

К вопросу о диагностике и лечении фокальной эпилепсии

В.В. Скворцов¹, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (vskvortsov1@ya.ru), ORCID: 0000-0002-2164-3537;

Р.С. Лобанов¹, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (romainlobanov348@yandex.ru), ORCID: 0009-0002-3205-0451;

А.М. Ежкова¹, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (amina.ezkova123@gmail.com), ORCID: 0009-0001-7322-6989;

С.А. Тигранян¹, студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (tigranyan5577@icloud.com), ORCID: 0009-0000-3462-1620.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1)

Эпилепсия — это хроническое неврологическое расстройство различной этиологии. Данная патология сопровождается приступами судорожными или бессудорожными, с потерей или без потери сознания. Заболевание имеет органическую природу, но эпилепсия неоднородна, то есть может иметь различную симптоматику, причины и типы приступов. Эпилепсия — одна из наиболее распространенных неврологических патологий. Не менее 65 млн человек в мире имеют данный диагноз, причем болеют люди любого возраста и пола. Однако чаще эпилептические приступы возникают в пожилом возрасте, повышая в данной группе частоту возникновения инсультов, нейродегенеративных заболеваний и опухолей. В статье разбираются вопросы инструментальной диагностики и фармакологического лечения фокальной эпилепсии, сравниваются механизм действия и безопасность противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, противоэпилептические препараты, резистентность, диагностика, электроэнцефалограмма, магнитно-резонансная томография.

On the issue of treatment of focal epilepsy in family medicine

V.V. Skvortsov¹, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation (vskvortsov1@ya.ru), ORCID: 0000-0002-2164-3537:

R.S. Lobanov¹, 4th-year student of the Faculty of Medicine of the VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation (romainlobanov348@yandex.ru), ORCID: 0009-0002-3205-0451;

A.M. Ezhkova¹, 4th-year student of the Faculty of Medicine of the VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation (amina.ezkova123@gmail.com), ORCID: 0009-0001-7322-6989;

S.A. Tigranyan¹, 3rd year student of the Faculty of Medicine of the VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation (tigranyan5577@icloud.com), ORCID: 0009-0000-3462-1620.

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (400066, Volgograd, pl. Fallen Fighters, zd. 1)

Epilepsy is a chronic neurological disorder of various etiologies. This pathology is accompanied by seizures, convulsive or non-convulsive, with or without loss of consciousness. The disease has an organic nature, but epilepsy is heterogeneous, that is, it can have different symptoms, causes, and types of seizures. Epilepsy is one of the most common neurological pathologies. At least 65 million people in the world have this diagnosis, and people of all ages and genders are ill. However, epileptic seizures occur more often in old age, increasing the incidence of strokes, neurodegenerative diseases and tumors in this group. The article examines the issues of instrumental diagnosis and pharmacological treatment of focal epilepsy, compares the mechanism of action and safety of antiepileptic drugs (AEDs).

Keywords: focal epilepsy, antiepileptic drugs, resistance, diagnosis, electroencephalogram, magnetic resonance imaging.

Заболевание классифицируют на эпилепсию с фокальным, генерализованным и неизвестным началом. Также каждый тип отдельно классифицируют на эпилепсии с моторными и немоторными проявлениями [4].

Примерно 60–70 % пациентов с эпилепсией достигают стойкой ремиссии или существенного урежения приступов на фоне лечения противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Большинство из них достигают ремиссии, используя моно-

терапию. Однако, несмотря на широкий выбор препаратов, проблема фармакорезистентности всё еще актуальна. Другая трудность заключается в выборе неподходящего препарата или схемы лечения, что связано с риском учащения приступов, возможных травм, снижения качества жизни и смерти пациентов [11].

Фокальная эпилепсия (ФЭ) — разновидность эпилепсии, при которой приступы возникают из-за аномальной активности в определённом

локальном участке головного мозга (не затрагивая оба полушария сразу, как при генерализованных формах). Симптомы зависят от локализации очага и могут включать как простые (с сохранением сознания), так и сложные (с потерей сознания) приступы, которые проявляются двигательными, сенсорными или психическими нарушениями.

Простые приступы: сохраняется сознание, но могут быть двигательные (например, судороги в руке), сенсорные (онемение, покалывание) или психические (дежавю, страх) симптомы.

Сложные приступы: сопровождаются изменениями или потерей сознания. Человек может выполнять автоматические движения, говорить бессвязно или испытывать галлюцинации.

