

ЭПИЛЕПСИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Муфазалова Н.А.¹, Валеева Л.А.¹, Батракова К.В.¹, Муфазалова Л.Ф.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Эпилепсия - это хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которым страдает около 75 млн человек в мире (0,7–1,1% населения планеты). У больных эпилепсией нередко наблюдается существенное снижение качества жизни, что обусловлено самим заболеванием, сложностями социализации, возможной дискриминацией и стигматизацией. Среди больных эпилепсией риск смерти превышает аналогичный общепопуляционный показатель почти в 3 раза. Одной из основных причин смерти пациентов с эпилепсией является внезапная смерть при эпилепсии (Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Нарушения ритма и проводимости сердца, которые встречаются более чем в 50% случаев эпилептических приступов, являются одним из основных факторов развития SUDEP. В связи с этим целью исследования явилось изучение современного состояния вопроса о нарушениях сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией. Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что эпилептические приступы сопровождаются нарушением реполяризации миокарда, дисфункцией вегетативных центров, нарушением взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Также отмечается изменение взаимодействия между ВНС и сердечно-сосудистой системой. Нарушения сердечного ритма влекут за собой изменения гемодинамики, уменьшение сердечного выброса и, как следствие, гипоперфузию мозга. Это, в свою очередь, утяжеляет и пролонгирует патологическую активность эпилептогенного очага. У больных эпилепсией нередко наблюдаются пароксизмальные желудочковые тахикардии, фибрилляции желудочков/предсердий, реже – брадикардии, а также фатальные аритмии. Подчеркнуто, что факторами риска развития аритмий являются мужской пол, пожилой возраст, заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе, низкий комплаенс пациентов, фармакорезистентные формы эпилепсии, локализация эпилептического очага. Знание факторов риска развития аритмий обосновывает необходимость проведения своевременных диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, что, в свою очередь, позволит снизить риск развития жизнеугрожающих аритмий, SUDEP и, соответственно, повысить качество жизни больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, сердечно-сосудистая система, нарушения ритма и проводимости сердца, внезапная смерть при эпилепсии (SUDEP).

EPILEPSY AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Mufazalova N.A.¹, Valeeva L.A.¹, Batrakova K.V.¹, Mufazalova L.F.¹

¹Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Epilepsy is a chronic disease of the central nervous system (CNS), which affects about 75 million people in the world (0.7 - 1.1% of the world's population). In patients with epilepsy, a significant decrease in the quality of life is often observed, which is due to the disease itself, difficulties in socialization, possible discrimination and stigmatization. Among patients with epilepsy, the risk of death is almost 3 times higher than that of the general population. One of the leading causes of death in patients with epilepsy is Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). Cardiac arrhythmias and conduction disturbances, which occur in more than 50% of epileptic seizures, are a major factor in the development of SUDEP. In this regard, the aim of the study was to study the current state of the issue of disorders of the cardiovascular system in patients with epilepsy. The analysis of the literature suggests that epileptic seizures are accompanied by impaired repolarization of the myocardium, dysfunction of autonomic centers, impaired interaction of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS). There is also a change in the interaction between the ANS and the cardiovascular system. Cardiac arrhythmias lead to changes in hemodynamics, a decrease in cardiac output and, as a result, brain hypoperfusion. This, in turn, makes it heavier and prolongs the pathological activity of the epileptogenic focus. Patients with epilepsy often have paroxysmal ventricular tachyarrhythmias, ventricular / atrial fibrillation, less often bradyarrhythmias, and fatal arrhythmias. It is emphasized that the risk factors for the development of arrhythmias are male sex, old age, a history of cardiovascular diseases, low patient compliance, drug-resistant forms of epilepsy, localization of an epileptic focus. Knowledge of the risk factors for the development of arrhythmias justifies the need for timely diagnostic, preventive and therapeutic measures, which, in turn, will reduce the risk of developing life-threatening arrhythmias, SUDEP, and, accordingly, improve the quality of life of patients with epilepsy.

Keywords: epilepsy, cardiovascular system, heart rhythm and conduction disturbances, sudden death in epilepsy (SUDEP).

Эпилепсия - это хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), требующее длительной, часто пожизненной терапии [1-3]. В мире больных эпилепсией насчитывается около 75 млн человек, что составляет более одного процента населения земного шара [1].

