

Развитие нежелательных поведенческих реакций у девушки с юношеской миоклонической эпилепсией на фоне приёма леветирацетама (клинический случай)

Усольцева А.А.¹, Мосягина А.И.¹, Дмитренко Д.В.¹, Зобова С.Н.^{1,2}

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

² – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск

Для цитирования:

Усольцева А.А., Мосягина А.И., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. Развитие нежелательных поведенческих реакций у девушки с юношеской миоклонической эпилепсией на фоне приёма леветирацетама (клинический случай) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 62–63. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10033

Описание пациента

Пациентка *Д.Н.*, 28 лет. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на единичный первично генерализованный тонико-клонический приступ, в анамнезе абсансы, миоклонические приступы в верхних конечностях. Противозепилептические препараты (ПЭП) не принимает. По данным часового мониторинга ЭЭГ: зарегистрирована интериктальная первично-генерализованная эпилептиформная активность высокой мощности, чувствительная к гипоксии, ориентировочной реакции. Фотопароксизмальная активность при РФС и ТФС в широком диапазоне частот.

Был выставлен диагноз: Генетическая генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Герпина–Янца) с генерализованными немоторными приступами: абсансы; моторными приступами: редкие миоклонии верхних конечностей и тонико-клоническими приступами.

Тип вмешательства

Назначено лечение: вальпроевая кислота – 600 мг/сут.

На фоне проводимой терапии развились нежелательные побочные реакции (НПР): вальпроат-индуцированное ожирение I ст., нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, нарушение гемостаза с дёсенными кровотечениями, тромбоцитопения. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), уровень вальпроевой кислоты находился в терапевтическом диапазоне – 66 мкг/мл (50–100 мкг/мл). Учитывая развитие НПР на фоне приёма средне-терапевтических доз и средне-терапевтического уровня препарата в крови, было принято решение о постепенном снижении и дальнейшем прекращении приёма вальпроевой кислоты, с заменой на леветирацетам с постепенной титрацией дозы до 700 мг/сут.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs 4244285 гена *CYP2C19*2*, rs 4986893 гена *CYP2C19*3* и rs 28399504 гена *CYP2C19*4* цитохрома P450, по результатам которого пациентка является нормальным метаболизатором, на генетические нарушения свёртываемости крови – гомозиготное носительство полиморфизма гена фибриногена бета; гена интегрин альфа-2 (тромбоцитарный рецептор фибриногена); гетерозиготный носитель полиморфизма гена интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена), гена редуцтазы метионинсинтазы (MTRR), что может повышает риск осложнений со стороны коагуляционного звена и агрегационной активности тромбоцитов.

Показания к персонализации

На фоне приёма дуотерапии отмечалось снижение частоты приступов, положительная динамика по данным ЭЭГ. Через 6 мес. от начала приёма леветирацетама пациентка стала отмечать поведенческие НПР: агрессия, раздражительность и плаксивость.

Тип персонализации

Проведён ТЛМ леветирацетама в крови, препарат находился в терапевтическом диапазоне – 19,43 мкг/мл (10–37 мкг/мл).

Было проведено нейропсихологическое тестирование с использованием аналоговой шкалы Баррат (BIS-11) русскоязычная форма – результат 78 баллов, свидетельствующий о патологической импульсивности; шкалы физического самочувствия, активности и настроения – результат ниже 4,0, свидетельствующий о неблагоприятном состоянии, был зарегистрирован по критерию «активность», шкалы сонливости Эпворт (ESS) – 13 баллов, что свидетельствует о выраженной дневной сонливости.

Проведено генетическое исследование носительства полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, rs 4680 гена *COMT*, rs 1611115 гена *DBH*. По результатам этого исследования, у пациентки было выявлено носительство генотипа СТ полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, GG rs 4680 гена *COMT*, СТ rs 1611115 гена *DBH*, носительство которых, по данным литературы, ассоциировано со склонностью к импульсивному и агрессивному поведению, развитию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Изменения после персонализации

По результатам дообследования, было принято решение о постепенном снижении дозы и прекращению приёма леветирацетама, добавлению вальпроевой кислоты с постепенной титрацией до 500 мг/сут. Топиромат до 37,5 мг/сут. После смены терапии клинический контроль над приступами не был достигнут, по результатам ЭЭГ-видео мониторинга – отрицательная динамика, НПР – тремор. После отмены леветирацетама отмечала снижение раздражительности, агрессии и плаксивости. Учитывая развитие НПР в анамнезе на фоне приёма вальпроатов, леветирацетама и топиромата и низкую эффективность, произведена постепенная смена терапии на дуотерапию: бриварацетам 50 мг/сут + препараты вальпроевой кислоты 500 мг/сут.

Динамика

Приступы за время наблюдения на фоне дуотерапии отсутствуют. По данным ЭЭГ видео-мониторинга положительная динамика. Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне – 74,7 мкг/мл.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует нам необходимость персонализированного подхода к назначению терапии. Использование нейропсихологического тестирования и молекулярно-генетического исследования на этапе коррекции лечения помогло подобрать подходящую терапию для пациентки, достигнуть контроля над клиническими приступами, положительной ЭЭГ-динамики, устранить НПР.