

STUDIUL CLINICO-CATAMNEZIC AL RECĂDERILOR REMISIUNILOR LA BOLNAVII DE EPILEPSIE CU TULBURĂRI PSIHICE

Alexandru POPOV

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

²Instituția Medico-Sanitară Publică „Spitalul Clinic de Psihiatrie” din Republica Moldova

În articol se relatează despre importanța recăderilor în cadrul bolii epileptice, durata remisiunilor și riscul recăderilor la bolnavii de epilepsie. A fost efectuat un studiu pe un lot din 104 pacienți cu tulburări psihice nepronunțate. Grupa experimentală a constituit 76 pacienți cu recăderi în remisiuni și grupa de control – 28 pacienți cu remisiuni fără recădere. A fost demonstrată importanța a doi factori în stabilirea riscului de recădere a remisiunilor la bolnavii de epilepsie: 1) forma epilepsiei și 2) tipul de evoluție a epilepsiei. Recăderile, după cum am constatat în studiul nostru, se păstrează pe toată durata evoluției epilepsiei.

Cuvinte-cheie: tulburări psihice în epilepsie, stigmatizare, remisiuni în epilepsie, recidivă, recăderi de remisiuni.

CLINICAL STUDY CATAMNESTIC REMISSION RELAPSE IN PATIENTS WITH EPILEPSY WITH MENTAL DISORDERS

The article reports on the disease relapses epileptic duration of remission and relapse risk in patients with epilepsy. It was a study on a group of 104 patients with mild mental disorders in epilepsy. The experimental group consisting of 76 patients with relapsing remitting; control group, 28 patients without remission. A demonstrated the importance of two factors in determining the risk of relapse to remission in patients with epilepsy. These factors are: 1) form of epilepsy, 2) the type of epilepsy development. Relapses, as our study found, retained throughout the development of epilepsy.

Keywords: psychiatric disorders in epilepsy, stigma, epilepsy remission, relapse, remission relapsed.

Introducere

Epilepsia se află pe al treilea loc după incidență din șirul maladiilor neurologice, bolnavii de epilepsie constituind 0,6-1,5% din populația generală a omenirii. Din motivul incidenței mari și factorului social predominant actualmente pentru epilepsie este destul de important a depista în fazele incipiente factorii care pot provoca recăderile în remisiunile bolnavilor de epilepsie.

Importanța. Particularitățile evoluției epilepsiei sunt mult influențate de: a) factorii declanșatori ai recăderilor bolii și b) de tactica, eficiența și receptivitatea individuală la tratament. Totodată, eficiența monitorizării acceselor la bolnavii de epilepsie scoate în vileag importanța asigurării unui mod decent de viață pentru acești pacienți. Astfel, o deosebită atenție trebuie acordată modului de viață al pacienților cu epilepsie, care în trecut prezentau accese epileptice, societatea urmând să conștientizeze că bolnavii cu epilepsie necesită a fi tratați ca egali cu alți membri ai săi și integrați activi în ea. Bolnavii de epilepsie sunt deosebit de sensibili și autocritici, astfel încât atitudinea societății față de ei devine primordială, creându-le mari dificultăți în autoaprecierea lor, ținând cont de trecutul cu accese epileptice. Astfel, apare o semnalare de dezonorare a personalității, care poate fi calificată ca o **stigmatizare a personalității individului**. Din acest motiv, abordarea și cercetarea factorilor destabilizatori în evoluția epilepsiei și stabilirea remisiunilor la boala epileptică este primordială.

