

Ravimrefraktaarse epilepsia käsitletus

Epilepsia on krooniline, potentsiaalselt elu lühendav kesknärvisüsteemi haigus, mille väljenduseks on korduvad epileptilised hood ja nende hoogudega seotud neurobioloogilised, psühholoogilised, kognitiivsed ja sotsiaalsed tagajärjed (1).



ALEKSEI RAKITIN
neuroloog
Tartu Ülikooli
Kliinikum

Epileptiliste hoogude ärahoidmiseks kasutatakse üldjuhul epilepsiaravimeid, mida patsient peab võtma iga päev pika perioodi jooksul. Aktiivse epilepsia levimus maailmas on 6,38/1000 inimese kohta (2), Eestis on see näitaja täiskasvanutel 5,3/1000 (3), mis tähendab, et meie riigis elab ~7000–8000 epilepsiaga patsienti. Umbes 50% patsientidest, kellel on elus esmakordselt diagnoositud epilepsia, saavutavad pikaajalise hoovabaduse esimese preparaadiga. Samas jäävad umbes 30–40%–l patsientidest epileptilised hood püsima vaatamata ravile erinevate epilepsiaravimitega (4).

RAVIMREFRAKTAARSE EPILEPSIA DEFINITSIOON

Epilepsiaga patsiendi ravi eesmärgiks on nii kiiresti kui võimalik saavutada olukord, kus patsiendil ei esine epileptilisi hoogusid ja ravimite kõrvaltoimeid. Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga (*International League Against Epilepsy*, ILAE) definitsiooni järgi on epilepsia ravimrefraktaarne, kui hoovabadus ei ole saavutatud kahe hästi sobiva ja talutava epilepsiaravimiga (5). Antud definitsioon põhineb tähelepanekul, et tõenäosus saavutada hoovabadust väheneb oluliselt iga järgmise ebaõnnestunud epilepsiaravimi proovimisel. Samas ei välista epilepsia ravimrefraktaarsus hoovabaduse tõenäosust järgmiste ravimite katsetamisel (6).

Ravimrefraktaarset epilepsiat seostatakse 5–10 korda suurema suremusega kui üldpopulatsioonis, enamikku nendest patsientidest ei suunata kunagi epilepsiale spetsialiseerunud keskustesse (7).

REFRAKTAARSUSE PÕHJUSED

Medikamentoosle ravile mittealluvuse põhjused võib jagada kolme rühma.

1. **Epileptilise sündroomiga seotud põhjused.** Umbes 30%–l patsientidest ei allu epilepsia hästi medikamentoosle ravile. Siia kuuluvad nii fokaalse, näiteks oimusagara mesiaalse skleroosiga, kui ka generaliseerunud, nt noorukiea müoklooniaalse epilepsiaga patsiendid. Eriti keeruline on ravida lapseas alanud

