приступов и обуславливает повышение риска SUDEP [61].

В исследовании, проведенном T. Walczak (2003), не подтвердилось, что ведущим фактором риска является концентрация препарата в сыворотке крови. Также не выявлено какого-либо одного препарата, связанного с риском внезапной смерти. Однако сообщается, что наиболее важным фактором риска является большое количество принимаемых ПЭП (политерапия) [62]. Частые изменения противоэпилептической терапии и несколько противоэпилептических препаратов обычно являются маркерами тяжелой и нестабильной эпилепсии, увеличение риска внезапной смерти при этом синергично [67].

Несмотря на ряд описательных и контролируемых исследований, никакой конкретно антиэпилептический препарат не был, очевидно, напрямую связан с повышенным риском SUDEP [57,62-64], хотя небольшое количество исследований указывали на карбамазепин в качестве независимого фактора риска [64,65].

В частности, Timmings и соавт. (1998) [66] сообщают, что повышенные уровни в сыворотке карбамазепина были связаны с повышенным риском SUDEP даже после прекращения приступов.

Трудно определить, является ли высокий уровень карбамазепина независимым фактором риска или просто показателем труднокурабельной эпилепсии. При исследовании сердечно-сосудистых рефлексов у больных с рефрактерной эпилепсией Devinsky и соавт. (1997) показали повышение вариабельности сердечного ритма на фоне приема карбамазепина [68], что было подтверждено и другими исследователями. Tomson и соавт. (1998) показали, что у пациен-

тов, принимающих карбамазепин, были значительно ниже стандартные отклонения кардиоинтервалов, низкое энергопотребление частоты и пониженный коэффициент мощности высокой частоты, чем у здоровых людей. У пациентов, принимающих вальпроаты, только соотношение низкой частоты/высококачественной энергии было низким [69]. Интериктальные вегетативные расстройства, связанные с приемом карбамазепина, также рассматривались в ряде аналогичных исследований.

Isojarvi и соавт. (1998) включили в исследование 84 пациентов с различными формами эпилепсии и выявили вегетативную дисфункцию у пациентов, принимающих карбамазепин [70]. Быстрая отмена карбамазепина была связана как с увеличением симпатического тонуса во время сна, что измеряется отношением от низкой до высокой частот, так и со значительным снижением вариабельности сердечного ритма в обоих доменах времени и частоты, в частности, значительным снижением частоты малой мощности и симпатического тонуса. Evrengul H. и соавт. (2005), напротив, показали увеличение мощности низкой частоты и увеличение симпатического тонуса [71].

Таким образом, данные относительно влияния карбамазепина на вариабельность сердечного ритма противоречивы. Причина для расхождения между этими исследованиями не ясна, но важно отметить, что они были небольшими. Кроме того, возможно, были методологические различия.

В исследовании пациентов с височной долевой эпилепсией (TLE, ВЭ), после ганглионарной сердечной симпатической иннервации количественно с помощью [(123)I] метайодбензилгуанидином-однофотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ-МИБГ), поглощение сердца МИБГ было значительно меньше у больных с ВЭ, чем в контрольной группе, но не отличалось между подгруппами с лечением и без лечения карбамазепином [72].

Полученные данные согласуются с постганглионарной транссинаптической дегенерацией в результате длительного повышения активности в симпатических центрах во время интериктальных разрядов или конкурентного ингибирования поглощения МИБГ из-за постоянно повышенной активности симпатической нервной системы. Авторы пришли к выводу, что это может перевести к повышенным рискам сердечной нестабильности и сердечным аритмиям [72].

Наконец, есть отдельные примеры антиэпилептических препаратов, утяжеляющие уже имеющуюся сердечную патологию, например, фенитоин может вызвать ранее не проявляющийся синдром Бругада, а ламотриджин – нарастание обструкции путем нарушения венозного оттока у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [73,74].

Некоторые авторы связывают случаи SUDEP с приемом ламотриджина и удлинением интервала QT [75]. *In vitro* было показано, что ламотриджин может

вызывать блокаду быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (IKr), ответственного за реполяризацию клеток Пуркинье сердца и кардиомиоцитов в более поздней стадии потенциала действия сердца. Такое ингибирование может удлинить реполяризацию и интервал QT, что, в свою очередь, может увеличить риск смертельных желудочковых тахикардий [76]. Плацебо-контролируемые клинические исследования, однако, не показали QT-продолжения на обычно используемых дозах ламотридина [77].