Așadar, remisiunile la bolnavii de epilepsie pot fi stabile. În acest context este deosebit de important să respectăm principiile de *tratament rațional* și, în caz de recăderi, să putem anticipa o evoluție malignă a epilepsiei. Astfel, studiul factorilor declanșatori ai recăderilor remisiunilor este foarte important. În diverse izvoare din literatură sunt descriși peste 40 de factori care pot declanșa recăderi la bolnavii de epilepsie. Cel mai important și greu de depășit pentru obținerea și păstrarea unei remisiuni este *factorul evolutiv* al epilepsiei, care se prezintă prin epilepsia medicamentos rezistentă, adică nereceptivă la administrarea primului drog antiepileptic, apoi la administrarea în combinație de câteva preparate anticonvulsivante. Alt factor important în recăderea remisiunilor este sistarea sau abandonarea tratamentului anticonvulsivant după câțiva ani de lipsă de accese. În aceste cazuri recăderile remisiunilor se manifestă cu repetarea acceselor: conform datelor din literatura de specialitate, de la 12% până la 66% din cazuri cu remisiuni ale bolnavilor de epilepsie. Cazurile de abandonare de tratament sunt din motive de toxicitate a preparatelor, din cauza efectelor adverse nefavorabile și, nu în ultimul rând, din motivul costului ridicat al medicamentelor.

Scopul, obiectivele și metodologia cercetării

Scopul prezentei cercetări este de a determina corelarea factorilor de risc al remisiunilor la bolnavii de epilepsie cu particularitățile de evoluție și pronosticul ei.

Rezolvarea acestei probleme impune următoarele obiective:

- (1) Determinarea factorilor dominanți în cazul recidivării epilepsiei;
- (2) Determinarea corelației dintre longevitatea remisiunii și probabilitatea recăderii;
- (3) Determinarea corelației dintre factorul de risc al recidivului și pronosticul epilepsiei.

Material și metode

Au fost luați în studiu 104 pacienți bolnavi de epilepsie, care au format: (a) grupa experimentală constituită din 76 pacienți (35 bărbați și 41 femei) și (b) grupa de control constituită din 28 pacienți (16 bărbați și 12 femei). *Criteriile pentru includerea* în grupa de cercetare au fost: bărbați și femei având vârsta peste 18 ani cu diagnosticul stabilit de „epilepsie” pe fundal de „mono” și „politerapie” cu succes de la tratamentul indicat și unele cazuri de remisiune spontană. *Criteriile de exclude* din cercetare au fost: pacienți la care nu s-au depistat în anamneză remisiuni, iar tulburările psihice nu atingeau gradul demențial. *Grupa de control* a fost constituită din pacienți cu lipsă de remisiuni în evoluția epilepsiei. Astfel, pacienții care au format aceste două grupe au fost selectați dintr-un număr de 2000 de pacienți: 1550 pacienți care s-au tratat repetat în Spitalul Clinic de Psihiatrie din Costiujeni și 450 pacienți care au avut adresări voluntare repetate cu respectarea acordului informat pentru investigații și tratament, cereri pentru tratament și investigații, rezultatele investigațiilor, traseele electro-encefalografice (EEG) și în dinamică, examinările psihologice, tomografiile computerizate cerebrale, rezonanțele magnetice nucleare cerebrale. Pacienții cu adresări voluntare au fost supuși anchetării. Studiul a fost efectuat în perioada anilor 1997-2013. Adresările repetate au fost observate la toți pacienții incluși în studiu. Examinările repetate s-au făcut mai frecvent de 2 ori.

Toți pacienții au fost supuși examinării clinice (somatice, neurologice, psihiatrice). Au fost efectuate EEG de rutină în dinamică, examene neurologice, tomografii computerizate cerebrale (la necesitate și solicitare), rezonanțe magnetice nucleare cerebrale (la necesitate și solicitare), determinarea concentrației plasmatică în sânge a preparatelor, analizele sumare de sânge, urină, determinarea individuală a toleranței limfocitelor la medicamente. Monitoringul crizelor a fost efectuat în 76 cazuri în cadrul secției 13 a Spitalului Clinic de Psihiatrie al MS RM. Crizele și tulburările psihice au fost determinate conform clasificății CIM-10. De asemenea, s-a ținut cont de clasificările ILAE 1981, 1989, 2001 [1]. Tratamentul pacienților a fost monitorizat și evaluat.

Statisticile obținute

Diferența semnificativă în subgrupe a fost determinată cu ajutorul testului Fisher. Pentru a determina certitudinea de distribuire a variabilelor numerice, a diferențelor în subgrupe, au fost folosite metodele non-parametrice: testele Kolmogorov-Smirnov și testul Man-Whitney.