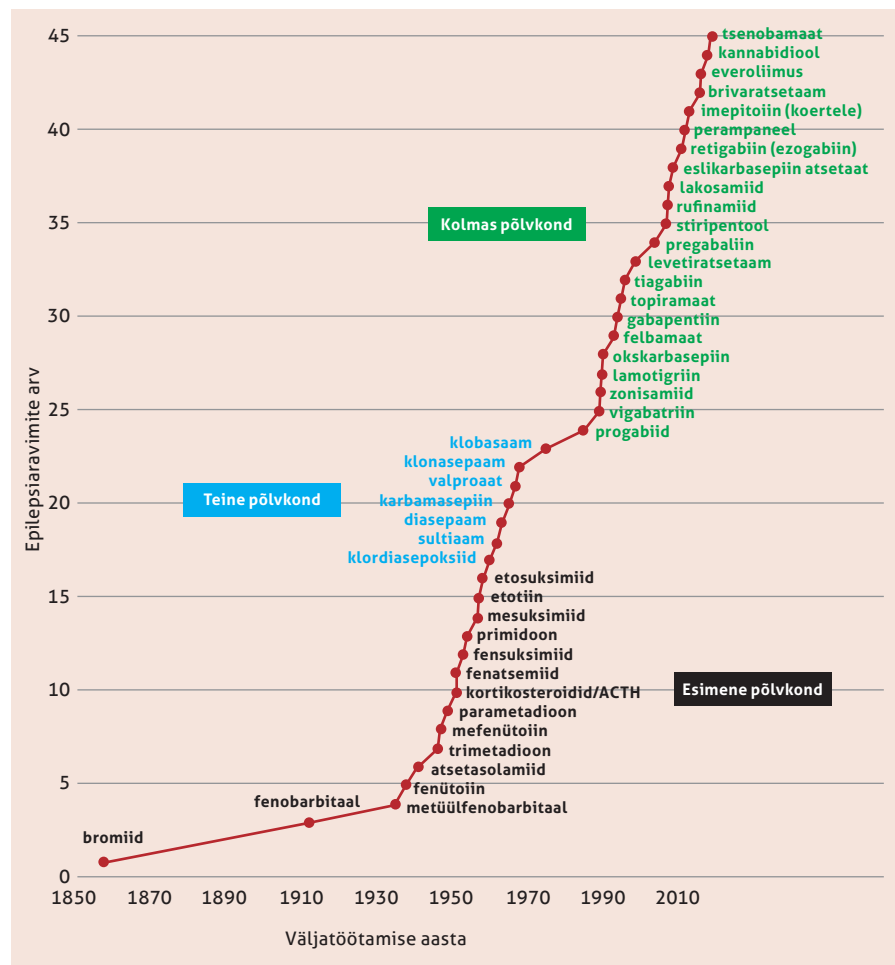
”Aktiivse epilepsia levimus maailmas on 6,38/1000 inimese kohta, Eestis on see näitaja täiskasvanutel 5,3/1000, mis tähendab, et meie riigis elab ~7000–8000 epilepsiaga patsienti.

- sümptomaatilist epilepsiat, nt Lennox-Gastaut' sündroom, infantiilised spasimid ja muud.
2. **Epilepsiaravimite farmakodünaamika iseärasustega seotud põhjused.** Osal patsientidest, kelle esmane ravivastus on hea, tekivad epileptilised hoodsid hiljem uuesti. Selle põhjused ei ole lõplikult selged, kuid arvatakse, et teatud juhtudel võib epilepsiaravimite suhtes tekkida tolerantsus. Selle mehhanismiks on muutused neurotransmitterite retseptorite ja ioonkanalite konformatsioonis, mille tagajärjel ei seondu ravimi molekul enam vastava retseptoriga ega avalda pidurdavat toimet. Lisaks võib mängida rolli ka ravimite transporterite, eriti P-glükoproteiini ülemäärane aktiivsus, mille tulemusena viiakse ravim rakkudest välja (8).
 3. **Geneetilised faktorid.** Näiteks üksiku nukleotiidi polümorfismi (SNP) variatsioon SCN1A geenis võib mõjutada kodeeritud valgu konformatsiooni, seondumist või transkribeeritud mRNA stabiilsust, mis viib vähenenud vastuseni naatriumkanalaid stimuleerivatel epilepsiaravimitel (9).

EPILEPSIARAVIMID

Farmakoloogiline ravi on olnud epilepsia käsitlemise nurgakivi alates **bromiidi** kasutuselevõtust 19. sajandil. Pärast pikka aeglast arenguperioodi, kus olid saadaval vaid mõned uued epilepsiaravimid, on olukord viimaste aastakümnete jooksul märkimisväärselt muutunud: nüüd on meil valida paljude erinevate antikonvulsantide vahel (vt joonis 1). Enam kui 25 maailmas turustatava ravimiga on neuroloogidel uued võimalused kohandada ravi vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele.

