

Персонализированный подход в менеджменте юношеской миоклонической эпилепсии

Москалева П.В., Шилкина О.С., Шнайдер Н.А.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярск, Россия

Введение

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – одна из наиболее распространённых форм идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии, характеризующаяся наличием миоклоний, чаще верхних конечностей, генерализованных тонико-клонических припадков и абсансов, с дебютом в подростковом возрасте [1]. В основном, отличный контроль приступов может быть достигнут у пациентов ЮМЭ при применении относительно низких доз соответствующих противосудорожных средств [2]. Традиционно лечение ЮМЭ в XX-XXI веке осуществлялось препаратами вальпроевой кислоты (ВК). Была показана высокая эффективность ВК в купировании всех видов приступов у больных ЮМЭ и они прочно утвердились как препараты первого выбора в лечении данной формы эпилепсии. Несмотря на относительно легкий контроль над приступами на фоне соответствующего лечения, ЮМЭ считают хроническим заболеванием, с пожизненным течением, что требует длительного приёма противоэпилептических препаратов (ПЭП). Безусловно, все ПЭП имеют потенциальные нежелательные побочные реакции (НПР). Однако клинически было отмечено, что при адекватно выбранной схеме, индивидуально подобранной дозе и своевременной коррекции противоэпилептической терапии в зависимости от уровня концентрации препарата в крови, частота НПР приближается к минимуму [3]. В последнее время благодаря успехам в развитии фармакогенетики большая роль отводится определению фармакогенетического профиля пациентов, длительно принимающих ПЭП [4].

Цель

Представить клинический случай, подтверждающий важность и необходимость персонализированного подхода в менеджменте ЮМЭ.

Материалы и методы

Анализ данных анамнеза, данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), фармакогенетического тестирования, электроэнцефалографического исследования. ТЛМ противоэпилептических препаратов в плазме крови проводился методом хемилюминесцентного иммуноанализа, включая определение уровня вальпроевой кислоты (в мкг/мл) до приёма (остаточная концентрация) и через 2–2,5 часа после приёма утренней дозы препарата (пиковая концентрация). Референсный коридор ПЭП: вальпроевая кислота – 50–100 мкг/мл. Фармакогенетическое тестирование включало исследование полиморфных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени: *CYP1A2*, *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2E1*. Лабораторные исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ. Исследование биоэлектрической активности головного мозга (БЭА) проводилось с использованием стандартной методики видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ) с 8 часов утра в течение 3 часов, в состоянии пассивного бодрствования в условиях частичной сенсорной (звуковой и световой) депривации, с тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб, а также в состоянии физиологического сна. Исследование было проведено в условиях Неврологического Центра Университетской Клиники КрасГМУ (НЦ УК).

Результаты

Девушка, 24 лет, впервые обратилась на приём к неврологу-эпилептологу НЦ УК в 2014 году, когда был уточнён клинический диагноз ЮМЭ. Была назначена противоэпилептическая терапия – Депакин хроно с титрацией до 600 мг/сут, кроме того, было рекомендовано проведение ТЛМ и ЭЭГ в динамике, а также фармакогенетического тестирования. Девушка регулярно принимала ПЭП до февраля 2017 года, однако в течение данного периода к неврологу-эпилептологу не обращалась в связи с клинической ремиссией припадков. Рекомендации врача по дообследованию не были выполнены в связи с низкой комплайентностью пациентки.

С 2016 года девушка стала отмечать выпадение волос, нарастание массы тела до 13 кг за 3–4 месяца, боли в животе, задержку стула, в связи с чем стала нерегулярно принимать ПЭП. С апреля 2017 года наблюдалась задержка менструации, в июне 2017 года девушка осмотрена гинекологом, выявлен синдром поликистозных яичников, назначено дообследование, во время сдачи анализа крови в ранние утренние часы (на фоне депривации сна) у девушки развился генерализованный тонико-клонический припадок, и она обратилась за консультацией к неврологу-эпилептологу НЦ УК.

Девушке в порядке дообследования повторно было рекомендовано проведение ТЛМ для уточнения уровня ВК в крови, анализ крови на носительство полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 печени, утренний ВЭМ 3 часа с тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб.

По данным анализа генетических полиморфизмов выявлено носительство полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени: *CYP1A2 c.IVS A734C (-163 C>A)*, генотип А/С; *CYP2C9 I359L(3*) A>C*, генотип А/С, *CYP2D6 1719 C>T*, генотип С/Т. Выявлен фармакогенетический профиль – «медленный метаболизатор», что коррелировало с результатами ТЛМ – остаточная концентрация ВК – 90,7 мкг/мл; пиковая концентрация ВК – в токсической концентрации – 107,26 мкг/мл. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептиформной активности не выявлено.

Таким образом, по результатам проведённых исследований были выявлены НПР в виде кумуляции ВК в крови до токсического уровня, обусловленные индивидуальным фармакогенетическим профилем пациентки. Было рекомендовано снизить дозировку Депакина хроно 600 мг/сут до 450 мг/сут, повести курс коррекции НПР (гепатопротекторы + L-карнитин).

При проведении контрольного ТЛМ через 2 недели после выхода на дозу Депакина хроно 450 мг/сут – уровень ВК в среднетерапевтическом диапазоне – 68 мкг/мл.

В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо, НПР купированы, достигнута клинико-электроэнцефалографическая ремиссия заболевания.

Заключение

Приведённый клинический случай демонстрирует чрезвычайную важность персонифицированного подхода в менеджменте заболевания, включая определение фармакогенетического профиля для определения индивидуального режима дозирования ПЭП и профилактики НПР с целью улучшения качества жизни и прогноза заболевания у пациентов с эпилепсией.

Литература

1. O'Muirheartaigh V.J., Barker et al. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy // *Brain.*, 2012, 135: 3635–3644.
2. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of Pediatric Epilepsy: European Expert Opinion // *Epileptic Disord.*, 2007, 9 (4):353–412.
3. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Артюхов И.П., Зырянов С.К., Веселова О.Ф. *с соавт.* Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*, 2017, 1:81–83.
4. Shnayder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., Bochanova E.N., Shapovalova E.A., Erikalova S.A. et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions // *Medical and health science journal.*, 2011: vol. 7: 20–28.