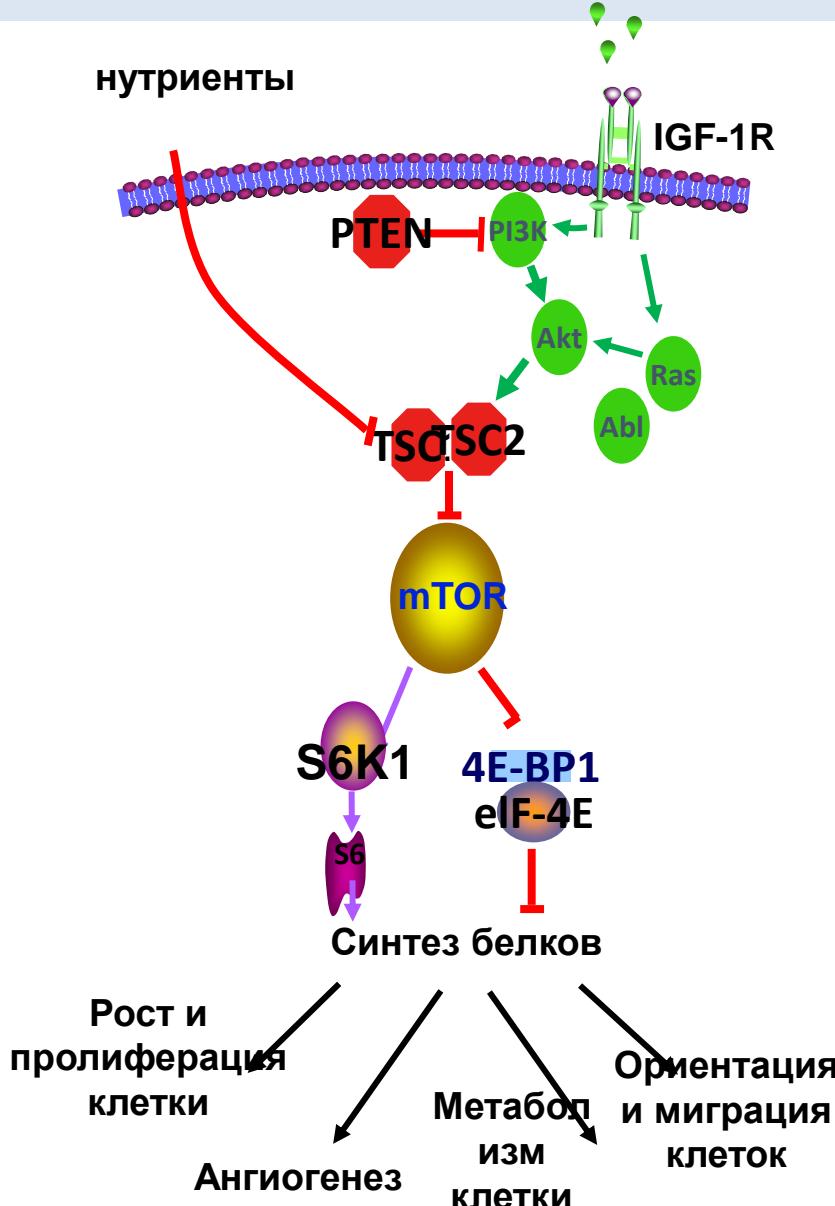


Туберозный склероз. Вопросы диагностики и терапии

Дорофеева М.Ю.

Руководитель федерального центра факоматозов, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Комплекс туберозного склероза (ТС)



- Туберозный склероз (ТС) — это аутосомно-доминантное генетическое заболевание, с частотой 1:10 000 населения¹⁻³
- У 80%-85% пациентов с туберозным склерозом (ТС) имеются мутации в генах *TSC1* и/или *TSC2*, что приводит к активации пути сигнальной передачи mTOR^{1,2}
- Продукты генов *гамартин* и *туберин* являются супрессорами процесса образования опухолей, регулирующие клеточный рост
- Ключевой признак ТС — развитие доброкачественных опухолей и других изменений в различных органах, в том числе в коже, головном мозге, глазах, почках, печени и сердце^{1,6}
- ТС может проявиться в любом возрасте. Заболеваемость не имеет расовых, этнических или половых особенностей

Почему диагноз туберозного склероза ставится не сразу?

