

Новые возможности преодоления фармакорезистентности при эпилепсии

Т. В. Сорокикова, Т. В. Меньшикова, А. М. Морозов, А. Н. Крюкова, С. А. Наумова

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Несмотря на наличие противоэpileптических препаратов с различными механизмами действия и точками приложения, почти треть больных все еще остаются устойчивыми к лекарственной терапии. У таких пациентов повышается риск физических и психических травм, депрессии, преждевременной смерти, снижается качество и уровень жизни.

Цель исследования. Изучение механизмов формирования фармакорезистентности при эпилепсии и оценка возможных путей ее преодоления на основе анализа актуальных научных публикаций, содержащих информацию по данной теме.

Результаты. Предполагаемые патофизиологические механизмы становления фармакорезистентности отражают гипотеза цели, гипотеза переносчика, фармакокинетическая теория и теория нейросети. Однако они основаны на доклинических исследованиях и не обладают комплексным объяснением появления данного феномена. Наиболее изученным и чаще применяемым подходом остается хирургическое лечение. Применяют как привычную резекцию эпилептогенного участка головного мозга, так и новые менее калечащие вмешательства – лазерную абляцию и стереотаксическую радиохирургию. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены схемы политерапии, инвазивные и неинвазивные методики нейростимуляции, диетотерапия.

Заключение. Невосприимчивость к противоэpileптическим препаратам остается большой проблемой эпилептологии, для ее преодоления ведутся поиски и разработки новых методов воздействия на предполагаемые патогенетические мишени фармакорезистентного эпилептогенеза. В качестве новых безопасных и потенциально эффективных методик необходимо рассматривать вагусную, глубинную, транскраниальную нейростимуляцию, стереотаксическую хирургию, лазерную абляцию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, гипотезы фармакорезистентности, противоэpileптические препараты, политерапия, хирургическое лечение эпилепсии, нейростимуляция, кетогенная диета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

New possibilities of overcoming pharmacoresistance in epilepsy

T. V. Sorokovikova, T. V. Menshikova, A. M. Morozov, A. N. Kryukova, S. A. Naumova

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Despite the presence of antiepileptic drugs with different mechanisms of action and application points, almost a third of patients still remain resistant to drug therapy. In such patients, the risk of physical and mental injuries, depression, premature death increases, and the quality and standard of living decreases.

Objective. To study the mechanisms of formation of pharmacoresistance in epilepsy and to evaluate possible ways to overcome it based on the analysis of current scientific publications containing information on this topic.

Results. The proposed pathophysiological mechanisms of the formation of drug resistance reflect the target hypothesis, the carrier hypothesis, pharmacokinetic theory and neural network theory. However, they are based on preclinical studies and do not have a comprehensive explanation for the appearance of this phenomenon. Surgical treatment remains the most studied and most commonly used approach. Both the usual resection of the epileptogenic part of the brain and new less crippling interventions are used: laser ablation and stereotactic radiosurgery. As an alternative, polytherapy schemes, invasive and non-invasive neurostimulation techniques, and diet therapy can be considered.

Conclusions. Insensitivity to antiepileptic drugs remains a major problem in epileptology, and to overcome it, new methods are being sought and developed to influence the presumed pathogenetic targets of pharmacoresistant epileptogenesis. Vagus, deep, transcranial neurostimulation, stereotactic surgery, and laser ablation should be considered as new safe and potentially effective techniques.

KEYWORDS: epilepsy, hypotheses of pharmacoresistance, antiepileptic drugs, polytherapy, surgical treatment of epilepsy, neurostimulation, ketogenic diet.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts, which must be reported in connection with the publication of this article.

Введение

Согласно определению Международной противоэpileптической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание различной этиологии, характеризующееся стойкой предрасположенностью к возникновению пароксизмальной активности групп нейронов из-за избыточного возбуждения или недостаточного торможения, характеризующееся двигательными, сенсорными, когнитивными, психическими нарушениями [1]. Диагноз эпилепсии требует, по крайней мере, одного приступа с любым фактором,

который предсказывает риск повторения приступа более чем на 60 %, примерами могут служить эпилептиформные паттерны ЭЭГ, с высокой степенью предсказуемости рецидива, идентификация специфического эпилептического синдрома или поражения структур головного мозга (например, фокальная дисплазия коры головного мозга, лиссэнцефалия, перинатальный инсульт) [2].

По данным систематического обзора и метаанализа международных исследований, общий уровень заболеваемости эпилепсией составил 61,4 случая на 100 тысяч

человек [3]. По данным журнала *Global Burden of Disease Collaborators* за 2016 год, эпилепсия составляет значительную долю мирового бремени болезней, на долю которого приходится около 46 миллионов человек [4].

