

КОМОРБИДНОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А.Б. Кожокару^{1,2*}, В.И. Шмырев¹, А.С. Орлова³, С.А. Устинская¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва

COMORBIDITY AND EPILEPSY IN CLINICAL PRACTICE: A CASE REPORT

A.B. Kozhokaru^{1,2*}, V.I. Shmyrev¹, A.S. Orlova³, S.A. Ustinskaja¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

³Sechenov State Moscow Medical University, Moscow, Russia

E-mail: angela.neural@gmail.com

Аннотация

В настоящее время проблема коморбидности приобретает все большую актуальность. Существуют руководства, определяющие оптимальные схемы медикаментозного воздействия при коморбидных состояниях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако, учитывая проблему коморбидности, важно создание подобных рекомендаций и для других областей медицины. Цель работы — описание особенностей выбора фармакотерапии при впервые выявленной эпилепсии при коморбидной патологии. Представлен клинический случай пациентки со структурной височно — долевым эпилепсией с первичным гипотериозом на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. В связи с тем что большинство противоэпилептических препаратов влияют на уровень гормонов щитовидной железы, представленной пациентке был подобран препарат (лакосамид), клинические исследования которого не выявили изменения уровня соответствующих гормонов. Таким образом, продемонстрирована важность выбора противоэпилептической терапии с учетом имеющейся сопутствующей патологии.

Ключевые слова: коморбидность, фокальная эпилепсия, гипотериоз, аутоиммунный тиреоидит, лакосамид.

Abstract

Background. Currently, attention to the problem of comorbidity is rapidly increasing. Guidelines describing optimal schemes of management of patients with cardiovascular diseases and comorbid conditions are readily available. However, the problem of comorbidity is a relevant issue for other fields of medicine; so, there is a high demand in such guidelines for them too. Purpose: To describe features of pharmacotherapy choice in a newly diagnosed epilepsy with a comorbid medical pathology. Material and methods. A case of structural temporal epilepsy with the primary hypothyroidism resulting from chronic autoimmune thyroiditis is presented by the authors. Most of antiepileptic drugs change thyroid hormone levels. This patient was prescribed Lacosamide which did not produce any effect at thyroid hormone levels in clinical trials. Conclusion. It has been demonstrated that antiepileptic therapy must be prescribed with considerations of the existing comorbid medical conditions.

Key words: comorbidity, focal epilepsy, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, lacosamide

Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Устинская С.А. Коморбидность и эпилепсия в клинической практике: описание клинического случая. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 3: 144–149.

Коморбидность, т.е. одновременное наличие двух и более заболеваний у одного пациента [1], является растущей проблемой здравоохранения. При анализе влияния коморбидности при любом заболевании [2] целесообразно напомнить о контексте, в котором термин был впервые применен, и как он интерпретируется. Концепция ко-

морбидности впервые была внедрена Алван Фейнштейн (Alvan Feinstein) (1925–2001) в 1970 г. [3]. Термин возник в результате опасения появления смешанного эффекта сопутствующих заболеваний на результаты исследования определенных вмешательств в период, когда медицина переходила от исследования инфекционных заболеваний к из-



Рис. 1. Субклинический ЭЭГ – паттерн фокального эпилептического приступа (начало).

учению хронических болезней. Вероятность наличия различных сопутствующих патологий резко увеличивается в случае хронических заболеваний, что делает необходимым понимание их взаимосвязи. Файнштейн определил коморбидность как «любое определенное дополнительное клиническое состояние, имеющее место... в период клинического наблюдения пациента с основным заболеванием» [3].

Коморбидность представляет собой широкую концепцию, включающую в себя осложнения или эффекты, причины, признаки или симптомы основного заболевания [3, 4]. Она включает сходные состояния с одинаковым патофизиологическим профилем риска и планом лечения (например, эпилепсия и мигрень), а также совершенно различные по патогенезу и проявлениям заболевания (например, эпилепсия и подагра) [4].