Epilepsiaravimeid kasutatakse profülaktiliselt, et vähendada epileptiliste hoogude riski. See tähendab, et medikamentoosne ravi on oma olemuselt sümptomaatiline ehk ei mõjuta allolevat epileptogeenset protsessi ega pidurda epilepsia haiguse kulgu (10). On oluline teada, kas väljakirjutatud antikonvulsant on laia toimespektriga ehk toimib praktiliselt kõikide epilepsia-liikide korral või mitte. Eestis sageli ka-



Joonis 1. Epilepsiaravimite turule toomine aastatel 1853–2021 (kohandatud, 9)

sutatakse laia toimespektriga ravimid on **valproaat, lamotrigiin, levitiratsetaam, topiramaat**. Kui kliinilise pildi ja uuringute alusel täpne epileptiline sündroom ei selgu, võib ravi proovida nende preparaasidega. Peaaegu kõik epilepsiaravimid on suuremal või väiksemal määral fokaalse epilepsia puhul efektiivsed. Samas ei sobi mõned antikonvulsandid primaarselt generaliseerunud sündroomide raviks ja võivad haiguse kulgu mõnikord isegi süvendada. Nende preparaaside hulka kuuluvad **karmamasepiin, fenütoiin ja okskarbasepiin**. Etosuksimiid on efektiivne ainult absaanshoogude ravis ja muude epilepsia vormide vastu ei aita (10).

Vana ja uue põlvkonna epilepsiaravimid

Epilepsia ravis kasutatavad preparaadid jagatakse mõnikord vana ja uue põlvkonna ravimiteks.

Vana põlvkonna ravimid olid kasutusel juba eelmise sajandi alguses ja keskepaigas, nende hulka kuuluvad **fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, karbamasepiin, valproaat**. Uuemad preparaadid on sünteesitud 1990. aastatel ning nende väljatöötamine jätkub ka praegu. Nende hulka kuuluvad **levitiratsetaam, lamotrigiin, topiramaat, okskarbasepiin, gabapentiin, pregabaliin, vigabatriin, tsenobamaat** ja teised.

Epilepsiahoogude vastase toime poolest vana ja uue põlvkonna ravimitel olulist erinevust ei ole. Põhiline erinevus seisneb nende ravimite taluvuses ja kõrvaltoimete profiilis, mis uuematel ravimitel on reeglina parem (11). Üheks põhjuseks on see, et enamik vana põlvkonna epilepsiaravimite mõjutavad maksaensüümide süsteemi CYP450. Mõnes mõttes neuroloogidel „vedas“, et kõikidest meditsiinis pikaajaliselt kasutatavatest CYP450 süsteemi

Tabel 1. Levinumate epilepsiaravimite toimetehhanismid, eelised, puudused, sagedasemad kõrvaltoimed