ФЭ часто носит вторичный характер и развивается вследствие органического поражения мозга, такого как травма или врождённые аномалии, но также может быть первичной.

В диагностике используются клинические данные, а также электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Согласно опросу врачей-неврологов, чаще всего препаратами выбора среди женщин оказывались ламотриджин, леветирацетам, среди мужчин — вальпроаты, карбамазепин. На третьем месте в обеих группах был топирамат [19].

Лечение, как правило, начинают с начальной дозы наиболее подходящего ПЭП для данного пациента. Дозу постепенно увеличивают до прекращения приступов или появления побочных эффектов. Каждый препарат имеет свою схему титрования.

В России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота (ВК), габапентин, зонисамид, карбамазепин, клоназепам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фено-барбитал, эсликарбазепин.

Однако сложность лечения сопряжена со сложностью диагностики. В большей степени это связано с различными проявлениями приступов, причем они не всегда связаны с каким-либо провоцирующим фактором. Поэтому кроме сбора анамнеза важно применять инструментальные методы диагностики. Основным методом диагностики является ЭЭГ, которая рассчитана на множество форм записи. Самые частые — рутинный метод (30 минут), во сне и запись ЭЭГ параллельно с видеозаписью [5, 9].

При рутинном методе на ЭЭГ часто можно не выявить интериктальные эпилептиформные разряды. Чувствительность метода зависит от множества факторов (например: возраста, типа эпилепсии, частоты приступов) и при первичном исследовании составляет около 50 %. К тому же данный метод относительно недорогой и имеет низкую частоту встречаемости ложноположитель-

ных результатов. Как было сказано выше, сейчас рутинный метод не единственный способ снятия ЭЭГ. Золотым стандартом можно назвать длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. Данное исследование проводят во время сна пациента, что повышает возможность зафиксировать эпилептическую активность в мозге, кроме того возможно оценить и физические симптомы во время приступа. Способ особенно хорош тем, что позволяет не только выявить эпилепсию, но и уточнить её тип [5].

ЭЭГ играет важную роль и в решении об отмене ПЭП. Если при регистрации биоэлектрической активности головного мозга в течение длительного времени (2–5 лет) не удается выявить приступы, можно задуматься об отмене препарата. Но, к сожалению, в реальности около 46 % пациентов после прекращения терапии имели рецидивы. Также необходимо учитывать тип эпилепсии и возможные риски у конкретного больного.

Несмотря на высокую информативность метода, специалисты не всегда точно интерпретируют результаты ЭЭГ, из-за чего по разным оценкам около 25–30 % больных на самом деле эпилепсию не имеют. Такой высокий процент может быть связан с чрезмерным опасением со стороны врача не заметить эту болезнь. Поэтому, несмотря на точность метода необходимо не забывать про важность сбора анамнеза и физикального осмотра [5, 9, 10].

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Леветирацетам — это ПЭП второго поколения, который по механизму действия является лигандом к рецептору SV2A.

Изначально леветирацетам был создан как нотроп, однако эффективности в данной области не проявил. В экспериментах на животных препарат показал подавление приступов эпилепсии. Он оказался эффективен в подавлении парциальных и вторично-генерализованных судорожных припадков у крыс.

Чуть позже обнаружили сайты для связывания леветирацетама, которые локализуются на плазматических мембранных синапсах. Тогда была открыта молекулярная природа леветирацетама — гликопротеин синаптических везикул SV2A.

Данные рецепторы вносят свой вклад во многие механизмы регуляции нейротрансмиссии, поэтому локализуются на мемbrane транспортеров медиаторов. Также рецепторы принимают участие в кальций-зависимом экзоцитозе. С открытием данного лиганда устоялось использование леветирацетама.

В 2021 г. проводилось исследование, которое включало три группы препаратов для оценки эффективности лечения: группа с назначением ламотриджина ($n = 330$), зонисамида ($n = 328$)

и леветирацетама ($n = 332$). Выборка участников, которые строго следовали протоколу исследования, содержала 324 человека, случайным образом распределенных в группу ламотриджина, 320 человек, случайным образом распределенных в группу леветирацетама, и 315 человек, случайным образом распределенных в группу зонисамида. По итогам лечения было установлено, что побочные действия на фоне ламотриджина составили 33 %, 44 % на фоне леветирацетама и 45 % при приеме зонисамида. Кроме того, леветирацетам, как первая линия терапии, имел меньшую эффективность по сравнению с ламотриджином и зонисамидом.

