

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Токарева Н.Г.<sup>1</sup>, Игнатъева О.И.<sup>1</sup>, Корнеева М.В.<sup>1</sup>, Давшина И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: tokareva-1@mail.ru

В работе представлены наиболее значимые аспекты современной терапии фокальных форм эпилепсии с отражением подхода к терапии эпилепсии, направленного на поддержание социального функционирования и качества жизни больных. Показано, что противоэпилептические препараты нового поколения при фокальной эпилепсии позволяют лучше переносить и индивидуализировать лечение. Современные индивидуализированные подходы к терапии эпилепсии особенно актуальны при лечении рефрактерных к медикаментозному лечению пациентов. Часто на фоне лечения у больных эпилепсией развиваются расстройства нервно-психического характера (50%), которые следует дифференцировать с клиническими проявлениями заболевания. Риск их возникновения отмечается при применении многих антиэпилептических препаратов. Нервно-психические нарушения могут быть замечены у больных эпилепсией уже через неделю после начала терапии. Не всегда лечение противоэпилептическими препаратами показывает свою эффективность, что требует применения новых подходов в комплексном лечении пациентов, в том числе внедрения других методов лечения. Высокую эффективность в лечении и профилактике приступов показали хирургическое лечение, а также применение кетогенной диеты. Их использование может не только снизить частоту приступов, но и сократить затраты на лечение.

Ключевые слова: эпилепсия, терапия, противоэпилептические препараты (ПЭП), фармакорезистентность.

## FEATURES OF THE THERAPY OF FOCAL FORMS OF EPILEPSY

Tokareva N.G.<sup>1</sup>, Ignateva O.I.<sup>1</sup>, Korneeva M.V.<sup>1</sup>, Davshina I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Mordovian state University named after N. P. Ogarev», Saransk, e-mail: tokareva-1@mail.ru

The literature review presents the most significant aspects of modern therapy of focal forms of epilepsy, with the rationale for an approach to epilepsy therapy aimed at maintaining the social functioning and quality of life of patients. It has been shown that new-generation antiepileptic drugs for focal epilepsy allow better tolerance and individualization of treatment. Modern individualized approaches to the therapy of epilepsy are especially relevant in the treatment of patients refractory to drug treatment. Often, during treatment, patients with epilepsy develop neuropsychiatric disorders (50%), which should be differentiated with clinical manifestations of the disease. The risk of their occurrence applies to many antiepileptic drugs. Neuropsychiatric disorders can be noticed in patients with epilepsy as early as a week after starting therapy. Treatment with antiepileptic drugs does not always show its effectiveness, which requires the use of new approaches in the complex treatment of patients, including the introduction of other methods of treatment. Surgical treatment and the use of a ketogenic diet have shown high efficiency in the treatment and prevention of seizures. Their use can not only reduce the frequency of attacks, but also reduce treatment costs.

Keyword: epilepsy, therapy, antiepileptic drugs (PEP), pharmacoresistance.

Фокальная эпилепсия является наиболее распространенной формой эпилепсии, которой страдают около 30 млн человек во всем мире [1]. При проведении терапевтических мероприятий при лечении больных эпилепсией основной акцент сделан на улучшении социального функционирования и качества жизни больных эпилепсией [2–4]. Однако существуют вопросы относительно того, какие методы лечения эпилепсии, а также какие противоэпилептические препараты (ПЭП) являются наилучшими вариантами при терапии фокальной эпилепсии.

Цель работы: анализ данных литературы, посвященных современным представлениям о методах лечения фокальных форм эпилепсии.

Эпилепсия – это многогранное заболевание, поэтому в комплекс терапевтических мероприятий входят фармакотерапия, диета, хирургические методы лечения и др. Противоэпилептическая терапия должна быть направлена на достижение контроля над припадками, что предполагает: снижение частоты возникновения приступов, сокращение их длительности, достижение ремиссии. Согласно рекомендациям Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), препаратами первой очереди в монотерапии при фокальной эпилепсии у взрослых являются карбамазепин, фенитоин, леветирацетам, зонисамид и препараты вальпроевой кислоты [5]. В рекомендациях NICE 2012 г. назначения ПЭП приведены в соответствии с типом припадков. Так, при фокальных припадках ПЭП первой группы выбора являются вальпроевая кислота, ламотриджин, леветирацетам, клобазам, окскарбазепин, в качестве дополнительных ПЭП рекомендованы: вальпроевая кислота, габапентин, клобазам, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, перампанел, эскарбазепин [6]. Вальпроевая кислота обладает уникальными свойствами «широта действия – мишень» [7].