За последние 20 лет разработано и одобрено значительное количество противоэпилептических препаратов (ПЭП) для лечения разных форм эпилепсии, демонстрирующих высокую эффективность по отношению как к фокальным, генерализованным, так и комбинированным формам [5]. Несмотря на данный факт, у ряда пациентов контроль приступов не достигается, что подтверждается проведенными исследованиями, согласно которым 70% пациентов с эпилепсией реагируют, тогда как 30% становятся устойчивыми к лечению ПЭП [6]. Также установлено, что большинство пациентов, достигших контроля, делают это с помощью первого или второго ПЭП, с каждой последующей сменой препарата вероятность отсутствия эффекта от лечения увеличивается практически в 2 раза [7].

Оценка эффективности, по рекомендациям ILAE, должна проводиться при соответствии выбранного препарата эпилептическому синдрому и типу приступа и при назначении в течение минимум 6 месяцев в «адекватной» дозировке. Если бесприступный период не превышает 12 месяцев или, по крайней мере, трехкратной продолжительности периода между приступами до начала лечения, то определяется устойчивость к данной схеме лечения [8, 9].

Установить на раннем этапе эпилепсию, не реагирующую на ПЭП, довольно сложно, за исключением случаев синдрома Веста, синдрома Леннокса – Гасто или синдрома Драве [10]. На основании данных последних исследований, предикторами рефрактерной эпилепсии были аномальная электроэнцефалограмма (как медленноволновые, так и эпилептиформные разряды), эпилептический статус, симптоматическая этиология, фебрильные приступы и множественные типы приступов, в то же время неудовлетворительный краткосрочный результат терапии, задержка развития нервной системы и высокая изначальная частота приступов не были устойчивыми факторами риска ввиду высокой гетерогенности [11]. Полученные данные свидетельствуют о высокой вариабельности и непредсказуемости течения эпилепсии в каждом конкретном случае, что требует индивидуального подхода к каждому пациенту.

Важным моментом следует считать возможность наличия «ложной фармакорезистентности». Подобное явление можно наблюдать при ошибочном расценивании психогенных неэпилептических событий в виде приступов, определении неправильного типа эпилепсии, приводящего и к неправильному выбору препарата [12].

Пациенты с фармакорезистентной эпилепсией сталкиваются со значительными социально-экономическими ограничениями, связанными в первую очередь с сопутствующими психическими и когнитивными расстройствами, которые снижают качество их жизни [13]. Продолжающиеся приступы, особенно тонико-клонические, являются наиболее признанным фактором риска внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии, а также повышают риск прямых негативных последствий приступов, включая травмы, ожоги, утопление [14, 15]. Поэтому важной

задачей современной эпилептологии является разработка методов преодоления лекарственной устойчивости, итогом которых станет полное устранение приступов.

Цель работы: изучение механизмов формирования фармакорезистентности при эпилепсии и оценка возможных путей ее преодоления.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования был произведен поиск литературы с использованием вышеуказанных ключевых слов в международных и российских базах данных eLibrary, PubMed, Cochrane Library и CyberLeninka, проанализированы публикации, содержащие актуальную информацию о возможностях преодоления фармакорезистентности у пациентов с эпилепсией.

Результаты

Основной формой симптоматического лечения эпилепсии является применение противоэпилептических препаратов, также называемых антиконвульсантами. Данная группа лекарственных препаратов насчитывает порядка 30 представителей, лицензированных для терапии эпилепсии. Симптоматическое облегчение приступов при ПЭП происходит за счет воздействия на различные клеточные мишени, к которым относят потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), переносчик ГАМК 1 (GAT1), глутаматдекарбоксилазу, ГАМК-трансаминазу, синаптический везикулярный белок и глутаматные рецепторы. В результате взаимодействия вышеперечисленных структур изменяются свойства внутренней возбудимости нейронов или быстрой тормозящей и возбуждающей нейротрансмиссии. Эти действия снижают вероятность возникновения приступов за счет изменения импульсных свойств нейронов и снижения синхронизации в локализованных ансамблях нейронов. Кроме того, ПЭП подавляют распространение аномального возбуждения в соседние и отдаленные участки мозга [16, 17].

После проведения монотерапии ПЭП с различными механизмами действия в соответствии с установленными правилами приема и при условии комплаентности пациента отсутствие необходимого терапевтического эффекта говорит о необходимости перехода на схемы политерапии. Политерапия должна быть тщательно оценена с учетом соотношения риска и пользы, с точки зрения эффективности и переносимости, а также соответствия требованиям пациента. Основной целью является максимизировать эффективность и минимизировать побочные эффекты [7].

Препараты I поколения (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота) и II поколения (ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, диазепам, лоразепам, клоназепам, габапентин, тиагабин, этосуксимид, топирамат) продемонстрировали эффективность в качестве дополнительной терапии при лекарственно-устойчивых фокальных приступах. Оценка проводилась на основании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включенных в Кокрейновские обзоры. Эффективность дополнительной терапии

при лекарственно-устойчивой генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими приступами не может быть оценена ввиду ограниченности данных [18–24].

