

## ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ГИПОТЕЗЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ (ОБЗОР)

Нишонов Т. Ш.<sup>1</sup>, Туйчибаева Н. М.<sup>2</sup>, Алимходжаева П.Р.<sup>3</sup>, Ганиев Б.Б.<sup>4</sup>

1. Базовый докторант кафедры нервных болезней, медицинской генетики и медицинской психологии, Ташкентская медицинская академия, [mr.nishonov@gmail.com](mailto:mr.nishonov@gmail.com), +998 99 791 34 65, <https://orcid.org/0009-0009-0158-4187>
2. Доктор медицинский наук, доцент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и медицинской психологии, Ташкентская медицинская академия, [nodira-1973@mail.ru](mailto:nodira-1973@mail.ru).
3. Доктор медицинских наук, профессор кафедры Нервных болезней, медицинской генетики и медицинской психологии, Ташкентская медицинская академия, [farogat0505@gmail.com](mailto:farogat0505@gmail.com).
4. Базовый докторант кафедры Нервных болезней, медицинской генетики и медицинской психологии, Ташкентская медицинская академия, [b.ganievtma@gmail.com](mailto:b.ganievtma@gmail.com), +998 99 860 98 60

**Аннотация.** Эпилепсия остается одной из ведущих хронических патологий головного мозга, затрагивая более 70 млн. человек в мире. Эпилепсия ассоциируется с повышенным риском заболеваемости, коморбидности и смертности, а также серьезно влияет на качество жизни пациентов. Несмотря на то, что терапия противосудорожными препаратами эффективна в предотвращении приступов, в большинстве случаев эпилепсии, у некоторых больных эпилепсией контроль над приступами так и не достигается. Исследования показали, что 60–70% пациентов с эпилепсией реагируют на лечение, тогда как 30–40% становятся резистентными к лечению противосудорожными препаратами. Данная обзорная статья рассматривает современные гипотезы возникновения фармакорезистентной эпилепсии. А также приводится перечень изученных и установленных генетических изменений, которые выявляются при фармакорезистентных состояниях. В статье приводятся данные о распространенности фармакорезистентной эпилепсии, особенности диагностики и введения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, DRE, противосудорожные препараты, гипотеза, ABCB1

### Для цитирования:

Нишонов Т. Ш., Туйчибаева Н. М., Алимходжаева П. Р., Ганиев Б. Б. Фармакорезистентная эпилепсия: актуальные гипотезы и генетические изменения. Передовая офтальмология. 2023; 5(5): 38-42.

## Farmakorezistent epilepsiya: dolzarb gipotezalar va genetic o'zgarishlar

Nishonov T. Sh.<sup>1</sup>, Tuychibaeva N.M.<sup>2</sup>, Alimxodjaeva P.R.<sup>3</sup>, Ganiev B.B.<sup>4</sup>

1. Tibbiy genetika va tibbiy psixologiya kafedrasida doktoranti, Toshkent tibbiyot akademiyasi, asab kasalliklari, [mr.nishonov@gmail.com](mailto:mr.nishonov@gmail.com), +998 99 791 34 65, <https://orcid.org/0009-0009-0158-4187>
2. Tibbiyot fanlari doktori, Asab kasalliklari, tibbiy genetika va tibbiy psixologiya kafedrasida dotsenti, [nodira-1973@mail.ru](mailto:nodira-1973@mail.ru), + 998 90 980 63 29
3. Tibbiyot fanlari doktori, Asab kasalliklari, tibbiy genetika va tibbiy psixologiya kafedrasida professori, [farogat0505@gmail.com](mailto:farogat0505@gmail.com), + 998 90 980 63 29
4. Doktorant, Asab kasalliklari, tibbiy genetika va tibbiy psixologiya kafedrasida, [b.ganievtma@gmail.com](mailto:b.ganievtma@gmail.com), +998 99 860 98 60

**Annotatsiya.** Epilepsiya bugungi kunda dunyodagi dolzarb surunkali miya patologiyalaridan biri bo'lib qolmoqda, hozirda 70 milliondan ortiq inson bu kasallikdan aziyat chekadi. Epilepsiya boshqa kasalliklar bilan kasallanish va o'lim xavfini oshiradi, shuningdek bemorlarning hayot sifatiga jiddiy ta'sir qiladi. Antikonvulsant dori terapiyasi epilepsiyani koplak holatlarida tutqanoqning oldini olishda samarali bo'lsa-da, epilepsiya bilan og'rikan ba'zi odamlar hech qachon tutqanoqni nazorat qila olmaydi, bu holat farmakorezistent epilepsiya deb ataladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, epilepsiya bilan og'rikan bemorlarning 60–70 foizi davolanishdan ijobiy natija oladi, 30–40 foizi esa antikonvulsant dorilarga nisbatan rezistentlikka uchraydi. Ushbu maqolada farmakorezistent epilepsiya paydo bo'lishining zamonaviy gipotezalari ko'rib chiqiladi. Shuningdek farmakorezistent epilepsiyada o'rganilgan va aniqlangan genetik o'zgarishlar ro'yxati ham keltirilgan. Maqolada dori-darmonlarga chidamli epilepsiyani tarqalishi, ushbu patologiya bilan og'rikan bemorlarni tashxislash va davolash xususiyatlari haqida umumiy ma'lumotlar keltirilgan.