В настоящее время медикаментозная терапия эпилепсии должна строиться по рационально подобранной схеме. Противоэпилептические препараты подбираются индивидуально, со строгой ориентацией на пациента. Учитываются пол, возраст пациента, характер эпилептических припадков, частота приступов, длительность заболевания, сопутствующие заболевания; также важно принимать во внимание образ жизни человека и его собственные предпочтения [8, 9]. Показанием к назначению стартовой терапии является постановка диагноза эпилепсии или эпилептической энцефалопатии.

Значительную роль в расширении знаний о выборе оптимального лечения при фокальных формах эпилепсии могут играть сравнительные исследования ПЭП между собой.

В систематическом обзоре сравнили относительную переносимость всех доступных ПЭП для монотерапии всех типов эпилепсии, а также их эффективность в монотерапии фокальной эпилепсии. Клобазам, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, сультиам, топирамат и вальпроат имели лучшие профили эффективности и не демонстрировали явных отличий по сравнению с карбамазепином. Тем не менее при приеме карбамазепина выявлен наибольший риск возникновения тяжелых побочных реакций, в то время как ламотриджин имел лучший профиль безопасности и переносимости. Выход пациентов из исследования из-за побочных реакций был обусловлен приемом карбамазепина (81%), за которым следовали сультиам (60%) и клобазам (51%). Такие препараты, как леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, сультиам и топирамат, следует рассматривать в качестве основных препаратов при монотерапии фокальной эпилепсии, поскольку они продемонстрировали хорошую переносимость и эффективность при лечении данного

заболевания. Свою эффективность показали и традиционные ПЭП (карбамазепин, клобазам и вальпроат), но они уступали по показателю переносимости. Ламотриджин показал лучший профиль переносимости, что позволяет предположить, что он может быть самым оптимальным препаратом для лечения фокальной эпилепсии у детей и взрослых [10].

Комплаентность при долговременном использовании ПЭП у пациентов с эпилепсией во многом определяет стабильность достигнутого успеха [11]. Согласно результатам проспективного когнитивного исследования, по сравнительной эффективности долгосрочной монотерапии пятью ПЭП (карбамазепином, вальпроатом, ламотриджином, топираматом, окскарбазепином) при фокальной эпилепсии у взрослых пациентов ламотриджин показал лучшую эффективность по сравнению с вальпроатом. Остальные ПЭП были эквивалентны при оценке долгосрочных результатов лечения при монотерапии взрослых пациентов с фокальной эпилепсией в клинической практике. При назначении противоэпилептической терапии данным пациентам среди препаратов первой линии ламотриджин является наиболее эффективным; другие ПЭП исследуемой группы являются резервными в первой линии, за исключением вальпроата [12]. Ламотриджин и леветирацетам являются препаратами выбора, когда учитываются эффективность, безопасность и переносимость [13]. Препаратом выбора также является зонисамид – его эффективность не уступает эффективности карбамазепина [14].