- Диагноз ставится по совокупности симптомов, многие симптомы носят возраст зависимый характер
- Нет патогномоничного симптома
- Некоторые симптомы очевидны, другие нет
- При мягком течении заболевания некоторые кожные симптомы и симптомы со стороны ЦНС отсутствуют в раннем детском возрасте
- Отсутствие семейной отягощенности в 2/3 всех случаев
- Разный фенотип даже при одинаковых мутациях

Клинические согласованные рекомендации по диагностике ТС (2018 г.): большие и малые критерии

Несомненный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия;

Возможный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий

Для несомненного диагноза достаточно наличие только выявленной мутации *TSC1* или *TSC2*

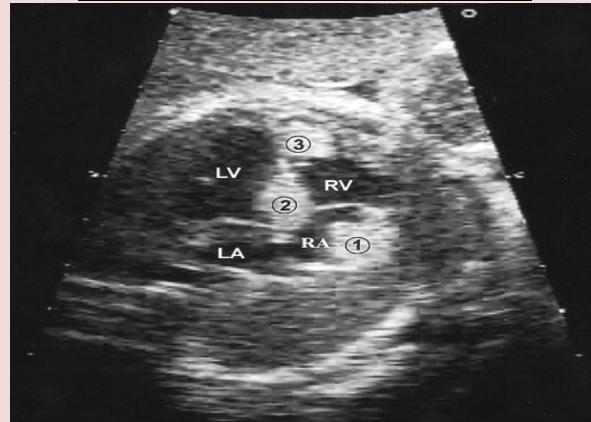
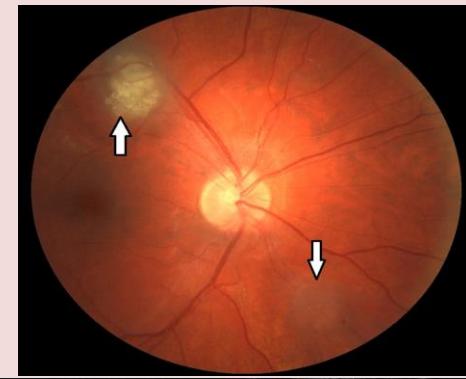
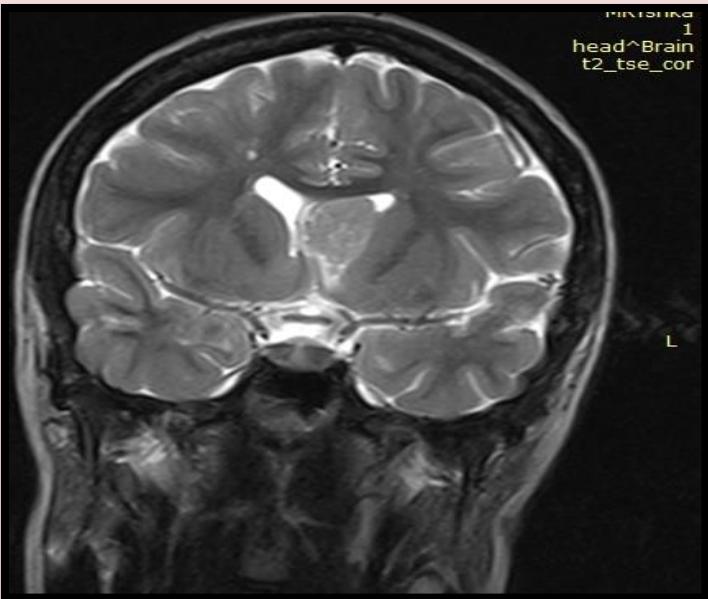
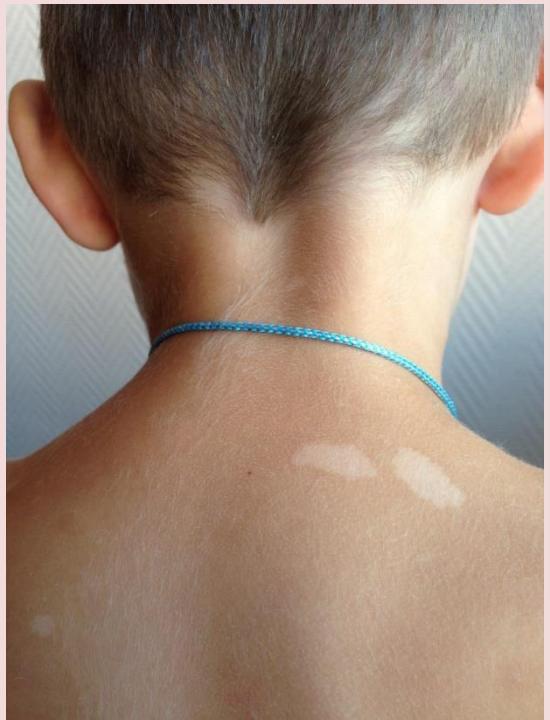
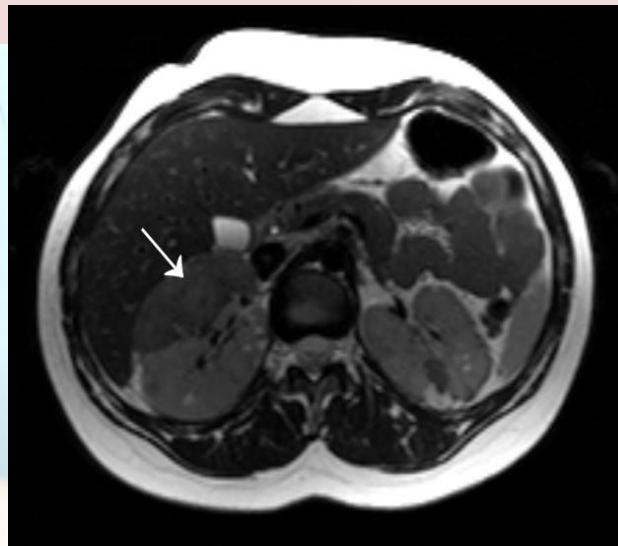
Большие критерии^{1,2}