Несмотря на значительные достижения в лечении эпилепсии, у этой категории пациентов нередко наблюдается существенное снижение качества жизни, что обусловлено самим заболеванием, сложностями социализации, возможной дискриминацией и стигматизацией [4; 5, с. 9, с. 12-13; 6].

Этому способствуют ряд нарушений в эмоционально-аффективной сфере [7-9], изменения когнитивных и высших психических функций [10; 11], требующие своевременной коррекции [12; 13]. Больные эпилепсией имеют высокий риск травматизации, уровень инвалидизации (около половины больных эпилепсией становятся инвалидами) и риск смерти [5, с. 11, 14, 15].

Так, у больных эпилепсией преждевременная смерть наступает почти в 3 раза чаще, чем у лиц соответствующего возраста в общей популяции [2; 5, с. 12].

Особое место занимает внезапная смерть при эпилепсии (Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP), являющаяся ведущей причиной смерти [16-18], связанной с эпилепсией [19-21]. Распространенность SUDEP составляет в среднем 1 случай на 1000 больных эпилепсией в год [2].

Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих эпилепсией, актуально не первое десятилетие, так как эпилептические приступы в 50–100% случаев сопровождаются нарушениями ритма и проводимости сердца [22-24], что, по мнению ряда авторов, является одним из основных факторов риска развития SUDEP [25-27]. В связи с этим особое внимания заслуживает состояние сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией [27-29].

Цель исследования. Изучение современного состояния вопроса о нарушениях сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией.

Материалы и методы исследования. Авторами статьи был проведен анализ 5 баз данных, в том числе eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых систем Web of science и Google Scholar за период с 2002 по 2021 г. Всего проанализировано более 180 источников, из них наиболее информативные - 50 источников – включены в список литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. Эпилептические приступы, особенно повторяющиеся и неконтролируемые, часто ведут к нарушению реполяризации миокарда

[27], сопровождаются нарушением мембранных структур сердца и головного мозга, дисфункцией вегетативных центров [20; 29; 30].

Следствием этого нередко является развитие синусовой тахикардии, синусовой аритмии, пароксизмальных предсердных/желудочковых тахиаритмий [31], жизнеугрожающих аритмий, что влечет за собой нарушение общей гемодинамики, уменьшение сердечного выброса [2; 28; 32]. В результате развивается гипоперфузия мозга, что утяжеляет и пролонгирует патологическую активность эпилептогенного очага, а это, в свою очередь, способствует формированию стойких и тяжелых нарушений сердечного ритма [22; 26; 32]. По данным ряда исследований, наиболее выраженная гипоперфузия ствола мозга, дыхательного центра чаще регистрируется у пациентов с тонико-клоническими приступами [22; 26; 32].

Нарушения ритма у больных эпилепсией могут наблюдаться в иктальный, интериктальный и постиктальный периоды [17; 25; 26].

В иктальный период наиболее часто наблюдаются такие нарушения ритма, как наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий/желудочков [24], желудочковая аритмия по типу «пируэт» [32], изменение интервала Q – T [33], сегмента ST и др. [19; 21; 34].

Кроме того, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T в период эпилептического приступа нередко являются отражением глубокой ишемии миокарда, которая может иметь жизнеугрожающий характер [34]. Чаще это встречается у пациентов с локализацией эпилептического очага в височной и лобной долях головного мозга [31; 34].

Синусовая тахикардия (с ЧСС до 100 – 120 – 170 ударов в минуту) регистрируется в 50–100% случаев аритмий во время эпилептического приступа, хотя может регистрироваться уже в досудорожный период [21; 22; 35]. Иктальная синусовая тахикардия чаще регистрируется у пациентов с локализацией патологического очага в правой гемисфере, височной доле, особенно при распространении эпилептиформной активности в сторону инсульлярной коры [22].

Синусовая тахикардия опасна возможностью перехода в злокачественную желудочковую тахикардию [20], фибрилляцию желудочков с высоким риском последующего развития SUDEP, особенно у пациентов с правосторонней височной эпилепсией [24; 25; 29].