Укорочение QT может возникать при приеме карбамазепина, руфинамида или примидона [78,79]. Как уже было сказано, QT-укорочение, как QT-продолжение, может увеличить риск летальных тахикардий.

В исследовании Ishizue N. и соавт. (2016) сообщается о 120 пациентах, принимающих несколько препаратов-блокаторов натриевых каналов в политерапии (карбамазепин, ламотридин, фенитоин). Оценивалась интериктальная ЭКГ. У 15 из них зарегистрирована Бругада-подобная элевация ST, у 35 – аномалия сегмента S-T по типу J-волны [80].

Также, наряду с вышеуказанными, предполагают наличие других факторов, увеличивающих риски SUDEP при приеме препаратов группы блокаторов быстрых потенциалзависимых натриевых каналов. Например, ПЭП могут сократить количество клеток красной крови. В результате возникает гипоксия. Дефицит кислорода в крови способствует сложным кардиореспираторным и метаболическим условиям во время приступа. В исследовании, проведенном Yuen A. и соавт. [81], у пациентов, принимающих карбамазепин, описан нарушенный профиль жирных кислот, входящих в состав клеточной мембраны. Эти нарушения также могут влиять на нейрональную проводимость и сердечную возбудимость.

### Заключение

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что эпилептические приступы могут иметь значительное влияние на функцию сердца. Пациенты с эпилепсией могут быть предрасположены к острым эпилептогенным нарушениям вегетативной функции и последующим сердечным аритмиям.

Это может осуществляться за счет воздействия повторяющихся приступов на сердечные микроструктуры, генетической предрасположенности, и/или последствий противосудорожной терапии на базовую вегетативную функцию. Тем не менее, степень и характер этих влияний остаются окончательно неясными. Хотя большинство последствий эпилептогенных нарушений ритма сердца являются доброкачественными и транзиторными, кардиальная дисфункция может играть ведущую роль в патогенезе таких грозных состояний, как SUDEP.

С целью определения роли нарушения ритма сердца в этиологии SUDEP последующие работы должны включать многоцентровые когортные или случай-контроль исследования со стандартизованными показателями, включающие все клинические и патологоанатомические данные, а не отдельные случаи. Интериктальные и иктальные электрофизиологические, кардиореспираторные и метаболические показатели должны быть оценены в большой популяции пациентов, в т.ч. при конкретных синдромах, чтобы в дальнейшем уточнить патофизиологические механизмы нарушения ритма сердца и SUDEP при эпилепсии. Ключевой целью является стратифицировать риск нарушений сердечного ритма и, соответственно, SUDEP для отдельного пациента и в идеале определить потенциальные возможности профилактики нарушений сердечной функции при эпилепсии.

### Литература:

1. Карлов В. А., Петрухин А. С. Эпилепсия у подростков. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2002; 9: 9-13.
2. Карлов В. А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2012; 5: 108-113.
3. Ноздрачев А. Д., Котельников С. А., Мажора Ю. П., Наумов К. М. Один из взглядов на управление сердечным ритмом: интракардиальная регуляция. Физиология человека. 2005; 31 (2): 116-129.
4. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord. 2011; 4 (6): 385-407.
5. Kenneback G., Ericson M., Tomson T. et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. Seizure. 1997; 6: 369-75.
6. 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: 1640-4.
7. Nei M., Ho R. T., bou-Khalil B.W. et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45: 338-45.
8. Шпрах В. В., Синьков А. В., Синькова Г. М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2000; 9: 16-20.
9. Drake M. E., Andrews J. M., Castleberry C. M. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. Seizure. 1998; 7 (2): 91-96.
10. Антюфьев В. Ф., Гузовский Е. В., Мякотных В. С. Характеристика биоэлектрической активности структур головного мозга у пациентов с различными видами тахикардий. Кардиология. 1992; 4: 17-20.
11. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. Seizure. 2007; 16: 504-08.
12. Мамалыга М. Л. Применение инновационных технологий при изучении церебральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы: Научные и учебно-методические рекомендации. 2015; 9-11.
13. Wiersma A., Bohus B., Koolhaas J. M. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic

- outflow under stressfree conditions. *Brain Res.* 1993; 625 (2): 219-227.
14. Kitazawa T., Asakawa K. M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 487-93.
  15. Ganzinelli S., Joensen L., Borda E., Bernabeo G., Sterin-Borda L. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat atria. *Br J Pharmacol.* 2007; 151: 175-185.
  16. Скок В. И. Физиология вегетативных ганглиев. Л. 1970; 235 с.
  17. Скок В. И. Строение и физиологические свойства нейронов симпатических ганглиев. Естественная активность вегетативных ганглиев. Киев. 1989; 21-23.
  18. Lathrop D. A., Spooner P. M. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 841-4.
  19. Kukanova B., Mravec B. Complex intercardiac nervous system. *Bratislav Lek Listy* 2006; 107 (3): 45-51.
  20. Thompson G. W., Collier K., Ardell J. L., Kember G., Armour J. A. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J. Physiol.* 2000; 528: 561-571
  21. Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., and Massari V. J. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J. Appl Physiol.* 2004; 96: 2273-2278.
  22. Леви М. Н., Мартин П. Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца. Физиология и патофизиология сердца. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Н. Сперелакиса. 2-е изд. М. 1990; 2: 64-90.
  23. Nagai M., Hoshida S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens.* 2010 Jul-Aug; 4 (4): 174-82.
  24. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure.* October 2010; 19 (8): 455-460.
  25. Oppenheimer S. M., Cechetto D. F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res.* 1990; 533: 66-72.
  26. Oppenheimer S. M., Gelb A., Girvin J. P. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992; 42: 1727-32.
  27. Oppenheimer S. M., Saleh T., Cechetto D. F. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res.* 1992; 581: 133-42.
  28. Ostrowsky K., M. Maglin, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Guenot, F. Mauguière Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex.* 2002; 12 (4): 376-385.
  29. Rugg-Gunn F. J., Simister R. J., Squirrell M. et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet.* 2004; 364: 2212-19.
  30. Zijlmans M., Flanagan D., Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia.* 2002; 43: 847-54.
  31. Surges R. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Macmillan Publishers Limited.* 2009; 5: 492-504.
  32. Gennaro G. Di, Quarato P., Sebastiano F. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115: 1169-1177.
  33. Massetani R., Strata G., Galli R. et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia.* 1997; 38 (3): 363-369.
  34. Epstein M. A., M. R. Sperling, M. J. O'Connor Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 2009; 50 (4): 760-775.
  35. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy *Clinical Autonomic Research.* 2006; 16: 12-17.
  36. Espinosa P. S., Lee J. W., Tedrow U. B. et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology.* 2009; 72: 1702-03.
  37. Leutmezer F., Scherthaner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia.* 2003; 44: 348-54.
  38. Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain.* 2001; 124: 2361-71.
  39. Rocamora R., Kurthen M., Lickfett L. et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia.* 2003; 44: 179-85.
  40. Britton J. W., Ghearing G. R., Benarroch E. E. et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia.* 2006; 47: 737-44.
  41. Rossetti A. O., Dworetzky B. A., Madsen J. R. et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 885-7.
  42. Schuele S. U., Bermeo A. C., Alexopoulos A. V., Locatelli E. R., Burgess R. C., Dinner D. S. et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology.* 2007; 69: 434-441.
  43. Keilson M. J., Hauser W. A., Magrill J. P., Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology.* 1987; 37: 1624-1626.
  44. Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. High incidence of ECG abnormalities in severe epilepsy. *World Congress of Cardiology.* 2006; 1335.
  45. Nei M., Sperling M. R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Aug; 53 (8): e137-40. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03561.x. Epub 2012 Jun 18.
  46. Lathers C. M., Schraeder P. L., Weiner F. L. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987; 67: 247-59.
  47. Tomson T., Ericson M., Ihrman C., Lindblad L. E. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 30: 77-83.
  48. Nashef L., Hindocha N., Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia.* 2007; 48: 859-71.
  49. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Feb; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x. Epub 2011 Dec 22.
  50. Van der Lende M., Surges R., Sander J. W., Thijs R. D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jun 2.
  51. Earnest M. P., Thomas G. E., Eden R. A., Hossack K. F. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia.* 1992; 33 (2): 310-6.
  52. Hilt M. J., Devinsky O., Doyle W., Mauerer A., Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain.* 2002; 125: 985-995.
  53. Kovach J. A., Nearing B. D., Verrier R. L. An angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1719-25.
  54. Tavernor S. J. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges – a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure.* 1996; 5 (1): 79-83.
  55. Natelson B. H., Suarez R. V., Terrence C. F. et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol.* 1998; 55: 857-60.
  56. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R., Dam M., Jaffe A. S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients *Neurology.* 2003; 60: 492-495.
  57. Kloster R., Engelskjón T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 439-44.
  58. Codrea T. S., Ager-Pedersen S., Baandrup U. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol.* 2005; 26: 99-105.
  59. Cordero D. L., Cagin N. A., Natelson B. H. Neurocardiology update: role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 319-28.
  60. Leestma J. E., Annegers J. F., Brodie M. J. et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia.* 1997; 38: 47-55.



61. Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (11): 54-61.
62. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf*. 2003; 26: 673-83.
63. Lear-Kaul K.C., Coughlin L., Dobersen M. J. Sudden unexpected death in epilepsy: a retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005; 26: 11-17.
64. Opeskin S., Berkovic Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*. 2003; 12: 456-464.
65. Hennessy M. J., Tighe M. G., Binnie C. D. et al. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001; 57: 1650-4.
66. Timmings P. L. sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure*. 1993; 2: 287-290.
67. Nilsson L., Bergman U., Diwan V. et al. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001; 42: 667-73.
68. Devinsky O., Pacia S., Tatabhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology*. 1997; 48 (6): 1712-1714.
69. Tomson T., Kenneback G. Arrhythmia, heart rate variability and anti-epileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38: 48-51.
70. Isojarvi J. I., Ansakorpi H., Suominen K. et al. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 420-6.
71. Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D. et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 63: 131-9.
72. Druschky A., Hilz M. J., Hopp P. et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123I)]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001; 124: 2372-82.
73. Al A. B., Adabag A. S., Houghland M. A. et al. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30: 713-15.
74. Stollberger C., Hoftberger R., Finsterer J. Lamotrigine-triggered obstructive hypertrophic cardiomyopathy, epilepsy and metabolic myopathy. *Int J Cardiol*. 2009.
75. Aurlien D., Tauboll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand*. 2007; 115 (3): 199-203.
76. Saetre E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.
77. Dixon R. et al. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008; 66: 396-404.
78. Cheng-Hakimian A., Anderson G. D., Miller J. W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int. J. Clin. Pract*. 2006; 60: 1497-1501.
79. Desilvey D. L., Moss, A. J. Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Ann. Intern. Med*. 1980; 93: 53-54.
80. Ishizue N., Niwano S., Saito M. et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Aug; 40: 81-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.
81. Yuen A. W. et al. erythrocyte and plasma fatty acid profiles in patients with epilepsy: does carbamazepine affect omega-3 fatty acid concentrations? *Epilepsy Behav*. 2008; 12: 317-323.