**Kalit so'zlar:** farmakorezistent epilepsiya, DRE, antiepileptik dorilar, gipoteza, ABCB1

### Iqtibos uchun:

Nishonov T. Sh., Tuychibaeva N. M., Alimxodjaeva P.R., Ganiev B. B. Farmakorezistent epilepsiya: dolzarb gipotezalar va genetic o'zgarishlar. Ilg'or oftalmologiya. 2023; 5(5): 38-42.

## Drug-resistant epilepsy: current hypotheses and genetic changes (review)

Nishonov T.Sh.<sup>1</sup>, Tuychibaeva N. M.<sup>2</sup>, Alimkhodzhaeva P.R.<sup>3</sup>, Ganiev B.B.<sup>4</sup>

1. PhD candidate of the department of nervous diseases, medical genetics and medical psychology, Tashkent medical academy, mr.nishonov@gmail.com, +998 99 791 34 65, <https://orcid.org/0009-0009-0158-4187>

2. Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Medical Genetics and Medical Psychology, nodira-1973@mail.ru, + 998 90 980 63 29

3. Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases, Medical Genetics and Medical Psychology, Tashkent Medical Academy, farogat0505@gmail.com, + 998 90 980 63 29

4. Basic doctoral student of the Department of Nervous Diseases, Medical Genetics and Medical Psychology, Tashkent Medical Academy, b.ganievtma@gmail.com, +998 99 860 98 60

**Annotation.** Epilepsy remains one of the leading chronic pathologies of the brain, affecting more than 70 million people in the world. Epilepsy is associated with an increased risk of morbidity, comorbidity and mortality, and seriously affects the quality of life of patients. Although antiseizure drug therapy is effective in preventing seizures in most cases of epilepsy, some people with epilepsy never achieve seizure control. Studies have shown that 60–70% of patients with epilepsy respond to treatment, while 30–40% become resistant to antiseizure drug treatment. This review article examines modern hypotheses for the occurrence of drug-resistant epilepsy. A list of studied and identified genetic changes that are detected in drug-resistant conditions is also provided. The article provides data on the prevalence of drug-resistant epilepsy, features of diagnosis and treatment of patients with this pathology.

**Keywords:** drug-resistant epilepsy, DRE, antiseizure drugs, hypothesis, ABCB1

### For citation:

Nishonov T. Sh., Tuychibaeva N. M., Alimkhodzhaeva P. R, Ganiev B. B. Drug-resistant epilepsy: current hypotheses and genetic changes. *Advanced ophthalmology*. 2023; 5(5): 38-42.

**Введение.** Эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся судорогами, возникающими в результате электрической активности головного мозга. Хотя большинство пациентов с эпилепсией можно вылечить распространенными противоэпилептическими препаратами (АЭП), у некоторых пациентов судороги продолжают продолжаться, несмотря на оптимально подобранную медикаментозную терапию [1]. Такие пациенты определяются как имеющие лекарственно-устойчивую эпилепсию (DRE – Drug Resistant Epilepsy), также известную как рефрактерная эпилепсия [2]. DRE является серьезной клинической проблемой, которая затрагивает примерно 30% пациентов с эпилепсией во всем мире и представляет собой значимую проблему как для клиницистов, так и для исследователей [3]. В этой статье будут рассмотрены гипотезы фармакорезистентной эпилепсии, ее диагностика, ведение пациентов и лечение, и наиболее значимые генетические изменения при фармакорезистентной эпилепсии.

Эпидемиологические данные. Лекарственно-устойчивая эпилепсия (DRE) определяется как неспособность добиться устойчивого прекращения приступов, несмотря на адекватные применение двух или более противоэпилептических препаратов (АЭП) в соответствующих терапевтических дозах [2]. DRE поражает примерно 30% людей с эпилепсией, и его распространенность растет во всем мире. [3]

Эпидемиологические данные о DRE различаются в разных исследованиях и регионах, но

выявились некоторые общие тенденции. Например, систематический обзор исследований, опубликованных в период с 2008 по 2018 год, показал, что распространенность DRE колеблется от 15% до 40% среди пациентов с эпилепсией, в зависимости от исследуемой популяции и используемых определений. В том же обзоре было установлено, что заболеваемость DRE колеблется от 15 до 20 случаев на 100 000 человек в год [3].

