

НЕВРОЛОГИЯ / NEUROLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.71>

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Научная статья

Усанова Т.А.¹, Усанова А.А.², Куняева Т.А.³, Васин А.А.^{4*}, Васина А.Н.⁵, Ерлыгина А.С.⁶

⁴ORCID : 0009-0007-3263-3573;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (alex97vasin[at]gmail.com)

Аннотация

В статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, Scopus и EMBASE. Для фильтрации результатов использовались термины «эпилепсия», «лечение» или «терапия» и «новый». Были отобраны экспериментальные и клинические исследования, метаанализы и структурированные обзоры с целью изучения фармакотерапии эпилепсии. Обсуждены последние достижения и возникающие тенденции в области новых и новаторских лекарств от эпилепсии и судорожных расстройств, поскольку не существует медикаментозного лечения, останавливающего ее развитие, а также уделено особое внимание сравнительным испытаниям эффективности препаратов второго поколения.

Ключевые слова: эпилепсия, патофизиология, противосудорожные препараты.

MODERN METHODS OF EPILEPSY TREATMENT

Research article

Usanova T.A.¹, Usanova A.A.², Kunyayeva T.A.³, Vasin A.A.^{4*}, Vasina A.N.⁵, Erlygina A.S.⁶

⁴ORCID : 0009-0007-3263-3573;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Mordovian State University N.P. Ogaryova, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (alex97vasin[at]gmail.com)

Abstract

This article presents a literature review of PubMed, Scopus and EMBASE databases. The terms "epilepsy", "treatment" or "therapy" and "new" were used to filter the results. Experimental and clinical studies, meta-analyses and structured reviews were selected to examine the pharmacotherapy of epilepsy. Recent advances and emerging tendencies in new and novel drugs for epilepsy and seizure disorders are discussed, as there is no drug treatment that stops its progression, and special attention is given to comparative efficacy trials of second-generation drugs.

Keywords: epilepsy, pathophysiology, antiepileptic drugs.

Введение

Эпилепсия — это устойчивая предрасположенность мозга к возникновению припадков, состояние, которое влечёт за собой нейробиологические, когнитивные, психологические и социальные последствия [1].

Эпилепсией страдают около 50 миллионов человек во всем мире [2]. По оценкам, 30% пациентов с эпилепсией обладают фармакорезистентностью к противосудорожным препаратам (ПЭП) [3]. Повторные приступы или неконтролируемые судороги могут повлиять на качество жизни людей с эпилепсией. Представленные в настоящее время на рынке ПЭП, прошли клиническую оценку, основанную на способности блокировать вызванные приступы на одной или нескольких доклинических моделях эпилепсии на животных. Как правило, ПЭП блокируют вызванные судороги либо путем подавления аномальной возбуждающей активности, либо путем усиления тормозной сигнал в головном мозге. Одобренные ПЭП могут быть отнесены к одному из многих классов в зависимости от их общего механизма действия в головном мозге. Современные ПЭП, представленные на рынке, в основном используются для контроля симптомов, а не для лечения основного заболевания. Несмотря на то, что существует более двух десятков ПЭП для лечения судорожных расстройств, ни одно из них не предназначено для устранения основной причины и имеет ряд ограничений, включая побочные эффекты и лекарственное взаимодействие [4].

В настоящее время проводятся клинические испытания нескольких препаратов-кандидатов для борьбы с рефрактерной эпилепсией, судорожными расстройствами и эпилептическим статусом (ЭС), опасным для жизни состоянием, которое может привести к хронической неконтролируемой эпилепсии. Основной упор в клинических испытаниях делается на новые лекарственные препараты-кандидаты с известным или новым механизмом действия [4].

Многие многообещающие новые лекарственные препараты, обладающие новыми механизмами действия, были разработаны на основе роста знаний о патофизиологических основах эпилепсии [5].

Однако, доля пациентов, у которых эпилепсия не поддается лечению с помощью ПЭП – лекарственно-устойчивой эпилепсии (ЛУЭ), практически не менялась [6]. Пациенты с эпилепсией нуждаются в длительном медикаментозном лечении, поэтому важно определить безопасные, переносимые и эффективные лекарства, особенно в области лечения [7].

