

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОЙ МОНОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Шалькевич Л. В., Жевнеронок И. В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Актуальность. Эффективность лечения эпилепсии у детей определяется возможностью достижения клинической ремиссии на стартовой монотерапии. Спектр противоэпилептических лекарственных средств, рекомендованных для начального лечения эпилепсии у детей, достаточно изучен, однако анализ результатов их назначения указывает влияние других, нефармакологических факторов на возможность достижения адекватного контроля над эпилептическими припадками.

Цель исследования. Установить частоту достижения клинической ремиссии у детей с эпилепсией на фоне приема первого противоэпилептического лекарственного средства и выявить комплекс независимых клинических факторов, определяющих неэффективность стартовой противоэпилептической монотерапии.

Материал и методы. Методом целевого отбора выполнено когортное ретроспективно-проспективное сравнительное исследование 447 детей с эпилепсией в возрасте от рождения до 17 лет. Проанализирована частота клинической ремиссии на первом противоэпилептическом лекарственном средстве, выполнено сравнительное исследование клинических параметров в монофакторном анализе для установления значимых различий с учетом возраста начала эпилепсии и эффективности стартового лечения.

Результаты. В ходе исследования установлено влияние возраста ребенка при манифестации эпилепсии на достижение клинической ремиссии на стартовой монотерапии: чем младше ребенок, тем ниже вероятность ее достижения, $p < 0,001$. Наибольшая частота случаев отсутствия ремиссии отмечена у детей до года (72,5%) и в возрасте 1-3 года (71,4%) по сравнению с детьми старших возрастных групп (33,0-59,5%), $p < 0,001$. Выявлены факторы, определяющие прогноз стартового лечения эпилепсии у детей: при наличии хронической соматической коморбидности неэффективность отмечается в 69,8% случаев ($p < 0,001$) и в 2,5 раза повышаются шансы отсутствия ремиссии ($OR = 2,480$; $S = 0,201$; 95% ДИ [1,672; 3,681]; при наличии психической коморбидности – в 87,6% случаев ($p < 0,001$) с повышением шансов отсутствия ремиссии в 7 раз ($OR = 7,06$; $S = 0,283$; 95% ДИ [4,054; 12,291]; при неврологической коморбидности – в 76,3% случаев ($p < 0,001$) с повышением шансов отсутствия ремиссии в 3,9 раза ($OR = 3,925$; $S = 0,206$; 95% ДИ [2,62; 5,88]).

Впервые установлен комплекс независимых факторов у пациента с эпилепсией (возраст на момент дебюта заболевания менее 6 лет, наличие неврологических нарушений, фокальный или комбинированный тип эпилепсии, наличие хронической соматической коморбидности), совокупность которых достоверно определяет прогноз эффективности стартовой противоэпилептической терапии с точностью в 78,5% ($AUC = 0,785$; 95% ДИ [0,742; 0,828]) ($p < 0,001$) по результатам ROC-анализа и с точностью в 72,5% по результатам логистической регрессии (0,725 с 95% ДИ [0,680; 0,765]), что обосновывает тактику быстрой коррекции дозы противоэпилептического лекарственного средства, его замены или применения рациональной политерапии на начальном этапе лечения эпилепсии у детей.

Выводы. Получены новые данные по прогнозу эффективности стартовой противоэпилептической монотерапии у детей, позволяющие с вероятностью более 70% определять возможность достижения клинической ремиссии при назначении первого противоэпилептического лекарственного средства.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, лечение, ремиссия.

Для цитирования: Шалькевич, Л. В. Клинические предикторы неэффективности стартовой монотерапии эпилепсии у детей / Л. В. Шалькевич, И. В. Жевнеронок // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 4. С. 406-412. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-406-412>.