Toimeaine	Toimetehhanism	Poolväärtusaeg tundides	Eelised	Puudused	Valitud olulised kõrvaltoimed	Soovitav terapeutiline annus (mg/päevas), tableti võtmise sagedus
Karbamasepiin	Na-kanalite blokaator	24–45	Fokaalsete hoogude raviks, stabiliseerib meeleolu, suur kogemus	CYP450 ensüümide indutseerimine, raskendab absaanse ja müokloonuseid	Hüpersensitiivsuse reaktsioon (lööve), südame juhtehäired, hüponatreemia	600–1200, 2–3 korda päevas
Etosuksimiid	T-tüüpi Ca-kanalite blokaator	20–60	Absaanside raviks	Ei kaitse konvulsiivsete hoogude eest	Hüpersensitiivsuse reaktsioon (lööve), gastrointestinaalsed kõrvaltoimed	500–2000, 1–2 korda päevas
Gabapentiin	Ca-kanalite blokaator	5–9	Ei ole interaktsioone teiste ravimitega, hästi talutav, neuropaatilise valu raviks	Ainult fokaalsed hoid, mõõdukas efektiivsus, kutsus esile müokloonuseid	Kehakaalu tõus	900–3600, 3 korda päevas
Lamotrigiin	Na-kanalite blokaator	20–40	Laia spektriga, sobib bipolaarse häire raviks	Aeglane tiitrimine, interaktsioon valproaadiga, östrogeenidega, võib halvendada müokloonuseid-epilepsiat	Nahalööve ja teised hüpersensitiivsuse reaktsioonid	100–400, 1–2 korda päevas
Levetiracetam	SV2A sünaptilise valgumodulatsioon	6–8	Laia spektriga, ei ole interaktsioone teiste ravimitega, hästi talutav	Ei ole efektiivne absaanside raviks	Meeleoluhäired	1000–3000, 2 korda päevas
Okskarbazeepiin	Na-kanalite blokaator	7–12	Sarnaneb karbamasepiiniga, kuid paremini talutav	Vähendab oraalsete kontraktseptiivide aktiivsust, raskendab absaanse ja müokloonuseid	Nahalööve, hüponatreemia	800–1800, 2–3 korda päevas
Fenobarbitaal	GABA potentseerimine	72–144	Fokaalsete ja generaliseerunud hoogude raviks, suur kogemus	CYP450 ensüümide indutseerimine, võib raskendada absaanse	Kognitiivsed, käitumishäired, teratogeensus	50–200, 1–2 korda päevas
Fenütoiin	Na-kanalite blokaator	9–40	Fokaalsete hoogude raviks, suur kogemus	CYP450 ensüümide indutseerimine, raskendab absaanse ja müokloonuseid	Hüpersensitiivsuse reaktsioon (lööve), sidekoe kahjustus	200–300, 2–3 korda päevas
Topiramaat	Mitmed (GABA potentseerimine, glutamaadi inhibeerimine, Na- ja Ca-kanalite blokeerimine)	20–30	Laia spektriga, sobib migreeni profülaktikaks	Aeglane tiitrimine	Kognitiivsed häired, kaalulangetus, neerukivid, glaukoom	100–400, 2–3 korda päevas
Valproaat	Mitmed (GABA potentseerimine, glutamaadi inhibeerimine, Na- ja T-tüüpi Ca-kanalite blokeerimine)	7–17	Efektiivne praktiliselt kõikide hoogude raviks, migreeni profülaktikaks, meeleolu stabiliseerimiseks	Maksaensüümide inhibiitor, ei sobi fertiilses eas naistele suure teratogeensus tõttu	Kaalutõus, hepatotoksilisus, juuste väljalangemine, väga suur teratogeensus	600–1500, 2 korda päevas
Vigabatriin	GABA potentseerimine	4–7	Efektiivne infantiilsete spasmiide raviks	Ei ole väga kasulik teiste sündroomide raviks	Pöördumatud vaateväljafektid, kaalutõus	500–3000, 2 korda päevas
Tsenobamaat	GABA retseptorite moduleerimine, Na-kanalite inhibeerimine	50–60	Tõenäoliselt suur efektiivsus fokaalse ravimrefraktaarse epilepsia puhul	Vähene kasutamise kogemus. Aeglane tiitrimine. Puudub soodustus.	Hüpersensitiivsuse reaktsioon (lööve)	200–400, 1 kord päevas

indutseerivatest ravimitest, välja arvatud antibiootikum rifampiin, on valdav enamus antikonvulsandid. Seda süsteemi indutseerivad karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, okskarbasepiin ja kõrgemates annustes topiramaat (12, 13). Juhul kui patsient tarvitab lisaks ka muid ravimeid, võib nende poolväärtusaeg selle tõttu lüheneda. On näidatud, et maksaensüümide süsteemi indutseerivad epilepsiaravimid vähendavad β -antagonistide (metoprolool), statiinide (simvastatiin, lovastatiin, atorvastatiin), Ca-kanali antagonistide (amlodipiin, nimodipiin, nifedipiin, felodipiin), antikoagulantide (varfariin) ja antidepressantide (amitriptüliin, sertraliin, paroksetiin, tsitalopraam) aktiivsust. Info otsese toimega suukaudsete antikoagulantide (OSAK) ja epilepsiaravimite koostoimete kohta on praegu veel üsna puudulik, kuid üldiselt ei ole soovitatav kasutada OSAK-eid koos CYP450 süsteemi indutseerivate ravimitega, kuna viimased võivad samuti vähendada nende antikoagulantide sisaldust veres (14).

MEDIKAMENTOOSSE RAVI ÜLDPÕHIMÕTTED

Ravimrefraktaarse epilepsia korral soovitatakse kombineerida erineva toime mehhanismiga antikonvulsante (vt tabel 1). Esialgu tuleks proovida erinevaid kahe preparaadi kombinatsioone ning kolmas preparaat lisada siis, kui efekt on suboptimaalne. Üks võimalus on vahetada ravimeid teatud perioodilisusega, näiteks iga aasta tagant.

Võtmekontseptsioon epilepsiaravimite valikul on individuaalne lähenemine, otsus võib sõltuda patsiendi kaasuvatest haigustest jm aspektidest.