Патофизиологические механизмы эпилепсии

Как известно, одним из механизмов формирования эпилептической активности, является возникающее на клеточном уровне нарушение баланса между тормозными и возбуждающими медиаторными системами мозга. Это

приводит к появлению и распространению возбуждающего постсинаптического потенциала (то есть, электрических разрядов) [8].

Структурное органическое повреждение головного мозга – общий фактор, способствующий клиническому проявлению приступов. Поражение мозга формирует очаг эпилептической активности в зоне, окружающий деструкцию [9].

Очагом эпилептической активности является нейронную сеть, имеющая в своём составе эпилептические нейроны. Данные нейроны характеризуются нестабильностью мембран, способствующей их спонтанному или провоцируемому электрическому возбуждению, что в результате вызывает симптоматику эпилептического припадка [8].

Между соседними нейронами коры в нормальных условиях существует взаимное (коллатеральное) торможение. Разрушение части нейронов вызывает дисбаланс, приводящий к увеличению процессов возбуждения в коре. Это смещает электролитный баланс, и в межклеточном пространстве накапливаются ионы калия [10]. В норме избыток ионов калия поглощается клетками глии. Но избыток калия вызывает рост клеток глии, что приводит к их чрезмерному разрастанию (глиозу) и нарушению нормальной взаимосвязи нейроцитов между собой [10].

Вышеперечисленные механизмы формируют эпилептический очаг, нейроны которого постоянно генерируют свой патологический ритм и постепенно подчиняют ему остальные клетки мозга [11]. Поэтому основной стратегией лечения эпилепсии является подавление пароксизмальной активности нейронов эпилептического очага, достигаемое длительным применением противосудорожных препаратов, воздействующих на обмен основных нейромедиаторных систем мозга [11].

Новые препараты для лечения эпилепсии

Одним из наиболее значительных прорывов в лечении эпилепсии стала разработка новых противосудорожных препаратов. Эти препараты имеют меньше побочных эффектов и более эффективны в борьбе с судорогами, чем более старые лекарства. За последние 5 лет на рынке были представлены пять новых препаратов (бриварацетам, каннабидиол, ценобамат, эверолимус и фенфлурамин). Ценобамат (ЦБ) предназначен для лечения фокальных припадков у взрослых и фенфлурамин для лечения припадков при синдроме Драве и синдроме Леннокса-Гастаута [12].

Guignet, et al. (2020) [12] в своем обзоре проанализировали доклиническую эффективность ценобамата наряду с ПЭП с аналогичными механизмами действия, чтобы лучше понять механизм (ы), с помощью которого ЦБ обеспечивает защиту от приступов такого широкого спектра действия. Доклинические показатели ЦБ в тестах, включая мышиную модель устойчивых к лечению припадков с частотой 6 Гц, модели хемоконвульсантных припадков при генерализованной эпилепсии и модель фокальной эпилепсии с возбуждением гиппокампа крысы, отличались от других блокаторов натриевых каналов, управляемых напряжением, и модуляторов ГАМК. Это различие, в свете предлагаемого механизма(ов) действия, позволяет понять впечатляющую клиническую эффективность ЦБ у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Результаты этого сравнительного анализа обратной трансляции позволяют предположить, что ЦБ является механистически отличным ПЭП, который обеспечивает важный прогресс в разработке лекарств для лечения резистентной к терапии эпилепсии [12]. Также исследование безопасности, эффективности и переносимости дополнительного применения ценобамата у пациентов с неконтролируемой фокальной (парциальной) эпилепсией, провели Krauss, et al. (2020) [13]. В конце эксперимента было установлено, что дополнительный прием ценобамата снижает частоту фокальных (частичных) приступов в зависимости от дозы. Побочные эффекты, возникающие при лечении, были наиболее частыми в группе с самой высокой дозой. Ценобамат, по-видимому, является эффективным вариантом лечения пациентов с неконтролируемыми фокальными припадками [13].

Как было показано в процессе исследования Greene, et al. (2020) [14], ценобамат также является слабым положительным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов, как синаптических, так и внесинаптических, усиливая как фазные, так и тонические ГАМК-А-опосредованные токи. У 95% пациентов, участвовавших в основных исследованиях, у которых было достигнуто снижение приступов более чем на 50-100%, уровень этого препарата составлял от 5 до 35 мкг/мл [14].