Введение

В мире не менее 65 млн человек страдают эпилепсией [1, 2]. В большинстве развитых стран ежегодная заболеваемость составляет порядка 0,5 на 1000 населения, а распространенность – приблизительно 7 на 1000 населения [3], в странах с низким и средним уровнем развития эти показатели, как правило, выше [2, 4]. В Республике Беларусь заболеваемость эпилепсией у детей в возрасте от 0 до 18 лет за 2009-2014 гг. составила в среднем 0,35 на 1000 детского населения, распространенность – 2,4 на 1000 детского населения [5, 6], эти результаты показали сопоставимость данных со странами с развитой системой здравоохранения. На момент начала эпилепсии

и до назначения первого противосудорожного препарата у детей имеется значительное количество коморбидных нарушений [7], ухудшающих не только качество жизни, но и утяжеляющих степень утраты здоровья, увеличивая выход на первичную инвалидность по данному классу заболевания. В 2016 г. первичная детская инвалидность вследствие эпилепсии по г. Минску составила 0,45 на 10 тыс. населения. В результате внедрения разработанной нами программы медицинской реабилитации, начинающейся на этапе лечения первым противоэпилептическим препаратом у детей с эпилепсией, этот показатель снизился почти в 2 раза: 0,27 на 10 тыс. населения в 2017 и в 2018 гг. Оценка эффектив-

ности реабилитационных мероприятий показала значимость достижения клинической ремиссии на этапе стартовой фармакологической терапии эпилепсии в детском возрасте.

Эпилепсия оказывает неблагоприятное влияние на развивающийся головной мозг ребенка, повторные приступы и сохраняющийся эпилептогенез запускают и поддерживают механизмы функциональной и морфологической перестройки нейронных сетей и синапсов, что приводит к нарушению психомоторного развития, способствует социальной депривации. Это обуславливает необходимость достижения медикаментозной ремиссии на первом противоэпилептическом лекарственном средстве (ПЭЛС). В настоящее время наиболее активно ведутся исследования по стартовой монотерапии как наиболее прогностически значимой в достижении клинической ремиссии, однако при этом основное внимание направлено на изучение и сравнение препаратов разных фармакологических групп [8]. Имеются результаты работ, показывающие, что каждая последующая терапия после стартовой дает меньший выход эффективности [9]. В настоящее время известно, что на течение заболевания и прогноз эффективности терапии влияет этиология эпилепсии, однако необходим поиск и других факторов, позволяющих на старте противоэпилептической терапии прогнозировать возможность раннего достижения или высокой вероятности отсутствия клинической ремиссии. По нашему мнению, принципиально важным для прогноза эффективности лечения является возраст, в котором начинается заболевание и назначается стартовая терапия, поскольку анатомические отделы головного мозга и функциональные системы у детей созревают в разные сроки, определяя различия в реактивности организма ребенка на болезнь и лечение в определенные возрастные периоды. Имеют значение и внешние факторы: пренатальные, перинатальные и постнатальные. Наличие критериев, совокупность которых может указывать на высокую вероятность отсутствия эффекта и резистентности стартовой монотерапии у ребенка с эпилепсией, позволит своевременно скорректировать тактику лечения с необходимостью ранней политерапии или других вспомогательных методов лечения.

Цель исследования: установить частоту достижения клинической ремиссии у детей с эпилепсией на фоне приема первого противоэпилептического лекарственного средства и выявить комплекс независимых клинических факторов, определяющих неэффективность стартовой противоэпилептической монотерапии.

Материал и методы

Методом целевого отбора выполнено когортное ретроспективно-проспективное сравнительное исследование. Включены 447 детей с эпилепсией в возрасте от рождения до 17 лет. Проанализирована частота нарушений, выявленных со стороны разных органов и систем, включая

коморбидные неврологические, психические, речевые (доречевые) расстройства, а также хронические соматические заболевания, по поводу которых ребенок состоял на диспансерном учете на момент впервые развившегося приступа. Для исследования влияния анатомо-физиологических особенностей на эффективность терапии дети были разделены на группы, сформированные с учетом возраста при манифестации эпилепсии и назначения стартовой терапии: до 1 года ($n=193$); 1-3 года ($n=105$); 4-5 лет ($n=37$); 6-13 лет ($n=94$); 14-18 лет ($n=18$). Анализ эффективности стартовой монотерапии с оценкой наступления клинической ремиссии (полного купирования припадков) выполнен через 6 месяцев от момента назначения первого противоэпилептического лекарственного средства.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений. Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении значений количественных показателей в двух группах, имеющих Гауссово распределение, использовался двусторонний тест Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более применен дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали *post hoc* анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более применялся тест Крускала-Уоллиса с последующим *post hoc* анализом. Сравнение показателей в группах выполняли с использованием лог-рангового теста. Сравнение проводилось как по группам, так и стратифицированное – по заданным параметрам. Значимость влияния отдельных факторов риска оценивалась по методу Вальда. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p=0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса параметр считался значимо влияющим на исход, если p Вальда $<0,01$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что независимо от возраста манифестации эпилепсии почти каждый второй ребенок получал в качестве первого ПЭЛС производные вальпроевой кислоты. На втором месте в качестве стартового ЛС – карбамазепин, частота его назначения увеличивалась с возрастом начала болезни: от 17,1% у детей группы 0-1 год до 44,7% в 6-13 лет и 33,3% – в 14-18 лет.