В нескольких рандомизированных исследованиях S.L. Moshé, E. Perucca, Ph. Ryvlin, T. Tomson сравнивалась эффективность противоэпилептических препаратов нового и предыдущего поколений в лечении впервые диагностированной эпилепсии. В исследовании приняли участие 2437 пациентов с двумя или более судорожными припадками в анамнезе за последний год. В группе исследования оценивались в основном пациенты с фокальными припадками. Исследователи отметили, что во время лечения ламотриджин показал высокие результаты по сравнению с такими препаратами, как карбамазепин (отношение рисков 0 • 78, 95% ДИ 0 • 63-0 • 97), габапентин (0 • 65, 0 • 52-0 • 80) и топирамат (0 • 64, 0 • 52- 0 • 79), однако статистически значимого улучшения по сравнению с окскарбазепином выявлено не было (1 • 15, 0 • 86-1 • 54). Преимущество ламотриджина по сравнению с карбамазепином, в основном, определяется отсутствием побочных эффектов у большинства пациентов. При анализе в соответствии с протоколом выявлено равное количество пациентов в группах больных, принимавших ламотриджин и карбамазепин, достигших 12-месячной ремиссии спустя 2 года после рандомизированных испытаний. Два других рандомизированных исследования с двойным слепым контролем, в которых дозировка препаратов была гибкой, не выявили существенных различий в эффективности или переносимости между ПЭП нового поколения и карбамазепином при лечении впервые выявленных очаговых приступов. В

первом случае у 173 (73%) из 237 пациентов, получавших леветирацетам, и 171 (73%) из 235, получавших карбамазепин, припадки были купированы в течение 6 месяцев и более после приема последней дозы (скорректированная абсолютная разница в пропорциях 0,2%, у 95% – от 7,8% до 8,2%); отдаленные риски побочных эффектов составили 14,4% при использовании леветирацетама и 19,2% – карбамазепина. Во втором исследовании у 177 (79%) из 223 больных, принимавших зонисамид, и 195 (84%) из 233, принимавших карбамазепин, наблюдалась ремиссия длительностью 26 недель и более (в среднем на 4,5%, от 12,2% до 3,1%); доля отдаленных рисков составила 11% для зонисамида и 12% для карбамазепина. В третьем двойном слепом исследовании пациентов с впервые диагностированными очаговыми приступами достижение 6-месячной ремиссии отмечалось реже при использовании прегабалина (52%), чем ламотриджина (68%); разница в пропорциях дозировки –16%, у 95% ДИ –24% до –9%, но эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, потому что продолжительность исследования была недостаточной для допущения оптимизации дозы, при этом приступы сохранялись на минимальной поддерживающей дозе (150 мг/сут прегабалина, 100 мг/сут ламотриджина) [15]. Анализируя описанные данные, можно заключить, что при лечении больных с фокальными приступами эффективны как ПЭП нового поколения, так и традиционные ПЭП, но каждый из препаратов нового поколения имеет свой отличный профиль с отсутствием индукции ферментов, что подтверждает их преимущества в терапевтическом процессе у данной группы больных.

Хорошую эффективность в лечении эпилепсии показали новейшие ПЭП, такие как бриварацетам и перампанел, эликарбазепин [16]. Бриварацетам является производным леветирацетама и его безопасной альтернативой, особенно у пациентов с поведенческими побочными эффектами, также он эффективен в качестве дополнительной терапии при неконтролируемых фокальных приступах, в том числе со вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте 16 лет и старше [17, 18].

Препаратом, обладающим высокой эффективностью при лечении парциальных и вторичных генерализованных приступов, служит перампанел [19, 20]. Перампанел является безопасным и хорошо переносимым ПЭП с уникальным режимом действия [21, 22]. При лечении резистентных форм фокальной эпилепсии перампанел продемонстрировал благоприятный уровень соотношения риск/польза [23, 24].

Вариантами побочных эффектов лечения ПЭП у пациентов могут стать различные фобии, такие как боязнь припадка в общественном месте, навязчивый страх смерти, страх принятия неправильного решения и т.д. Отличительными клиническими признаками эпилепсии, ассоциированной с тревожно-депрессивными расстройствами, являются фармакорезистентность, преобладание простых парциальных, идеаторных и эмоционально-

аффективных припадков, наличие в анамнезе аффективных расстройств тревожно-депрессивного круга до начала заболевания [25, 26]. Лечение ПЭП связано с риском возникновения суицидальных мыслей и поведения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повышенный риск относится ко всем препаратам и может быть выявлен уже через одну неделю после начала терапии [27]. Проблемы с психическим здоровьем связаны с увеличением частоты припадков и ухудшением состояния здоровья. Для обеспечения положительных результатов лечения важно не только управлять эпилептическими приступами, но и своевременно выявлять и корректировать проблемы психического здоровья [28]. По данным ряда исследований выявлено, что ассоциированные психопатологические нарушения тревожно-депрессивного характера имеют место более чем у половины пациентов с эпилепсией; кроме того, эти показатели выше у женщин и при политерапии ПЭП нового поколения, такими как леветирацетам и окскарбазепин, по сравнению с традиционными ПЭП, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы [29, 30].