Näiteks:

- 1) ülekaalulisele patsiendile võib pakuda topiramaati, kuna sellel ravimil on kehakaalu langetav toime;

- 2) kui patsiendil on kaasuva haigusena krooniline valu, võib proovida gabapentiini või pregabaliini;
- 3) valproaati ja topiramaati kasutatakse lisaks epilepsia ravile ka migreeni profülaktikas;
- 4) lamotrigiini, valproaadil ja karbamasepiinil on meeleolu stabiliseeriv toime, pregabaliinil ärevusevastane toime;
- 5) fertiilses eas naisel on soovitatav proovida eeskätt lamotrigiini ja levetiratsetaami ja võimaluse korral mitte kasutada maksaensüüme indutseerivaid preparaate;
- 6) valproaadi kasutamist noorel naisel tuleb vältida selle ravimi tugeva teratogeense toime tõttu (15).

Oluline tegur, mis mõjutab preparaadide valiku otsust, võib olla ka epilepsiaravimi tiitrimise kiirus. Mõnda preparaat võib kasutada kohe toimivas annuses (levetiratsetaam, valproaat, okskarbasepiin, gabapentiin, pregabaliin), kuid mõnega tuleb ravi alustada aeglaselt, et vältida talumatute kõrvaltoimete kiiret teket (lamotrigiin, topiramaat, karbamasepiin). Viimasel juhul saab patsient ravi toimivas annuses alles nädalate pärast ja see võib piirata nende preparaatide kasutamist sagedaste ja raskete epilepsiahoogude korral, kui soovitakse kiiresti saavutada krampivastast toimet.

Hiljuti on ilmunud paljutõotavad andmed uue epilepsiaravimi **tšenobamaadi** kohta. On leitud, et ravimrefraktaarse fokaalse epilepsia puhul on kuni 1/5 patsientidest, kes alustavad ravi tšenobamaadiga 400 mg päevas, hoovabad (16). Kui need andmed kinnituvad, siis võib olla tegemist läbimurdega ravile raskesti alluva epilepsia käsitluses. Tšenobamaadi kiitis Euroopa Ravimiamet fokaalse epilepsia raviks heaks 2021. aastal. Eesti apteekides seda ravimit veel ei ole ning selle tellimiseks on vaja esitada taotlust ravimiametile, kuid tegemist on lisavõimalusega raskete epi-

lepsiahoogude all kannatavate patsientide ravis.

MITTEMEDIKAMENTOOSNE RAVI

Kui medikamentoosne ravi on jätkuvalt ebaefektiivne, siis võib kõne alla tulla epilepsia kirurgiline ravi, ketogeenne dieet või neuromodulatsioon.

Kirurgilist ravi pakutakse fokaalse epilepsia puhul, kui on olemas selge hüpotees, millisest ajupiirkonnast epileptiline aktiivsus lähtub, ning kui seda saab ilma olulise neuroloogilise defitsiidi tekitamiseta eemaldada. Antud ravimeetodit kirjeldas hiljuti põhjalikult dr Kateriine Orav ajakirjas Eesti Arst (17).

Ketogeenne dieet on piirav suure rasvasisaldusega ja väga väikese süsivesikute sisaldusega dieet, mida kasutatakse enamasti lastel, kellel on ravimitele mittealluv epilepsia. Dieet jälgendab nälgimisega seotud biokeemilisi muutusi, mille tagajärjel patsiendi plasmas ketokehade ja dekaanhappe tase tõuseb. Hiljuti näidati, et dekaanhappel on antikonvulsiivne toime, mis tõenäoliselt avaldub AMPA retseptorite inhibitsiooni kaudu (18). Ketogeense dieedi edukaks elluviimiseks on oluline tihe koostöö patsiendi, tema pere, lasteneuroloogi ja spetsiaalse väljaõppega dietoloogi vahel.