Через 6 месяцев от начала первого ПЭЛС оценена эффективность лечения и установлена клиническая ремиссия в 38,5% (172 случая). Результативность стартовой терапии с достижением ремиссии на первом ПЭЛС соотносится с данными международных исследований. В последующем проспективном исследовании коррекция терапии с заменой ПЭЛС, их комбинацией, добавлением дополнительной терапии (гормональной, иммуномодулирующей и др.) увеличила частоту ремиссии на 32,6% (146 случаев) с итоговым показателем в исходе наблюдения 71,1% (318 случаев); в 28,9% (129 случаев) полного купирования припадков не достигнуто. В соответствии с эффективностью стартовой монотерапии через 6 месяцев от начала лечения сформированы две группы: 1-я – пациенты с клинической ремиссией (n=172), 2-я – пациенты без клинической ремиссии с необходимостью коррекции терапии (n=275).

Проанализирована частота клинической ремиссии на первом ПЭЛС в группах детей в зависимости от возраста манифестации болезни: до 1 года (n=193), 1-3 года (n=105), 4-5 лет (n=37), 6-13 лет (n=94), 14-17 лет (n=18), данные представлены на рисунке 1.

Установлены значимые различия по достижению ремиссии на стартовой терапии в возрастных группах (рФишера<0,001). Наибольшее количество случаев с отсутствием клинической ремиссии отмечено у детей с дебютом заболевания в возрасте до 1 года и 1-3 года: 72,5% (140 случаев) и 71,4% (75 случаев), соответственно. В группе 4-5 лет этот показатель составил уже 59,5% (22 случая); а в группах в 6-13 лет и 14-17 лет снизился до 33,0% (31 случай) и 38,9% (7 случаев), соответственно. Линейно-линейно-ассоциативный тест показал, что возраст ребенка при манифестации эпилепсии значимо влияет на достижение клинической ремиссии на стартовой монотерапии ПЭЛС: чем младше ребенок, тем ниже вероятность ее достижения, и чем он старше, тем вероятность выше (рЛлат<0,001).

В ходе исследования установлено, что в группе детей без ремиссии встречаемость соматической коморбидности отмечалась в 2 раза чаще, чем в группе с ремиссией: 69,8% (192 пациента) и 30,2% (83 пациента), соответственно, рФишера<0,001. Наличие сопутствующих хронических соматических заболеваний в 2,5 раза повышает вероятность, что ремиссия на стартовой терапии не будет достигнута (OR=2,480; S=0,201; 95% ДИ (1,672; 3,681)). Выявлено, что в группе детей без ремиссии встречаемость психических нарушений до стартовой терапии в 7 раз чаще, чем в группе пациентов с последующей ремиссией: 87,6% (120 пациентов) и 12,4% (17 пациентов), соответственно, рФишера<0,001. Наличие психической коморбидности в 7 раз повышает шансы резистентности к стартовой монотерапии (OR=7,06; S=0,283; 95% ДИ (4,054; 12,291)). В то же время отсутствие психических коморбидных

нарушений не определяет прогноз выхода в ремиссию на первом ПЭЛС.

Неврологические нарушения (n=236) в группе пациентов без ремиссии встречались достоверно чаще, чем в группе пациентов с ремиссией: 76,3% (180 случаев) и 23,7% (56 случаев), соответственно, рФишера<0,001. Вместе с тем отсутствие изменений в неврологическом статусе достоверно не влияет на эффективность стартового лечения, рФишера >0,05, а их наличие в 3,9 раза повышает шансы резистентности.