Было выявлено несколько факторов риска развития DRE. Туда включается возраст начала эпилепсии, частота приступов, тип эпилепсии и основная этиология эпилепсии. Например, исследование более 10 000 человек с эпилепсией показало, что у пациентов с височной эпилепсией вероятность развития DRE выше, чем у людей с другими типами эпилепсии. Кроме того, люди со структурными аномалиями головного мозга, такими как склероз гиппокампа, подвержены более высокому риску DRE [3].

DRE существенно влияет на качество жизни и расходы в сфере здравоохранения. Было установлено, что люди с DRE имеют более высокий уровень сопутствующих заболеваний, таких как депрессия и тревога, и им чаще требуется госпитализация и хирургическое вмешательство по сравнению с пациентами у которых выявляется контролируемая эпилепсия. Исследование расходов на здравоохранение в Соединенных Штатах показало, что у людей с DRE ежегодные расходы на здравоохранение в 2,5 раза выше, чем у людей с контролируемой эпилепсией [1, 4].

Из сказанного следует отметить, что

лекарственно-резистентная эпилепсия представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с растущим распространением во всем мире. Выявление факторов риска для DRE и разработка эффективных стратегий лечения имеют решающее значение для улучшения результатов и снижения бремени этого состояния для отдельных лиц и систем здравоохранения.

Гипотезы лекарственно-устойчивой эпилепсии. Было предложено несколько гипотез, объясняющих, почему некоторые пациенты с эпилепсией не реагируют на противоэпилептические препараты [5]. Одна из гипотез состоит в том, что лекарственно-резистентная эпилепсия возникает в результате изменений экспрессии и функции мишеней АЭП. Например, экспрессия потенциал-зависимых натриевых каналов, которые являются мишенями для многих противоэпилептических препаратов, может быть изменена у пациентов с резистентной эпилепсией, что приводит к снижению эффективности препарата. Подобным образом изменения в экспрессии рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которые являются мишенями для бензодиазепинов и других противоэпилептических препаратов, также могут способствовать действию препарата. Другие предполагаемые механизмы включают изменения в переносчиках лекарств и метаболических ферментах, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств [6]. Однако точные механизмы, лежащие в основе лекарственной устойчивости при эпилепсии, остаются плохо изученными, и необходимы дальнейшие исследования для выяснения лежащей в основе патофизиологии. [5,7]

Диагностика лекарственно-резистентной эпилепсии. Диагноз лекарственно-резистентной эпилепсии ставится, когда у пациента продолжают приступы, несмотря на лечение как минимум двумя соответствующими противоэпилептическими препаратами. Международная лига по борьбе с эпилепсией (ILAE) определяет лекарственно-резистентную эпилепсию как неудачу адекватных испытаний двух переносимых, правильно выбранных и используемых схем противоэпилептических препаратов (будь то в качестве монотерапии или в комбинации) для достижения устойчивого отсутствия приступов [2]. Диагноз лекарственно-устойчивой эпилепсии требует тщательной оценки истории болезни пациента, включая частоту и тип приступов, историю лечения противоэпилептическими препаратами и потенциальные триггеры приступов, такие как лишение сна или стресс. Нейровизуализация, такая как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), может быть полезна для выявления структурных аномалий, которые могут способствовать

развитию эпилепсии у пациента. Электроэнцефалография (ЭЭГ) также является важным диагностическим инструментом при эпилепсии и может помочь выявить аномальную электрическую активность в головном мозге, которая может быть связана с судорогами.

Ведение и лечение лекарственно-устойчивой эпилепсии. Ведение и лечение лекарственно-устойчивой эпилепсии требуют междисциплинарного подхода и могут включать комбинацию фармакологических и немедикаментозных вмешательств. Первым шагом в лечении лекарственно-устойчивой эпилепсии является обеспечение того, чтобы пациент получал оптимальную медикаментозную терапию [8]. Это может включать корректировку дозы или переход на другой противоэпилептический препарат или комбинацию противоэпилептических препаратов для достижения лучшего контроля над приступами. Если оптимальная медикаментозная терапия не дает результатов, можно рассмотреть другие варианты лечения, такие как хирургическое вмешательство или нейромодуляция.

Хирургическое вмешательство может быть вариантом для пациентов с фокальной эпилепсией, у которых выявлены структурные аномалии, поддающиеся хирургической резекции [9]. В таких случаях хирургическая резекция эпилептогенного очага может привести к исчезновению приступов или значительному снижению их частоты. Методы нейромодуляции, такие как стимуляция блуждающего нерва (VNS) и глубокая стимуляция мозга (DBS), также могут быть рассмотрены для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. VNS включает в себя имплантацию устройства, которое обеспечивает электрическую стимуляцию блуждающего нерва, что может помочь снизить частоту и тяжесть приступов. DBS включает в себя имплантацию электродов в определенные области мозга, которые участвуют в возникновении приступов, а электрическая стимуляция может помочь уменьшить частоту приступов [10, 11].