Сохраняющаяся лекарственная устойчивость и высокая частота нежелательных явлений при применении ПЭП I и II поколения обуславливают ведущийся поиск новых специфических лекарственных средств. Таким образом, появились ПЭП III поколения – бриварацетам, эсикарбазепин, клобазам, зонисамид и др. [25] Проведенные рандомизированные клинические исследования подтверждают возможность их использования для рациональной терапии в комбинации с карбамазепином, ламотриджином, вальпроевой кислотой у пациентов, рефрактерных к лечению одним или двумя ПЭП I и II поколения. Несмотря на многообещающие результаты, полученные в ходе исследований, данная группа препаратов остается третьей линией терапии после вальпроевой кислоты, леветирацетама, габапентина [26–30].

В качестве дополнительной терапии рефрактерных фокальных приступов, обусловленных структурной патологией головного мозга, в частности при туберозном склерозе, может быть использован эверолимус (ингибитор механической мишени рапамицина [mTOR]), продемонстрировавший клинически значимое снижение частоты приступов и приемлемый профиль безопасности в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EXIST-3 и в отечественном ретроспективном анализе [31, 32].

Несмотря на разнообразие имеющейся медикаментозной противоэпилептической терапии, встречаемость лекарственной устойчивости остается довольно высокой. Механизмы фармакорезистентности многофакторны и неоднозначны, установлены лишь возможные изменения в эпилептогенезе, что затрудняет подбор подходящего антиконвульсанта и объясняет невозможность преодоления фармакорезистентности политерапией у части пациентов. Среди различных предложенных механизмов «гипотеза цели» и «гипотеза переносчика» являются наиболее изученными теориями устойчивости к ПЭП, но и с их позиции полностью объяснить патоморфофизиологию данного феномена не представляется возможным [33].

«Гипотеза цели» основывается на спровоцированных эпилепсией изменениях структуры или функции мишеней ПЭП, которые приводят к снижению их чувствительности к лечению. Целевая гипотеза в основном основана на исследованиях, связанных с возникшими изменениями в Na^+ -каналах и ГАМК-А–рецепторах на фоне приема антиконвульсантов и формирования в дальнейшем фармакорезистентности [34–36]. Имеющиеся доказательства довольно ограничены, к тому же гипотеза никак не учитывает тот факт, что у большинства пациентов отмечается устойчивость к препаратам с многокомпонентным механизмом действия [37].

«Гипотеза переносчика» предполагает, что множественная лекарственная устойчивость обусловлена недостаточным проникновением ПЭП через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из-за повышенной экспрессии переносчиков множественного лекарственного оттока. Одним из таких является Р-гликопротеин. Как следствие, избыточная экспрессия множественных переносчиков лекарственных

средств может снижать внеклеточную концентрацию ПЭП вблизи очага эпилептогенеза и, таким образом, делать эпилепсию устойчивой [33, 38]. Также ряд авторов указывают на роль нейровоспаления в последующей дисфункции ГЭБ и, как следствие, развития устойчивости [39]. Необходимо проведение дополнительных исследований, подтверждающих, что при ингибировании механизма, вызывающего повышенную экспрессию Р-гликопротеина, ликвидируется и лекарственная устойчивость [40].

Помимо этого, существует «фармакокинетическая» гипотеза, в которой главная роль принадлежит периферическим органам – печени, кишечнику и почкам. Предположительно, в данных структурах происходит гиперпродукция эффлюксных транспортеров, что, в свою очередь, приводит к снижению концентрации ПЭП в плазме крови и ограничению их проникновения через ГЭБ. Однако остается спорным факт, что именно эпилепсия запускает каскад реакций, приводящих к повышению экспрессии транспортеров [41, 42].

В отношении структурных эпилепсий отражение находит гипотеза «нейросети», которая заключается в стимулировании органическими изменениями (включая нейродегенерацию, прораствление аксонов, синаптическую реорганизацию, нейрогенез и глиоз) формирования аномальной нейронной сети, тем самым снижая эффективность ПЭП. Гипотеза подтверждается прекращением приступов у пациентов с ранее установленной фармакорезистентной эпилепсией после резекции пораженного участка головного мозга, а также достоверной связью наличия пороков коры головного мозга и фармакорезистентной эпилепсией [33, 43, 44].

Перспективной альтернативой медикаментозному лечению для пациентов с рефрактерной эпилепсией является хирургическое лечение в случаях, когда это возможно [45]. Выделяют три основных направления в хирургии эпилепсии – резекционное, радиохирургическое и нейромодулирующее [46]. Стоит отметить высокую частоту встречаемости послеоперационных осложнений, в основном включающих инфекционные, тромбоэмболические, а также появление или нарастание неврологического дефицита [47, 48].

