

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Ким Н.Л.<sup>1,2</sup>, Шевкун П.А.<sup>1</sup>, Ямин М.А.<sup>1,2</sup>

## Отмена противоприступной терапии у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями: ретроспективный анализ риска рецидива приступов

<sup>1</sup>ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», 344010, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, Ростов-на-Дону, Россия

**Введение.** Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) составляют примерно 15–20% среди лиц с эпилепсией. Однако нет консенсуса, как отменять противоприступную терапию пациентам с ИГЭ после достижения ремиссии, и что можно рассматривать в качестве факторов риска рецидива приступов.

**Цель** — выявление факторов риска рецидива приступов после отмены противоприступной терапии (ППТ) у пациентов с ИГЭ.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ пациентов с ИГЭ, достигших ремиссии, с последующей попыткой отмены ППТ. В анализ включены 238 больных с генетической генерализованной эпилепсией, из них 209 (88%) больных с ИГЭ. У 143 (68%) больных с ИГЭ достигнута ремиссия. Попытка отмены ППТ была предпринята у 78 (54%) больных.

**Результаты.** Рецидив приступов наблюдался у 57 (73%) пациентов. В первые 5 лет после отмены ППТ рецидивировало 90% приступов, половина из которых возникли в первый год. В группе пациентов с детской абсансной эпилепсией отмена терапии была у 6 пациентов, рецидива не наблюдалось ни у одного пациента. У пациентов с юношеской абсансной эпилепсией рецидив был у 8 (57,1%) из 14 пациентов, а в группе с ювенильной миоклонической эпилепсией рецидив наблюдался у 23 (92%) из 25 пациентов. Из 33 пациентов с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами, отменивших ППТ, рецидив был у 26 (78,8%) человек.

**Заключение.** Среди эпилептических синдромов, включённых в группу ИГЭ, детская абсансная эпилепсия имеет наиболее благоприятный прогноз после отмены ППТ, а ювенильная миоклоническая эпилепсия — наименее благоприятный прогноз с риском рецидива более 90%.

**Ключевые слова:** идиопатическая генерализованная эпилепсия; ремиссии; рецидив приступов; факторы риска

**Для цитирования:** Ким Н.Л., Шевкун П.А., Ямин М.А. Отмена противоприступной терапии у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями: ретроспективный анализ риска рецидива приступов. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(2): 88–96. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-84-87> <https://elibrary.ru/dnqefq>

**Для корреспонденции:** Ким Надежда Леонидовна, врач невролог-эпилептолог Областного эпилептологического центра на базе ОКДЦ, 344010, Ростов-на-Дону. E-mail: [nadezhdakim183@gmail.com](mailto:nadezhdakim183@gmail.com)

**Участие авторов.** Каждый автор внёс равнозначный вклад в написание статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

**Благодарность.** Выражаем благодарность Александре Демидовой за её вклад в статистическую обработку полученных данных.

Поступила 10.04.2023

Принята к печати 23.05.2023

Опубликована 30.06.2023

Nadezhda L. Kim<sup>1,2</sup>, Pavel A. Shevkun<sup>1</sup>, Maxim A. Yamin<sup>1,2</sup>

## Discontinuation of anticonvulsant therapy in patients with idiopathic generalized epilepsy: risk factors

<sup>1</sup>Regional Consulting and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, 344010, Russian Federation;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

**Introduction.** Idiopathic generalized epilepsies account for approximately 15–20% of individuals with epilepsy. However, there is no consensus on how to cancel anticonvulsant therapy in patients with these epileptic syndromes after achieving remission, and what can be considered as risk factors for relapse of seizures.

**Purpose:** identification of predictors of seizure recurrence after discontinuation of anticonvulsant therapy in patients with idiopathic generalized epilepsy.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of seizure recurrence after discontinuation of anticonvulsant therapy in patients with idiopathic generalized epilepsy. The analysis included two hundred thirty eight patients with genetic generalized epilepsy (GGE), of which 209 (88%) patients were with idiopathic generalized epilepsy (IGE) and 29 (12%) patients with GGE. 143 (68%) patients with IGE achieved remission. An attempt to cancel anticonvulsant was made in 78 (54%) patients.