Analiza perioadelor de distribuție a remisiunilor înainte de recădere a fost determinată utilizând testul de supraviețuire Kaplan-Meier. Factorii de risc pentru recăderea remisiunilor au fost analizați cu ajutorul testului de regresie Kox. Determinarea pronosticului s-a efectuat folosind indicii variabilității.

Rezultatele studiului

Studiul comparativ dintre grupele experimentale și de control a demonstrat că:

- (1) este *nesemnificativă* diferența fenomenologică dintre formele de epilepsie și caracterul de manifestare a crizelor epileptice;
- (2) este *evidentă* diferența fenomenologică dintre evoluția și calitatea remisiunilor la bolnavii de epilepsie.

Remarcăm faptul că am întâlnit dificultăți în cercetare, cauza fiind că clasificarea remisiunilor se face în clasificatoarele actuale după principiul evolutiv [4].

Respectând principiul evolutiv, cercetările noastre au constatat 3 variante de remisiuni la bolnavii de epilepsie:

- (1) remisiuni spontane;
- (2) remisiuni medicamentoase;
- (3) remisiuni parțiale pe fundal de tratament.

În studiul nostru au fost delimitate:

A. Grupa de pacienți încadrați în baza manifestărilor clinice (frecvența crizelor, răspuns la tratamentul administrat, numărul de recăderi (recidive)). Astfel, în acest grup au fost determinați:

- a) pacienți cu epilepsii ideopatiche generalizate cu evoluție benignă;
- b) pacienți cu evoluție constantă benefică, fără recăderi sau numai cu un episod de recădere în anamneză;

B. Grupa pacienților bolnavi de epilepsie cu evoluție remitentă (cu două și mai multe recăderi).

C. Grupa pacienților bolnavi de epilepsie cu evoluția crizelor în serii sau cu stări de „rău epileptic”.

D. Grupa pacienților cu epilepsie medicamentoasă rezistentă (în cazul în care combinarea a două și mai multe medicamente nu era eficientă). A fost specificată această grupă de pacienți pentru a evita hiperdiagnosticarea epilepsiei.

E. Grupa de pacienți bolnavi de epilepsie remitentă cu tendință de recăderi sub formă de stări de „rău epileptic”.

Distribuția pacienților după criteriul reprezentativ s-a prezentat astfel:

- A. grupa 1 =23 (30,27%);
- B. grupa 2 =25 (32,89%);
- C. grupa 3 =14 (18,42%);
- D. grupa 4 =7 (9,21%);
- E. grupa 5 =7 (9,21%).

Pacienții bolnavi de epilepsie din grupa de control au evidențiat o evoluție benefică. Astfel, s-a observat că diferența dintre grupe este ne semnificativă ($p=0,001$), iar gradul de certitudine a afirmației este mare.

Distribuția pacienților conform calității remisiunii se prezintă în modul următor:

- A. Pacienții din grupa experimentală:
 - a) Remisiune clinică = 30 pacienți (39,5%);
 - b) Remisiune clinico-electro-encefalografică = 23 pacienți (30,25%);
 - c) Remisiune criptogenă = 23 pacienți (30,25%).
- B. Pacienții din grupa de control:
 - a) Remisiune clinică = 3 pacienți (10,7%);
 - b) Remisiune clinico-electro-encefalografică = 17 pacienți (60,7%);
 - c) Remisiune criptogenă = 8 pacienți (28,6%).

Marja de eroare este ne semnificativă ($p = 0,068$). Remarcăm că marja de eroare putea fi și mai mică, dacă erau memorizate datele tabloului EEG din primele adresări la medic care, din păcate, au fost pierdute. Astfel, distribuția pacienților în caz de remisiune completă în grupa de control și în cea experimentală s-a dovedit a fi diferită. În grupa de control predomină pacienții cu *remisiune clinico-electro-encefalografică*, adică cu *remisiune completă*. În grupa experimentală de pacienți cu remisiune clinico-encefalografică (completă) și cu remisiune clinică raportul numeric este aproximativ același. Pentru specificarea factorilor provocatori de recădere a remisiunilor la bolnavii de epilepsie este propusă o divizare a factorilor în două grupe principale: *exogeni și endogeni*.