Хирургическое вмешательство в большинстве случаев проводится при выявлении структурных изменений головного мозга на предоперационной магнитно-резонансной томографии, подтверждающих свою роль в становлении лекарственно-устойчивой эпилепсии. К ним относят склероз гиппокампа и фокальную кортикальную дисплазию. Благоприятный прогноз по отношению к полному исчезновению приступов показан у пациентов с поражениями, выявленными при предоперационной нейровизуализации, которые соответствуют клиническим приступам и предполагают возможность полного иссечения эпилептогенного очага. Однако у значительного числа пациентов эпилептогенную зону невозможно идентифицировать или вылечить хирургическим путем из-за ее локализации в функциональной ткани головного мозга, а также у пациентов с первично генерализованными или мультифокальными приступами [49, 50].

При невозможности проведения резекции эпилептического очага следующим шагом лечения становится нейростимуляция, которая включает как инвазивные (вагусная

нейростимуляция, глубинная стимуляция, чувствительная нейростимуляция), так и неинвазивные (чрескожная стимуляция блуждающего нерва, стимуляция тройничного нерва, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током) методы [51–53].

Многообещающим и перспективным вариантом модуляции активности нервной системы является вагусная нейростимуляция (VNS). Этот подход заключается в периодической электрической стимуляции блуждающего нерва с помощью программируемого генератора импульсов, обычно имплантируемого подкожно под левую ключицу и подключаемого к проводнику, обернутому вокруг блуждающего нерва дистальнее возвратного гортанного нерва [9]. При многоцентровом ретроспективном анализе, включавшем 151 пациента с лекарственно-устойчивой эпилепсией, которому проводилась стимуляция блуждающего нерва, из семи медицинских организаций, за 2 года наблюдений выявлено снижение частоты доминантного типа приступов на 50 % и выше у 66,9 % больных. Наоборот, увеличение частоты доминантных приступов отмечено у 11,0 % больных. Кроме сокращения количества приступов выявлено статистически значимое снижение тяжести приступов ($p < 0,05$) [54]. Необходимы дальнейшие высококачественные исследования для полной оценки эффективности и переносимости VNS при лекарственно-устойчивых фокальных приступах [55].

Точный механизм действия глубинной стимуляции до настоящего времени неизвестен, однако существует мнение, что стимуляция нейронов электрическим током вызывает выброс аденозинтрифосфата, который активирует аденозиновые A1-рецепторы, что, в свою очередь, через цепь реакций приводит к угнетению возбуждения и проведения в нервной ткани. В многоцентровом исследовании SANTE приводятся результаты при двусторонней стимуляции переднего ядра таламуса, согласно которым снижение частоты приступов более чем на 50 % наблюдалось у 54 % пациентов, а у 13 % приступы прекратились вовсе за период наблюдения в 6 месяцев. Через 7 лет медиана снижения частоты приступов в процентах, по сравнению с исходным уровнем, составила 75 %, что подтверждает эффективность метода и стабильность достигнутых результатов. Даже при в целом хорошей переносимости наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в исследовании SANTE, были боль в месте имплантации и парестезии [56, 57]. Оценка реестра MORE демонстрирует снижение частоты на 55,1 % по всем видам приступов, что согласуется с результатами SANTE [58].

Чувствительная нейростимуляция (RNS) продемонстрировала схожие с другими методами результаты по снижению частоты приступов, но также и увеличение количества отреагировавших пациентов с течением времени [59, 60].

В исследовании A. Liu и соавт. после чрескожной стимуляции блуждающего нерва (tVNS) частота приступов снизилась у 13 из 17 пациентов в среднем на 31,3 % при оценке спустя 3 месяца, а через 6 месяцев положительная динамика отмечалась у 16 из 17 пациентов, при этом среднее снижение частоты приступов составило 64,4 %. Ввиду относительно небольшого и неоднородного числа пациентов полученные данные следует отнести к низкому уровню доказательности [61]. Стимуляция тройничного

нерва изучалась в ограниченных небольших исследованиях, что не позволяет судить о достоверной безопасности и эффективности данного метода, необходимо проведение дополнительных расширенных исследований [62].

При транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) внешний магнитный поток, воздействующий на кожу головы, генерирует внутричерепные токи, которые могут возбуждать потенциалы действия и модулировать специфические кортикальные цепи, тем самым снижая вероятность повторения приступов. Имеются доказательства безопасности данного метода, но в ряде случаев сообщается о побочных эффектах, таких как головная боль и головокружение. Из-за выраженной вариабельности методики проведения и оценки результатов имеющихся данных об эффективности TMS по отношению к снижению частоты приступов при фармакорезистентной эпилепсии [63].

Транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS) нацелена на длительную модуляцию возбудимости коры головного мозга, создавая препятствие для эпилептиформных разрядов. Реализуется подачей постоянного тока в целевые зоны коры головного мозга скальповых электродов (анода и катода). В ходе проведенных исследований повторные длительные сеансы tDCS продемонстрировала безопасность и эффективность в отношении снижения частоты приступов у пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией, однако достоверность доказательств результатов была низкой [64–66].

Нейрохирургические методики продолжают совершенствоваться из года в год, в результате чего появились минимально инвазивные методики – радиочастотная термокоагуляция, лазерная абляция и стереотаксическая радиохирургия [67, 68]. В частности, стереотаксическое лечение фармакорезистентной эпилепсии, проведенное отечественными нейрохирургами, демонстрирует высокие показатели по снижению частоты возникновения и выраженности эпилептических приступов – положительный эффект через 2 года продолжает сохраняться у 70 % пациентов [69]. Стереотаксическая радиохирургия демонстрирует эффективность и низкий риск осложнений при проведении по поводу эпилепсии, ассоциированной с кавернозной ангиомой или артериовенозной мальформациями [70]. Подобный результат требует дальнейшего совершенствования методики и подтверждения в дальнейших испытаниях.

У детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией широко изучается возможность пролонгирования бесприступного периода диетотерапией. С этой целью применяются кетогенная диета и менее строгие ее модификации. Кетогенная диета – это диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и достаточным количеством белка, которая, как было показано, является безопасным и эффективным вспомогательным средством для лечения эпилептического статуса у пациентов с рефрактерной эпилепсией. Наиболее частыми нежелательными эффектами, о которых сообщалось, были метаболический ацидоз, гиперлипидемия и гипогликемия [71, 72].

Минимальные побочные эффекты отмечались при терапии неструктурных фармакорезистентных эпилепсий в детском возрасте комбинацией ПЭП и диеты с низким гликемическим

индексом или с модифицированной диетой Аткинса. Оба варианта продемонстрировали высокие показатели при комбинированном лечении, превосходящие полученные при приеме только ПЭП, но плацебо-контролируемых исследований в отношении эффективности исключительно диетотерапии еще проведено не было [73, 74]. Все же для достижения более выраженного противосудорожного эффекта предпочтение следует отдать традиционной кетогенной диете, снижающей медиану частоты приступов в большей степени [75].

Заключение

Невосприимчивость к противоэpileптическим препаратам остается большой проблемой эпилептологии, для ее преодоления ведутся поиски и разработки новых методов воздействия на предполагаемые патогенетические мишени фармакорезистентного эпилептогенеза. В случае обнаружения структурной патологии головного мозга, являющейся этиологической причиной развития фокальных приступов, необходимо прибегнуть к хирургическому вмешательству. При неустановленных причинах резистентности следует перевести мототерапию антиконвульсантами в политерапию, в детском возрасте эффективнее использование комбинации лекарственных средств и кетогенной диеты. В качестве новых безопасных и потенциально эффективных методик необходимо рассматривать вагусную, глубинную, транскраниальную нейростимуляцию, стереотаксическую хирургию, лазерную абляцию.

