

Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых

А.С. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Обследовано 696 пациентов с эпилепсией. Методы исследования включали клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ и/или РКТ головного мозга, лабораторные анализы. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Изучены факторы, ассоциирующиеся с фармакорезистентностью: ранний возраст дебюта эпилепсии, высокая частота приступов, неудачи предшествующей терапии, диффузная эпилептиформная активность или аномальная фоновая активность на ЭЭГ, процессуальный характер поражения мозга и др. Согласно полученным данным единственными достоверными предикторами фармакорезистентности были высокая частота приступов ($r=0,31$; $p<0,001$) и некомплаентность ($r=0,31$; $p<0,001$). Рутинное ЭЭГ и МРТ исследования недостаточно информативны для выявления достоверных предикторов неэффективности терапии. Для адекватного прогноза фармакорезистентности необходимо четкое определение конкретного эпилептического синдрома и детальное изучение каждого отдельного случая заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность

Введение

Как это ни парадоксально, дать определение, что же такое «резистентная эпилепсия» гораздо сложнее, чем выявить пациентов, которые имеют или будут иметь приступы, не отвечающие на прием АЭП.

Персистирование приступов, несмотря на правильное назначение двух-трех АЭП, следует трактовать как отсутствие эффекта от лечения, что объясняется низкой вероятностью положительного ответа на дальнейшие изменения терапии [2, 6, 11, 13, 26]. Следует особо подчеркнуть, что избавление от приступов, достигнутое ценой появления токсических эффектов (как явных, так и скрытых), трактуется как неудача терапии.

Критерием диагностики резистентной эпилепсии может быть минимальная частота приступов [11, 13]. При этом неизвестно, как правильно подсчитывать приступы: считать их общее количество или количество дней с приступами за определенный промежуток времени. Кроме того, следует учитывать характер приступов и социoproфессиональный статус пациента: единственный судорожный приступ за год для водителя может быть совершенно неприемлем в отличие от почти ежедневных коротких абсансов для ребенка школьного возраста.

Согласно другому подходу к определению резистентности для ее констатации необходимо, чтобы длительность ремиссии была меньше определенного временного отрезка [2]. Оба этих подхода предполагают определять резистентность для каждого вида приступов в отдельности.

Если критерии, по которым больных следует относить к когорте резистентных, будут слишком строгими, то ряд пациентов, которые требуют активного лечения и нуждаются в постоянном контроле, попросту выпадут из поля зрения врачей. Напротив, если эти критерии будут слишком широкими, то «ярлык» резистентности будет приме-

няться к слишком большой популяции пациентов, порождая социальные ограничения и расходы на избыточные диагностические и лечебные манипуляции. В связи с этим целесообразным представляется создание «шкалы резистентности» [36]. Например, больные, имеющие определенный (низкий) балл по подобной шкале, должны направляться к эпилептологу, а высокий – на проведение углубленного (инвазивного) прехирургического исследования, а затем и на оперативное лечение.

Целью нашего исследования было выявление удельного веса и структуры резистентных форм эпилепсии у взрослых и определение предикторов неэффективности медикаментозной терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 1072 пациента, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ и/или РКТ головного мозга, лабораторные анализы. После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у 940 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия АЭП. У 696 пациентов был отслежен катамнез длительностью от 1 до 7 лет (в среднем 3,5 года). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными.

Ремиссия констатировалась при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

Регулярность приема АЭП оценивались на основании опроса больных, а также при помощи дневников приступов, где пациенты отмечали прием лекарств.

Критерием отнесения пациентов к когорте резистентных было отсутствие снижения частоты приступов на 50% и более на момент завершения катamnестического наблюдения по сравнению с исходной.

«Классические» предикторы резистентности эпилепсии были неоднократно описаны в литературе (табл. 1).

таблица 1: Факторы, ассоциирующиеся с высокой частотой резистентности.