1. Гипопигментированные пятна (≥ 3), не менее 5 мм
2. Ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове
3. Ногтевые фибромы (≥ 2)
4. Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома
5. Множественные гамартомы сетчатки
6. **Множественные корковые туберы и/или радиальные миграционные тракты**
7. **Субэндимимальные узлы (≥ 2)**
8. **Субэндимимальная гигантоклеточная астроцитома**
9. Рабдомиома сердца
10. Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)**
11. Ангиомиолипомы почек (≥ 2)**

Малые критерии^{1,2}

1. Пятна типа "конфетти" на коже
2. Дефекты эмали зубов (≥ 3)
3. Фибромы полости рта (≥ 2)
4. Депигментированные пятна сетчатки
5. Множественные кисты почек
6. Непочечная гамартома
7. Участки склероза в костях

** Сочетание этих двух больших критериев, ЛАМ и ангиомиолипомы, без других признаков ТС недостаточно для окончательного диагноза.

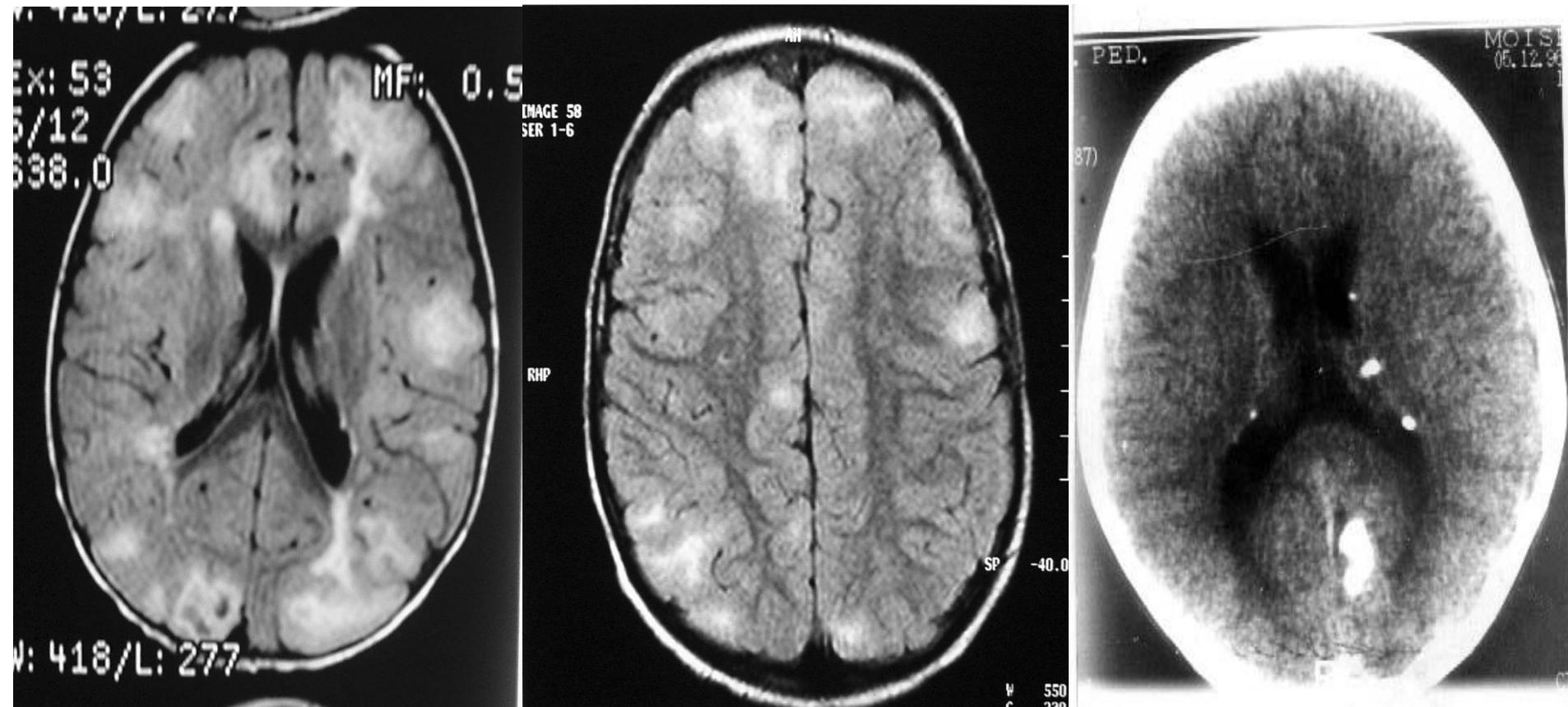


Нейрорадиологические проявления ТС

У больных ТС : корковая дисплазия/туберы – у 95% больных, множественные СЭУ – 90 %;
Миграционные тракты в белом веществе головного мозга – 40%

В общей популяции: корковая дисплазия/туберы – редко, единичные; СЭУ – редко, кальцинированные;

Миграционные тракты в белом веществе головного мозга – часто, едва различимые