**Results.** Seizure recurrence was observed in 57 (73%) patients. 90% of seizure relapses occurred in the first 5 years after discontinuation of therapy, half of the relapses occurred in the first year. In group of patients with childhood absence epilepsy (CAE), therapy was discontinued in 6 patients, relapse — 0. 8/14 (57,1%) patients with juvenile absence epilepsy (JAE) had relapse after therapy discontinuation. The relapse in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) was 23/25 (92%) and in group of patients with isolated generalized tonic-clinic seizure (IGTCS) was in 26/33 (78,8%).

**Conclusion.** Among the epileptic syndromes included in the group of idiopathic generalized epilepsies, CAE has the most favourable prognosis after discontinuation of anticonvulsant therapy, and JME has the least, with a recurrence risk of more than 90%.

**Keywords:** idiopathic generalized epilepsy; remission; seizure recurrence; risk factors

**For citation:** Kim N.L., Shevkun P.A., Yamin M.A. Discontinuation of anticonvulsant therapy in patients with idiopathic generalized epilepsy: risk factors. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(2): 88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-84-87> <https://elibrary.ru/dnqefq>

**For correspondence:** Nadezhda L. Kim, MD, Region Epileptology Center, Rostov-on-Don, 344010, Russian Federation.  
E-mail: [nadezhdakiml83@gmail.com](mailto:nadezhdakiml83@gmail.com)

**Information about authors:**

Kim N.L. <https://orcid.org/0009-0006-9735-480X>

Shevkun P.A. <https://orcid.org/0009-0002-5289-2584>

Yamin M.A. <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

**Contribution.** Each author made an equal contribution to the writing of the article. All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Compliance with ethical standards.** The study does not require the submission of the opinion of the biomedical ethics committee or other documents.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship. We express our gratitude to Alexandra Demidova for her contribution to the statistical processing of the obtained data.

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

Received: April 10, 2023

Accepted: May 23, 2023

Published: June 30, 2023

## Введение

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ), согласно классификации ILAE (2017), относятся к группе генетических генерализованных эпилепсий [1, 2]. Однако отдельные эпилептические синдромы имеют ряд особенностей: дебют преимущественно в возрасте от 3 до 25 лет, в большинстве случаев хороший прогноз по контролю приступов, наличие одного из трёх генерализованных типов приступов или их комбинации (абсанс, миоклонический, билатеральный тонико-клонический), типичные изменения на ЭЭГ (генерализованная спайк-волновая активность 2,5–5,5 Гц), отсутствие нарушений в неврологическом статусе и когнитивной сфере, а также полигенный многофакторный тип наследования. Поэтому термин «идиопатические» сохранён за следующими эпилептическими синдромами: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), ювенильная абсансная эпилепсия (ЮАЭ), ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ИГТКП) [3, 4]. В популяции детей и подростков генетические генерализованные эпилепсии составляют 23–43% [5], из которых примерно половина имеет один из синдромов ИГЭ, а предполагаемая доля ИГЭ среди всех лиц с эпилепсией составляет 15–20% [6, 7].

Пациенты с ИГЭ имеют хороший ответ на фармакотерапию, и уровень достижения ремиссии составляет примерно 80% [8–10]. Поэтому неудивительно, что большинство практикующих неврологов достаточно часто сталкиваются с дилеммой, когда и кому можно отменить противоприступную терапию (ППТ) и какова вероятность рецидива. Так, данные кохрейновского обзора 2015 г. указывают, что риск рецидива приступов после отмены ППТ у пациентов с эпилепсией без учёта типа эпилепсии был достоверно выше в группе пациентов с отменой ранее 2-летней ремиссии, чем в группе пациентов с ремиссией более 2 лет, и состав-

лял 460/1000 и 343/1000 соответственно (относительный риск = 1,34) [11].

Анализируя отечественные и зарубежные источники, для пациентов с ИГЭ можно выделить несколько факторов, влияющих на риск рецидива приступов после отмены ППТ:

- длительность ремиссии;
- сочетание определённых типов приступов;
- наличие или отсутствие эпилептиформной активности;
- эпилептический синдром.