<p>1. Фокальные эпилепсии, локализация:</p> <ul style="list-style-type: none"> - височная; - затылочная; - первичная моторная кора; - дополнительная сенсомоторная зона. <p>2. Этиология:</p> <ul style="list-style-type: none"> - мезиальный височный склероз; - кортикальная дисплазия; - внутримозговые кровоизлияния; - мультифокальная эпилепсия; - процессуальные поражения мозга. <p>3. Генерализованные эпилепсии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - начало в младенчестве или раннем детском возрасте; - высокая частота приступов в дебюте заболевания; - неэффективность стартовой терапии АЭП. <p>4. ЭЭГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - продолженная мультифокальная или билатерально-синхронная спайковая активность; - аномальная фоновая активность.

Для количественной оценки вероятности неудачи медикаментозной терапии, а также с целью выявления удельного веса различных предикторов резистентности, был проведен анализ корреляционной взаимосвязи между «классическими» предикторами фармакорезистентности:

- дебют эпилепсии в младенческом и раннем детском возрасте (от рождения до 5 лет);
- высокая частота приступов на момент включения в исследование (ежедневные или почти ежедневные приступы, >10 приступов в месяц);
- высокоэпилептогенное повреждение головного мозга по данным нейровизуализации;
- анатомо-электроклиническая корреляция (АЭКК) очага эпилепсии (при фокальных эпилепсиях);
- процессуальное поражение головного мозга;
- три и более неудачных попыток адекватной терапии АЭП до включения в исследование;
- некомплаентность на момент завершения исследования;
- нелатерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ;
- аномальная фоновая активность на ЭЭГ и неэффективностью медикаментозной терапии (на момент завершения исследования).

Результаты

Среди всех пациентов с отслеженным катamnезом (n=696) дебют заболевания в младенческом и раннем детском возрасте (от рождения до 5 лет) отмечался у 9,3%, в среднем детском возрасте – у 12,4%, в подростковом и юношеском (11–20 лет) – у 42%, в молодом взрослом (21–30 лет) – у 17,1% и в 31 год и старше – у 19,2%. Согласно полученным данным приступы, начавшиеся в возрастном интервале от рождения до 5 лет, не ассоциировались ($r=0,03$; $p<0,001$) с неэффективностью терапии.

Длительность течения активной эпилепсии на момент включения в исследование составила менее 6 лет у 13,4%, 6–10 лет – у 34,4%, 11 и более лет – у 52,2%. Таким образом, почти 9/10 обследованных страдали эпилепсией более 5 лет, а половина – более 10 лет. Однако адекватную терапию на момент обращения за помощью получали лишь 53,8% пациентов, три и более неудачных попыток адекватной противосудорожной терапии имели в анамнезе 6,5% больных. Однако согласно полученным данным три неудачи адекватной терапии в анамнезе не были предиктором резистентности ($r=0,11$; $p<0,001$).

У половины обследованных (51,8%) частота приступов составляла несколько случаев в месяц, ежедневные или почти ежедневные припадки были зарегистрированы у 15,8% больных, редкие (не чаще 1 раза в год) – у 13,0%, в остальных случаях (19,4%) частота приступов составляла несколько в год. Высокая их частота коррелировала с неэффективностью медикаментозной терапии ($r=0,31$; $p<0,001$).

Наиболее часто (46,7%) в клинической картине заболевания была представлена комбинация фокальных и генерализованных приступов, изолированные генерализованные приступы были зарегистрированы у 38,7% пациентов, изолированные фокальные – у 14,6%. Следует отметить, что достоверной взаимосвязи между изначально более резистентными фокальными приступами и неэффективностью медикаментозной терапии выявлено не было ($r=0,17$; $p<0,001$).

После проведения ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга отсутствие изменений было констатировано у 47,4%, неспецифические (неэпилептиформные) изменения выявлялись у 19,7%, региональная эпилептиформная активность – у 27,7%, нелатерализованная – у 5,2%. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной информативности рутинной ЭЭГ в когорте пациентов, которым был проведен ЭЭГ-видеомониторинг; частота выявления эпилептиформной активности составила 96,6% (у 121 пациента из 146). Однако ни нелатерализованная эпилептиформная активность ($r= -0,09$; $p<0,001$); ни неэпилептиформные аномалии фоновой ЭЭГ не ассоциировались ($r=0,11$; $p<0,001$) с резистентностью эпилепсии к лечению.