Исследована частота достижения

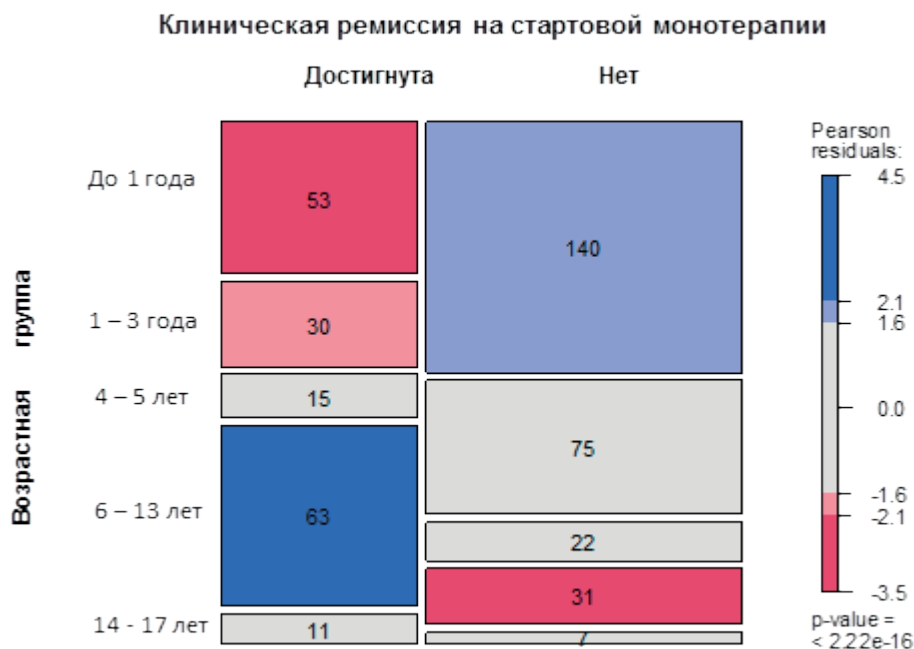


Рисунок 1. – Частота клинической ремиссии при стартовой монотерапии у детей в зависимости от возраста начала эпилепсии и лечения

Picture 1. – Frequency of clinical remission at initial monotherapy in children with regard to age of start of epilepsy and treatment

клинической ремиссии на стартовой противозепилептической монотерапии в зависимости от длительности интервала между первым и вторым эпилептическими приступами, установлены значимые различия в группах: медиана в группе детей с ремиссией составила $Me=2,7$ дней ($Q25=0$; $Q75=4$) по сравнению с группой отсутствия ремиссии – $Me=0,5$ дней, (p Фишера $<0,001$). Таким образом, повторение неспровоцированного эпилептического приступа в течение суток является фактором риска неэффективности стартовой монотерапии в детском возрасте. Исследована связь между частотой эпилептической активности и изменениями фоновой активности (ФА) по отношению к возрастной норме и эффективностью стартовой монотерапии, результаты статистически значимых различий не выявлены, p Фишера $>0,05$.

В рамках настоящей работы исследовано более 20 клинических параметров монофакторно, которые в последующем включили в корреляционный анализ данных для оценки взаимосвязи между параметрами и выделением только независимых факторов. Установлены независимые факторы, значимо влияющие на клиническую ремиссию эпилепсии: возраст детей на момент

манифестации заболевания (p Фишера $<0,001$), наличие неврологических нарушений (p Фишера $<0,001$), тип эпилепсии – фокальный или комбинированный (p Фишера $<0,01$), наличие соматической коморбидности – изолированно офтальмологической, иммунологической, ортопедической, а также их сочетание (p Фишера $<0,05$), которые были включены в последующий многофакторный анализ, данные представлены на рисунке 2.

Многофакторный анализ выполнен методом ROC-анализа и логистической регрессии, достоверно определяющих прогноз эффективности стартовой противозепилептической терапии.

ROC-анализ показал, что комплекс факторов, включающий параметры: возраст детей на момент манифестации заболевания, наличие у пациента неврологических нарушений, тип эпилепсии, наличие сопутствующих соматических заболеваний (офтальмологической, иммунологической, ортопедической как в изолированном виде, так и в сочетании патологии) с точностью в 78,5% определяют эффективность стартовой монотерапии с достижением клинической ремиссии или ее отсутствием ($AUC= 0,785$; 95% ДИ [0,742; 0,828]). В структуре возрастных