При выборе леветирацетама необходимо обратить внимание, что прием препарата связан с развитием тревожности, депрессии и стигматизации [8, 13, 16, 18].

БАРБИТУРАТЫ

Данные препараты в клинической практике используются как резервная терапия, когда остальные группы уже не дают желаемого результата. Барбитураты обладают серьезным нежелательным явлением, оказывая тератогенное действие на плод, имеют низкую безопасность, которая со-пряжена с высокой нейротоксичностью.

Проводилось исследование среди 9840 беременных женщин с постоянной противоэпилептической терапией. Через 1 год после рождения оценивался результат лечения. Рассматривалось влияние ПЭП на организм ребенка в пренатальном периоде.

Если сравнивать препараты, то самое низкое тератогенное воздействие оказывали леветирацетам, окскарбазепин и ламотриджин. Распространенность врожденных пороков развития была выше при применении фенитоина, валпроата, карbamазепина и фенобарбитала, и зависела от дозы для последних трёх ПЭП.

Фенитоин, фенобарбитал в двух наиболее высоких дозах, а также карбамазепин и валпроат во всех дозах были связаны со значительно более высоким риском возникновения серьезных врожденных пороков развития по сравнению с леветирацетамом. Низкая доза валпроата и средняя доза карбамазепина и фенобарбитала были связаны с более высоким риском, чем ламотриджин. Низкая доза валпроата и средняя доза карбамазепина были связаны с более высоким риском, чем окскарбазепин [2].

БЛОКАТОРЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ НАТРИЯ (БНК)

Данный тип препаратов применяется с успехом уже значительное время. Действие основано

на связывании и стабилизации натриевых каналов, тем самым уменьшая нейрональную возбудимость. БНК стоит подразделять на те, что блокируют в первую очередь транзитный натриевый ток и постоянный натриевый ток. Некоторые препараты могут иметь и другие точки приложения в лечении эпилепсии.

Фенитоин и карбамазепин являются БНК первого поколения. Однако фенитоин считается клинически устаревшим из-за множества нежелательных лекарственных реакций и требований постоянного мониторинга его концентрации в крови.

При лечении карбамазепином частота побочных эффектов достигает около 20 %. В наибольшем числе случаев встречается сыпь. Также стоит внимательно относится к назначению данного препарата среди азиатов из-за их носительства гена HLA-B*1502.

Окскарбазепин — ПЭП второго поколения. Препарат является производным карбамазепина. Благодаря его биотрансформации в организме не образуются эпоксидные метаболиты, что способствует снижению побочных эффектов.

При использовании окскарбазепина с целью вспомогательной терапии показатели рецидива приступов значительно изменились в лучшую сторону. При монотерапии в течение 24 и 48 недель у 58,5 % и 40,9 %, соответственно, наблюдалось отсутствие припадков. Метаанализ показал, что монотерапия окскарбазепином имела аналогичную эффективность и безопасность ламотриджина и лакосамида, с более благоприятным профилем безопасности, чем карбамазепин и фенитоин натрия.

По имеющимся данным, у 84 % пациентов с ФЭ окскарбазепин является препаратом дополнительной терапии. В течение двух лет показатель удержания составил 58,8 %.

Лакосамид, эсликарбазепин — ПЭП третьего поколения. Лакосамид разрешено применять детям с 1 месяца жизни. При монотерапии уровень удержания у 90 % пациентов составляет 6 месяцев. При применении лакосамида в качестве дополнительной терапии были достигнуты лучшие показатели. Так улучшение терапии у детей 4–16 лет составило 50 % [17].

Клоназепам

В отличие от препаратов, влияющих на синтез или метаболизм нейромедиаторов, клоназепам — бензодиазепин длительного действия — оказывает свой эффект, аллостерически модулируя ГАМК-А рецептор — главный тормозный receptor центральной нервной системы (ЦНС).

Препарат связывается со специфическим сайтом на рецепторе, отличным от участка связывания самого ГАМК, и изменяет его конформацию. Это приводит к увеличению частоты открытия

ионного канала для хлора в ответ на действие эндогенной ГАМК. Массивный приток ионов хлора в нейрон вызывает гиперполяризацию его мембраны, что приводит к стабилизации мембранныго потенциала и значительному снижению возбудимости клетки. Важно отметить, что в отсутствие ГАМК клоназепам не оказывает самостоятельного действия, что делает его эффект физиологически контролируемым [3].