Нейровизуализация не выявила структурных изменений головного мозга у 47,4% обследованных, неэпилептогенные изменения были зарегистрированы у 19,7%, умеренно эпилептогенные – у 27,6%, высокоэпилептогенные – у 5,3%. Тем не менее высокоэпилептогенные структурные изменения мозга не были предиктором резистентности ($r=0,09$; $p<0,001$).

По результатам инструментального исследования у 6,5% обследованных была констатирована анатомо-электроклиническая корреляция очага эпилепсии (совпадение локализации региональной эпилептиформной активности с эпилептогенным структурным повреждением по данным нейровизуализации и соответствующая данным находкам клиническая картина заболевания). Тем не менее наличие АЭКК не было предиктором резистентности приступов к лечению ($r=0,11$; $p<0,001$).

После завершения обследования криптогенные парциальные эпилепсии были диагностированы у 46,1% пациентов, симптоматические – у 38,1%, идиопатические генерализованные – у 15,8%. Таким образом, подавляющее большин-

ство лиц, включенных в исследование, составили больные с симптоматическими и криптогенными парциальными эпилепсиями.

Процессуальное поражение головного мозга (энцефалит Расмуссена, рассеянный склероз и др.) было констатировано у 2,2% обследованных, однако оно не было достоверным предиктором медикаментозной резистентности ($r=0,10$; $p<0,001$).

На момент завершения исследования ремиссия была констатирована у 295 больных из 696 (42,4%), улучшение – у 178 (25,6%), отсутствие эффекта – у 223 (32,0%). Таким образом, медикаментозная резистентность была зарегистрирована в 1/3 случаев, что согласуется с общепризнанными оценками об удельном весе медикаментозно-резистентных случаев в большой популяции больных.

Помимо эффективности терапии на момент завершения исследования оценивалась и приверженность пациентов лечению (комплаентность). Все больные были разделены на 3 группы: «комплаентные» (полностью выполнявшие все назначения врача), «условно комплаентные» (допускавшие прием препарата в меньших дозах и т.д., что, впрочем, не могло принципиально повлиять на эффективность терапии) и «некомплаентные» – отказавшиеся от приема препаратов, заменившие их на АЭП с другим механизмом действия и т.д. Согласно полученным результатам некомплаентность достоверно ($r=0,31$; $p<0,001$) ассоциировалась с медикаментозной резистентностью (отсутствием эффекта от терапии).

Обсуждение

Согласно полученным данным более чем у половины обследованных заболевание начиналось в подростковом и молодом взрослом возрасте. Нередко дифференцировать конкретный эпилептический синдром (идиопатическая генерализованная или криптогенная фокальная эпилепсия) у молодых пациентов с генерализованными приступами и отсутствием эпилептогенных изменений головного мозга по данным нейровизуализации представляется весьма затруднительным (абсолютно достоверных клинических или электроэнцефалографических критериев, способных четко дифференцировать эти эпилептические синдромы, не существует). В связи с этим в нашей работе мы стремились к выявлению «всеобъемлющих» предикторов резистентности, а не факторов, имеющих прогностическое значение для конкретного эпилептического синдрома.

Кроме того, в связи с невозможностью однозначной локализации очага эпилепсии в определенной области коры головного мозга у большинства пациентов (причинами этому служили трудности сбора анамнеза, недостаточная информативность и/или противоречивость данных инструментального исследования) мы не учитывали в числе предикторов резистентности локализационную форму эпилепсии (раздел 1 в табл. 1).

Дебют эпилепсии в младенческом и раннем детском возрасте характерен для «злокачественных» форм детской эпилепсии, в т.ч. эпилептических энцефалопатий, однако среди исследованного контингента пациенты с данными синдромами практически не встречались, что объясняет отсутствие прогностической значимости раннего дебюта эпилептических приступов.

