

Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии

Е.А. Санду, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alexeykotov1980@gmail.com

Введение. Ремиссия в общем смысле – исчезновение признаков и симптомов заболевания. Риск рецидива приступов в большинстве работ оценивается только с точки зрения риска возникновения второго приступа после первого неспровоцированного приступа или с точки зрения риска рецидива приступов после отмены терапии. Отсутствуют работы, оценивающие вероятность достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом приступов.

Цель исследования – разработать инструмент для оценки вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода лечения после рецидива приступов у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 215 пациентов с рецидивом приступов после достижения ремиссии, отслежен катамнез в течение ≥ 12 мес, проанализированы исходы заболевания.

Результаты и выводы. На момент завершения исследования повторная ремиссия была констатирована у 67 пациентов, улучшение – у 48, отсутствие эффекта – у 100. Пациенты с ремиссией и улучшением были объединены в группу «благоприятный исход» ($n = 115$), пациенты с отсутствием эффекта от терапии составили группу «неблагоприятный исход» ($n = 100$). У пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как более длительное течение заболевания, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, структурная этиология эпилепсии, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, фокальные формы эпилепсии, ежедневные приступы, эпилептогенные изменения при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме ($p < 0,05$). В свою очередь, у пациентов с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как генетическая этиология эпилепсии, генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, мио-клонические приступы, генерализованные формы эпилепсии, отсутствие патологии по данным нейровизуализации, диффузная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, отсутствие патологии на электроэнцефалограмме ($p < 0,05$).

На основании полученных данных с использованием результатов построения таблиц сопряжения была разработана шкала оценки вероятности достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов, включающая 9 разделов. Для оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ, подтвердивший статистически значимую чувствительность и специфичность полученной шкалы.

Для разработки более точных предикторов исхода эпилепсии необходимы дальнейшие исследования с целью понимания особенностей патогенеза заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, ремиссия, рецидив, предикторы исхода

Для цитирования: Санду Е.А., Котов А.С. Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-18-24>

Assessing the outcome of drug therapy in adult patients with epilepsy who have experienced seizure recurrence after remission

E.A. Sandu, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Kotov alexeykotov1980@gmail.com

Background. Remission in general sense means disappearance of signs and symptoms of the disease. The risk of recurrence of seizures is usually evaluated only in terms of the risk of a second unprovoked seizure after the first one or the risk of recurrence of seizures after discontinuation of therapy. There are no studies that assess the probability of achieving a second remission in patients with recurrent seizures.

Aim. To develop a tool for assessing the probability of favorable and unfavorable treatment outcomes after recurrent seizures in adult patients with different forms of epilepsy.

Materials and methods. We analyzed data from 215 patients with recurrent seizures after achieving remission, followed up for 12 or more months, and analyzed disease outcomes.

Results and conclusion. At the end of the study, repeat remission was observed in 67 patients, improvement in 48, and no effect in 100. Patients with remission and improvement were combined into a “favorable outcome” group ($n = 115$), while patients with no effect from therapy formed an “unfavorable outcome” group ($n = 100$).

Patients with an unfavorable outcome were statistically significantly more likely to have factors such as longer disease duration, coexisting serious somatic diseases, structural etiology of epilepsy, bilateral tonic-clonic seizures with focal onset, focal forms of epilepsy, daily seizures, epileptogenic changes on neuroimaging, and regional epileptiform activity on EEG ($p < 0.05$). In turn, patients with a favorable outcome were statistically significantly more likely to have factors such as genetic etiology of epilepsy, generalized tonic-clonic seizures, absences, myoclonic seizures, generalized forms of epilepsy, no pathology on neuroimaging, diffuse epileptiform activity on electroencephalogram, and no pathology on electroencephalogram ($p < 0.05$).

Based on the obtained data using the results of constructing contingency tables, a scale for assessing the probability of achieving repeat remission in patients with recurrent epileptic seizures was developed, consisting of 9 sections. To assess the effectiveness of the model, ROC analysis was performed, confirming statistically significant sensitivity and specificity of the obtained scale.

Further research is needed to develop more accurate predictors of epilepsy outcomes to understand the peculiarities of the disease pathogenesis.