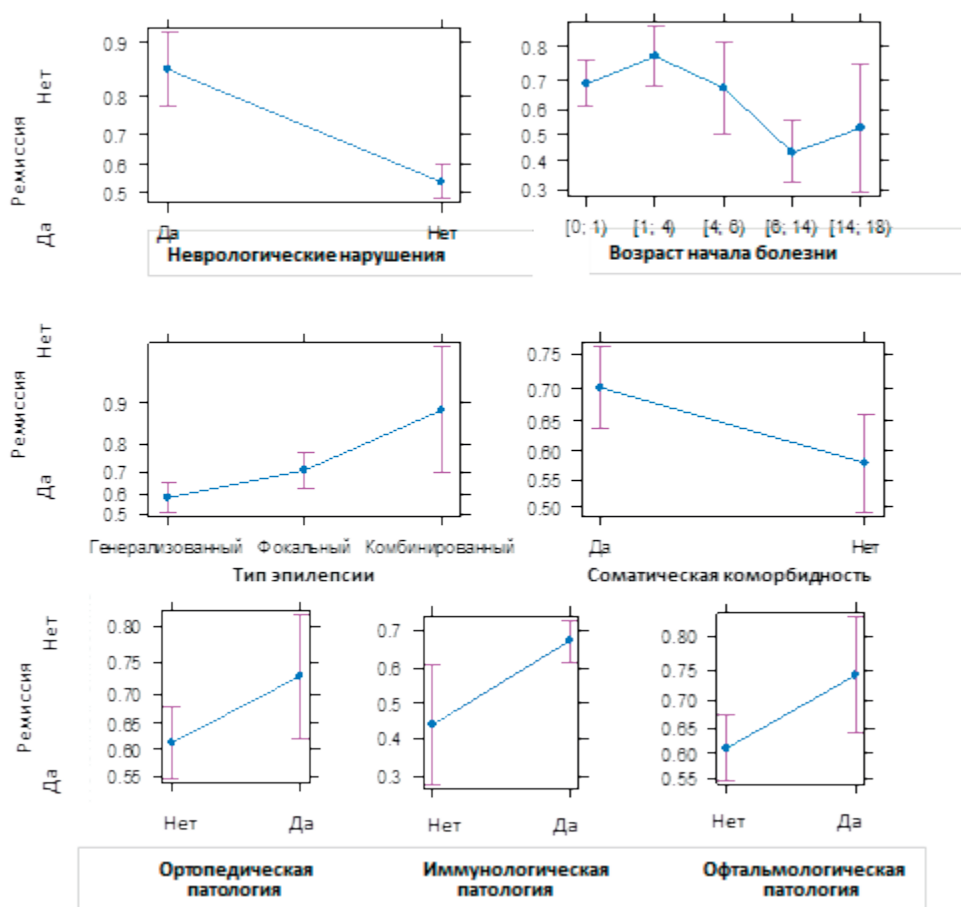


Рисунок 2. – Независимые факторы, влияющие на достижение клинической ремиссии при стартовой противозепилептической монотерапии эпилепсии у детей

Picture 2. – Independent factors influencing achieving clinical remission at initial monotherapy of epilepsy in children

групп в многофакторном анализе значимо (p Фишера $<0,001$) различались дети с дебютом эпилепсии в возрасте до 1 года, 1-3 года, 4-5 лет по сравнению с детьми более старшего возраста. Результаты ROC анализа представлены в виде графика кривой на рисунке 3.

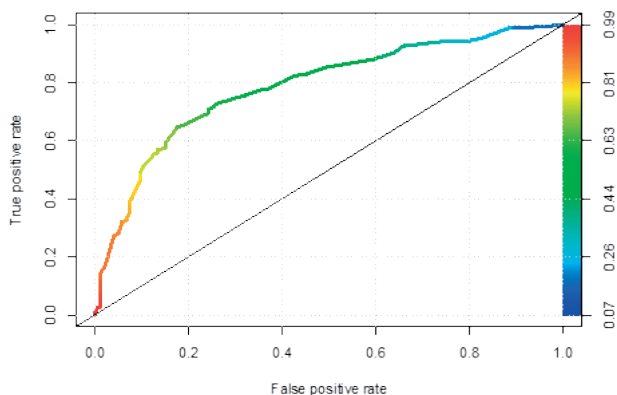


Рисунок 3. – ROC-анализ параметров модели, определяющих прогноз эффективности стартовой противозепилептической монотерапии у детей

Picture 3. – ROC-analysis of model parameters defining prognosis of effectiveness of initial anticonvulsant monotherapy in children

Таким образом, манифестация эпилепсии в возрасте до 6 лет, наличие неврологических нарушений, фокальный или комбинированный тип эпилепсии, сопутствующие хронические заболевания класса офтальмологической, иммунологической, ортопедической нозологии (изолированно или в сочетании) по МКБ-10 в комплексе достоверно дают вероятность низкой эффективности стартовой противозепилептической монотерапии в виде отсутствия клинической ремиссии (резистентность стартовой терапии). Это обосновывает раннюю коррекцию дозы ПЭЛС, его замену или применение рациональной политерапии на начальных этапах лечения эпилепсии у детей.