Список литературы / References

- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Dredge D.C. Introduction. In: Dredge D.C. (eds) *Handbook of Pediatric Epilepsy*. Springer, Cham. 2022. DOI: 10.1007/978-3-319-08290-5_1.
- Fiest K.M., Sauro K.M., Wiebe S. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88 (3): 296–303. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003509.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-x.
- Sazgar M., Young M.G. Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review. Springer Cham. 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-03511-2.
- Kalilani L., Sun X., Pelgrims B. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018; 59 (12): 2179–2193. DOI: 10.1111/epi.14596.
- Chen Z., Brodie M.J., Liew D., et al. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3): 279–286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- Fattorusso A., Matricardi S., Mencaroni E. et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existing and New Emerging Therapies. *Front. Neurol*. 2021; 12: 674483. DOI: 10.3389/fneur.2021.674483.
- Berg A.T. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin*. 2009; 27 (4): 1003–1013. DOI: 10.1016/j.ncl.2009.06.001.
- Xue-Ping W., Hai-Jiao W., Li-Na Z. et al. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (30): e16402. DOI: 10.1097/md.00000000000016402.
- Bašić S., Marković I., Šporić D., et al. False pharmacoresistance – a true problem. *Acta Clin Croat*. 2021; 60 (Suppl3): 9–15. DOI: 10.20471/acc.2021.60.s3.01.
- Mula M., Cock H.R. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015; 22 (1): 24–30. DOI: 10.1111/ene.12603.
- Mahler B., Carlsson S., Andersson T., et al. Risk for injuries and accidents in epilepsy: A prospective population-based cohort study. *Neurology*. 2018; 90 (9): 779–789. DOI: 10.1212/wnl.0000000000005035.
- Ryvlin P., Rheims S., Lhatoo S.D. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (2): 205–212. DOI: 10.1097/wco.0000000000000668.
- Löschner W., Potschka H., Sisodiya S.M., et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020; 72 (3): 606–638. DOI: 10.1124/pr.120.019539.
- Sills G.J., Rogawski M.A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020; 168: 107966. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966.
- Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., et al. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD001909. DOI: 10.1002/14651858.cd001909.pub3.
- Bresnahan R., Panebianco M., Marson A.G. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant generalised tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7 (7): CD007783. DOI: 10.1002/14651858.cd007783.pub3.
- Panebianco M., Al-Bachari S., Hutton J.L. et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 1 (1): CD001415. DOI: 10.1002/14651858.cd001415.pub4.
- Bresnahan R., Hounsome J., Jette N., et al. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 10 (10): CD001417. DOI: 10.1002/14651858.cd001417.pub4.
- Panebianco M., Bresnahan R., Marson A.G. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 3 (3): CD005612. DOI: 10.1002/14651858.cd005612.pub5.
- Bresnahan R., Martin-McGill K.J., Hutton J.L., et al. Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 10 (10): CD001908. DOI: 10.1002/14651858.cd001908.pub4.
- Bresnahan R., Ahim-Oluk M., Marson A.G. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD012433. DOI: 10.1002/14651858.cd012433.pub2.
- Patsalos P. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs* (2nd ed.) Cambridge: Cambridge University Press. 2013. DOI: 10.1017/cbo9781107325357.
- Elger C., Halász P., Maia J., et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009; 50 (3): 454–463. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01946.x.
- Brahmbhatt N., Stupp R., Bushara O., et al. Efficacy of clobazam as add-on therapy in brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol*. 2021; 151 (2): 287–293. DOI: 10.1007/s11060-020-03664-9.
- Van der Meer P.B., Dirven L., Fiocco M., et al. Effectiveness of Antiseizure Medication Triple Therapy in Patients with Glioma with Refractory Epilepsy: An Observational Cohort Study. *Neurology*. 2023; 100 (14): e1488–e1496. DOI: 10.1212/wnl.00000000000026852.
- Marson A.G., Burnside G., Appleton R., et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: Two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess*. 2021; 25 (75): 1–134. DOI: 10.3310/jhta25750.
- Bodalia P.N., Grosso A.M., Sofat R., et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: Systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 (5): 649–667. DOI: 10.1111/bcp.12083.
- French J.A., Lawson J.A., Yapichi Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2153–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
- Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С. и др. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимуном фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (1): 1–6. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.
- Grigorieva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S. et al. Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of everolimus treatment for drug-resistant epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020; 48 (1): 1–6. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.
- Tang F., Hartz A.M.S., Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front. Neurol*. 2017; 8: 301. DOI: 10.3389/fneur.2017.00301.
- Schaub C., Uebachs M., Beck H. Diminished response of CA1 neurons to antiepileptic drugs in chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (7): 1339–50. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01103.x.
- Ben-Ari Y., Khalilov I., Kahle K.T., et al. The GABA Excitatory/Inhibitory Shift in Brain Maturation and Neurological Disorders. *The Neuroscientist*. 2012; 18 (5): 467–486. DOI: 10.1177/1073858412438697.
- Puskajev M., Kahle K.T., Ruusuvuori E., et al. Pharmacotherapeutic targeting of cation-chloride cotransporters in neonatal seizures. *Epilepsia*. 2014; 55 (6): 806–18. DOI: 10.1111/epi.12620.
- Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А. и др. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 79–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.
- Malyshev S.M., Alekseeva T.M., Khachatryan V.A. et al. Pathogenesis of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 79–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.
- Van Vliet E.A., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 38: 26–34. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.10.003.
- Broekaert D.W.M., Anink J.J., Baayen J.C., et al. Activation of the innate immune system is evident throughout epileptogenesis and is associated with blood-brain barrier dysfunction and seizure progression. *Epilepsia*. 2018; 59 (10): 1931–1944. DOI: 10.1111/epi.14550.
- Löschner W., Friedman A. Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause, Consequence, or Both? *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (2): 591. DOI: 10.3390/ijms21020591.
- Czornyj L., Cáceres Guido P., Bramuglia G., et al. High incidence of persistent subtherapeutic levels of the most common AEDs in children with epilepsy receiving polytherapy. *Epilepsy Res*. 2018; 148: 107–14. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2018.09.008.
- Vázquez M., Fagioli P. The role of efflux transporters and metabolizing enzymes in brain and peripheral organs to explain drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022; 7 (Suppl. 1): S47–S58. DOI: 10.1002/epi.12542.
- Barkovich A.J., Dobyns W.B., Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5 (5): a022392. DOI: 10.1101/cshperspect.a022392.
- Galovic M., Baudracco L., Wright-Goff E., et al. Association of Piriform Cortex Resection with Surgical Outcomes in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019; 76 (6): 690–700. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0204.
- Маматханов М.Р., Касумов В.Р., Куралбаев А.К. и др. Хирургическое лечение эпилепсии и его результаты. Вестник новых медицинских технологий. 2017. 24 (2): 44–53. DOI: 10.12737/article_5947cd56962196.53541882.