Так, Serdyuk S. с соавторами (2021) были изучены частота встречаемости и тип иктальных нарушений сердечного ритма с помощью имплантированного подкожного петлевого регистратора при наблюдении в течение 36 месяцев у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) [21]. Авторами выявлено, что у 74% больных с ФРЭ регистрировались иктальные нарушения сердечного ритма, при этом в 66,8% наблюдалась

синусовая тахикардия, у 6,7% - синусовая брадикардия, у 1,5% - клинически значимые паузы сердца (более 6 секунд), что потребовало имплантации постоянного кардиостимулятора, у 2,6% - SUDEP [21].

Особенно высокий риск развития фибрилляции желудочков и SUDEP наблюдается при изменении интервала Q – T менее 358 и более 437 мс [20; 33; 36].

Фибрилляция предсердий может развиваться как в иктальный, так и перииктальный периоды [34] и нередко является причиной развития тромбоэмболических осложнений и SUDEP у больных эпилепсией [2; 21; 26].

Иктальная брадикардия встречается значительно реже, преимущественно у пациентов с ФПЭ [37; 38], а также у больных эпилепсией с локализацией патологического очага в левой височной доле и реже – при расположении эпилептического очага в лобной, лобно-височной и затылочной областях головного мозга [20; 34; 37]. При вовлечении в патологическую эпилептическую активность обоих полушарий риск развития иктальной брадикардии возрастает, что, возможно, обусловлено более глубокими нарушениями регуляторного симпатико–парасимпатического взаимодействия [20].

Иктальная брадикардия может привести к сердечной асистолии и к SUDEP [19; 21; 37]. При этом истинная распространенность иктальной асистолии у больных эпилепсией, вероятно, значительно выше, чем количество зарегистрированных случаев, что ряд авторов связывает с недостаточной продолжительностью проведения сочетанной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и электрокардиографии (ЭКГ-мониторирования) [20; 22].

У пациентов с дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС) выявляется, как правило, снижение вариабельности сердечного ритма (BCP) [30], что также может быть объяснено нарушением взаимодействия симпатической и парасимпатической систем в регуляции сердечной деятельности [20; 30]. Нарушение BCP преимущественно встречается у больных, длительно страдающих эпилепсией, и может отсутствовать у пациентов с только что выявленным заболеванием [30].

Рядом авторов показано, что наиболее часто жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, как и SUDEP, развиваются при эпилептиках у пациентов во время сна, что связывают с наиболее выраженной дисфункцией вегетативных центров в этот период [2; 20; 39].

Факторами риска иктальных нарушений ритма сердца и проводимости являются мужской пол, тяжелое течение заболевания [30; 40], частые генерализованные и вторичногенерализованные, длительные эпилептичные приступы, резистентные к проводимой фармакотерапии [38], локализация эпилептического очага [23; 37], субтерапевтическая концентрация противоэпилептических препаратов (ПЭП) в крови [41; 42], политерапия ПЭП

[43], резкая смена / отмена ПЭП [42]; низкий комплаенс пациентов [44].

Также значительную роль играет наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, аритмий [45], пожилой возраст пациентов [46] либо развитие волчаночноподобного синдрома (миокардит, перикардит) на фоне приема ПЭП [36; 47].

В интериктальном периоде у пациентов часто отмечается кардиальная и вегетативная дисфункция [20].

Интериктальные изменения ЭКГ нередко наблюдаются у больных с ФРЭ (до 60% случаев), с преобладанием нарушений проводимости (блокадные аритмии в 35% случаев при отсутствии коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы) [19; 39; 40].

Так, у больных височной эпилепсией в интериктальном периоде отмечено снижение ВСР в ночное время, что, по мнению ряда авторов, может привести к SUDEP [17; 20; 30].

Следует отметить, что у больных эпилепсией выявлена выраженная эндотелиальная приступ-индуцированная дисфункция [48; 49], спазмы артерий и сосудов микроциркуляторного русла, обусловленные стресс-индуцированным выбросом кортизола [48], сопряженные с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [50]. Эндотелиальная приступ-индуцированная дисфункция является важным звеном в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленных стрессом [48; 49].

Группой высокого риска развития аритмий являются больные эпилепсией, имеющие синдром Бругада – состояние, генетически обусловленное мутацией генов, кодирующих белки ионных каналов (BrS-1, BrS-2, BrS-3, BrS-4, BrS-5, BrS-6) [43]. Клиническими проявлениями синдрома Бругада являются пароксизмальные тахикардии, фибрилляции предсердий, желудочков, обмороки [43]. Использование у этих больных ПЭП, блокирующих натриевые каналы (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин и др.), как и политерапия ПЭП, может обусловить развитие тяжелых жизнеугрожающих аритмий, исходом чего возможно развитие SUDEP [43].