Многофакторный анализ с помощью логистической регрессии показал, что исследуемая модель имеет точность прогноза 72,5% (0,725 с 95% ДИ [0,681; 0,765]) с чувствительностью

0,564 и специфичностью 0,826 (95% ДИ (0,774; 0,867)), результаты представлены в таблице.

Выполнена проверка чувствительности и устойчивости модели ten-fold методом с включением генератора случайных чисел и построением 10 вариантов моделей из 80% сохраненной выборки (20% исключены). Для каждой из тестируемых моделей проведен ROC-анализ, результаты представлены в виде графика кривых на рисунке 4.

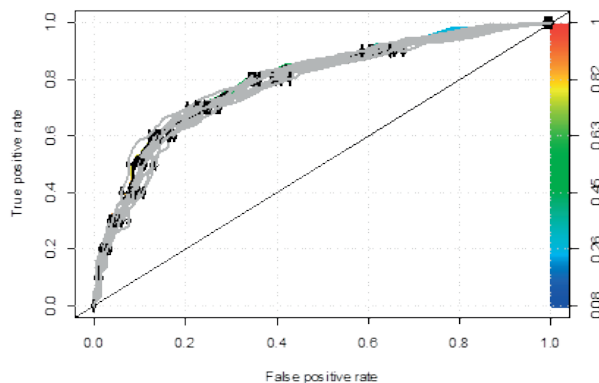


Рисунок 4. – ROC-анализ параметров 10 тестируемых вариантов моделей, определяющих прогноз эффективности стартовой противозепилептической монотерапии у детей

Picture 4. – ROC-analysis of parameters of 10 tested model versions defining prognosis of effectiveness of initial anticonvulsant monotherapy in children

Результаты проверки тестовых моделей, определяющих прогноз достижения или отсутствия клинической ремиссии, показал устойчивость выбранных параметров и точность оценки в диапазоне 74,2-82,8% (ДИ (95% ДИ [0,747; 0,828])), что достоверно доказывает прогноз эффективности стартовой противозепилептической монотерапии с развитием клинической ремиссии или ее отсутствием на основании комплекса, включающего параметры: возраст детей на момент манифестации заболевания (p Фишера $<0,001$), неврологические нарушения (p Фишера $<0,001$), тип эпилепсии: фокальный или ком-

Таблица – Параметры модели, определяющей эффективность стартовой монотерапии по результатам логистической регрессии

Table – Model parameters defining effectiveness of initial monotherapy by result of logistic regression

| Параметр | Коэффициенты модели | | | | |
|--------------------------------|---------------------|------------|-------|---------|---------|
| | β | p | ОР | -95% ДИ | +95% ДИ |
| Неврологические нарушения | -0,942 | 0,00012 | 0,389 | 0,237 | 0,636 |
| Возрастная группа | -1,385 | $p<0,0001$ | 0,250 | 0,136 | 0,452 |
| Фокальный тип эпилепсии | 0,502 | $p=0,034$ | 1,653 | 1,04 | 2,65 |
| Комбинированный тип эпилепсии | 1,976 | $p=0,004$ | 7,22 | 2,13 | 34,97 |
| Соматическая коморбидность | -1,141 | $p<0,05$ | 0,319 | 0,204 | 0,498 |
| Ортопедические нарушения | 0,497 | $p=0,011$ | 1,68 | 1,02 | 3,08 |
| Иммунологические заболевания | 0,968 | $p=0,012$ | 2,63 | 1,24 | 5,65 |
| Офтальмологические заболевания | 0,608 | $p=0,033$ | 1,83 | 1,05 | 3,24 |

бинированный ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$), соматическая коморбидность (изолированно офтальмологическая, иммунологическая, ортопедическая, а также их сочетание) ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$).