Распространенность коморбидности во всем мире оценивается на уровне от 3.5 до 100% [5]. Столь высокая вариабельность оценок связана с различиями в используемых определениях и методах измерения, особенностях популяции, возрастном диапазоне и среднем уровне доходов населения в стране исследования [6]. Несмотря на это, существует согласованное мнение о значительном и неуклонно растущем бремени коморбидности в современном обществе. Рост бремени коморбидности может приводить к усложнению лечения пациентов, снижению связанного со здоровьем качества жизни и повышению обращаемости за медицинской помощью в сочетании с ростом затрат.

Цель работы — описание особенностей выбора фармакотерапии у пациентки с впервые выявленной эпилепсией при коморбидной патологии.

Клинический случай

Пациентка К., 48 лет. Жалобы на нарушения сна (трудности при засыпании), повышенную раздражительность, снижение работоспособности, бы-

струю утомляемость, диспепсические нарушения (тошнота, рвота), тремор конечностей, липотимические состояния и утрату сознания, что в ряде случаев сопровождается повышением АД до 180-190/120 мм.рт.ст. (адаптирована к 120-130/80 мм.рт.ст.), состоянием удушья с чувством нехватки воздуха, страхом, тахикардией 105-115 ударов в минуту.

Со слов родственников, у пациентки наблюдаются состояния следующего характера:

- в бодрствовании — фиксация взора перед собой, прекращение выполнения действий. В такие моменты она перестает реагировать на окружающих. Подобные состояния имеют продолжительность до 5 мин. и наблюдаются с частотой 1 раз в месяц;

- во время сна - встает, ходит по квартире, на окружающих не реагирует. Данные состояния длятся до 10 мин, возникают с частотой 1-2 в неделю;

- также во время сна отмечалось однократное возникновение тонико-клонического приступа с утратой сознания, прикусом языка, продолжительностью до 3-4 мин. Постприступно - сон. Пациентка приступы амнезирует.

В анамнезе:

В 1.5 года — утопление, фебрильные судороги отрицает, ЗЧМТ (в возрасте 6 лет). Сотрясение головного мозга отрицает.

Оперативное лечение кистозного образования легких и абсцесса легких (в 22 года).

На момент обращения принимала: эналаприл 10 мг 2 раза в день, индапамид 1.5 мг утро.

В неврологическом статусе: очаговой и менингеальной симптоматики не отмечалось.

Результаты инструментальных исследований:

Во время ночного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлялась региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в структуре регионарного тета-, реже дельта- замедления; индекс региональной эпилептиформной активности низ-



Рис. 2. Субклинический ЭЭГ-паттерн фокального эпилептического приступа (окончание).

кий. Во время исследования, по ходу сна, трижды выявлены субклинические ЭЭГ – паттерны эпилептических приступов с фокальным началом, исходящие из левой височной области (под электродами F7, T3, T1) продолжительностью 23–25 с (рис. 1).

На рис. 1 и 2 представлен пример субклинического ЭЭГ – паттерна эпилептического приступа, возникшего из левой височно-передневисочной области.

Как видно на рис. 1 и 2 на ЭЭГ регистрировались региональные ритмичные низкоамплитудные острые волны бета-, альфа-диапазона в левой височно-передневисочной области с последующим распространением на соседние отделы унилатерального полушария и трансформацией в ритмичную островолновую тета-активность в левой передневисочной области.

При МРТ головного мозга выявлены признаки кортикальной дисплазии медиального височного комплекса слева (указано стрелкой): повышение МР-сигнала и нарушение структуры коры и размеров гиппокампа (рис. 3).

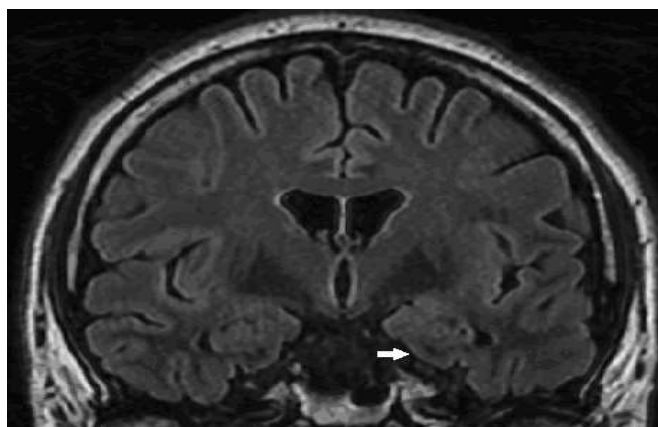


Рис. 3. МРТ головного мозга (режим T2 FLAIR).

