Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина

Яковлева К. Д., Дмитренко Д. В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Ключевые слова: ген *BCS1L*; вальпроевая кислота; ламотриджин; эпилепсия

Для цитирования:
Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В. Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 50–51. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10068

Описание пациента

Пациентка Н., 3 года. Родители ребёнка обратились к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на приступы с падением по типу приседания и/или кивка с последующим резким падением, сопровождающимся травмой мягких тканей головы с последующим плачем ребёнка, постприступным сном или трансформацией в тонико-клонический приступ. А также приступы по типу задумки, миоклонические приступы. Частота эпилептических приступов составляла до ста раз в сутки. Родители отмечали ухудшение когнитивных функций с утратой ранее приобретённых знаний, эмоциональную лабильность, нарушения сна. Получала противоэпилептические препараты (далее ПЭП): вальпроевая кислота – 300 мг/сут, леветирацетам – 200 мг/сут, окскарбазепин – 40 мг/сут с развитием нежелательных реакций (НР) в виде эмоциональной лабильности. По данным видеомониторинга ЭЭГ: в фазу медленного сна (ФМС) зарегистрирована интериктальная диффузная эпилептиформная активность с амплитудным преобладанием по лобно-центрально-височным отведениям правого полушария среднего индекса с увеличением индекса по мере углубления сна.

По данным МРТ головного мозга: МР – картина незавершённой миелинизации парасагитальных отделов лобных и теменных долей. Уменьшение размеров правого гиппокампа.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование панель «Наследственные эпилепсии». Выявлена гетерозиготная мутация в гене *BCS1*, chr2 21952594A>G, c.232>G, p.Ser78Gly. Данный вариант описан как патогенный с высокой консервативностью. Присутствует в базах данных в гетерозиготном состоянии. С мутациями в данном гене ассоциированы заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования: Bjornstad sundrome, GRACILE sundrome, Leigh sundrome, Mitochondrial complex III deficiency, nuclear type I.

Проведено секвенирование по Сенгеру гена *BCS1L*: у ребёнка подтверждена гетерозиготная мутация. У отца ребёнка также выявлена гетерозиготная мутация в гене *BCS1L* (клинически здоров). У мамы – без изменений. Таким образом, выявленная гетерозиготная мутация гена *BCS1L* является клинически незначимой.

Пациентке установлен диагноз: Эпилептическая энцефалопатия (синдром Ленокса–Гасто) неуточнённой этиологии с частыми, серийными приступами с генерализованным началом немоторными: атипичные абсансы; моторными: миоклонико-астатические (с травмами мягких тканей головы и конечностей), тонико-клонические, некомпенсированная на фоне политерапии ПЭП.

Тип вмешательства (до персонализации)

Назначено лечение: отмена окскарбазепина и введение в терапию ламотриджина с постепенной титрацией суточной дозы до 15 мг/сут. При несоблюдении режима дозирования, доза препарата была увеличена до 50 мг/сут, развились нежелательные реакции (НР): аллергическая крапивница с повышением температуры тела до фебрильных цифр. Ребёнок был госпитализирован в стационар. Ламотриджин отменён, проведён курс лечения ГКС. На фоне проводимой терапии состояние по соматическому статусу стабилизировалась. Однако возобновились миоклонико-астатические приступы высокой частоты с травмами мягких тканей головы, абсансы, серийные тонико-клонические приступы.

Показания к персонализации

Политерапия ПЭП без клинически значимого ответа у пациентки детского возраста.

Тип персонализации

Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне – 74,5 мкг/мл, уровень леветирацетама – 29,6 мкг/мл.

Изменения после персонализации

Учитывая средне-терапевтические концентрации ПЭП в крови без клинически значимого ответа, принято решение о добавлении к терапии топирамата. На фоне введения топирамата зарегистрированы НР: заторможенность, рассеянность внимания, отсутствие интереса к окружающему миру, в связи с этим топирамат был отменён. К терапии планируется добавить руфинамид с постепенной титрацией до 200 мг/сут.

Динамика

Приступы за время наблюдения на фоне политерапии ПЭП без существенной динамики. По данным ЭЭГ-видео-мониторинга выраженные нарушения биоэлектрической активности с диффузным замедлением корковой ритмики и признаками периодической региональной активности в лобно-височных отделах с ВБС. ЭЭГ сна значительно дезорганизована, регистрируется диффузная эпилептиформная активность в лобно-центрально-височных отделах. Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне – 74,5 мкг/мл, уровень леветирацетама – 29,6 мкг/мл.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует нам необходимость персонализированного подхода к верификации диагноза и назначению терапии, а также проведение фармакогенетического исследования при назначении ПЭП, обладающих аддиктивным действием (вальпроевая кислота + ламотриджин).



Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ–кандидатов, клинических исследований лекарств–кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран – участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5



Предлагаем Вашему вниманию полноцветное качественное издание «**Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм**» под общей редакцией Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С., в соавторстве с Карповым О.И., Чебердой А.Е., Балыкиной Ю.Е.

О ЧЁМ ЭТА КНИГА?

Это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

Почему она достойна вашего внимания?

На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни.

Кому следует её приобрести?

Издание предназначено для специалистов в области фармакоэкономики, оценки технологий здравоохранения, лекарственного обеспечения, внедрения лекарственных препаратов на российский фармацевтический рынок.

Приобрести книгу можно по:
тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные: Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2019. — 252 с. : ил.
ISBN 978-5-4465-2555-3

Market Access Solutions

Инновационные идеи для развития бизнеса, основанные на клинико-экономической ценности для системы здравоохранения

Маркет Аксесс Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (916) 986-04-65
Afanasyeva@market-access-solutions.ru
www.Market-Access-Solutions.ru