Габапентин

Габапентин — это структурный аналог ГАМК, широко используемый в качестве дополнительной терапии при ФЭ. Первичным и наиболее изученным механизмом противосудорожного действия препарата является его избирательное связывание с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС. Это влияние приводит к уменьшению притока ионов кальция в пресинаптическое окончание. В результате ослабляется высвобождение возбуждающих нейромедиаторов (в частности глутамата), что способствует стабилизации перевозбужденных нейронов и подавлению эпилептиформной активности.

Несмотря на хорошую переносимость, габапентин обладает рядом побочных явлений, среди которых наиболее распространены сонливость, головокружение и астения.

Отдельного внимания заслуживает его потенциальное влияние на нервно-мышечную передачу и скелетную мускулатуру. Эксперименты на животных моделях показали, что габапентин ослабляет токи ионов кальция в скелетных миотрубочках. Длительное введение высоких доз приводило к мышечной атрофии, воспалению, дегенерации клеток и повышению сывороточных маркеров повреждения мышц (креатинкиназы, тропонина I). В клинической практике также зафиксированы случаи развития или усугубления мышечной слабости (включая обострение миастении гравис), миопатии, миалгии, судорог и даже рабдомиолиза на фоне приема габапентина [15].

ВК

ВК обладает поливалентным механизмом действия, что объясняет ее высокую эффективность при различных формах эпилепсии, в том числе и при ФЭ. Ключевым механизмом противосудорожного действия является потенцирование эффектов ГАМК. Это достигается за счет комплексного воздействия на синтез, метаболизм и восприятие ГАМК. Во-первых, ВК повышает активность фермента глутаматдекарбоксилазы, который катализирует образование ГАМК из глутаминовой кислоты. Во-вторых, препарат подавляет активность ГАМК-трансаминазы и сукцинилполуальдегиддегидрогеназы, замедляя обмен ГАМК. В-третьих, ВК снижает экспрессию транспортеров ГАМК (GAT-1 и GAT-3), тем самым уменьшая обратный захват

нейромедиатора из синаптической щели, и усиливает экспрессию ГАМК-рецепторов. В результате данных эффектов значительно усиливается приток ионов хлора в постсинаптический нейрон.

Также ВК оказывает подавляющее действие на глутаматергическую систему, а именно на NMDA рецепторы. Гиперфункция этих рецепторов ассоциирована с эксайтотоксичностью и судорожной активностью. Угнетение NMDA-опосредованной передачи сигналов ограничивает избыточный приток ионов кальция в нейрон, ингибируя кратковременную деполяризацию и предотвращая патологическую возбудимость.

Доказано, что ВК способна подавлять работу потенциал-зависимых натриевых каналов, препятствуя, по подобию с БНК, развитию и распространению патологических нейронных импульсов.

Экспериментально показано, что ВК существенно повышает нейрогенез и рост аксонов, причем с избирательным увеличением числа ГАМК-положительных нейронов. Этот эффект рассматривается как возможный долгосрочный механизм терапевтического действия [21].

Несмотря на высокую эффективность и разнообразие механизмов противоэпилептической активности, применение ВК связано с определенными рисками, что требует взвешенного подхода к назначению. Согласно рекомендациям Международной (ILAE) и Российской (РПЭЛ) противоэпилептических лиг, ВК противопоказана при беременности из-за высокого риска серьезных врожденных пороков развития, нарушения когнитивных функций у ребенка и повышения вероятности расстройств аутистического спектра. Назначение возможно лишь в исключительных случаях, когда альтернативные методы лечения отсутствуют или неэффективны [20].

Зонисамид

Зонисамид — это антиконвульсант третьего поколения с широким спектром действия, особенно ценный в лечении резистентных форм эпилепсии.

Зонисамид избирательно блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы, подавляя формирование устойчивых, повторяющихся нейронных импульсов без влияния на нормальную физиологическую передачу. Другим, не менее важным, компонентом действия зонисамида является ингибирование кальциевых каналов Т-типа. Таким образом, зонисамид стабилизирует нейрональные мембранны через натриевые и кальциевые каналы, снижая эпилептиформную активность.

Помимо влияния на ионные каналы, зонисамид напрямую действует на баланс между основными возбуждающими и тормозными системами ЦНС. Препарат подавляет пресинаптическое высвобождение глутамата, тем самым снижая эксайтотоксичность и патологическое возбуж-

дение в нейронах. И наоборот, зонисамид потенцирует эффекты ГАМК. Это достигается за счет увеличения пресинаптического высвобождения нейромедиатора и ингибирования его обратного захвата из синаптической щели, что продлевает и усиливает тормозные постсинаптические потенциалы.