Другим, не так давно представленным ПЭП для лечения судорог, связанных с синдромом Драве, является фенфлурамин (FFA). В исследовании Lagaet, et al. (2019) [15] FFA доказал свою значительную эффективность в уменьшении приступов в исследованиях фазы 3 на пациентах с ДС: в группе, получавшей 0,8 мг / кг / сут, действительно наблюдалось снижение приступов в среднем на 64% по сравнению с 34% в группе, получавшей 0,2 мг / кг / сут. Примечательно, что уменьшение приступов на >75% произошло у 45% пациентов, получавших 0,8 мг / кг / сут, у 20,5% пациентов, получавших 0,2 мг / кг / сут по сравнению с 2,5% в группе плацебо [15]. Таким образом, фенфлурамин в настоящее время включен в качестве терапии первой линии при синдроме Драве (DS) вместе с клобазамом вальпроевой кислоты, фенфлурамином или стирипентолом [15]. В 2022 году фенфлурамин был одобрен для лечения синдрома Леннокса-Гасто (LGS), тяжелой формы эпилептической энцефалопатии. Эффективность фенфлурамина при LGS ниже, чем при DS [16].

Старые лекарства с новыми возможностями применения

Бриварацетам и вигабатрин представляют собой старые лекарства с новыми возможностями применения. Бриварацетам – это рацетамовый модулятор белка синаптической везикулы 2А второго поколения, ключевого регулятора высвобождения нейромедиаторов, который часто проявляет эффективность с первого дня, с очень благоприятным профилем побочных эффектов, устойчивой реакцией с течением времени и потенциальным применением в лечении эпилептического статуса [17]. Более полудюжины исследований показали, что у пациентов с психическими побочными эффектами при приеме леветирацетама (депрессия, раздражительность, тревожность) побочные эффекты уменьшаются у 65% пациентов при замене леветирацетама на бриварацетам [18]. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что бриварацетам может быть эффективен при лечении рефрактерного эпилептического статуса [17].

Комплекс туберозного склероза (ТСК) – это генетическое заболевание, вызванное мутациями в генах ТСК1 или ТСК2, приводящими к чрезмерной активации комплекса mTOR, что приводит к отсутствию ингибирования роста клеток. Неврологические проявления, сопровождающиеся судорогами, встречаются у 80-90% пациентов, часто при инфантильных спазмах и лекарственно-резистентной эпилепсии [19]. В исследовании Kim, et al. (2019) [20] продемонстрировано, что ТСК может быть диагностирован пренатально с помощью ультразвукового исследования плода, при котором обнаруживаются рабдомиомы сердца. Эпилепсия обычно начинается на первом году жизни, часто с инфантильными спазмами (ИС) [20]. Это часто связано с тяжелой умственной отсталостью. Наиболее эффективным средством лечения ИИ является вигабатрин. Вигабатрин ингибирует ГАМК-аминотрансферазу и снижает активность mTOR, что указывает на механическую основу потенциального противозипилептогенного эффекта при ТСК [20].

Как показал клинический обзор Schubert-BastSandStrzelczykA. (2021) [19], в клинической практике становится все более распространенным назначать профилактическое лечение вигабатрином детям с ТСК в возрасте до 24 месяцев, если на ЭЭГ появляются признаки эпилептиформной формы, даже до клинических проявлений [19].

Экстренная терапия

До 2019 года единственным доступным методом экстренной терапии острых повторяющихся («кластерных») судорог был ректальный диазепам (Диастат) или пероральные бензодиазепины в США и буккальный мидазолам («Букколам») в Европе. В 2019 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило назальный спрей с мидазоламом (Найзилам), а в 2020 году – назальный спрей с диазепамом (Валтоко) для лечения групповых судорог у детей в возрасте 12 и 6 лет соответственно. И то, и другое позволяет проводить быстрое, социально приемлемое лечение для предотвращения рецидива припадка после первоначального приступа [21], [22]. Использование этих препаратов связано с быстрым наступлением противосудорожного эффекта, тем самым останавливая приступы до того, как они перейдут в установленный эпилептический статус. Интраназальный способ лечения, как правило, хорошо принят пациентами и лицами, осуществляющими уход, поскольку позволяет избежать социальной неловкости, связанной с использованием ректального способа [23].