- Mamathanov M.R., Kasumov V.R., Kuralbaev A.K. and others. Surgical treatment of epilepsy and its results. *Bulletin of new medical technologies*. 2017; 24 (2): 44–53. DOI: 10.12737/article_5947cd56962196.53541882.
46. Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. и др. Исходы хирургического лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2020; 19 (4): 29–34. DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–4–29–34.
Areshkina I.G., Sapronova M.R., Schneider N.A. and others. Outcomes of surgical treatment of epilepsy. *Doctor.Ru*. 2020; 19 (4): 29–34. DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–4–29–34.
 47. West S., Nevitt S.J., Cotton J., et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 6 (6): CD010541. Published 2019 Jun 25. DOI: 10.1002/14651858.cd010541.pub3.
 48. Шнякин П.Г., Милехина И.Е., Казадаева И.А. К проблеме осложнений операций на головном мозге (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (1): 44–49. DOI: 10.18699/ssm20210104.
Shnyakin P.G., Milekhina I.E., Kazadava I.A. On the problem of complications of brain surgery (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 44–49. DOI: 10.18699/ssm20210104.
 49. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Сергеев Н.А. Инфекции области хирургического вмешательства: современное состояние проблемы. *Тверской медицинский журнал*. 2023; № 4. С. 114–117.
Sergeev A.N., Morozov A.M., Sergeev N.A. Surgical site infections: Current state of the problem. *Tver Medical Journal*. 2023. No. 4. Pp. 114–117.
 50. West S., Nevitt S.J., Cotton J., et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 6 (6): CD010541. Published 2019 Jun 25. DOI: 10.1002/14651858.cd010541.pub3.
 51. Mathon B., Bédos-Ulvin L., Baulac M., et al. Evolution of ideas and techniques, and future prospects in epilepsy surgery. *Rev Neurol (Paris)*. 2015; 171 (2): 141–156. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.09.010.
 52. Starnes K., Miller K., Wong-Kissel L., et al. A Review of Neurostimulation for Epilepsy in Pediatrics. *Brain Sciences*. 2019; 9 (10): 283. DOI: 10.3390/brainsci9100283.
 53. Boon P., De Cock E., Mertens A., et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: A systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31 (2): 198–210. DOI: 10.1097/wco.0000000000000534.
 54. Сорокикова Т.В., Морозов А.М., Жуков С.В. и др. Роль инвазивных методов исследования в современной клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 2: 137–148. DOI: 10.17513/spno.31502.
Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V. and others. The role of non-invasive research methods in modern clinical practice. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 2: 137–148. DOI: 10.17513/spno.31502.
 55. Воронкова К.В., Ключков М.Н., Королева Н.Ю., и др. Эффективность и безопасность применения стимулятора блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на территории Российской Федерации: многоцентровая ретроспективная наблюдательная программа. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (2): 106–122. DOI: 10.17749/2077–8333/epi.par.con.2021.089.
Vorankova K.V., Klochkov M.N., Koroleva N.Yu., et al. Efficacy and safety of the use of a vagus nerve stimulator in patients with drug-resistant epilepsy in the Russian Federation: A multicenter retrospective observational program. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (2): 106–122. DOI: 10.17749/2077–8333/epi.par.con.2021.089.
 56. Panebianco M., Rigby A., Marson A.G. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 7 (7): CD002896. DOI: 10.1002/14651858.cd002896.pub3.
 57. Fisher R., Salanova V., Witt T., et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 899–908. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.
 58. Salanova V., Sperling M.R., Gross R.E., et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2021; 62 (6): 1306–1317. DOI: 10.1111/epi.16895.
 59. Peltola J., Colon A.J., Pimentel J., et al. Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology*. 2023; 100 (18): e1852–e1865. DOI: 10.1212/wnl.00000000000026887.
 60. Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M., et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015; 84 (8): 810–817. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001280.
 61. Nair D.R., Laxer K.D., Weber P.B., et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*. 2020; 95 (9): e1244–e1256. DOI: 10.1212/wnl.0000000000010154.
 62. Liu A., Rong P., Gong L., et al. Efficacy and Safety of Treatment with Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in 17 Patients with Refractory Epilepsy Evaluated by Electroencephalogram, Seizure Frequency, and Quality of Life. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 8439–8448. DOI: 10.12659/msm.910689.
 63. DeGiorgio C.M., Soss J., Cook I.A., et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013; 80 (9): 786–791. DOI: 10.1212/wnl.0b013e318285c11a.
 64. Walton D., Spencer D.C., Nevitt S.J., et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 4 (4): CD011025. DOI: 10.1002/14651858.cd011025.pub3.
 65. Павлова Е.А., Меньшикова А.А., Акжигитов Р.Г. и др. Транскраниальная стимуляция постоянным током в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (12): 123–130. DOI: 10.17116/jnevro202012012123.
Pavlova E.A., Menshikova A.A., Akzhigitov R.G. and others. Transcranial direct current stimulation in neurology and psychiatry. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov*. 2020; 120 (12): 123–130. DOI: 10.17116/jnevro202012012123.
 66. Yang D., Wang Q., Xu C., et al. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimul*. 2020; 13 (1): 109–116. DOI: 10.1016/j.brs.2019.09.006.
 67. Yang D., Ma R., Yang N., et al. Repeated long sessions of transcranial direct current stimulation reduce seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: An open-label extension study. *Epilepsy Behav*. 2022; 135: 108876. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108876.
 68. Nowell M., Miserocchi A., McEvoy A.W., et al. Advances in epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (11): 1273–9. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307069.
 69. Jermakowicz W.J., Kanner A.M., Sur S., et al. Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: Analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia*. 2017; 58 (5): 801–810. DOI: 10.1111/epi.13715.
 70. Хлебкозов Ф.П., Слобина Е.А., Докукина Т.В., и др. Отдаленные результаты стереотаксического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019 (3): 74–77. DOI: 10.20333/2500136–2019–3–74–77.
Khlebokozov F.P., Slobina E.A., Dokukina T.V., et al. Long-term results of stereotactic treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2019 (3): 74–77. DOI: 10.20333/2500136–2019–3–74–77.
 71. Крылов В.В., Рак В.А., Токарев А.С., и др. Стереотаксическая радиохирургия в комплексном лечении пациентов с эпилепсией, ассоциированной с различными структурными поражениями головного мозга. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2021; 10 (1): 73–82. DOI: 10.23934/2223-9022–2021–10–1–73–82.
Krylov V.V., Rak V.A., Tokarev A.S., et al. Stereotactic radiosurgery in the complex treatment of patients with epilepsy associated with various structural brain lesions. *Journal n.a. N. V. Sklifosovsky Emergency Medical Care*. 2021; 10 (1): 73–82. DOI: 10.23934/2223-9022–2021–10–1–73–82.
 72. Martin-McGill K.J., Bresnahan R., Levy R.G., et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6 (6): CD001903. DOI: 10.1002/14651858.cd001903.pub5.
 73. Rezaei S., Abdurrahman A.A., Saghaizadeh A., et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2019; 22 (5): 317–334. DOI: 10.1080/1028415x.2017.1387721.
 74. Lakshminarayanan K., Agarawal A., Panda P.K., et al. Efficacy of low glycemic index diet therapy (LGI) in children aged 2–8 years with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res*. 2021; 171: 106574. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106574.
 75. Manral M., Dwivedi R., Gulati S., et al. Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons with Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 2023; 100 (13): e1376–e1385. DOI: 10.1212/wnl.00000000000026776.
 76. Mhanna A., Mhanna M., Beran A., et al. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 51: 112–119. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.09.004.