Результаты дополнительных исследований:

Гормональный профиль от 06.09.2019: ТТГ 8.460 мкМЕ/мл (N 0.4–4.0), Т4 свободный 5.3 пмоль/л (N 9.0–19.1), антитела к пероксидазе 817 МЕ/мл (N < 5.6).

Исследования от 06.09.2018:

в биохимическом анализе крови – без особенностей,

в общем анализе крови – гемоглобин 96 г/л (N 120–160),

уровень железа в крови – 6.8 мкмоль/л (N 9–30.40),

уровень ферритина в крови от 06.09.2018 – 7.2 нг/мл (N 10–120).

УЗИ щитовидной железы (Epiq 5 Philips) акустический доступ: без особенностей. Расположение типичное. Размеры правой доли: ширина 20 мм, толщина 16 мм, длина 47 мм, объем 7.20 мл. Размеры левой доли: ширина 17 мм, толщина 13 мм, длина 40 мм, объем 4.23 мл. Толщина перешейка: 4 мм. Общий объем железы 11.4 мл. Контуры четкие, неровные. Структура диффузно-неоднородная, выражено дольчатая, с множественными гиперэхогенными псевдоузловыми образованиями до 5–7 мм, с подчеркнутым стромальным рисунком. Эхогенность смешанная. Региональные лимфатические узлы: в зонах регионарного лимфооттока измененных лимфоузлов не выявлено. Сосудистый рисунок скудный, неравномерно выраженный. Заключение: УЗ-признаки умеренных диффузных изменений щитовидной железы (могут соответствовать аутоиммунному процессу).

Клинический диагноз:

Основной: «Структурная височно – долевая эпилепсия. Эпилептические приступы с фокальным началом: моторные, аутомоторные с утратой сознания и билатеральные тонико-клонические».

Сопутствующие: «Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 3 ССО. Первичный гипотериоз на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени».

Инициальная терапия

Лакосамид в дозе 300 мг/сут (150-0-150) с титрованием 50 мг в неделю. На этапе титрования нежелательные явления не выявлялись, уже через 4 нед от начала приема отмечалось снижение частоты приступов в период бодрствования и во время сна.

При достижении терапевтической дозы (через 2 мес от начала терапии) отмечена редукция приступов в бодрствовании и во время сна.

Сопутствующая терапия

Левотироксин натрия 75 мкг/сут, Эналаприл 10 мг 2 раза в сут, Индапамид 1.5 мг утро, Анаприлин 20 мг/сут, Фенюльс 1 капсула + Фолибер 1 таблетка. С периода обращения, в течение 6 мес проводилась индивидуальная психокоррекция (занятия с клиническим нейропсихологом).

Катамнез 1 год и 7 мес — ремиссия по приступам (на настоящий момент отмечается полное отсутствие приступов и нежелательных явлений) на фоне приема противоэпилептической терапии.

В настоящий период принимает: Лакосамид 300 мг/сут, L-тироксин 50 мг утро, Эналаприл 5 мг 2 раза в день, Индапамид 1.5 мг утро, Конкор 2.5 мг утро, Анаприлин 10 мг (ситуационно), Фенюльс 1 капсула + Фолибер 1 таблетка.

Обсуждение

У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологический статус всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе, маловыраженного, симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. При наличии коморбидных заболеваний следует учитывать выбор алгоритма диагностики и схемы лечения того или иного заболевания. Наличие коморбидных заболеваний приводит к полипрагмазии, что делает затруднительным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов и поэтому снижает их комплаенс, а также способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных явлений лекарственных препаратов.