Новый препарат для лечения височной эпилепсии

Височная эпилепсия (TLE) – один из наиболее распространенных типов эпилепсии во всем мире. Несмотря на доступность симптоматических препаратов, треть пациентов с TLE остаются невосприимчивыми к текущему лечению, поэтому критически необходимы новые лекарственные мишени. Исследовательская группа, возглавляемая нейробиологами из городского университета Гонконга (CityU), недавно определила и разработала новый препарат-кандидат, который потенциально может эффективно лечить TLE за счет подавления нейровоспаления [24].

Большинство доступных в настоящее время противозипилептических препаратов нацелены на нейроны и синапсы в головном мозге. Они эффективны в изменении нейронных цепей и синапсов, но при таком лечении упускается из виду другая важная патология: нейровоспаление.

Исследовательская группа, возглавляемая доктором Джеффри Лау Чунюэ, доцентом кафедры неврологии, идентифицировала новую небольшую органическую молекулу под названием D4, которая избирательно блокирует гемиканалы коннексина, но не щелевые соединения. Команда исследовала его эффект при лечении TLE на мышинной модели. Полученные данные свидетельствуют о том, что D4 сильно подавляет вызванное TLE нейровоспаление, сдерживает TLE судороги и увеличивает выживаемость животных [24].

Новый препарат, D4, воздействует на новый класс ионных каналов – коннексиновые гемиканалы в глиальных клетках. Глиальные клетки, включающие астроциты и микроглию, важны для модуляции нейротрансмиссии. Избыток глутамата и других молекул может просачиваться из реактивной глии по гемиканалам во внеклеточную среду, изменяя синапсы, усиливая нейровоспаление и усугубляя судороги. Специфически блокируя гемиканалы коннексина с помощью D4, команда доктора Лау может напрямую воздействовать на нейровоспаление, вызванное астроцитами и микроглией.

Предварительное применение D4 значительно снижает активацию глии и изменение возбудимости нейронов, вызванные пилокарпином. Послеэпилептическое лечение препаратом D4 восстанавливает активацию глии, нормализует нейровоспаление и уровни мРНК нейровоспалительных и синаптических генов. Кроме того, D4 ингибирует активность астроцитарных клеток у животных, страдающих эпилепсией, в двух областях головного мозга (anterior piriform cortex и гиппокампе).

В целом, результаты показывают, что ингибирование коннексиновых гемиканалов с помощью D4 является многообещающей стратегией в лечении эпилепсии [24].

Заключение

Как показал обзор литературы, несмотря на то, что противозипилептические препараты второго поколения не снизили в значительной степени распространённость фармакорезистентности, в лечении эпилепсии продолжают происходить улучшения. Эти улучшения в основном связаны с более глубоким пониманием сравнительной эффективности и безопасности существующих противозипилептических препаратов, а также с появлением новых лекарств и инновационных составов. Более того, некоторые препараты уже известны и ранее использовались по другим показаниям, в то время как большая группа препаратов не имеет хорошо изученного механизма действия. Именно с этой точки зрения следует рассматривать более широкий термин «противосудорожные препараты», чтобы обозначить большую разнородность механизмов действия, доступных в настоящее время для борьбы с судорогами.

Таким образом, благодаря постоянным междисциплинарным исследованиям клинические результаты лечения людей с эпилепсией, вероятно, улучшатся благодаря достижениям в области информационных технологий, разработке новых методов лечения, выявлению биомаркеров для разработки лекарств, а также рутинному клиническому лечению и, в конечном счёте, внедрению по-настоящему инновационных методов лечения, изменяющих течение болезни.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.71.1>**Conflict of Interest**

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.71.1>**Список литературы / References**