## References:

1. Karlov V. A., Petrukhin A. S. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* (in Russian). 2002; 9: 9-13.
2. Karlov V. A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2012; 5 108-113.
3. Nozdrachev A. D., Kotel'nikov S. A., Mazhora Yu. P., Naumov K. M. *Fiziologiya cheloveka* (in Russian). 2005; 31 (2): 116-129.
4. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385-407.
5. Kenneback G., Ericson M., Tomson T. et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. *Seizure*. 1997; 6: 369-75.
6. 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: 1640-4.
7. Nei M., Ho R. T., bou-Khalil B. W. et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 338-45.
8. Shprakh V. V., Sin'kov A. V., Sin'kova G. M. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* (in Russian). 2000; 9: 16-20.
9. Drake M. E., Andrews J. M., Castleberry C. M. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. *Seizure*. 1998; 7 (2): 91-96.
10. Antyuf'ev V. F., Guzvovskii E. V., Myakotnykh V. S. *Kardiologiya* (in Russian). 1992; 4: 17-20.
11. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure*. 2007; 16: 504-08.
12. Mamalyga M. L. Application of innovative technologies in the study of cerebral mechanisms of regulation of the cardiovascular system: Scientific and educational-methodical recommendations [*Primenenie innovatsionnykh tekhnologii pri izuchenii tserebral'nykh mekhanizmov regulyatsii serdechno-sosudistoi sistemy: Nauchnye i uchebno-metodicheskie rekomendatsii* (in Russian)]. 2015; 9-11.
13. Wiersma A., Bohus B., Koolhaas J. M. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stressfree conditions. *Brain Res*. 1993; 625 (2): 219-227.
14. Kitazawa T., Asakawa K. M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 487-93.
15. Ganzinelli S., Joensen L., Borda E., Bernabeo G., Sterin-Borda L. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat atria. *Br J Pharmacol*. 2007; 151: 175-185.
16. Skok V. I. Physiology of vegetative ganglia [*Fiziologiya vegetativnykh gangliov* (in Russian)]. Leningrad. 1970; 235 s.
17. Skok V. I. Structure and physiological properties of neurons of sympathetic ganglia. The natural activity of vegetative ganglia [*Stroenie i fiziologicheskie svoystva neuronov simpaticeskikh gangliov. Estestvennaya aktivnost' vegetativnykh gangliov* (in Russian)]. Kiev. 1989; 21-23.
18. Lathrop D. A., Spooner P. M. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12: 841-4.
19. Kukanova B., Mravec B. Complex intercardiac nervous system. *Bratisl Lek Listy*. 2006; 107 (3): 45-51.
20. Thompson G. W., Collier K., Ardell J. L., Kember G., Armour J. A. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J. Physiol*. 2000; 528: 561-571
21. Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., and Massari V. J. Parasympathetic control of the

- heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J Appl Physiol*. 2004; 96: 2273-2278.
22. Levi M. N., Martin P. Yu. Neurohumoral regulation of the heart. Physiology and pathophysiology of the heart. In 2 tons. Trans. with English. Ed. N. Sperelakis. 2nd ed. [*Neirogumoral'naya regulyatsiya raboty serdtsa. Fiziologiya i patofiziologiya serdtsa. V 2 t. Per. s angl. Pod red. N. Sperelakisa. 2-e izd. (in Russian)*]. Moscow. 1990; 2: 64-90.
  23. Nagai M., Hoshida S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*. 2010 Jul-Aug; 4 (4): 174-82.
  24. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*. October 2010; 19 (8): 455-460.
  25. Oppenheimer S. M., Cechetto D. F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res*. 1990; 533: 66-72.
  26. Oppenheimer S. M., Gelb A., Girvin J. P. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992; 42: 1727-32.
  27. Oppenheimer S. M., Saleh T., Cechetto D. F. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res*. 1992; 581: 133-42.
  28. Ostrowsky K., M. Maglin, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Guenot, F. Mauguière. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex*. 2002; 12 (4): 376-385.
  29. Rugg-Gunn F.J., Simister R. J., Squirrell M. et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004; 364: 2212-19.
  30. Zijlmans M., Flanagan D., Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia*. 2002; 43: 847-54.
  31. Surges R. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Macmillan Publishers Limited*. 2009; 5: 492-504.
  32. Gennaro G. Di, Quarato P., Sebastiano F. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology*. 2004; 115: 1169-1177.
  33. Massetani R., Strata G., Galli R. et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia*. 1997; 38 (3): 363-369.
  34. Epstein M. A., M. R. Sperling, M. J. O'Connor. Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 2009; 50 (4): 760-775.
  35. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. *Clinical Autonomic Research*. 2006; 16: 12-17.
  36. Espinosa P. S., Lee J. W., Tedrow U. B. et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology*. 2009; 72: 1702-03.
  37. Leutmezer F., Scherthner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003; 44: 348-54.
  38. Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*. 2001; 124: 2361-71.
  39. Rocamora R., Kurthen M., Lickfett L. et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*. 2003; 44: 179-85.
  40. Britton J. W., Ghearing G. R., Benarroch E. E. et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006; 47: 737-44.
  41. Rossetti A. O., Dworetzky B. A., Madsen J. R. et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 885-7.
  42. Schuele S. U., Bermeo A. C., Alexopoulos A. V., Locatelli E. R., Burgess R. C., Dinner D. S. et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*. 2007; 69: 434-441.
  43. Keilson M. J., Hauser W. A., Magrill J. P., Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology*. 1987; 37: 1624-1626.
  44. Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. High incidence of ECG abnormalities in severe epilepsy. World Congress of Cardiology. 2006; 1335.
  45. Nei M., Sperling M. R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Aug; 53 (8): e137-40. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03561.x. Epub 2012 Jun 18.
  46. Lathers C. M., Schraeder P. L., Weiner F. L. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987; 67: 247-59.
  47. Tomson T., Ericson M., Ihrman C., Lindblad L. E. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998; 30: 77-83.
  48. Nashef L., Hindocha N., Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia*. 2007; 48: 859-71.
  49. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x. Epub 2011 Dec 22.
  50. Van der Lende M., Surges R., Sander J. W., Thijs R. D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jun 2.
  51. Earnest M. P., Thomas G. E., Eden R. A., Hossack K. F. The sudden unexpected death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia*. 1992; 33 (2): 310-6.
  52. Hilz M. J., Devinsky O., Doyle W., Mauerer A., Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2002; 125: 985-995.
  53. Kovach J. A., Nearing B. D., Verrier R. L. An angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1719-25.
  54. Tavernor S. J. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges – a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure*. 1996; 5 (1): 79-83.
  55. Natelson B. H., Suarez R. V., Terrence C. F. et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol*. 1998; 55: 857-60.
  56. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R., Dam M., Jaffe A. S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2003; 60: 492-495.
  57. Kloster R., Engelskjón T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 439-44.
  58. Codrea T. S., ager-Pedersen S., Baandrup U. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol*. 2005; 26: 99-105.
  59. Cordero D. L., Cagin N. A., Natelson B. H. Neurocardiology update: role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res*. 1995; 29: 319-28.
  60. Leestma J. E., Annegers J. F., Brodie M. J. et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia*. 1997; 38: 47-55.
  61. Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (11): 54-61.
  62. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf*. 2003; 26: 673-83.
  63. Lear-Kaul K. C., Coughlin L., Dobersen M. J. Sudden unexpected death in epilepsy: a retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005; 26: 11-17.
  64. Opekin S. Berkovic Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*. 2003; 12: 456-464.
  65. Hennessy M. J., Tighe M. G., Binnie C. D. et al. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001; 57: 1650-4.
  66. Timmings P. L. sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure*. 1993; 2: 287-290.
  67. Nilsson L., Bergman U., Diwan V. et al. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001; 42: 667-73.
  68. Devinsky O., Pacia S., Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology*. 1997; 48 (6): 1712-1714.