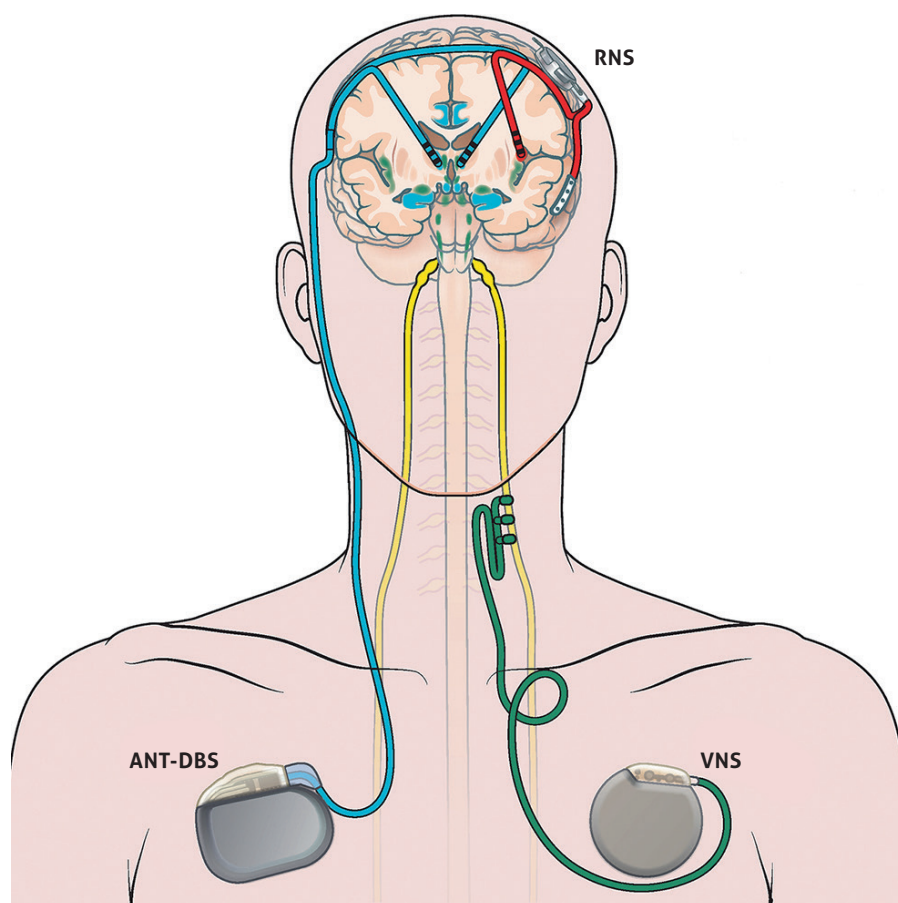
Neuromodulatsioon

Maailmas on praegu asjakohaselt testitud ja heakskiidetud kolm fokaalse refraktaarse epilepsia korral kasutatavat neuromodulatsiooni meetodit:

1. Uitnärvi ehk *n. vagus*'e stimulatsioon (VNS).
2. Talamuse eesmise tuuma sügav ajustimulatsioon (ANT-DBS).
3. Suletud ahelaga epileptogeense tsooni aktiivsusele reageeriv neurostimulatsioon (ingl *responsive neurostimulation*, RNS).

Need ravimeetodid on oma olemuselt palliatiivsed. Vaid üksikud patsiendid saavutavad nende ravimeetoditega täieliku hoovabaduse enam kui 12 kuu jooksul. Samas saavad enam kui pooled patsientidest kasu sellest, et epilepsiahoogude arv väheneb pikaajaliselt rohkem kui 50%. Neuromodulatsiooni kaalutakse medikamentoosle ravile

” Kui medikamentoosne ravi on jätkuvalt ebaefektiivne, siis võib kõne alla tulla epilepsia kirurgiline ravi, ketogeenne dieet või neuromodulatsioon.



Joonis 2. Kolm neuromodulatsiooni meetodit ravimrefraktaarse epilepsia korral: *n. vagus*'e stimulatsioon (VNS), talamuse eesmise tuuma sügav ajastimulatsioon (ANT-DBS) ja suletud ahelaga epileptogeense tsooni aktiivsusele reageeriv neurostimulatsioon (RNS) (kohandatud, 19)

raskesti alluvate epileptiliste hoogude korral, kui kirurgilise ravi võimalus on hoolikalt hinnatud ja välistatud või ei peetud seda sobivaks.