1. Riva A. New Trends and Most Promising Therapeutic Strategies for Epilepsy Treatment / A. Riva, A. Golda, G. Balagura [et al.] // *Front Neurol.* — 2022. — № 12. — P. 753.
2. Younus I. A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders / I. Younus, D.S. Reddy // *Expert Rev Clin Pharmacol.* — 2018. — № 11(1). — P. 27–45.
3. Fisher R.S. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology / R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French [et al.] // *Epilepsia.* — 2017. — № 58(4). — P. 522–530.
4. Романов А.Р. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем / А.Р. Романов, Е.Ф. Шарахова // *Аспирантский Вестник Поволжья.* — 2023. — № 23(2). — С. 43–52.
5. Klein P. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam / P. Klein, A. Diaz, T. Gasalla [et al.] // *Clin Pharmacol.* — 2018. — № 10. — P. 1–22.
6. Pong A.W. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy / A.W. Pong, K.J. Xu, P. Klein // *Curr Opin Neurol.* — 2023. — № 36(2). — P. 77–85.
7. Kleen J.K. Progress in epilepsy: latest waves of discovery / J.K. Kleen, D.H. Lowenstein // *JAMA Neurol.* — 2017. — № 74(2). — P. 139–140.
8. Dhall M. Unravelling the neurochemical maze: neurotransmitters, neuropeptides and novel drug modes of action based on epilepsy pathophysiology / M. Dhall, R. Kadian, P. Sharma [et al.] // *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* — 2023. — № 15(3). — P. 282–293.
9. Werner F.M. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy: a focus on antiepileptic drugs / F.M. Werner, R. Coveñas // *Curr Med Chem.* — 2011. — № 18(32). — P. 4933–4948.
10. Karimi S. New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy / S. Karimi, T. Asadi, A. Abdolmaleki, A. Arash // *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* — 2022. — № 10. — P. 104–110.
11. Hamid H. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research / H. Hamid, A.B. Ettinger, M. Mula // *Epilepsy Behav.* — 2011. — № 22(1). — P. 63–68.
12. Guignet M. Cenobamate (XCOPRI): can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? / M. Guignet, A. Campbell, H.S. White // *Epilepsia.* — 2020. — № 61. — P. 2329–2339.
13. Krauss G.L. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial / G.L. Krauss, P. Klein, C. Brandt [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2020. — № 19(1). — P. 38–48.
14. Greene S.A. Cenobamate trough plasma concentrations in patients with uncontrolled seizures achieving >50% and 100% seizure reduction in two randomized clinical studies / S.A. Greene, M. Kamin // *American Epilepsy Society Virtual Meeting.* — 2020. — № 4. — P. 4–8.
15. Lagaet L. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L. Lagaet, J. Sullivan, K. Knapp [et al.] // *Lancet.* — 2019. — № 394. — P. 43–54.
16. Cross J.H. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures / J.H. Cross, R.H. Caraballo, R. Nabbout [et al.] // *Epilepsia.* — 2019. — № 60. — P. 39–48.
17. Loscher W. The ups and downs of alkyl-carbamates in epilepsy therapy: how does cenobamate differ? / W. Loscher, G.J. Sills, H.S. White // *Epilepsia.* — 2021. — № 62. — P. 596–614.
18. Villanueva V. 12-Month effectiveness and tolerability of brivaracetam in the real-world: the International experience. Pooled Analysis / V. Villanueva, W. D'Souza, E. Faught [et al.] // *American Epilepsy Society Meeting.* — Nashville, TN, 2022.
19. Schubert-Bast S. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine / S. Schubert-Bast, A. Strzelczyk // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2021. — № 14. — P. 175.
20. Kim D. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy Outcomes in Children with Fetal Cardiac Rhabdomyoma: A Long Term Follow-up Study / D. Kim, H.J. Kim, S.J. You [et al.] // *Ann Child Neurol.* — 2019. — № 27(4). — P. 128–134.
21. Blond B.N. Updated review of rescue treatments for seizure clusters and prolonged seizures / B.N. Blond, L.J. Hirsch // *Expert Rev Neurother.* — 2022. — № 22. — P. 567–577.
22. Gidal B. Rescue therapies for seizure clusters: pharmacology and target of treatments / B. Gidal, K. Detyniecki // *Epilepsia.* — 2022. — № 63(Suppl 1). — P. 34–44.
23. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives / E. Perucca // *Acta Epileptologica.* — 2022. — № 3. — P. 22.
24. Guo A. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy / A. Guo, H. Zhang, H. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2022. — № 119. — P. 221.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Riva A. New Trends and Most Promising Therapeutic Strategies for Epilepsy Treatment / A. Riva, A. Golda, G. Balagura [et al.] // *Front Neurol.* — 2022. — № 12. — P. 753.