Результаты многих исследований у детей и взрослых демонстрируют влияние краткосрочной и долгосрочной терапии противоэпилептическими

препаратами (ПЭП) на уровень гормонов щитовидной железы. Нарушения уровня гормонов щитовидной железы отмечаются при применении фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, вальпроатов и окскарбазепина [7-11] и не возникают при приеме ламотриджина, леветирацетама, топирама, тиагабина и вигабатрина [7, 11]. В то же время у пациентов с эпилепсией и нарушением уровня гормонов щитовидной железы клинических проявлений не обнаруживается (состояние протекает субклинически), а наблюдаемые гормональные изменения обратимы и исчезают после отмены ПЭП [10, 12, 13] или на фоне заместительной терапии L-тироксином [14].

Распространенность субклинического гипотиреоза составляет, по разным данным, 13.9 - 36.92% [7, 9] на фоне приема карбамазепина, 19.6 - 52.4% [11, 15] при приеме вальпроевой кислоты, 18.2% на фоне терапии фенобарбиталом [7]; 21.4% при приеме окскарбазепина [7] и 55% при сочетании карбамазепина с вальпроатами [9]. Изменения обнаруживаются уже на 3-4-й неделе от начала приема ПЭП [8, 11].

В представленном клиническом наблюдении пациентке был назначен лакосамид, который является одним из наиболее современных ПЭП третьего поколения, механизм действия которого заключается в селективном усилении медленной инактивации потенциалзависимых натриевых каналов. При этом препарат не влияет на их быструю инактивацию [16]. Лакосамид рассматривают в качестве наиболее перспективного у пациентов со структурной эпилепсией с эпилептическими приступами с фокальным началом (с утратой сознания или без таковой) и с переходом в билатеральные тонико-клонические или без [16]. Важно отметить, что в клинических исследованиях не зарегистрировано его влияние на функцию щитовидной железы.

ПЭП могут вызывать изменение уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови за счет нескольких механизмов. Прямого влияния ПЭП на щитовидную железу по данным исследований не оказывают. В качестве основного механизма снижения концентрации свободных и связанных тиреоидных гормонов при приеме индуцирующих ферменты печени ПЭП (таких, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин) рассматривают ускорение метаболизма [17]. Снижение концентрации тиреоидного гормона на периферии сопровождается компенсаторным повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Некоторые исследования демонстрируют нормализацию уровней ТТГ и свободного Т4 после замены карбамазепина на окскарбазепин [18]. Этот факт можно объяснить меньшей способно-

стью окскарбазепина индуцировать ферменты печени по сравнению с карбамазепином, так как окскарбазепин преимущественно подвергается восстановлению вместо окисления, как в случае с карбамазепином [19]. Однако при назначении в высоких дозах окскарбазепин может служить индуктором печеночных ферментов системы цитохрома Р-450 [20]. Кроме того, возможным механизмом изменения уровня гормонов щитовидной железы на фоне приема ПЭП может являться индукция уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз. Вальпроаты подвергаются метаболизму в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Т4 и Т3 также в небольшой степени подвергаются метаболизму путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Однако изменения уровня гормонов щитовидной железы наблюдаются и при применении препаратов вальпроевой кислоты, являющихся ингибиторами ферментов печени, а также у некоторых пациентов, получающих карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. Кроме того, сообщается о нормальном уровне гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ), маркера индукции ферментов печени, а также об отсутствии корреляции между уровнем гормонов щитовидной железы и концентрациями ГГТ у пациентов, получающих карбамазепин и окскарбазепин. Все приведенные данные позволяют предполагать, что индукция ферментов печени не является основным или единственным механизмом снижения концентрации гормонов щитовидной железы в крови на фоне лечения ПЭП, способными индуцировать ферментные системы печени.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость применения мультидисциплинарного подхода в фармакотерапии эпилепсии при наличии коморбидной патологии и необходимости длительного лечения.

Таким образом, необходимо помнить о том, что: 1) наличие коморбидной патологии утяжеляет течение и лечение эпилепсии, увеличивает риск полипрагмазии и приводит к снижению комплаенса; 2) единовременное лечение нескольких заболеваний требует строгого учета сочетаемости препаратов (поскольку нежелательные эффекты могут кумулироваться) и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии.