Motivele endogene includ modificările hormonale circulante:

- a) perioada pubertală;
- b) sarcina;
- c) involuția hormonală;
- d) bolile endocrine, cum ar fi boli ale glandei tiroide.

Cauzele exogene includ:

- a) încălcarea regimului de administrare a antiepilepticelor;
- b) abuzul de alcool;
- c) încălcarea programului zilei;
- d) existența unor infecții comune (gripă, dureri de gât etc.);
- e) bolile sistemice (tuberculoză, pneumonie etc.);
- f) stresul;
- g) administrarea de medicamente care cresc predispoziția paroxismală.

În același timp, analiza sângelui a fost efectuată fără o divizare strictă a acestor două grupe, în scopul de a identifica orice alt factor cu semnificație statistică a riscului de recădere a remisiunii.

Cota de factori exogeni care provoacă recidiva s-a constatat predominantă.

Astfel, au fost distinse următoarele constatări:

- a) încălcările schemei de medicație constituie 34,2% din cazuri;
- b) încălcările regimului general (programului zilei) constituie 32,5% din cazuri;
- c) combinația de factori endogeni și exogeni constituie 12,3% din cazuri;
- d) infecțiile și bolile acute medicale constituie 6,8% din cazuri;
- e) sarcina – 2,8% din cazuri;
- f) cota de stres asociată cu pubertatea – 1,5% din cazuri;
- g) cauze nedeterminate de recidivă – 9,9% din cazuri.

De remarcat faptul că fiecare dintre aceste nocivități are acțiune complexă. De exemplu, numai o încălcare (de exemplu, schimbarea programului de administrare a medicamentelor) sporește procentul de incidență a factorilor nocivi.

Încălcarea disciplinei tratamentului și iatrogenia se prezintă prin următorii factori:

- 1) privarea de somn;
- 2) deprivarea de somn;
- 3) insolația excesivă;
- 4) schimbarea de prize orare;
- 5) consumul de alcool.

În cadrul studiului s-a mai constatat că frecvența recăderilor remisiunilor se mărește în urma asocierii factorilor endogeni și exogeni. De exemplu, în cazul în care o recidivă la pacient a avut loc la pubertate nu influențează alcoolismul sau nerespectarea regimului non-etanolic. Prin urmare, atunci când se evaluează factorii de declanșare a recidivei la un pacient, acesta poate fi clasat eronat într-un grup adiacent. Deseori, pacienții nu evaluează în mod adecvat impactul factorilor nocivi, cum ar fi asocierile cu emoțiile pozitive drept cauză de recidivă. De exemplu, pacientul nu conștientizează impactul somnului suficient drept pricină a prăbușirii remisiunii.

În scopul de a identifica impactul posibil al terapiei cu antiepileptice asupra prevenirii riscului de prima recidivă, în grupul de studiu al pacienților care au primit terapie s-au constatat următoarele subgrupuri în funcție de terapie:

- 1) primul grup de studiu a inclus pacienții la care terapia de droguri a fost efectuată cu utilizarea *valproatului* – 23 de persoane;
- 2) în al doilea grup a fost utilizat *valproate* combinat cu *carbamazepine* – 17 persoane;
- 3) în al treilea grup au fost utilizate „*medicamente vechi*” – 21 de persoane.

Deteriorarea indicelui EEG la momentul primei recăderi a fost observată la jumătate din numărul de pacienți (55,4%). Au fost observate modificări ale EEG doar la 5,4% din cazuri.

A doua remisiune după recădere cu corecție de tratament (*remisiunile clinico-encefalografice*) au constituit 23,3%. Remisiunile clinice au constituit 56,7% din cazurile cercetate.

Originea de recădere a remisiunilor este următoarea:

- 1) încălcarea regimului general are impact asupra 65% de cazuri de recăderi;
- 2) încălcarea regimului de droguri constituie 17,2%;
- 3) sarcinile – 6,9%;
- 4) combinațiile de cauze exogene și endogene – 2%;
- 5) de etiologie neidentificată – 6,9%.

Deteriorarea parametrilor traseului EEG, atât la prima, cât și la a doua recădere, s-a demonstrat la aproximativ același procent de pacienți puși în studiu (respectiv: 55,4% și 53,3%). Acest fapt semnifică tendința de stabilizare după corecția de tratament și respectarea regimului de tratament adecvat.

