

DRUG-RESISTANT EPILEPSY: MODERN CONCEPTS, INTEGRATIVE MECHANISMS, AND THERAPEUTIC ADVANCES

Chiosa Vitalie¹, Dragan Diana¹, Racila Renata¹, Gasnaș Daniela¹, Ciolac Dumitru¹, Groppa Stanislav²

¹Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, ²Department of Neurology no. 2, Nicolae Testemitanu SUMP

Background. Drug-resistant epilepsy is the cause of severe disability. Multiple questions remain unanswered both in terms of pathogenesis and therapeutic management. **Objective of the study.** To present recent data on hypotheses explaining the mechanisms involved in drug resistance, as well as novel pharmacological and non-pharmacological therapeutic approaches. **Material and Methods.** For this narrative review, PubMed database and Infomedica library were searched by using “drug-resistance in epilepsy” and “treatment of drug-resistant epilepsy” as key words. Following filters were applied: “Clinical Trial”, “Meta-analysis”, “Multicenter Study”, and “Randomized Controlled Trial”, covering the period of 1.1.2015 – 6.1.2021. **Results.** Several hypotheses have been proposed, i.e., pharmacokinetic, intrinsic severity, gene, target, transporter, and neural network hypotheses. Many controlled trials showed different results in terms of seizure control after combined methods of therapies. Immunotherapy, palliative epilepsy surgery alone or associated with neurostimulation procedures including vagus nerve, trigeminal nerve, or deep brain stimulation may be efficient, however, seizure freedom is not always achieved. Genetic epilepsies might benefit from gene and exosome therapy, however, further studies are needed to verify their safety. **Conclusion.** Neuroscience of drug-resistant epilepsy faces many challenges. Inflammatory mediators, biomarkers, and genes might allow the identification of new treatment targets, contribute to an earlier diagnosis, and assess the clinical outcomes.

Keywords: epilepsy, hypotheses of drug-resistance, therapeutic advances.

EPILEPSIA FARMACOREZISTENTĂ: CONCEPTE MODERNE, MECANISME INTEGRATIVE ȘI AVANSĂRI TERAPEUTICE

Chiosa Vitalie¹, Dragan Diana¹, Racila Renata¹, Gasnaș Daniela¹, Ciolac Dumitru¹, Groppa Stanislav²

¹Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, ²Catedra de neurologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Epilepsia farmacorezistentă este o cauză de dizabilitate severă. Multe întrebări rămân fără răspuns până în prezent, atât în ceea ce privește patogeneza, cât și managementul terapeutic. **Scopul lucrării.** Prezentarea datelor recente privind ipotezele ce explică mecanismele implicate în farmacorezistență, precum și noile abordări terapeutice farmacologice și nonfarmacologice. **Material și Metode.** În realizarea acestui studiu a fost analizată literatura de specialitate din baza de date PubMed și biblioteca Infomedica, cuvintele utilizate în căutare: farmacorezistența în epilepsie și tratamentul epilepsiei farmacorezistente. Au fost aplicate filtre: studiu clinic, metaanaliză, studiu multicentric și studiu controlat randomizat, din perioada 1.1.2015 - 6.1.2021. **Rezultate.** Conceptele moderne au propus următoarele ipoteze: farmacocinetică, severității intrinsece, genică, țintelor, transportatorilor și a rețelelor neurale. Studiile controlate au demonstrat rezultate eterogene privind controlul crizelor după aplicarea tratamentului combinat. Imunoterapia, chirurgia paliativă în monoterapie sau asociată cu proceduri de neurostimulare precum stimularea nervului vag, nervului trigemen sau stimularea profundă a creierului pot avea succes, deși controlul complet al crizelor nu a fost obținut. Terapia genică și exosomică prezintă o opțiune în epilepsiile genetice, însă sunt necesare studii suplimentare pentru a verifica siguranța acestora. **Concluzii.** Neuroștiința se confruntă cu multe provocări în managementul epilepsiei. Mediatorii inflamatori, biomarkerii și genele ar permite identificarea de noi ținte de tratament, stabilirea timpurie a diagnosticului și evaluarea prognosticului.

Cuvinte-cheie: epilepsia, ipotezele farmacorezistenței, avansări terapeutice.