Немедикаментозные вмешательства, такие как кетогенная диета, также могут быть рассмотрены для пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Кетогенная диета – это диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, которая, как было показано, эффективно снижает частоту приступов у некоторых пациентов с эпилепсией. Другие немедикаментозные вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), также могут быть полезны для управления психологическими и социальными последствиями эпилепсии [12, 13].

Генетические изменения при лекарственно-устойчивой эпилепсии

Недавние достижения в области генетических исследований пролили свет на генетическую

основу лекарственно-устойчивой эпилепсии. Было идентифицировано несколько генов, связанных с лекарственно-устойчивой эпилепсией, включая гены, участвующие в метаболизме и транспорте лекарств, а также гены, участвующие в регуляции возбудимости нейронов и синаптической передачи [5]. Например, было показано, что мутации в гене SCN1A, кодирующем потенциалзависимый натриевый канал Nav1.1, связаны с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Мутации в других генах, таких как ABCB1 и CYP3A4, которые участвуют, соответственно, в транспорте и метаболизме лекарств, также связаны с лекарственно-устойчивой эпилепсией [6, 14].

В дополнение к генетическим изменениям эпигенетические модификации также играют роль в лекарственно-устойчивой эпилепсии. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, могут влиять на экспрессию генов и способствовать развитию лекарственно-устойчивой эпилепсии [15]. Например, у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией наблюдались изменения в метилировании ДНК, особенно в генах, участвующих в синаптической передаче и возбудимости нейронов [16].

**Заключение.** Лекарственно-резистентная эпилепсия представляет собой серьезную клиническую проблему, которая затрагивает примерно 30% пациентов с эпилепсией во всем мире. Хотя патофизиология лекарственно-резистентной эпилепсии до конца не изучена, было предложено несколько гипотез, включая изменения в мишенях АЭП, переносчиках лекарств и метаболических ферментах. Диагноз фармакорезистентной эпилепсии требует тщательной оценки анамнеза пациента, нейровизуализационных исследований

и ЭЭГ. Ведение и лечение лекарственно-устойчивой эпилепсии требуют междисциплинарного подхода и могут включать комбинацию фармакологических и немедикаментозных вмешательств. Данные общественного здравоохранения подчеркивают значительное бремя лекарственно-устойчивой эпилепсии для пациентов, их семей и систем здравоохранения. Недавние достижения в области генетических исследований пролили свет на генетическую основу лекарственно-устойчивой эпилепсии, при этом несколько генов и эпигенетических модификаций причастны к этому состоянию. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения лежащей в основе патофизиологии лекарственно-устойчивой эпилепсии и разработки более эффективных методов лечения этого сложного состояния.

**Согласие пациента.**

Согласие пациента не требуется.

**Заявления.**

А. Заявление о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Б. Заявление о финансировании/поддержке.

Это исследование не получило какого-либо конкретного гранта от финансирующих агентств в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

**Авторский вклад.**

Нишонов Т. Ш.: — подготовка текста, оформление статьи, работа с научным материалом

Туйчибаева Н. М.: — critical reading, предоставление научных данных

Алимходжаева П. Р.: — critical reading, предоставление научных данных

Ганиев Б. Б.: — оформление статьи, работа с научным материалом

**Литература/References**

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365(10):919–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
2. 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):1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. 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):279–86. <https://doi.org/10.1001%2Fjama-neurol.2017.3949>
4. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet.* 2012;380(9848):1193–120. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61381-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61381-6)
5. Tang F., Hartz A. M., Bauer B. (2017) Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*, 8, 301. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
6. Löscher, W., & Potschka, H. (2005). Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 591–602. <https://doi.org/10.1038/nrn1728>
7. Kwan, P., & Schachter, S. C. (2011). *Epilepsy: Mechanisms, models, and translational perspectives.* Cambridge University Press.
8. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2004;45(4):401–409. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000123693.82339.fc>
9. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med.* 1996;334(10):647–652. <https://doi.org/10.1056/nejm199603073341008>
10. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(5):415–418. <https://doi.org/10.1097/00004691-200109000-00005>
11. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):175–192. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>

13. LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 1:53–67. <https://doi.org/10.1111/epi.12106>
14. Potschka H. Modulating P-glycoprotein regulation: future perspectives for pharmacoresistant epilepsies? *Epilepsia*. 2010;51(8):1333–1347. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02585.x>
15. Kobow K, Blümcke I. The emerging role of DNA methylation in epileptogenesis. *Epilepsia*. 2011;52(3):355–366. <https://doi.org/10.1111/epi.12031>
16. Kobow K, Jeschke M, Hildebrandt M, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(4):356–364. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31819ba737>