Keywords: epilepsy, remission, relapse, outcome predictors

For citation: Sandu E.A., Kotov A.S. Assessing the outcome of drug therapy in adult patients with epilepsy who have experienced seizure recurrence after remission. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(1):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-18-24>

Введение

Ремиссия в общем смысле — исчезновение признаков и симптомов заболевания. Согласно консенсусному определению Международной противэпилептической лиги (ILAE) от 2010 г., свободой от приступов (seizure freedom) считается отсутствие приступов в период 12 мес или 3-кратный средний интервал между приступами до начала/коррекции терапии («вмешательства»), в зависимости от того, какой из периодов имеет большую длительность [7]. «Разрешением эпилепсии» считается окончание возрастзависимого эпилептического синдрома или отсутствие приступов в течение 10 лет при отсутствии приема антиэпилептических препаратов (АЭП) в течение 5 лет [6]. В то же время различия в исследуемых популяциях (разная исходная частота приступов, возраст, этиология заболевания, ожидаемая эффективность лечения) заставляют исследователей пользоваться различными определениями ремиссии, соответствующими конкретным задачам. В нашей работе достижением ремиссии считалось отсутствие приступов в течение периода, в 5 и более раз превышающего средний интервал между приступами до наступления ремиссии.

Под рецидивом приступов понималось возникновение 1 или нескольких эпилептических приступов

любого типа у пациентов, достигших ремиссии. В нашем исследовании рецидив приступов у всех пациентов происходил на фоне текущей терапии АЭП.

Риск рецидива приступов в большинстве работ оценивается только с точки зрения риска возникновения второго приступа после первого неспровоцированного приступа [5] или с точки зрения риска рецидива приступов после отмены терапии АЭП [8]. В то же время отсутствуют работы, оценивающие вероятность достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом приступов.

Целью нашего исследования было разработать инструмент для оценки вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода лечения после рецидива приступов у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы

Среди 1547 взрослых (18 лет и старше) пациентов, обратившихся к эпилептологу ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» на амбулаторный прием, было отобрано 215 пациентов (107 мужчин и 108 женщин), у которых произошел рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии

на фоне продолжающейся терапии АЭП. Диагноз конкретного эпилептического синдрома был установлен всем пациентам на основании классификации ILAE от 2022 г. [9]. В исследование не включали лиц моложе 18 лет, с наличием неэпилептических приступов любой этиологии и некомплаентных. Пациентам проводили сбор анамнеза, клиничко-неврологический осмотр, оценку частоты эпилептических приступов на основании дневников пациентов, самостоятельно заполняемых больными, динамическое наблюдение в течение минимум 12 мес с 2 и более визитами для оценки эффективности проводимой терапии. Изучали данные актуальных лабораторных и инструментальных исследований (клинических анализов крови и мочи, электроэнцефалографии/электроэнцефалографического видеомониторинга, магнитно-резонансной томографии (при наличии противопоказаний к ее проведению – рентгеновской компьютерной томографии головного мозга)), при необходимости пациентам проводили дообследование в амбулаторном режиме в соответствии с рекомендациями Российской противоэпилептической лиги [1, 2].

Всем пациентам выполнялась коррекция терапии АЭП с целью достижения повторной ремиссии.

Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS Statistics v. 25.0 (IBM corp., США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение количественных данных отличалось от нормального, данные представляли как медианы с интерквартильным размахом. Качественные данные представляли как абсолютное значение и процент.

Для определения статистической значимости различий в 2 группах использовали тест Манна–Уитни, в 3 и более группах – тест Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Качественные данные представляли как абсолютное значение и процент. Для сравнения качественных данных использовали точный тест Фишера (в 2 группах) с апостериорным тестом Шидака в 3 и более группах.

Для оценки вклада различных факторов при построении предиктивной шкалы использовали отношение рисков в случае наличия статистической значимости и нормированное отношение рисков в случае отсутствия статистической значимости отдельного признака. Статистически значимым был установлен уровень вероятности ошибки первого рода $< 5\%$ ($p < 0,05$). Для оценки качества полученных моделей использовали ROC-анализ с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности модели.

Результаты

На момент завершения исследования из включенных в исследование 215 пациентов повторная ремиссия была констатирована у 67, улучшение (снижение ча-

стоты приступов на 50 % и более по данным дневника приступов по сравнению со средней частотой приступов до достижения первой ремиссии) – у 48, отсутствие эффекта от терапии (увеличение частоты приступов, сохранение прежней частоты приступов или снижение частоты приступов менее чем на 50 % по данным дневника приступов по сравнению со средней частотой приступов до достижения первой ремиссии) – у 100 пациентов.

Пациенты с ремиссией и улучшением были объединены в группу «благоприятный исход» ($n = 115$), пациенты с отсутствием эффекта от терапии составили группу «неблагоприятный исход» ($n = 100$).

У пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как более длительное течение заболевания, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, структурная этиология эпилепсии, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, фокальные формы эпилепсии, ежедневные приступы, эпилептогенные изменения при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме ($p < 0,05$).

В свою очередь, у пациентов с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как генетическая этиология эпилепсии, генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, миоклонические приступы, генерализованные формы эпилепсии, отсутствие патологии по данным нейровизуализации, диффузная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, отсутствие патологии на электроэнцефалограмме ($p < 0,05$).

Также была проанализирована комплаентность пациентов, однако различия не были статистически значимыми.

На основании полученных данных с использованием результатов построения таблиц сопряжения была разработана шкала оценки вероятности достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов, включающая 9 разделов (см. таблицу).

Для оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ (рис. 1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,72 ($p < 0,001$). При пороге отсечки 8,78 балла чувствительность модели составила 84,0 %, специфичность – 50,4 %.

Для более детальной оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ внутри группы «благоприятный исход», для чего все вошедшие в нее пациенты были разделены на пациентов с полной ремиссией и с улучшением (рис. 2). Площадь под кривой (AUC) составила 0,68 ($p = 0,001$). При пороге отсечки 8,0 балла чувствительность модели составила 77,1 %, специфичность – 50,8 %.

Шкала прогнозирования эффективности антиэпилептической лекарственной терапии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов
Scale for predicting the effectiveness of antiepileptic drug therapy in patients with seizure recurrence

Показатель Parameter	Число баллов Number of points
1. Срок от дебюта приступов до ремиссии, лет 1. Period from the onset of seizures to remission, years	Количество лет/5 = Number of years/5 =
2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний: 2. The presence of concomitant somatic diseases:	
да yes	1,21
нет no	0,83
3. Этиология эпилепсии: 3. Etiology of epilepsy:	
структурная structural	1,42
неуточненная unspecified	0,95
генетическая genetic	0,52
метаболическая metabolic	0,68
иммунная immune	1,20
инфекционная infectious	1,20
4. Тип эпилептических приступов: 4. Type of epileptic seizures:	
билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом bilateral tonic-clonic seizures with focal onset	1,41
генерализованные тонико-клонические приступы generalized tonic-clonic seizures	0,55
абсансы absences	1,14
фокальные моторные приступы focal motor seizures	2,88
фокальные приступы без моторных симптомов focal seizures without motor symptoms	1,03
миоклонические приступы myoclonic seizures	1,03
5. Тип эпилепсии: 5. Epilepsy type:	
фокальная focal	1,30
генерализованная generalized	0,52
неуточненная unspecified	0,74
6. Частота эпилептических приступов: 6. The frequency of epileptic seizures:	
1 раз в год или реже once a year or less	0,75
несколько раз в год several times a year	0,53
несколько раз в месяц several times a month	1,10
ежедневно daily	1,86

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Число баллов Number of points
7. Результат нейровизуализации: 7. Neuroimaging result:	
эпилептогенные изменения epileptogenic changes	3,08
условно эпилептогенные изменения conditionally epileptogenic changes	1,28
неэпилептогенные изменения non-epileptogenic changes	0,29
без патологии without pathology	1,33
8. Результат электроэнцефалографии: 8. Electroencephalography result:	
региональная эпилептиформная активность regional epileptiform activity	1,67
диффузная эпилептиформная активность diffuse epileptiform activity	0,46
неспецифические изменения на электроэнцефалограмме nonspecific electroencephalogram changes	1,11
нормальная электроэнцефалограмма normal electroencephalogram	1,02
9. COMPLIANCE ПАЦИЕНТОВ: 9. Patient compliance:	
регулярный прием препаратов regular medication intake	0,90
единичные пропуски приема препаратов single omissions of drugs	1,00
нерегулярный прием препаратов irregular drug intake	1,73
Сумма баллов по результатам 9 вопросов* Total score based on the results of 9 questions*	

*Интерпретация: при сумме баллов <8,0 наиболее вероятным исходом будет полная ремиссия, при сумме баллов от 8,0 до 8,72 – снижение частоты приступов более чем на 50 % (улучшение), при сумме баллов >8,72 – отсутствие эффекта от проводимой терапии.
* Interpretation: if total score is less than 8.0 points, the most likely outcome is complete remission; if total score is 8.0–8.72 points, the most likely outcome is a reduction in seizure frequency of more than 50 % (improvement); if total score is more than 8.72 points, the most likely outcome is the lack of effect from the therapy.