69. Tomson T., Kenneback G. Arrhythmia, heart rate variability and anti-epileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38: 48-51.
70. Isojarvi J. I., Ansakorpi H., Suominen K. et al. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 420-6.
71. Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D. et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 63: 131-9.
72. Druschky A., Hilz M. J., Hopp P. et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123I)]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001; 124: 2372-82.
73. Al A. B., Adabag A. S., Houghland M. A. et al. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30: 713-15.
74. Stollberger C., Hoftberger R., Finsterer J. Lamotrigine-triggered obstructive hypertrophic cardiomyopathy, epilepsy and metabolic myopathy. *Int J Cardiol*. 2009.
75. Aurlien D., Tauboll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand*. 2007; 115 (3): 199-203.
76. Saetre E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.
77. Dixon R. et al. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008; 66: 396-404.
78. Cheng-Hakimian A., Anderson G. D., Miller J. W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int. J. Clin. Pract*. 2006; 60: 1497-1501.
79. Desilvey D. L., Moss, A. J. Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Ann. Intern. Med*. 1980; 93: 53-54.
80. Ishizue N., Niwano S., Saito M. et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Aug; 40: 81-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.
81. Yuen A. W. et al. erythrocyte and plasma fatty acid profiles in patients with epilepsy: does carbamazepine affect omega-3 fatty acid concentrations? *Epilepsy Behav*. 2008; 12: 317-323.

### Сведения об авторах:

Рублёва Юлия Владимировна – аспирант ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства». Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: burds@yandex.ru.

### About the authors:

Rubleva Yulia Vladimirovna – Postgraduate MD, the Pirogov Russian National Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – MD, PhD, Associate Prof. at the Department of clinical physiology and functional diagnostics, the Higher Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency. Address: Volokolamskoe s., 91, Moscow, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Krasil'shchikova Tat'yana Mikhailovna – MD, Assistant professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Burd Sergei Georgievich – MD, Professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Medicine, the Pirogov Russian National Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.