Если говорить про побочные эффекты, то наиболее часто встречаются сонливость, анорексия, головокружение, атаксия, раздражительность и нарушения памяти и/или концентрации внимания. Из-за наличия дополнительного ингибирующего эффекта, оказываемого на карбоангидразу головного мозга, не стоит забывать о возможном развитии метаболического ацидоза. Поэтому стоит обратить внимание на пациентов с дыхательной и почечной недостаточностью и регулярно проверять у них уровень бикарбоната сыворотки [7].

Ламотриджин

Ценность ламотриджина обусловлена широким спектром противосудорожной активности, благоприятным профилем переносимости и положительным влиянием на качество жизни пациентов.

Основной вклад в противосудорожный эффект ламотриджина вносят его модулирующие влияния на ионные каналы нейронов. Блокада потенциалзависимых натриевых каналов — это основной и наиболее хорошо изученный механизм действия ламотриджина. Препарат избирательно связывается с инактивированными натриевыми каналами, блокируя их и предотвращая генерацию повторных потенциалов действия. Блокада усиливается во время высокой нейрональной активности (например, при эпилептическом приступе), что минимизирует вмешательство в нормальную передачу сигналов в межприступный период и снижает риск побочных эффектов.

Помимо этого, ламотриджин ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата и аспартата, снижая эксайтотоксичность. Таким образом он предотвращает судорожную активность и обеспечивает нейропротекторный эффект.

Ламотриджин демонстрирует антагонизм в отношении высоковольтных активируемых кальциевых каналов N-, P- и Q-типа. Блокируя приток ионов кальция в пресинаптическую терминал, ламотриджин дополнительно ограничивает высвобождение нейромедиаторов, усиливая противосудорожный эффект.

Помимо основных, ламотриджин обладает рядом дополнительных свойств, которые имеют место в лечении эпилепсии. Ламотриджин способен усиливать высвобождение ГАМК, хоть этот эффект и не столь выражен. В отличие от натриевой блокады, усиление ГАМК-ergicической происходит

постоянно. Это может вносить вклад в снижение общей нейрональной возбудимости. Также ламотриджин способен модулировать HCN-каналы, активируемые гиперполяризацией. Их прямая блокада и изменение чувствительности к циклическим нуклеотидам приводят к уменьшению пейсмекерной активности нейронов, что снижает склонность к синхронным импульсам нейронов [6, 14].

Топирамат

Противосудорожный эффект топирамата является результатом комбинированного действия на несколько ключевых звеньев патогенеза эпилепсии. Топирамат блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизируя нейрональные мембранны и подавляя генерацию повторяющихся эпилептиформных импульсов.

Помимо этого, препарат усиливает ГАМК-опосредованный ток ионов хлора через ГАМК-А-рецепторы. Это приводит к более выраженной гиперполяризации нейронов и снижению их возбудимости.

Подавление глутаматергической активности также является одной из ключевых особенностей топирамата. Препарат избирательно ингибирует рецепторы AMPA / кайнатного подтипа, не влияя на NMDA-рецепторы. В результате топирамат эффективно снижает эксайтотоксичность, вызванную избытком глутамата. Данный механизм подтвержден в экспериментах, показывающих снижение внеклеточной концентрации топирамата в главной AMPA-содержащей структуре головного мозга — гиппокампе.

Также препарат является ингибитором изоферментов карбоангидразы II, IV и VII в ЦНС. Подавление активности этих ферментов приводит к сдвигу pH в щелочную сторону в мозговой ткани, что снижает склонность к деполяризации как пирамидальных клеток, так и интернейронов. Этот механизм вносит дополнительный вклад не только в противосудорожную активность, но и в развитие аналогичных зонисамиду побочных явлений [1].

Если у пациентов с фокальной эпилепсией наблюдается неадекватный ответ или непереносимость одного ПЭП, следует рассмотреть возможность переключения на другой ПЭП или применения соответствующей комбинированной терапии.

Заключение

Подводя итоги, следует отметить, что успешное лечение ФЭ основывается на двух моментах: точной диагностике и рациональной фармакотерапии. «Золотым стандартом» диагностики является длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, позволяющий зафиксировать характер эпилептической активности. Что касается лечения, то современный

подход предполагает индивидуальный выбор ПЭП с учетом типа приступов, пола, возраста, коморбидного фона и профиля побочных эффектов.