Многочисленные работы посвящены изучению патофизиологических механизмов развития нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилепсии [20; 30; 32].

Нарушения процессов поляризации-реполяризации, возникающие в процессе эпилептического припадка, могут привести к развитию синусовой тахикардии, синусовой аритмии, желудочковых тахиаритмий, жизнеугрожающих аритмий, что нередко является причиной SUDEP [31; 32].

В работе Рублевой Ю.В. и соавторов (2017) подробно рассматриваются возможные изменения регуляции деятельности сердца со стороны вегетативных центров и нарушения взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС [20]. Симпатический

отдел ВНС обеспечивает немедленную реакцию сердечно-сосудистой системы на стрессовое воздействие, в то время как парасимпатический отдел ВНС – сохранность функциональных резервов с целью обеспечения возможности этой реакции на стресс [20]. В то же время деятельность и симпатического, и парасимпатического отделов ВНС направлена на сохранение гомеостаза [20].

По результатам исследования Овчинниковой А.А. и соавторов (2016), вероятность и тяжесть развития аритмий у больных эпилепсией во время эпилептического приступа, определяется кратностью и длительностью судорожных разрядов, служащих триггерным механизмом в развитии патологических изменений с нарушением функционирования вегетативных центров и, соответственно, вегетативной дисрегуляции деятельности сердца [32].

Расположение очага патологической активности вблизи вегетативных центров ведет к развитию стойких жизнеугрожающих аритмий [32]. Наибольшему риску подвержены пациенты, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы [32].

В работах Opherk С. и соавторов (2002) также отмечается, что наиболее часто нарушения сердечного ритма и проводимости наблюдаются при генерализованных эпилептических приступах, у пациентов с высокой частотой сердечных сокращений в иктальном периоде, а также при локализации эпилептического очага в левом полушарии [31]. Особенно высокий риск развития серьезных нарушений ритма, по мнению авторов, отмечается у больных с мезиальным височным склерозом [31]. Авторы также указывают на важную роль дисфункции ВНС в развитии нарушений ритма при эпилепсии.

Авторы отмечают, что чрезмерная повторяющаяся активация ВНС, симпатико-адреналовой системы с выбросом в кровь эпинефрина и норэпинефрина во время эпилептического приступа может привести к морфофункциональным изменениям сердца, что, в свою очередь, определяет большую подверженность к развитию аритмий и ишемии миокарда [31; 34]. Эти данные подтверждаются выявлением фибротических изменений в сердце у пациентов, причиной смерти которых явилась SUDEP [31].

На значительную дисфункцию вегетативных центров у больных эпилепсией указывают работы Jansen К. с соавторами (2010) [27]. Важным маркером вегетативной дисфункции при эпилепсии является нарушение вариабельности сердечного ритма (ВСР), что преимущественно встречается у больных, длительно страдающих эпилепсией, и может отсутствовать у пациентов с только что выявленным заболеванием [27; 30]. Более того, у пациентов, длительно страдающих эпилепсией, с недостаточным медикаментозным контролем заболевания (с множественными эпилептическими приступами), авторы указывают на наличие хронической дисфункции ВНС [27].

Нарушение корреляционной взаимосвязи между ЦНС, ВНС и сердечно-сосудистой системой, что проявляется прежде всего нарушением сердечного ритма, вероятно, играет важную роль в механизмах развития SUDEP [18-20].

Следует отметить, что на долю SUDEP приходится более 17% смертности у больных эпилепсией [31]. Несмотря на многочисленные исследования, патофизиологические механизмы развития SUDEP до сих пор окончательно не выяснены [17; 25; 39].

Большинство авторов ведущую роль в развитии SUDEP отводят иктальным аритмиям, в том числе иктальной асистолии и lock-step phenomenon (возникновение симпатической активности сердца одновременно с кортикальной патологической эпилептической активностью) [20; 22; 31]. Также определенное значение имеют респираторные нарушения, такие как угнетение дыхания во время эпилептического приступа, обструктивное апноэ и центральное апноэ и нейрогенный отек легких [17; 20; 22].