În cazul în care se semnalează al treilea recidiv, raportul dintre *remisiunea clinică* și *clinico-EEG* a fost de 50 la 50% (cinci din zece pacienți au avut o remisiune completă). Principalul factor precipitant rămâne încălcarea regimului general ($\approx 2/3$ cazuri). Înăutățirea traseului EEG se observă la $\approx 2/3$ cazuri.

Atunci când se analizează distribuția pacienților după vârstă, vârsta la debut, durata bolii și timpul de observație, s-a constatat o diferență semnificativă ($p \approx 0,001$) în ce privește durata bolii în grupa de control și în cea experimentală. Durata bolii în grupa experimentală a fost cuprinsă între 6 și 53 ani (cu media 19,6 ani), în grupa de control de la 5 la 28 ani (cu media 12,9 ani). Datele obținute în studiul nostru sunt comparabile cu cele raportate în literatura de specialitate cu incidența de pantă maximă reprezentativă de epilepsie de vârstă tânără. Există și a doua pantă mai mare reprezentativă de vârstă, de peste 60 ani, deși motivele lor variază.

Rezultatele permit să concluzionăm că prezența recidivei afectează în mod direct durata bolii: cu cât durata bolii este mai mare (zeci de ani), proporția de pacienți cu recidive la bolnavi de epilepsie este mai redusă.

Putem constata că posibilitatea de noi recăderi este aproximativ aceeași pentru fiecare pacient în parte, în funcție de timp. Altfel spus, riscul de recidivă a crizelor se constată nu doar în formele incipiente, dar și la etapele ulterioare tardive ale bolii epileptice. Cu alte cuvinte, putem spune că riscul de recidive (recăderi) se păstrează la toate etapele de evoluție a epilepsiei, ceea ce înseamnă că pacienții au nevoie de fapt de tratament, de susținere permanentă pe parcursul întregii vieți.

Relația dintre *durata bolii și probabilitatea de viață fără boală (fără accese)*, folosind testul de supraviețuire Kaplan–Meier, este elocventă. Probabilitatea eșecului remisiunii nu depinde de durata bolii.

Riscurile de eșec al remisiunilor folosind testul Cox de regresie identifică următorii factori: niciunul din factori: *sexul, ritmul circadian la pacienți, distribuirea de convulsii* în funcție de ciclul de somn/veghe, *factori precipitanți, factorul la efectuarea tratamentului antiepileptic* adecvat nu influențează semnificativ asupra riscului de recidivă. Doar doi factori au fost statistic semnificativi: *forma de epilepsie și tipul de evoluție a epilepsiei*. Aceste afirmații demonstrează că prin relația manifestată dintre *formele de epilepsie și durata de timp până la recădere* corelează corespunzător cu *tipul de evoluție a epilepsiei și cu timpul până la recădere*.

La epilepsiile criptogene recăderile remisiunilor în medie se manifestă mult mai devreme decât la alte forme de epilepsii. Diferențele au fost semnificative ($p \approx 0,03$).

La formele benefice de evoluție a epilepsiei remisiunile sunt mai îndelungate și diferențele sunt semnificative ($p \approx 0,03$). În cazurile de epilepsie benignă indexul de certitudine e mai mare, astfel încât recidivele sunt mai rar întâlnite ($p \approx 0,038$).

Proгноza probabilității de recidivă

A fost evaluată probabilitatea unei vieți fără accese (peste 5 ani). S-a stabilit că numai factorul *natura remisiunii la epilepsie* a demonstrat o valoare statistică semnificativă.

Au fost analizați toți pacienții din ambele grupe cu o viață fără accese timp de 5 ani. În grupa experimentală de pacienți cu *remisiune clinică* au fost identificați doar patru pacienți cu astfel de remisiune din șasesprezece (4/16), iar cu *remisiune completă* – unul din șapte (1/7).

Rezultatele studiului sugerează că în cazurile de remisiuni clinice cu termen de 5 ani va fi o probabilitate de recădere (recidivă) de 25% (4/6), iar în cazul în care aceasta este completă (clinico-EEG), probabilitatea de recidivă este $\approx 14\%$ (1/7).