Первым шагом в терапии психической симптоматики при эпилепсии является выяснение клинического контекста, в котором эти симптомы возникают, особенно если они имеют четкую связь с судорожной активностью или с противоэпилептическим лечением. Важно помнить, что сочетание препаратов со сходным спектром токсичности может привести к усугублению побочных эффектов [31]. Имеются данные, что нейролептики и бензодиазепины рекомендуются в качестве симптоматических клинических препаратов лечения постиктального и кратковременного интериктального психоза. Общий принцип раннего лечения психотических симптомов применяется как при психозах, связанных с эпилепсией, так и при первичных психотических расстройствах. Так, низкие дозы антипсихотических препаратов существенно не увеличивают клинический риск судорог при эпилепсии при одновременном лечении с эффективным противоэпилептическим режимом [32].

Наиболее частой причиной фармакорезистентных приступов при фокальной форме эпилепсии является фокальная корковая дисплазия. В качестве альтернативного лечения можно рассмотреть кетогенную диету, резективную хирургию или нейромодуляцию. При этом имеются данные, что после резекционной хирургии часто отмечаются стойкие ремиссии и благоприятные нейрокогнитивные исходы [33, 34].

Хирургическое лечение эпилепсии является наиболее эффективным методом лечения лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсии и должно рассматриваться при отсутствии эффекта при применении двух ПЭП [35].

Хирургическое вмешательство при эпилепсии может привести к устойчивому контролю приступов у 70–80% пациентов, которым была проведена операция [36].

Имплантируемые нейростимуляторы представляют собой передовое дополнение к лекарствам при фармакорезистентной эпилепсии и альтернативу резекционной хирургии [37, 38]. Данный метод в сочетании с ПЭП доказал свою эффективность в снижении частоты приступов у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией в 50% случаев [39]. Кроме того, выявлен положительный эффект – купирование симптомов депрессии [40].

У пациентов, не имеющих показаний к хирургическому лечению или ранее перенесших неудачные операции, использование альтернативных ПЭП или других немедикаментозных методов лечения, таких как кетогенная диета и нейростимуляция, может улучшить контроль над приступами. Классическая кетогенная диета является основным немедикаментозным способом лечения рефрактерной эпилепсии. Ее альтернативой может быть диета с низким гликемическим индексом, она менее строгая, эффективная и связана с соблюдением режима лечения [41].

Несмотря на множество методов лечения эпилептических припадков, таких как кетогенная диета и ограничение калорийности, не у всех пациентов отмечается полный контроль над приступами, вероятно, из-за непонимания патогенеза или патофизиологии этого неврологического расстройства, включая молекулярный подход. В настоящее время имеется не так много информации о молекулярных процессах и вовлеченных генах, а также об их связи с возможными положительными эффектами диетотерапии при эпилепсии. Кетогенная диета и ограничение калорий вовлечены в потенциальные противосудорожные механизмы, связанные, среди прочего, с микробиомом кишечника, метаболическими путями, гормонами и нейротрансмиттерами, их ролью в воспалительном процессе и окислительном стрессе. Описаны молекулярный механизм и возможные гены, участвующие в различных механизмах действия кетогенной диеты и ограничения калорий для снижения нервной возбудимости и, следовательно, эпилептических припадков, особенно когда проводимого лечения недостаточно для достижения результата [42].

Врожденные нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений обмена веществ с мультисистемным клиническим вовлечением. ALG3-CDG – очень редкий подтип, на данный момент зарегистрировано всего 24 случая. Были проведено изучение двух братьев и сестер с дисморфическими особенностями, задержкой роста, микроцефалией, фармакорезистентной эпилепсией и гемангиомой в лобной, затылочной и пояснично-крестцовой областях. В результате исследования был идентифицирован патогенный вариант в ALG3 (NM\_005787.6: c.165C> T; p.Gly55 =), который ранее был связан с врожденным дефектом гликолиза типа 1d.