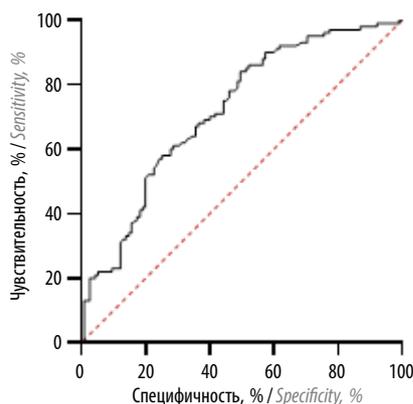


Рис. 1. ROC-анализ эффективности антиэпилептической лекарственной терапии (ремиссия + снижение частоты приступов против отсутствия эффекта)

Fig. 1. ROC analysis of the effectiveness of antiepileptic drug therapy (remission + reduction in seizure frequency versus no effect)

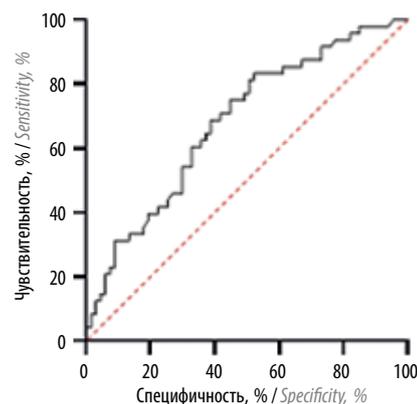


Рис. 2. ROC-анализ эффективности антиэпилептической лекарственной терапии (ремиссия против снижения частоты приступов)

Fig. 2. ROC analysis of the effectiveness of antiepileptic drug therapy (remission versus reduction in seizure frequency)

Таким образом, при оценке <8,0 балла наиболее вероятным исходом будет полная ремиссия, при оценке от 8,0 до 8,72 балла — улучшение, при оценке >8,72 балла — отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Обсуждение

Несмотря на большое количество публикаций, данные о предикторах ремиссии и рецидива эпилепсии противоречивы и фрагментарны, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований на эту тему. Долгосрочный прогноз эпилепсии и определение прогностических факторов ремиссии и рецидива приступов являются важными и перспективными направлениями в современной эпилептологии [4].

Полученные нами данные о факторах, чаще встречающихся у пациентов с благоприятным/неблагоприятным исходом, в целом соответствуют общепринятому мнению о том, что с риском неблагоприятного исхода ассоциируются ранний дебют эпилепсии, высокая частота приступов, эпилептогенные структурные аномалии

при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме [3, 5].

В нашей работе на основании этих данных сделан следующий шаг и представлен оригинальный инструмент прогнозирования исхода заболевания у пациентов с рецидивом эпилептических приступов после достижения ремиссии на фоне текущей терапии АЭП, продемонстрировавший статистически значимый уровень чувствительности и специфичности.

Выводы

Представленный инструмент позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать эффективность терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения первоначальной ремиссии на фоне текущей терапии АЭП.

Для разработки более точных предикторов исхода эпилепсии необходимы дальнейшие исследования с целью понимания особенностей патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Айвазян С.О., Брутян А.Г. и др. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016;8(4):99–108. Avakyan G.N., Aivazyan S.O., Brutyan A.G. et al. Recommendations of the expert council on neurophysiology of the Russian Antiepileptic League for conducting routine EEG. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2016;8(4):99–108. (In Russ.)
2. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Алиханов А.А. и др. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(3):208–32. Avakyan G.N., Blinov D.V., Alikhanov A.A. et al. Recommendations of the Russian Antiepileptic League (RAL) on the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2019;11(3):208–32. (In Russ.)
3. Abimbola S., Martiniuk A.L., Hackett M.L. et al. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: A systematic approach to reviewing prognostic factor studies. *Neurol Res* 2014;36(1):1–12. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000257
4. Beghi E., Beretta S., Carone D. et al. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: A multicentre study (PRO-LONG). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(11):1276–85. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320883
5. Beghi E., Giussani G., Sander J.W. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord* 2015;17(3):243–53. DOI: 10.1684/epd.2015.0751
6. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
7. 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):1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
8. Pellino G., Faggioli R., Madrassi L. et al. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy Behav* 2022;127:108498. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108498
9. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48. DOI: 10.1111/epi.17237

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Санду / E.A. Sandu: <https://orcid.org/0000-0001-9329-9045>

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и лечение. Данные пациентов были подвергнуты статистическому анализу в обезличенном виде.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed informed consent for examination and treatment. Patient data were subjected to statistical analysis in depersonalized form.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.