Ряд авторов полагает, что возникновение SUDEP имеет мультифакторный генез, но, безусловно, огромная роль в развитии SUDEP принадлежит дисфункции нервной системы, ее периферических и центральных отделов и CCC [17; 20; 22].

Заключение. Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о высокой вероятности нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих эпилепсией.

Факторами риска возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией [20] являются: тяжелое и нестабильное течение заболевания, отсутствие контроля заболевания [38], наличие затяжных, генерализованных эпилептических приступов [30], локализация эпилептогенного очага (лобная и височная доли головного мозга) [31; 32], политерапия [43], низкий комплаенс [44], пожилой возраст пациентов [46], заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе [32]. В свою очередь, дисфункция сердечно-сосудистой системы, нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией могут играть значимую роль в возникновении SUDEP [17; 34; 36].

Это диктует необходимость проведения эффективной фармакотерапии у больных эпилепсией, обеспечивающей контроль заболевания, повышение комплаенса пациентов. Особое внимание должно уделяться выбору противосудорожных препаратов (ПЭП), поскольку ряд ПЭП - блокаторы натриевых каналов, ПЭП, вызывающие нарушение ВСП, дисфункцию ВНС, могут повысить риск развития нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией [36; 47]. В случае же неэффективности лекарственной терапии следует рассмотреть вопрос о возможности хирургического лечения данной группы пациентов [32].

Накопленные знания о рисках развития нарушений сердечного ритма и проводимости

у больных эпилепсией обосновывают обязательность своевременного проведения комплекса диагностических исследований, направленных на выявление рисков их развития, в том числе: проведение эхокардиографии, электроэнцефалографии с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ-мониторирование) в иктальном периоде, определение маркеров острого повреждения миокарда - МВ-фракция КФК, тропонин I и T, миоглобин - в постиктальном периоде, с целью своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление предикторов и ранних маркеров развития тяжелых аритмий, что позволит в значительной мере снизить риск возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, и, возможно, SUDEP, и, соответственно, повысить продолжительность и качество жизни больных эпилепсией.

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 2. С. 6-19. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.
2. Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Никулина С.Ю., Шнайдер В.А. Синдром внезапной смерти при эпилепсии // Медицина экстремальных ситуаций. 2011. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vnezapnoy-smerti-pri-epilepsii> (дата обращения: 24.03.2021).
3. Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. Lancet. 2015. vol. 385. P. 884–898.
4. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. Т. 7. № 4. С. 16-21. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021.
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Современная эпилептология: проблемы и решения. М., 2015. С. 520.
6. Соломатин Ю.В., Рублёва Ю.В. Лечение депрессии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 3. С. 11-18. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.3.011-018.
7. Шова Н.И., Сивакова Н.А., Михайлов В.А. Тревожное расстройство как фактор риска суицидальных намерений у пациентов с эпилепсией // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020.Т. 11. № 4. С. 676-686.

8. Липатова Л.В., Бутома Б.Г., Капустина Т.В. Выбор антидепрессантов для лечения ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 3. С. 34-44. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.3.034-044.
9. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А., Юрьева Н.В., Маслов Н.Е. Связь эпилепсии и расстройства аутистического спектра // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 3. С. 54-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.
10. Киссин М.Я., Селютина Е.В. Причины развития нозогенных психических расстройств у пациентов с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11. № 3. С. 293-296.
11. Gandy M., Sharpe L., Perry K.N., Miller L., Thayer Z., Boserio J. Anxiety in epilepsy: a neglected disorder. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015. vol. 78. P. 55-149.
12. Муфазалова Н.А. Некоторые вопросы современной нейропротекции. *Кортексин // Международный журнал экспериментального образования*. 2016. № 10-1. С. 153-154.
13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. Published correction appears in *Epilepsy Behav*. 2008. vol. 13. № 3. P. 575
14. Schmidt D., Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 2012. vol. 25. № 2. P. 159-163. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283507e73.
15. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020. vol. 72. № 3. P. 606-638. DOI:10.1124/pr.120.019539.
16. Opeskin S., Berkovic Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*. 2003. vol. 12. P. 456-464.
17. Tomson T., Nashef L., Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008. vol. 7. P. 1021-1031.
18. Nashef L., So E.L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012. vol. 53. № 2. P. 227-233. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x.
19. Макарова Д.В., Садыкова А.В., Шнайдер Н.А. Нарушение сердечного ритма на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией // *Вестник КБ №51*. 2010. № 11. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narushenie-serdechnogo-ritma-na-fone-priema-antikonvulsantov-u-bolnyh-epilepsiey> (дата обращения: 24.03.2021).
20. 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. Т. 9. № 4. С. 50-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.
21. Serdyuk S., Davtyan K., Burd S., Drapkina O. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected

- death in epilepsy: Results of long-term monitoring. *Heart Rhythm*. 2021. vol. 18. № 2. P. 221-228.
22. Рублева Ю.В., Терян Р.А., Авакян Г.Г. Савенков А.А. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 1. С. 14-24. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.
23. 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. vol. 45. P. 1640-1644.
24. Surges R., Moskau S., Viebahn B. Prolonged atrial fibrillation following generalized tonic-clonic seizures. *Seizure*. 2012. vol. 21. № 8. P. 643-645. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.05.012.
25. Espinosa P.S., Lee J.W., Tedrow U.B. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology*. 2009. vol. 72. P. 1702-1703.
26. Surges R. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. Macmillan Publishers Limited. 2009. vol. 5. P. 492-504.
27. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*. 2010. vol. 19. № 8. P. 455-460.
28. Monté C.P.J.A., Arends J.B.A.M, Tan I.Y., Aldenkamp A.P. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. *Seizure*. 2007. vol. 16. № 1. P. 1-7.
29. Isbister J.C., Sy R.W., Semsarian C. Cardiac arrhythmias in epilepsy: Troublemaker, accomplice, or innocent bystander? *Heart Rhythm*. 2021. vol. 18. № 2. P. 229-230. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.09.008.
30. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure*. 2007. vol. 16. P. 504-508.
31. Opherk C., Coromilas J., Hirsch L.J. Heart rate and changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy research*. 2002. vol. 52. № 2. P. 117-127. DOI: 10.1016/s0920-1211(02)0015-2.
32. Овчинникова А.А., Гуляев С.А., Гуляева С.Е., Овчинников А.В. Нарушения сердечного ритма и эпилепсия // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 1. С. 54-58.
33. Surges R., Scott C.A., Walker M.C. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*. 2010. vol. 74. № 2. P. 421-426.
34. Терян Р.А., Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М. Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 7. С. 92–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-92-102.
35. Van der Lende M., Surges R., Sander J.W. Cardiac arrhythmias during or after epileptic

seizures. *J. neurol Neurosurg Physiatry*. 2016. vol. 87. № 1. P. 69-74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559.

36. Bardai A., Blom M.T., van Noord C. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 2015. vol. 10. № 1. P. 17-22.

37. Britton J.W., Ghearing G.R., Benarroch E.E. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006. vol. 47. P. 737-44.

38. Janmohamed M., Brodie M.J., Kwan P. Pharmacoresistance – Epidemiology, Mechanisms, And Impact On Epilepsy Treatment. *Neuropharmacology*. 2019. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107790.

39. 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. vol. 53. № 8. P. 137-40. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03561.x.

40. Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. High incidence of ECG abnormalities in severe epilepsy. *World Congress of Cardiology*, 2006. P. 1335.

41. Kobayashi S., Endo W., Inui T., Wakusawa K. The lack of antiepileptic drugs and worsening of seizures among physically handicapped patients with epilepsy during the Great East Japan Earthquake. *Brain Dev*. 2016. vol. 38. № 7. P. 623-627.

42. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol*. 2017. vol. 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.

43. Ishizue N., Niwano S., Saito M., Fukaya H. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016. vol. 40. P. 81-87. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.

44. Malek N. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017. № 135. P. 507-515.

45. Zaccara G., Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2019. vol. 97. № 1. P. 304-312.

46. Saetre E. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009. P. 1528-1167. DOI: 10.1111/j02069.x.

47. Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 1. С. 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.

48. Чубуков Ж.А. Фактор Виллебранда и дисфункция эндотелия при стрессе (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2012. Т. 2. № 32. С. 40-45.

49. Федин А.И., Старых Е.В., Баранова О.А., Чеканов А.В., Торшин Д.В. Влияние

эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 3. С. 14-18. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018.

50. Goncharova N.D. Stress Responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation I N D. Goncharova II Front. Endocrinol (Lausanne). 2013. vol. 4. P. 26-33.