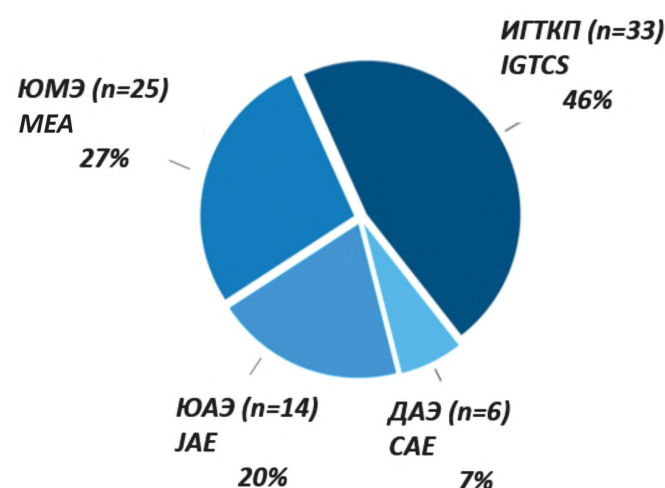
Так, имеются указания на высокий уровень рецидива при отмене ППТ у пациентов ранее 5-летней ремиссии; 70% успешной отмены ППТ у пациентов только с абсансами или эпилепсией с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ИГТКП), и лишь 35% — у пациентов, имевших сочетание этих типов приступов [12, 13]. По данным М. Pavlovic и соавт., риск рецидива имеет выраженное сопряжение с эпилептическим синдромом, самый низкий риск рецидива приступов имеют пациенты с ДАЭ, самый высокий — с ЮМЭ [14]. Что касается данных электроэнцефалографических исследований, то, вероятно, риск рецидива связан с наличием или увеличением интериктальной эпилептиформной активности во время и/или после отмены ППТ [14, 15].

**Цель исследования** — определение факторов риска рецидива приступов после отмены ППТ у пациентов с ИГЭ.

## Материалы и методы

Настоящее моноцентровое, ретроспективное исследование выполнено в Областном эпилептологическом центре на базе ГАУ РО ОКДЦ. Проанализированы истории болезни 238 пациентов с генерализованными эпилепсиями, из которых 209 (88%) имели ИГЭ и 29 (12%) — генетические генерализованные эпи-

лепсии. Среди 209 проанализированных клинических случаев у 143 (68%) пациентов с ИГЭ была достигнута ремиссия, из них у 78 (54%) человек была отменена ППТ. На следующем этапе анализа частоту развития рецидивов болезни определяли у 78 больных после отмены ППТ. Структура типов эпилептического синдрома у больных ИГЭ, достигших ремиссии заболевания, с последующей отменой ППТ представлена на **рис. 1**.



**Рис. 1.** Структура типов эпилептического синдрома у больных ИГЭ, достигших ремиссии заболевания, с последующей отменой ППТ.

**Fig. 1.** The structure of the types of epileptic syndrome in patients with idiopathic generalized epilepsy who have achieved remission of the disease, with subsequent withdrawal of anti-convulsant drugs.

Статистическая обработка проведена с использованием программы «Statistica 12.0» («StatSoft»). Для оценки сопряжения между признаками использовали метод построения таблиц сопряженности и критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Yates на непрерывность.

## Результаты

Рецидив приступов у больных ИГЭ, достигших ремиссии заболевания, с последующей отменой ППТ наблюдался у 57 (73%) из 78 пациентов. В первые 5 лет после отмены ППТ рецидивировали 51 (90%) приступов, 26 (51%) из которых возникли в 1-й год. В подгруппе пациентов с ДАЭ ( $n = 6$ ) рецидива не наблюдалось ни у одного пациента. Среди пациентов с ЮАЭ ( $n = 14$ ) рецидив был у 8 (57,1%), в подгруппе пациентов с ЮМЭ ( $n = 25$ ) — у 23 (92%), в подгруппе пациентов с ИГТКП ( $n = 33$ ) — у 26 (78,8%). Оценка связи между типом эпилептического синдрома у больных ИГЭ и частотой рецидива после отмены ППТ по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Yates на непрерывность выявила статистическую значимость сопряжения ( $\chi^2 = 23,2$ ; критерий сопряженности 0,479;  $p < 0,001$ ).

На следующем этапе анализировали влияние типа эпилептического синдрома и длительности ремиссии до факта отмены ППТ (**таблица**). Среди пациентов с ЮМЭ и ИГТКП частота рецидивов не зависела от длительности ремиссии до отмены ППТ. В группе пациентов с ЮАЭ частота рецидивов была выше при длительности ремиссии менее 5 лет до отмены ППТ по сравнению с пациентами, у которых длительность предшествующей ремиссии составляла более 5 лет включительно (100% против 33,3%;  $p = 0,02$ ).