Norrup H, Krueger D. Pediatric Neurol. 2013;49:243-254; Northrup H, et al; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol. 2021 Oct;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
Фотографии из архива Дорофеевой М.Ю.

Туберозный склероз

- не является онкологическим заболеванием, но для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях человеческого тела.
- Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и летальные исходы заболевания.
- Существуют три основные причины летальности при туберозном склерозе – прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких – лимфангиолейомиоматоза.
- Тяжелая фармакорезистентная эпилепсия – приводит к инвалидизации пациентов.

Ангиомиолипомы при ТС - двусторонние, множественные, медленно растущие опухоли

- Осложнения могут быть обусловлены тем, что ангиомиолипомы сдавливают окружающие их органы и ткани^{1,2}
- Осложнения ангиомиолипом ^{1,2}:
 - Забрюшинное кровотечение или разрыв кровеносного сосуда (аневризмы), питающего опухоль
 - Боль в спине, тошнота, рвота и гематурия
 - Разрушение прилежащей ткани почки
 - Нарушение оттока мочи
- Ангиомиолипома несет риск развития гипертензии и почечной недостаточности^{1,2}
- Лечение включает селективную эмболизацию артерии, криоабляцию, а также резекцию почки или нефрэктомию^{2,3}
- Основная причина смертности при ТС.