Выводы

В ходе исследования установлено влияние возраста ребенка при манифестации эпилепсии на достижение клинической ремиссии на стартовой монотерапии ПЭЛС: чем младше ребенок, тем ниже вероятность ее достижения, $p < 0,001$. Наибольшая частота случаев отсутствия ремиссии отмечена у детей до года (72,5%) и в возрасте 1-3 года (71,4%) по сравнению с детьми старших возрастных групп (33,0%-59,5%), $p_{\text{Фишера}} < 0,001$. Выявлены факторы, определяющие прогноз стартового лечения эпилепсии у детей: при наличии хронической соматической коморбидности неэффективность отмечается в 69,8% случаев ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$) и в 2,5 раза повышается вероятность отсутствия ремиссии ($OR=2,480$; $S=0,201$; 95% ДИ [1,672; 3,681]); при наличии психической коморбидности – в 87,6% случаев ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$) с повы-

шением вероятности отсутствия ремиссии в 7 раз ($OR=7,06$; $S=0,283$; 95% ДИ [4,054; 12,291]); при неврологической коморбидности – в 76,3% случаев ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$) с повышением вероятности отсутствия ремиссии в 3,9 раза ($OR=3,925$; $S=0,206$; 95% ДИ [2,62; 5,88]).

Впервые установлен комплекс независимых факторов у пациента с эпилепсией (возраст на момент дебюта заболевания младше 6 лет, наличие неврологических нарушений, фокальный или комбинированный тип эпилепсии, наличие хронической соматической коморбидности), совокупность которых достоверно определяет прогноз эффективности стартовой противосудорожной терапии с точностью в 78,5% ($AUC = 0,785$; 95% ДИ [0,742; 0,828]) ($p < 0,001$) по результатам ROC-анализа и с точностью в 72,5% по результатам логистической регрессии (0,725 с 95% ДИ [0,680; 0,765]), что обосновывает тактику быстрой коррекции дозы ПЭЛС, его замены или применения рациональной политерапии на начальном этапе лечения эпилепсии у детей.

Литература

- Eriksson, K. J. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children / K. J. Eriksson, M. J. Koivikko // *Epilepsy Res.* – 2006. – № 70. – P. 27-33. – doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.01.016.
- Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach / A. K. Ngugi [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – № 51. – P. 883-890. – doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- How common are the «common» neurologic disorders? / D. Hirtz [et al.] // *Neurology.* – 2007. – № 68. – P. 326-337. – doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- Burneo, J. G. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence / J. G. Burneo, J. Tellez-Zenteno, S. Wiebe // *Epilepsy Res.* – 2005. – № 66. – P. 63-74. – doi: 10.1016/j.epilepsyres.2005.07.002.
- Шалькевич, Л. В. Эпидемиология эпилепсии в детской популяции Республики Беларусь / Л. В. Шалькевич, А. И. Кудлач, В. И. Волчок // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 98-102. – doi: 10.17116/jnevro201611611198-102.
- Первичная инвалидность вследствие эпилепсии у детей в Республике Беларусь / В. Б. Смычек [и др.] // *Детская и подростковая реабилитация.* – 2016. – № 1 (26). – С. 27-31.
- Шалькевич, Л. В. Возрастные аспекты коморбидных нарушений и медицинской реабилитации у детей с эпилепсией / Л. В. Шалькевич, И. В. Жевнеронок // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 283-288.
- Kwan, P. Effectiveness of first antiepileptic drug / P. Kwan, M. Brodie // *Epilepsia.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1255-1260.
- Brodie, M. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? / M. Brodie // *J. Neurol.* – 2005. – Vol. 252. – P. 125-130.
- children. *Epilepsy Res.* 2006;70:27-33. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.01.016.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010;51:883-890. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- Hirtz D, Thurman D, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri A, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology.* 2007;68:326-337. doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* 2005;66:63-74. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2005.07.002.
- Shalkevich LV, Kudlach AI, Volchok VI. Jepidemiologija jepilepsii v detskoj populjacii Respubliki Belarus [The epidemiology of epilepsy in children in the Republic of Belarus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2016;116(11):98-102. (Russian).
- Smychek VB, Shalkevich LV, Golikova VV, Kudlach AI. Pervichnaja invalidnost vsledstvie jepilepsii u detej v Respublike Belarus [Primary disability due to epilepsy in children in the Republic of Belarus]. *Detskaja i podrostkovaja rehabilitacija* [Child and adolescent rehabilitation]. 2016;1(26):27-31.
- Shalkevich LV, Zhauniaronak IV. Vozrastnye aspekty komorbidnyh narushenij i medicinskoj rehabilitacii u detej s jepilepsiej [Age aspects of comorbidity and medical rehabilitation in children with epilepsy]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2019;17(3):283-288.
- Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia.* 2001;42:1255-1260.
- Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J Neurol.* 2005;252:125-130.