VNS-teraapia korral implanteeritakse väike seade (generaator ja elektrijuhe) naha alla rindkere piirkonda, elektrijuhe ühendatakse uitnärviga. Antud seade saadab nõrku elektrilisi impulsse uitnärvi kaudu ajju ning moduleerib sellega epileptiliste võrgustike aktiivsust ajutüves, talamuses, limbilises süsteemis. Antud ravimeetod on Eestis kättesaadav, implantatsiooni ja jälgimist teostatakse Tartu Ülikooli Kliinikum ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas.

ANT-DBS ravimeetodi puhul implanteeritakse samuti generaator rindkerele naha alla, kuid stimuleerivad elektroodid sisestatakse otse ajju – mõlemasse talamuse eesmisesse tuuma. Pidev eesmise talamuse tuumade elektriline stimulatsioon avaldab Papezi ringi kaudu moduleerivat toimet paljudele epilepti-

lise aktiivsuse alguse ja levimisega seotud ajustruktuuridele – hipokampusele, eesmisele tsingulumile, mamillaarkehadele. Antud ravimeetod ei ole meil veel kättesaadav, kuid on heaks kiidetud nii Euroopa Ravimiameti kui ka Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti poolt.

RNS-teraapia puhul on ajju sisestatvatel elektroodidel nii epileptilise hoogude registreerimise kui ka elektrilise stimuleerimise võimalus. Kaks elektroodi, üks registreeriv ja üks stimuleeriv, implanteeritakse ajukoore piirkonda, kust erinevate uuringute põhjal lähtub spetsialisti arvates epileptiline aktiivsus – nn epileptogeensesse tsooni. Kui registreeriv elektrood tunneb ära iktaalset aktiivsust, mis viitab algavale epileptilisele hoole, annab generaator stimuleeriva elektroodi kaudu elektrilise impulsi, mille tulemusena katkestatakse arenev epileptiline hoog. Antud süsteem saab sarnaselt VNS-i ja ANT-DBS-i meetoditega ka püsivalt

saata elektrilisi impulsse epileptogeense tsooni, moduleerides selle piirkonna patoloogilist aktiivsust (vt joonis 2). Praegu on RNS-i ravimeetod kättesaadav ainult USA-s (19).

KOKKUVÕTE

Ravimrefraktaarne epilepsia põhjustab ühiskonnale meditsiinilist, sotsiaalset ja majanduslikku koormust ning patsientidele olulist elukvaliteedi halvenemist. Läbimõeldud medikamentöösse ravi juhtimine ja mittemedikamentöösed ravimeetodid aitavad haigusest tingitud kahju minimeerida.

Kasutatud kirjandus

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–482.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88 (3): 296–303.
3. Õun A, Haldre S, Mägi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy research*. 2003; 52 (3): 233–242.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (5): 314–319.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 1069–1077.
6. Hughes DM, Bonnett LJ, Czanner G, et al. Identification of patients who will not achieve seizure remission within 5 years on AEDs. *Neurology* 2018; 91 (22): e2035–e44.
7. Engel J, Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016; 87 (23): 2483–2489.
8. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46 (6): 858–877.
9. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev* 2020; 72 (3): 606–638.
10. Tomson T, Zelano J, Dang YL, et al. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2023.
11. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, et al. 30 years of second-generation antiepileptic medications: impact and future perspectives. *The Lancet Neurology* 2020; 19 (6): 544–556.
12. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): 42–50.
13. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54 (1): 11–27.
14. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2021; 23 (10): 1612–76.
15. Rakitin A, Vaher U, Kirss A, et al. Eesti ravijuhend "Epilepsia käsitlus fertiilses eas naistel ja rasedatel". *Eesti Arst* 2022; 101 (11): 644–7.
16. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet Neurology* 2020; 19 (1): 38–48.
17. Orav K. Epilepsia kirurgiline ravi – alakasutatud võimalus ravimrefraktaarse epilepsia raviks. *Eesti Arst* 2022; 101 (8): 430–436.
18. Chang P, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain: a Journal of Neurology* 2016; 139 (Pt 2): 431–443.
19. Rytvin P, Rheims S, Hirsch LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *The Lancet Neurology* 2021; 20 (12): 1038–1047.