**Таблица сопряженности между типом эпилептического синдрома, длительностью ремиссии до отмены ППТ и частотой рецидивов заболевания**

**Contingency table between the type of epileptic syndrome, the duration of remission before discontinuation of anticonvulsant drug (ACD) and the frequency of relapses of the disease**

Тип эпилептического синдрома Type of epileptic syndrome	Длительность ремиссии до отмены ППТ Duration of remission before discontinuation of ACD	Частота рецидивов Relapse frequency	
		абс. abs.	%
ДАЭ   Children absence epilepsy (CAE) ( $n = 6$ )	< 5 лет   years ( $n = 2$ )	0	0
	≥ 5 лет   years ( $n = 4$ )	0	0
	$p$	—	
ЮАЭ   Juvenile absence epilepsy (JAE) ( $n = 14$ )	< 5 лет   years ( $n = 5$ )	5	100,0
	≥ 5 лет ( $n = 9$ )	3	33,3
	$p$	$p = 0,02$	
ЮМЭ   Myoclonic epilepsy of adolescence (MEA) ( $n = 25$ )	< 5 лет   years ( $n = 12$ )	11	91,7
	≥ 5 лет   years ( $n = 13$ )	12	92,3
	$p$	$p = 0,95$	
ИГТКП   Isolated generalized tonic-clonic seizures (IGTCS) ( $n = 33$ )	< 5 лет   years ( $n = 15$ )	12	80,0
	≥ 5 лет   years ( $n = 18$ )	14	77,8
	$p$	$p = 0,88$	

## Обсуждение

В настоящее время отсутствуют предикторы рецидива приступов у больных ИГЭ после отмены ППТ. Для оценки риска рецидива приступов после отмены ППТ у пациентов с ИГЭ, достигших ремиссии, разные авторы оценивали длительность ремиссии, сочетание различных типов приступов, наличие или отсутствие эпилептиформной активности к моменту отмены ППТ, а также тип эпилептического синдрома. С учётом того, что больше работ указывают на значимость длительности ремиссии и типа эпилептического синдрома, а также простоты использования данных показателей в клинической практике, мы в нашей работе оценивали именно их. В связи с невозможностью достоверно отследить изменения эпилептиформной активности во время отмены ППТ эти данные нами в анализе не учитывались. Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие крупные рандомизированные исследования для более точной верификации предикторов рецидива приступов после отмены ППТ.

## Заключение

Наиболее существенным прогностическим фактором риска рецидива приступов у пациентов с ИГЭ является тип эпилептического синдрома, среди которых ДАЭ имеет наиболее благоприятный прогноз, а ЮМЭ — наименее благоприятный (частота рецидивов 92%). При ЮАЭ дополнительным фактором риска развития рецидива является длительность ремиссии до факта отмены ППТ. У пациентов с ЮАЭ и длительностью ремиссии менее 5 лет риск рецидива выше по сравнению с более продолжительной ремиссией (более 5 лет включительно). У 50% пациентов рецидив возникает в первый год после отмены ППТ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N., et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 531–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
3. Hirsch E., French J., Scheffer I.E., Bogacz A., Alsaadi T., Sperling M.R., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nomenclature and definitions. *Epilepsia*. 2022; 63(6): 1475–99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
4. Mullen S.A., Berkovic S.F. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018; 59(6): 1148–53. <https://doi.org/10.1111/epi.14042>
5. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17(2): 117–23. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>
6. Jallon P., Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl. 9): 10–4. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x>
7. Wirrell E.C., Grossardt B.R., Wong-Kissel L.C., Nickels K.C. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011; 95(1-2): 110–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.009>
8. Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53(12): 2079–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03723.x>
9. Tomson T., Marson A., Boon P., Canevini M.P., Covanis A., Gaily E., et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56(7): 1006–19. <https://doi.org/10.1111/epi.13021>
10. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016; 119: 62–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012>
11. The Cochrane Collaboration. Cochrane 2015 Annual Review. Cochrane Library; 2015. Available at: <https://www.cochrane.org/news/cochrane-2015-annual-review-now-available>
12. Vorderwülbecke B.J., Kirschbaum A., Merkle H., Senf P., Holtkamp M. Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J. Neurol*. 2019; 266(10): 2554–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09457-z>
13. Yang W., Zhang X., Long J., Wu Q., Han Y. Prediction of the recurrence risk in patients with epilepsy after the withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2020; 110: 107156. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107156>
14. Pavlović M., Jović N., Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011; 20(7): 520–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.03.007>
15. Galimberti C.A., Manni R., Parietti L., Marchioni E., Tartara A. Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure*. 1993; 2(3): 213–20. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(05\)80130-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(05)80130-x)