Анализ препаратов показывает, что хотя ПЭП нового поколения (лакосамид, окскарбазепин) часто имеют лучшую переносимость, старые препараты (вальпроаты, карбамазепин) не утратили своей клинической значимости, но их применение требует осторожности. Ключевыми проблемами остаются фармакорезистентность и риск серьезных побочных явлений, таких как тератогенность вальпроатов или нейропсихиатрические нарушения у леветирацетама. В этой ситуации предпочтение следует отдавать ПЭП, наиболее хорошо изученным не только в клинических исследованиях, но и показавшим себя в широкой медицинской практике. Для большинства больных препаратом с благоприятным соотношением польза / риск остается вальпроат.

При условии отсутствия идеального препарата стратегия лечения должна быть гибкой. Она может включать как монотерапию, так и рациональную комбинацию ПЭП с различными механизмами действия. Конечная цель терапии заключается не только в подавлении приступов, но и в обеспечении пациенту высокого качества жизни, что делает процесс выбора терапии сложной, но крайне важной клинической задачей.

Литература

1. Bai Y.F, Zeng C, Jia M, Xiao B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. *Seizure*. 2022 May;98:51-56.
2. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F; EURAP Collaborators. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol.* 2024 May 1;81(5):481-489.
3. Basit H, Kahwaji Cl. Clonazepam. 2023 May 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
4. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185-191.
5. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020 Apr 1;22(2):143-155.
6. Costa B, Vale N. Understanding Lamotrigine's Role in the CNS and Possible Future Evolution. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 23;24(7):6050.
7. Gidal BE, Resnick T, Smith MC, Wheless JW. Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician. *Neurol Clin Pract.* 2024 Feb;14(1): e200210.
8. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021 Sep;41(3):336-351.
9. Lapalme-Remis S, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022 Apr 1; 28(2):306-338.
10. Löscher W, Gillard M, Sands ZA, Kaminski RM, Klitgaard H. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in the Treatment of Epilepsy and Beyond. *CNS Drugs.* 2016 Nov;30(11):1055-1077.
11. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606-638.
12. Lörincz-Molnár T, Siegler Z, Hegyi M, Jakus R, Bodó T, Kormos E, Fogarasi A. A tartós videó-EEG-monitorozás szerepe a gyermekkorú epilepsziák diagnosztikájában [The role of long-term video-EEG monitoring in the diagnosis of childhood epilepsies]. *Orv Hetil.* 2024 May 12;165(19):722-726. Hungarian.
13. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, Tudur-Smith C, Plumpton C, Hughes DA, Williamson P, Baker GA, Balabanova S, Taylor C, Brown R, Hindley D, Howell S, Maguire M, Mohanraj R, Smith PE; SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1363-1374.
14. Mitra-Ghosh T, Callisto SP, Lamba JK, Remmel RP, Birnbaum AK, Barbarino JM, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020 Jun; 30(4):81-90.
15. Reyes Fernandez PC, Wright CS, Warden SJ, Hum J, Farach-Carson MC, Thompson WR. Effects of Gabapentin and Pregabalin on Calcium Homeostasis: Implications for Physical Rehabilitation of Musculoskeletal Tissues. *Curr Osteoporos Rep.* 2022 Dec;20(6):365-378.
16. Yamagata A, Ito K, Suzuki T, Dohmae N, Terada T, Shirouzu M. Structural basis for antiepileptic drugs and botulinum neurotoxin recognition of SV2A. *Nat Commun.* 2024 Apr 18;15(1):3027.
17. Yan, Raowei et al. Sodium channel blockers for the treatment of focal epilepsy: A Chinese expert consensus. *Seizure — European Journal of Epilepsy, Volume 127, 105 — 114.*
18. Zhao W, Li Y, Sun H, Zhang W, Li J, Jiang T, Jiang L, Meng H. Effect of intranasal and oral administration of levetiracetam on the temporal and spatial distributions of SV2A in the KA-induced rat model of SE. *J Cell Mol Med.* 2023 Dec;27(24):4045-4055.
19. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Миронов М.Б., Авакян Г.Г., Рублевая Ю.В. Приоритеты в назначении противоэпилептических препаратов пациентам с эпилепсией по результатам опроса врачей-неврологов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(5):36-38.
20. Наумова Г.И., Власов П.Н., Прусакова О.И., Усольцева А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):27-33.
21. Турсунов, А. Н. Молекулярные механизмы действия вальпроевой кислоты на сигнальные системы и функционирование мозга / А. Н. Турсунов, Д. С. Васильев, Н. Н. Наливаева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2023. — Т. 109, № 10. — С. 1331-1348.