Фармакорезистентные припадки контролировались кетогенной диетой. Этот отчет подтверждает эффективность кетогенной диеты в качестве варианта лечения фармакорезистентной эпилепсии [43].

**Заключение.** Таким образом, анализ научной литературы, посвященный терапии фокальной эпилепсии, позволяет заключить, что дальнейшие исследования в этой области способствуют разработке новых противоэпилептических препаратов, совершенствованию хирургических и других методов лечения, социально-психологических мероприятий, благотворно влияющих на социальное функционирование и качество жизни больных эпилепсией.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 20-013-00529.*

### Список литературы

1. Schulze-Bonhage A. A 2017 review of pharmacotherapy for treating focal epilepsy: where are we now and how will treatment develop? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017. vol. 18 (17). P. 1845-1853. DOI: 10.1080/14656566.2017.1391788.
2. Токарева Н.Г., Железнова Е.В. Клинико-психологическая оценка эмоциональных расстройств у больных эпилепсией // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т.18. № 2. С. 214-216.
3. Токарева Н.Г., Железнова Е.В. Особенности локус-контроля больных эпилепсией // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014. № 3 (49). С. 60-62.
4. Железнова Е.В. Токарева Н.Г. Клинико-психологические характеристики расстройств функционирования при эпилепсии // *Российский психиатрический журнал*. 2017. № 3. С. 27-32.
5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013. vol. 54 (3) P. 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
6. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340221/> (дата обращения: 15.02.2021).
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М: Медицина. 2010. 720 с.

8. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г. Власов П.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Н. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. № 10 (2). С. 74-81.
9. Amirkhanian M.G. Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018. vol. 10 (2). P. 59-73.
10. Birru E.M., Shafi M., Geta M. Drug therapy of epileptic seizures among adult epileptic outpatients of University of Gondar Referral and Teaching Hospital, Gondar, North West Ethiopia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016. vol. 12. P. 3213-3219.
11. Campos M.S.A., Ayres L.R., Morelo M.R.S., Carizio F.A.M., Pereira L.R.L. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016. vol. 36 (12). P. 1255-1271. DOI: 10.1002/phar.1855.
12. Zeng Q.Y., Fan T.T., Zhu P., He R.Q., Bao Y.X., Zheng R.Y., Xu H.Q. Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015. vol. 10 (7). DOI: 10.1371/journal.pone.0131566.
13. Banach M., Miziak B., Borowicz-Reutt K.K., Czuczwar S.J., Advances with extended and controlled release formulations of antiepileptics in the elderly. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019. vol. 20 (3). P. 333-341. DOI: 10.1080/14656566.2018.1549543.
14. Mula M. Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020. DOI: 10.1080/14656566.2020.1829594.
15. Moshé S.L., Perucca E., Ryvlin Ph., Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015. vol. 7. P. 884-898. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
16. Willems L.M., Bauer S., Rosenow F., Strzelczyk A. Recent advances in the pharmacotherapy of epilepsy: brivaracetam and perampanel as broad-spectrum antiseizure drugs for the treatment of epilepsies and status epilepticus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019. vol. 20 (14). P. 1755-1765. DOI: 10.1080/14656566.2019.1637420.
17. Franquiz M.J., Kalaria S.N., Armahizer M.J., Gopalakrishnan M., McCarthy P.J., Badjatia N. Lacosamide Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017. vol. 38 (2). DOI: 10.1002/phar.2063.
18. Milovanović J.R., Janković S.M., Pejčić A., Milosavljević M., Opančina V., Radonjić V., Protrka Z., Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017. vol. 18 (13). DOI: 10.1080/14656566.2017.1359260.



19. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology*. 2015. vol. 85. P. 1-8.
20. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014. vol. 108. P. 986-988.
21. Белоусова Е.Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014. № 1. С. 27-33.
22. Мкртчян В.Р., Сергеев А.М., Почигаева К.И., Шпак И.А. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016. № 9 (2). С. 28-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
23. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V., Endziniene M., Hong Z., French J., Yang H., Squillacote D., Edwards H.B., Zhu J., Laurenza A. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012. vol. 78 (18). P. 1408-1415.
24. Власов П.Н. Новые возможности фармакотерапии пациента // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016. Т. 8. № 4. С. 49-57. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.049-057.
25. Azizova R., Umirkulov O. Features of clinical course of epilepsy associated with anxiety and depressive disorders. *European science review*. 2018. no. 9-10-2. P. 14-15.
26. Błaszczyk B., Czuczwar S.J. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol. Rep*. 2016. vol. 68 (5). P. 1084-1092. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.06.011.
27. Pharmacological treatment of epilepsy. *Epilepsy. NICE*. 2020. P. 1-12.
28. Lafortune J., Deacon C., Clément J. Brivaracetam: First Canadian Experience in an Intractable Epilepsy Population. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020. vol. 47 (2). P. 183-188. DOI: 10.1017/cjn.2019.321.
29. Joshi R., Tripathi M., Gupta P., Goyal A., Gupta Y.K. Depression in patients receiving pharmacotherapy for epilepsy: An audit in a tertiary care centre. *Pharmacological Reports*. 2019. vol. 71 (5). P. 848-854. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.04.021.
30. Ajinkya S., Fox J., Lekoubou A. Trends in prevalence and treatment of depressive symptoms in adult patients with epilepsy in the United States. *Epilepsy Behavior*. 2020. vol. 105. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106973.

31. Agrawal N., Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019. DOI: 10.1177/2045125319862968.
32. Toffol B., Trimble M., Hesdorffer D.C., Taylord L., Sachdevd P., Clancy M., Adachi N., Bragatti J.A., Mula M., Kanemoto K. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behavior*. 2018. vol. 88. P. 54-60. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.09.001.
33. Allen N.M., Weckhuysen S., Gorman K., King M.D., Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the Kv family. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020. vol. 24. P. 105-116. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.002.
34. Wong-Kisiel L.C., Blauwblomme T., Ho M-L, Boddaert N., Parisi J., Wirrell E., Nabbout R. Challenges in managing epilepsy associated with focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Research*. 2018. vol. 145. P. 1-17. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.006.
35. Rugg-Gunn F., Misericocchi A., Mc Evoy A. Epilepsy surgery. *Pract. Neurol*. 2020. vol. 20 (1) P. 4-14. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002192.
36. Allen N.M., Weckhuysen S., Gorman K., King M.D., Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the Kv family. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020. vol. 24. P.105-116. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.002.
37. Tahry R.E., Wang I.Z. Failed epilepsy surgery: is this the end? *Acta Neurol Belg*. 2017. vol. 117. P.433-440. DOI: 10.1007/s13760-017-0769-8.
38. Wong S., Mani R., Danish S. Comparison and Selection of Current Implantable Anti-Epileptic Devices. *Neurotherapeutics*. 2019. vol. 16. P. 369-380. DOI: 10.1007/s13311-019-00727-2.
39. Kopciuch D., Barciszewska A.M., Fliciński J. et al. Analysis of pharmacotherapy regimen and costs in patients with drug-resistant epilepsy following vagus nerve stimulation therapy: a single-center study (Poland). *Acta Neurol Belg*. 2020. vol. 120 (1). P. 115-122. DOI: 10.1007/s13760-019-01236-x.
40. Trinkla E., Höfler J., Leitinger M., Rohracher A., Kalss G., Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016. vol. 17 (4). DOI: 10.1517/14656566.2016.1127354.
41. Elia M., Klepper J., Leindecker B., Hartmann H. Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2017. vol. 23 (37). P. 5691-5701. DOI: 10.2174/1381612823666170809101517.
42. Rudy L., Artemio R., Moisés R-O. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet and caloric restriction. *Epilepsy Research*. 2020. vol. 168. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106499.

43. Paketci C., Edem P., Hiz S., Lochmuller H., Horvath R., Yis U. Successful treatment of intractable epilepsy with ketogenic diet therapy in twins with ALG3-CDG. *Brain Dev.* 2020. vol. 42 (7). P. 539-545. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.04.008.