Статья поступила / Received 28.11.23

Получена после рецензирования / Revised 29.11.23

Принята к публикации / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Сорокикова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии. SPIN: 5501–2061. ORCID: 0000-0002-9238-8270

Меньшикова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии.

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии. SPIN: 6815–9332. ORCID: 0000-0003-4213–5379

Крюкова Анастасия Николаевна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0009-0007–5289–6856

Наумова София Александровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0009-0006–5460–0716

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Морозов Артем Михайлович. E-mail: ammorozovv@gmail.com

About authors

Sorokovikova Tatiana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-9238-8270

Menshikova Tatiana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery.

Morozov Artem M., PhD Med, associate professor at Dept of General Surgery. SPIN: 6815–9332. ORCID: 0000-0003-4213–5379

Kryukova Anastasia N., 5th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0009-0007–5289–6856

Naumova Sofia A., 5th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0009-0006–5460–0716

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Morozov Artem M. E-mail: ammorozovv@gmail.com

Для цитирования: Сорокикова Т.В., Меньшикова Т.В., Морозов А.М., Крюкова А.Н., Наумова С.А. Новые возможности преодоления фармакорезистентности при эпилепсии. *Медицинский алфавит*. 2023; (33): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-44-49>

For citation: Sorokovikova T.V., Menshikova T.V., Morozov A.M., Kryukova A.N., Naumova S.A. New possibilities of overcoming pharmacoresistance in epilepsy. *Medical alphabet*. 2023; (33): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-44-49>