2. Younus I. A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders / I. Younus, D.S. Reddy // *Expert Rev Clin Pharmacol.* — 2018. — № 11(1). — P. 27–45.
3. Fisher R.S. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology / R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French [et al.] // *Epilepsia.* — 2017. — № 58(4). — P. 522–530.
4. Romanov A.P. Farmakoterapija jepilepsii: novye reshenija staryh problem [Pharmacotherapy of epilepsy: new solutions to old problems] / A.P. Romanov, E.F. Sharakhova // *Aspirantskij Vestnik Povolzh'ja* [Postgraduate Bulletin of the Volga region]. — 2023. — № 23(2). — P. 43–52. [in Russian]
5. Klein P. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam / P. Klein, A. Diaz, T. Gasalla [et al.] // *Clin Pharmacol.* — 2018. — № 10. — P. 1–22.
6. Pong A.W. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy / A.W. Pong, K.J. Xu, P. Klein // *Curr Opin Neurol.* — 2023. — № 36(2). — P. 77–85.
7. Kleen J.K. Progress in epilepsy: latest waves of discovery / J.K. Kleen, D.H. Lowenstein // *JAMA Neurol.* — 2017. — № 74(2). — P. 139–140.
8. Dhall M. Unravelling the neurochemical maze: neurotransmitters, neuropeptides and novel drug modes of action based on epilepsy pathophysiology / M. Dhall, R. Kadian, P. Sharma [et al.] // *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* — 2023. — № 15(3). — P. 282–293.
9. Werner F.M. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy: a focus on antiepileptic drugs / F.M. Werner, R. Coveñas // *Curr Med Chem.* — 2011. — № 18(32). — P. 4933–4948.
10. Karimi S. New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy / S. Karimi, T. Asadi, A. Abdolmaleki, A. Arash // *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* — 2022. — № 10. — P. 104–110.
11. Hamid H. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research / H. Hamid, A.B. Ettinger, M. Mula // *Epilepsy Behav.* — 2011. — № 22(1). — P. 63–68.
12. Guignet M. Cenobamate (XCOPRI): can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? / M. Guignet, A. Campbell, H.S. White // *Epilepsia.* — 2020. — № 61. — P. 2329–2339.
13. Krauss G.L. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial / G.L. Krauss, P. Klein, C. Brandt [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2020. — № 19(1). — P. 38–48.
14. Greene S.A. Cenobamate trough plasma concentrations in patients with uncontrolled seizures achieving >50% and 100% seizure reduction in two randomized clinical studies / S.A. Greene, M. Kamin // *American Epilepsy Society Virtual Meeting.* — 2020. — № 4. — P. 4–8.
15. Lagaet L. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L. Lagaet, J. Sullivan, K. Knapp [et al.] // *Lancet.* — 2019. — № 394. — P. 43–54.
16. Cross J.H. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures / J.H. Cross, R.H. Caraballo, R. Nabbout [et al.] // *Epilepsia.* — 2019. — № 60. — P. 39–48.
17. Loscher W. The ups and downs of alkyl-carbamates in epilepsy therapy: how does cenobamate differ? / W. Loscher, G.J. Sills, H.S. White // *Epilepsia.* — 2021. — № 62. — P. 596–614.
18. Villanueva V. 12-Month effectiveness and tolerability of brivaracetam in the real-world: the International experience. Pooled Analysis / V. Villanueva, W. D'Souza, E. Faught [et al.] // *American Epilepsy Society Meeting.* — Nashville, TN, 2022.
19. Schubert-Bast S. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine / S. Schubert-Bast, A. Strzelczyk // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2021. — № 14. — P. 175.
20. Kim D. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy Outcomes in Children with Fetal Cardiac Rhabdomyoma: A Long Term Follow-up Study / D. Kim, H.J. Kim, S.J. You [et al.] // *Ann Child Neurol.* — 2019. — № 27(4). — P. 128–134.
21. Blond B.N. Updated review of rescue treatments for seizure clusters and prolonged seizures / B.N. Blond, L.J. Hirsch // *Expert Rev Neurother.* — 2022. — № 22. — P. 567–577.
22. Gidal B. Rescue therapies for seizure clusters: pharmacology and target of treatments / B. Gidal, K. Detyniecki // *Epilepsia.* — 2022. — № 63(Suppl 1). — P. 34–44.
23. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives / E. Perucca // *Acta Epileptologica.* — 2022. — № 3. — P. 22.
24. Guo A. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy / A. Guo, H. Zhang, H. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2022. — № 119. — P. 221.