Rezultate și concluzii

- Probabilitatea de recădere a remisiunilor la bolnavii de epilepsie nu depinde de faptul când a debutat epilepsia, fiind în egală măsură posibilă atât în fazele incipiente de îmbolnăvire, cât și în fazele tardive ale epilepsiei. Prognoza probabilității de recădere a remisiei este determinată numai de forma evolutivă a epilepsiei (de tipul epilepsiei).
- Rezultatele noastre pot fi corelate, de exemplu, cu datele mai recente obținute de către Y.Schiller (2009) [7], care a folosit metode statistice similare și a constatat că 40,2% dintre pacienți cu remisiuni de peste 5 ani cu medicație n-au avut recidive pe parcursul vieții [2].
- S-a demonstrat că cu cât e mai mare „*vechimea de boală (epilepsie)*”, cu atât e mai mare probabilitatea de recidivare a acceselor. Prin urmare, proporția de pacienți cu recidive este direct dependentă de durata bolii.

Această constatare corespunde definiției epilepsiei propuse de Comisia ILAE: „Epilepsia este o boală a creierului care se caracterizează prin predispoziție persistentă pentru a genera crize epileptice și cu consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice sociale ale acestora”. În definiția dată epilepsiei se specifică „*repetarea a cel puțin două accese*” [3].

- Constatăm că definiția epilepsiei din 1989 propusă de Comisia ILAE reflectă aspectele clinice și sociale ale bolii. R.S. Fisher și coautorii abordează epilepsia în context cu aspectul neurobiologic și indispensabil de societatea în care trăiește pacientul, pentru care repetarea chiar numai a unei singure crize de epilepsie *dezonorează* psihicul grav al pacientului și poartă denumirea *stigmatizare*. În literatura de specialitate se menționează că probabilitatea recidivei acceselor la anularea terapiei antiepileptice este considerabil mai mare în primii 5 ani de retragere a medicamentelor antiepileptice [5]. S-a constatat de asemenea că

epilepsia criptogenă demonstrează eșecuri de remisiune mai devreme decât în restul formelor de epilepsie. Rezultatele noastre nu coincid cu cele din literatură (de exemplu: D.Schmidt, W.Loscher, 2005) referitoare la rolul *epilepsiei simptomatice* ca un factor determinant nefavorabil de evoluție a *epilepsiei* [3]. Acest fapt poate fi explicat de mentalitatea pacienților cu epilepsie din țara noastră, când bolnavii de *epilepsie criptogenă* „nu se consideră bolnavi adevărați de epilepsie”, deoarece pentru această formă de epilepsie nu este stabilită o cauză directă, iar în acest sens atitudinea pacientului față de recomandările medicului este mult mai redusă.

- Prin urmare, **pacienții vin cu întârziere la medic deja în calitate de bolnavi de epilepsie în faze avansate și cu multiple consecințe de aspect psihologic, social și psihiatric.**

Bibliografie:

1. Classification of Epilepsie 1981–ILAE.
2. FISHER, R.S., van Emde BOAS, W., BLUME, W., ELGER, C., GENTON, P., LEE, P., ENGEL, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia*. 2005 Apr; 46(4):470-2.
3. FISHER, R.S., van Emde Boas W., BLUME, W., ELGER, C., GENTON, P., LEE, P., ENGEL, J. JR. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia*. 2005 Apr; 46(4):470-2.
4. КОТОВ, А.С., РУДАКОВА, И.Г., КОТОВ, С.В. Роль провоцирующих факторов в развитии эпилептических приступов. В: *Эпилептология в медицине XXI века* / Под. ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. Москва, 2009, с.89-103.
5. КАРЛОВ, В.А., РОКОТЯНСКАЯ, Е.М., КОВАЛЕНКО, Г.А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией. В: *Эпилепсия*. 2011, №2, с.22-27.
6. ТЕПЛЬШЕВА, А.М. *Клинико-нейрофизиологический анализ медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсии*: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004.
7. SCHILLER, Y. *Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission* (2009).

Prezentat la 29.05.2014