Мнение о продолженной нелатерализованной эпилептиформной активности как об одном из предикторов резистентности при генерализованных эпилепсиях долгое время было связано с тем, что ряд авторов относили к данной когорте злокачественные формы детской эпилепсии, в настоящее время выделенные в отдельную группу синдромов, – эпилептические энцефалопатии. Действительно, ЭЭГ-коррелятами «классической» эпилептической энцефалопатии – синдрома Lennox-Gastaut – являются медленные спайк-волны, а также пробежки «быстрой активности» [1, 15]. Резистентность к лечению и особенности ЭЭГ при данном синдроме являются свидетельством повышенной корковой возбудимости. Например, медленные комплексы спайк-волна являются результатом увеличения количества медленных тормозных постсинаптических потенциалов в таламусе (медиатором для них является гамма-аминомасляная кислота В – ГАМКВ), связанного с избыточным возбуждением кортикоталамических путей [8, 22]. Вспышки быстрой спайковой активности 10-30 Гц, описываемые в литературе как «эпилептический вовлекающий ритм», ассоциируются с тоническими или абсансными приступами. Экспериментальные данные свидетельствуют, что данный феномен связан с быстрой деполяризацией огромных популяций нейронов коры мозга [37]. Фаза избыточной возбудимости клеток коры головного мозга характерна для развития центральной нервной системы млекопитающих и, очевидно, имеет общие механизмы с дебютировавшей в раннем возрасте резистентной эпилепсией у людей [19, 29]. В нашем исследовании, включавшем лиц старше 18 лет, количество пациентов с верифицированными эпилептическими энцефалопатиями, дебютировавшими в детском возрасте, было незначительным. В то же время нелатерализованная эпилептиформная активность характерна для пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями, отличающимися относительно хорошим прогнозом. Очевидно, этим можно объяснить отсутствие взаимосвязи между нелатерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ и отсутствием эффекта от медикаментозной терапии.

Можно предположить, что у взрослых аномальная фоновая ЭЭГ может быть как индивидуальной особенностью, так и результатом «накопления» повреждающих воздействий на головной мозг в течение жизни (повторные ЧМТ, токсическая энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга), которые, впрочем, не ведут к облигатной резистентности, что объясняет отсутствие прогностической значимости данного параметра.

Отсутствие прогностического значения высокоэпилептогенных структурных повреждений мозга объясняются ограниченными возможностями «рутинной» нейровизуализации и подчеркивают необходимость проведения нейровизуализационного исследования по специальным протоколам с использованием стандартного набора режимов исследования, достаточного количества срезов, применением контрастирования. Согласно авторитетному мнению J. Von Oertzen и соавт. [38] около 60% больных с резистентной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения, что связано в первую очередь с недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии [38].

Кроме того, следует учитывать различную «злокачественность» разных типов структурных повреждений. Этиология фокальных приступов существенно влияет на степень их резистентности. Классическими причинами

резистентных парциальных приступов являются мезиальный височный склероз (МВС), кортикальные дисплазии и внутрочерепные кровоизлияния.

К сожалению, однозначного объяснения высокой эпилептогенности МВС не было получено ни в эксперименте, ни в клинических исследованиях, что объясняется сложнейшим взаимодействием этиологических, компенсационных и ассоциативных механизмов в развитии данного процесса. Несмотря на то, что ряд исследований МВС выявил повышение активности тормозной ГАМК-ергической системы при данном состоянии, было показано, что ингибирующий эффект нередко является слишком слабым, а в ряде случаев ГАМК выступает даже в роли возбуждающего нейромедиатора [3, 9, 14, 40]. Спонтанная эпилептическая активность была выявлена в энторинальной коре у пациентов с эпилепсией [5]. Согласно данным R. Collins и соавт. [10] пенициллин-индуцированные приступы при раздражении энторинальной коры у крыс лишь вначале ограничивались зубчатой извилиной, а после преодоления ингибиторных механизмов распространялись на гиппокамп. В ряде исследований описана высокая эпилептогенность мезиальных височных структур. Так, L. Leung и K. Wu [27] сообщают о запуске каскада деполяризации в ответ на открытие натриевых каналов. Кроме того, при МВС было обнаружено усиление выделения глутамата и увеличение количества NMDA-рецепторов [16, 28]. В связи с этим неудивительно, что только 11–25% пациентов с МВС достигают медикаментозной ремиссии по сравнению с 31% у пациентов с височной эпилепсией без МВС [23, 33]. В нашем исследовании структурные поражения гиппокампа были выявлены лишь у 10 пациентов из 696, гиппокампальный склероз подтвержден у 4 из них. Положительный эффект терапии отмечался лишь у одной пациентки из данной группы с изначально низкой частотой приступов.