References

- Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in

CLINICAL PREDICTORS OF INEFFECTIVENESS OF INITIAL MONOTHERAPY OF EPILEPSY IN CHILDREN

Shalkevich L. V., Zhauniaronak I. V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Actuality. Effectiveness of epilepsy treatment in children is determined by the possibility of achieving clinical remission at initial monotherapy. The spectrum of anticonvulsants recommended for initial treatment of epilepsy in children is relatively known, but the analysis of their prescription indicates the influence of other non-pharmacologic factors on the possibility of achieving adequate control over epileptic seizures.

Objective of the study: to find the frequency of achieving clinical remission in children with epilepsy while taking initial anticonvulsant and to define a combination of independent clinical factors which determine ineffectiveness of initial anticonvulsant monotherapy.

Material and methods. Using the method of target selection there was performed a cohort retrospective-prospective comparative study of 447 children with epilepsy aged from birth to 17 years old. The frequency of clinical remission at initial anticonvulsant therapy was analyzed; a comparative study of clinical parameters was made within the frames of mono-factor analysis in order to find significant differences with consideration of age of epilepsy onset and effectiveness of initial treatment.

Results. The study found the influence of a child's age at epilepsy debut on achieving clinical remission at initial monotherapy: the younger the child, the lower is the possibility of its achieving, $p < 0.001$. The highest frequency of absence of remission was noted in children under 1 year (72.5%) and those aged 1-3 years (71.4%) in comparison to children of older age groups (33.0%-59.5%), $p_{\text{Fisher}} < 0.001$. The factors which define the prognosis of initial treatment of epilepsy in children were determined: in case of chronic somatic comorbidity ineffectiveness of therapy was noted in 69.8% of cases ($p_{\text{Fisher}} < 0.001$) and chances of remission absence raised by 2.5 times ($OR = 2.480$; $S = 0.201$; 95% CI [1.672; 3.681]); in case of psychic comorbidity therapy was ineffective in 87.6% of cases ($p_{\text{Fisher}} < 0.001$) with a 7-fold increase of chances of remission absence ($OR = 7.06$; $S = 0.283$; 95% CI [4.054; 12.291]); in case of neurologic comorbidity monotherapy was ineffective in 76.3% of cases ($p_{\text{Fisher}} < 0.001$) and chances of remission absence increased by 3.9 times ($OR = 3.925$; $S = 0.206$; 95% CI [2.62; 5.88]).

For the first time the combination of independent factors in patients with epilepsy was stated – age at disease onset less than 6 years, presence of neurologic disorders, focal or combined types of epilepsy, presence of chronic somatic comorbidity. The set of these factors validly defines prognosis of effectiveness of initial anticonvulsant therapy with precision of 78.5% ($AUC = 0.785$; 95% CI [0.742; 0.828]) ($p < 0.001$) by the results of ROC-analysis and with precision of 72.5% by the results of logistic regression (0.725 with 95% CI [0.680; 0.765]), which proves the tactics of fast correction of anticonvulsant dosage, its change and using rational polytherapy at initial stage of epilepsy treatment in children.

Conclusions. New data regarding prognosis of effectiveness of initial anticonvulsant monotherapy in children were received; they allow defining the possibility of achieving clinical remission at prescribing the first anticonvulsant with a probability of more than 70%.

Keywords: epilepsy, children, treatment, remission.

For citation: Shalkevich LV, Zhauniaronak IV. Clinical predictors of ineffectiveness of initial monotherapy of epilepsy in children. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(4):406-412. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-406-412>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Шалькевич Леонид Валентинович / Shalkevich Leonid, e-mail: leoshal@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8099-8143
Жевнеронок Ирина Владимировна / Zhauniaronak Iryna, e-mail: ira_jevner@tut.by

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 05.07.2019