Заключение

В приведенном клиническом примере у пациентки отмечалось два независимых заболевания — структурная фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами и гипотериоз (подтвержденный клинически и лабораторно) с многочисленными разнообразными жалоба-

ми при обращении. В подобном случае, принимая во внимание наличие коморбидной патологии, при эпилепсии выбор фармакотерапии должен проводиться с учетом имеющихся коморбидных заболеваний с целью достижения максимальной эффективности от проводимого лечения и улучшения качества жизни пациента.

Литература

1. Чуканова А.С. и др. Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения // *Consilium medicum*. — 2019. — №2. — С.53–58 [Chukanova A.S., Chukanova E.I. Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment. // *Consilium medicum*. — 2019. — №2. — P.53–58. In Russian].
2. Keezer M.R. et al. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives // *Lancet Neurol*. — 2016. — №1. — P. 78–91. doi:10.1016/s1474-4422(15)00225-2.
3. Feinstein A. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J Chronic Dis*. — 1970. — №23. — P. 455–468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
4. Valderas J.M. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // *Ann Fam Med*. — 2009. — №7. — P.357–363. doi:10.1370/afm.983.
5. Оганов Р.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2019. — №1. — С.5–66 [Oganov R.G. et al. Comorbidities in clinical practice. algorithms for diagnostics and treatment // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. — 2019. — №1. — P.5–66. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
6. Biswas T. et al. Association between socioeconomic status and prevalence of non-communicable diseases risk factors and comorbidities in Bangladesh: findings from a nationwide cross-sectional survey // *BMJ Open*. — 2019. — №9(3). — P.25538. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025538.
7. Yilmaz U. et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children // *Seizure*. — 2014. — №23 (1). — P.29–35. doi:10.1016/j.seizure.2013.09.006.
8. Yu'ksel A. et al. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication // *Acta Paediatr Jpn*. — 1993. — №35(2). — P.108–112. doi:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03018.x.
9. Hamed S.A. et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy // *Epilepsy Res*. — 2005. — №66(1–3). — P.173–183. doi:10.1016/j.epilepsyres.2005.08.004.
10. Castro-Gago M. et al. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs // *Pediatr Neurol*. — 2007. — №37(6). — P.426–430. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.07.003.
11. Aygu'n F. et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy // *Int J Neurosci*. — 2012. — №122(2). — P.69–73. doi:10.3109/00207454.2011.627486.
12. Lossius M.I. et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study // *Epilepsy Behav*. — 2009. — №16(1). — P.64–68. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.014.
13. Betteridge T et al. Phenytoin toxicity and thyroid dysfunction // *N Z Med J*. — 2009. — №122(1303). — P.102–104.
14. De Luca F. et al. Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children // *Eur J Pediatr*. — 1986. — №145(1–2). — P.77–79. doi:10.1007/bf00441860.
15. Kim S.H. et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy // *Neuropediatrics*. — 2012. — №43(3). — P.135–139. doi:10.1055/s-0032-1313913.
16. Пылаева О.А. и др. Эффективность и переносимость

препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (Обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. — 2014. — №9(4). — P.59-68. [Pylaeva OA, Mukhin KYu, Mironov MB. Efficacy and tolerability of lacosamide (Vimpat) for treatment of epilepsy in adults (a review) // Russkij zhurnal detskoj nevrologii. — 2014. — №9(4). — P.59-68. In Russian].

17. Luoma P.V. et al. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with various anticonvulsants // *Eur Neurol.* — 1980. — №19(1). — P.67-72. doi:10.1159/000115130.

18. Isojärvi J.I. et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbazepine // *Epilepsia.* — 1995. — №36(8). — P.810-816. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb01619.x.

19. Larkin J.G. et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* — 1991. — №31(1). — P.65-71. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03858.x.

20. Klosterskov Jensen P. et al. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive // *Epilepsia.* — 1992. — №33(6). — P.1149-1152. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01773.x.