Клиническая практика показывает, что причиной резистентных приступов при «криптогенной» парциальной эпилепсии нередко является кортикальная дисплазия. Данные ряда исследований демонстрируют повышение активности NMDA-рецепторов как у людей, так и у экспериментальных животных с кортикальными дисплазиями [4, 30, 31]. Кроме того, при данной патологии неоднократно было описано снижение активности тормозных механизмов [7, 18, 32, 35, 41]. Таким образом, оба вышеописанных патогенетических механизма обуславливают высокую эпилептогенность кортикальных дисплазий: данная патология была выявлена у 25% детей и у 15–20% взрослых с резистентной эпилепсией, а 76% пациентов с кортикальной дисплазией являются медикаментозно резистентными [24, 25, 33]. Среди обследованных нами пациентов фокальная кортикальная дисплазия была верифицирована лишь в 2-х случаях; у обоих пациентов отмечалась высокая частота приступов в дебюте заболевания, однако в одном случае удалось добиться ремиссии на фоне АЭП после оперативного лечения, в другом – снижения частоты и тяжести приступов.

Кавернозные ангиомы и другие внутримозговые структурные аномалии, ведущие к микро- или макрогеморрагиям в вещество головного мозга, ассоциируются с аномально высокой (диспропорциональной относительно их объема и локализации) эпилептогенностью. Экспериментальное введение крови в кору головного мозга вызывает накопление железа в нейронах и макрофагах, потерю нейронов и

астроглиоз [20, 39]. Накопление железа в веществе головного мозга потенцирует эпилептогенез стимуляцией перекисного окисления липидов, коррелирующим с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, нарушением утилизации глутамата клетками глии и угнетением хлоридом железа синтеза оксида азота в коре мозга, что потенцирует процессы эпилептогенеза в гиппокампе [12, 17, 21, 34].

В нашем исследовании кровоизлияния в полость черепа предшествовали развитию эпилепсии у 3 пациентов, из них в 2 случаях причиной кровоизлияния была ЧМТ. Все пациенты характеризовались очаговым неврологическим дефицитом и высокой инициальной частотой приступов. Отсутствие эффекта после подбора терапии было отмечено у 2-х пациентов, снижение частоты приступов – у 1.

Процессуальный характер поражения в нашем исследовании также не был однозначным предиктором медикаментозной резистентности, что, очевидно, объясняется различной степенью «злокачественности» разных типов процессуальных поражений, а также недостаточным количеством больных для анализа (полное отсутствие эффекта от терапии у 8 больных из 13, улучшение – у 3, ремиссия – у 2).

Некомплаентность достоверно коррелировала с неэффективностью медикаментозной терапии. Не вызывает сомнения, что несоблюдение врачебных рекомендаций ведет к неэффективности лечения, проявляющейся персистированием эпилептических приступов. Однако взаимосвязь некомплаентности и отсутствия ответа на терапию носит более сложный характер. Неэффективность АЭП порождает у пациентов пессимизм и неверие в возможность излечения от приступов, что ведет к некомплаентности, и если в ответ на нарушения схемы приема препаратов частота приступов существенно не увеличивается, больные утверждают во мнении, что регулярность приема АЭП не влияет на течение заболевания. Некомплаентность в свою очередь ведет к заведомой неэффективности лечения, замыкая порочный круг.

Выводы

Согласно полученным результатам, «универсальными» предикторами неэффективности медикаментозной терапии являются некомплаентность и высокая частота приступов. Очевидно, что процессуальный характер поражения также является неблагоприятным прогностическим фактором, однако в связи с небольшим количеством пациентов в данной группе статистически достоверной взаимосвязи процессуального поражения ЦНС и резистентности приступов к лечению выявлено не было. Такие параметры, как дебют эпилепсии в раннем возрасте, аномальная фоновая активность на ЭЭГ и др., очевидно, имеют прогностическое значение только при определенных эпилептических синдромах. Недостаточная информативность доступных методик инструментального исследования в подавляющем большинстве случаев не позволяет трактовать обнаруженные изменения как однозначно «благоприятные» или «неблагоприятные». Не вызывает сомнения, что определение риска резистентности эпилепсии к лечению должно проводиться для каждого случая в отдельности, необходима верификация конкретного эпилептического синдрома, а также комплексная оценка клинических особенностей заболевания, данных инструментального исследования и эффективности предшествующей терапии.

Список литературы

1. *Aicardi J. Epilepsy in Children.* New York: Raven Press; 1986: 39–65.
2. *Arts W.F., Geerts A.T., Brouwer O.F. et al.* The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia.* 1999; 40: 726–734.
3. *Avoli M., Barbarosie M., Lucke A. et al.* Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci.* 1996; 16: 3912–3924.
4. *Babb T.L., Ying Z., Mikuni N. et al.* Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2000; 41[suppl 6]: S76–S81.
5. *Bartolomei F., Wendling F., Regis J. et al.* Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004; 61: 89–104.
6. *Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al.* Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology.* 2001; 56: 1445–1452.
7. *Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C. et al.* What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? *Epilepsia.* 2000; 41[suppl 6]: S90–S95.
8. *Blumenfeld H., McCormick D.A.* Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurophysiol.* 2000; 20: 5158–5162.
9. *Bragin A., Engel J.Jr., Wilson C.L. et al.* Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia.* 1999; 40: 127–137.
10. *Collins R.C., Tarse R.G., Lothman E.W.* Functional anatomy of limbic seizures: focal discharges from medial entorhinal cortex in rat. *Brain Res.* 1983; 280: 25–40.
11. *Dlugos D.J., Sammel M.D., Strom B.L. et al.* Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2001; 57: 2259–2264.
12. *Doi T., Ueda Y., Tokumaru J. et al.* Sequential changes in glutamate transporter mRNA levels during Fe(3+)-induced epileptogenesis. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000; 75: 105–112.
13. *Engel J.Jr.* The goal of epilepsy therapy: no seizures, no side effects, as soon as possible. *CNS Spectr.* 2004; 9: 95–97.
14. *Engel J.Jr.* Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001; 7: 340–352.
15. *Genton P., Guerrini R., Dravet C.* The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, ed. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 73(29): The Epilepsies, Part II. Amsterdam: Elsevier; 2000: 211–222.
16. *Goussakov I.V., Fink K., Elger C.E. et al.* Metaplasticity of mossy fiber synaptic transmission involves altered release probability. *J Neurosci.* 2000; 20: 3434–3441.
17. *Grooms S.Y., Jones L.S.* Hippocampal in vitro kindling is not blocked by nitric oxide synthase inhibitors. *Neuroreport.* 1994; 5: 1102–1104.
18. *Hablitz J.J., DeFazio R.A.* Altered receptor subunit expression in rat neocortical malformations. *Epilepsia.* 2000; 41(suppl 6): S82–S85.
19. *Hablitz J.J.* Spontaneous ictal-like discharges and sustained potential shifts in the developing rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1987; 58: 1052–1065.
20. *Hammond E.J., Ramsay R.E., Villarreal H.J. et al.* Effects of intracortical injection of blood and blood components on the electrocorticogram. *Epilepsia.* 1980; 21: 3–14.
21. *Kabuto H., Yokoi I., Habu H. et al.* Reduction in nitric oxide synthase activity with development of an epileptogenic focus induced by ferric chloride in the rat brain. *Epilepsy Res.* 1996; 25: 65–68.
22. *Kim U., Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A.* Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science.* 1997; 278: 130–134.
23. *Kim W.J., Park S.C., Lee S.J. et al.* The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence of mesial temporal sclerosis. *Epilepsia.* 1999; 40: 290–293.
24. *Kuzniecky R., Jackson G.* Developmental disorders. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 2517–2532.
25. *Kuzniecky R., Morawetz R., Faught E. et al.* Frontal and central lobe focal dysplasia: clinical, EEG and imaging features. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(2): 159–166.
26. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 314–319.
27. *Leung L.S., Wu K.* Epilepsy-based changes in hippocampal excitability: causes and effects. In: Blume WT, ed. *Intractable Epilepsies.* Adv Neurol. 2006; 97: 63–68.
28. *Lieberman D.N., Mody I.* Properties of single NMDA-receptor channels in human dentate gyrus granule cells. *J Physiol.* 1999; 518: 55–70.
29. *Mares P.* Ontogenetic development of bioelectrical activity of the epileptogenic focus in rat neocortex. *Neuropadiatrie.* 1973; 4: 434–445.
30. *Mikuni N., Babb T.L., Ying Z. et al.* NMDA-receptors 1 and 2A/B coassembly increased in human epileptic focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 1999; 40: 1683–1687.
31. *Najm I.M., Ying Z., Babb T. et al.* Epileptogenicity correlated with increased N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A/B in human focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2000; 41: 971–976.
32. *Richardson M.P., Hammers A., Brooks D.J. et al.* Benzodiazepine-GABA(A) receptor binding is very low in dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a PET study. *Epilepsia.* 2001; 42: 1327–1334.
33. *Semah F., Picot M.C., Adam C. et al.* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998; 51: 1256–1262.
34. *Singh R., Pathak D.N.* Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl3-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia.* 1990; 31: 15–26.
35. *Spreafico R., Tassi L., Colombo N. et al.* Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia.* 2000; 41 (suppl 6): S168–S173.
36. *Starreveld E., Guberman A.* The spectrum of intractable epilepsy: a proposed scale. *Adv Neurol.* 2006; 97: 493–496.
37. *Steriade M., Timofeev I., Durmuller N. et al.* Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz.) spike bursts. *J Neurophysiol.* 1998; 79: 483–490.
38. *Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al.* Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry.* 2002; 73: 643–674.
39. *Willmore L.J., Sypert G.W., Munson J.B.* Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol.* 1978; 4: 329–336.
40. *Wu K., Leung L.S.* Enhanced but fragile inhibition in the dentate gyrus in vivo in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using current source density analysis. *Neuroscience.* 2001; 104: 379–396.
41. *Zhu W.J., Roper S.N.* Reduced inhibition in an animal model of cortical dysplasia. *J Neurosci.* 2000; 20: 8925–8931.

Predictors of pharmacoresistance in adults with epilepsy

A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Key words: epilepsy, pharmacoresistance

Six hundred ninety-six patients with epilepsy were examined. Clinical and neurological examinations, routine EEG and/or video-EEG monitoring, MRI and/or CT of the brain, and laboratory tests were performed. Antiepileptic pharmacotherapy was either prescribed for the first time or corrected if it was prescribed before. Factors associated with pharmacoresistance were analyzed, such as: onset in infancy or early childhood, high frequency of seizures, failures in the previous pharmacotherapy, diffuse epileptiform activity or abnormal background activity

according to EEG, progressive brain lesion etc. According to the obtained data, only non-compliance ($r=0.31$; $p<0.001$) and high frequency of seizures ($r=0.31$; $p<0.001$) were significant predictors of pharmacoresistance. Routine EEG and MRI are not informative enough for prediction of pharmacoresistance of epilepsy. Accurate patient examination and identification of a certain epileptic syndrome are necessary for correct prognosis of pharmacoresistance.

Контактный адрес: Котов Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, асс. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. Тел.: +7 (495) 681-56-10, факс: +7 (495) 681-15-78; e-mail: alex-013@yandex.ru