МР-томограмма почек: кровоизлияние в ангиомиолипому*

1.Wintekorn EB et al. Pediatr Nephrol .2006;21:1189-1193.

2.Umeoka S et al. RadioGraphics. 2008;10.1148/rge32.

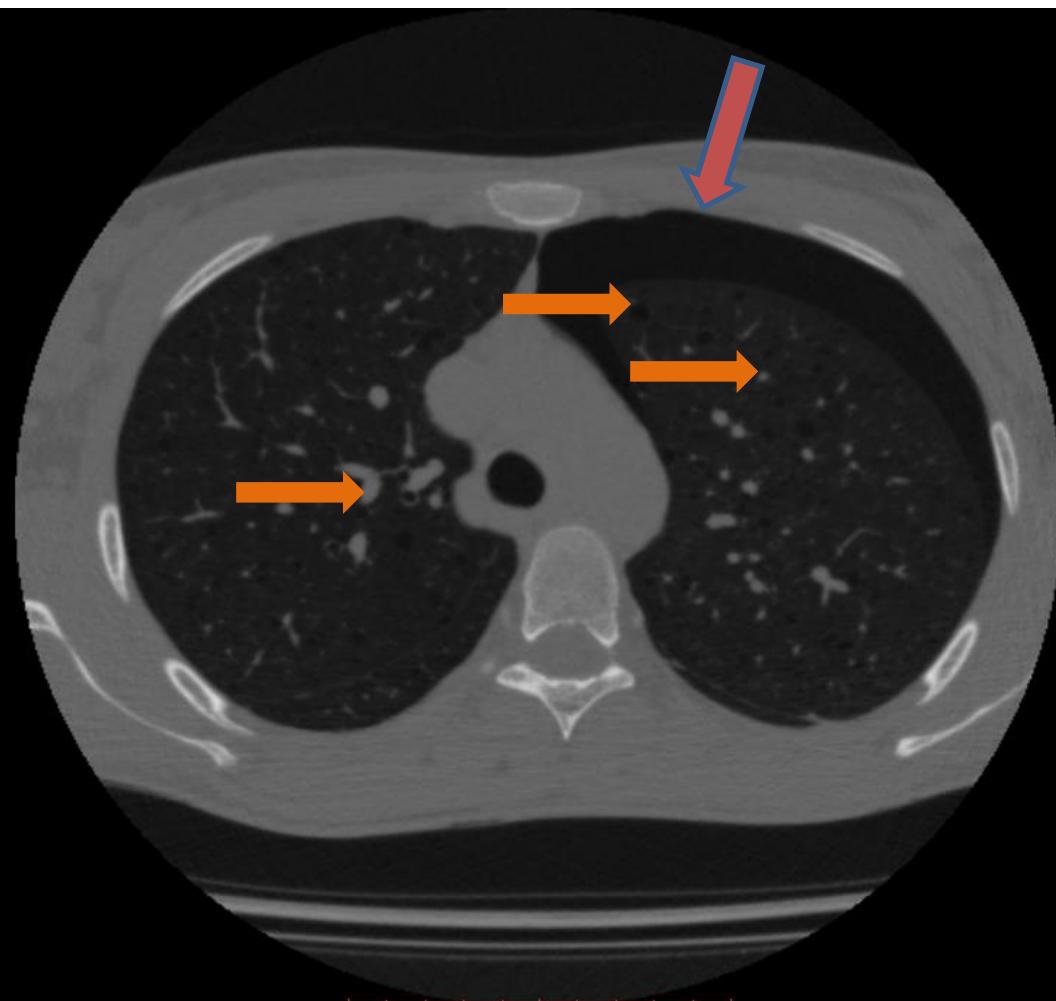
3.Sooriakumaran P et al. BJU Int. 2009;105:101-106.

4. Northrup H, et al; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol. 2021 Oct;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ)

Диагностируется во взрослом возрасте у 30-40% женщин с ТС (10% мужчин), дыхательная недостаточность 5-10% женщин

Мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (~40–58 % у мужчин и женщин \pm ЛАМ) Northrup H, et al; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol. 2021 Oct;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.



СЭГА (медленно растущая опухоль, WHO 1), чаще встречается при мутации в гене TSC2:

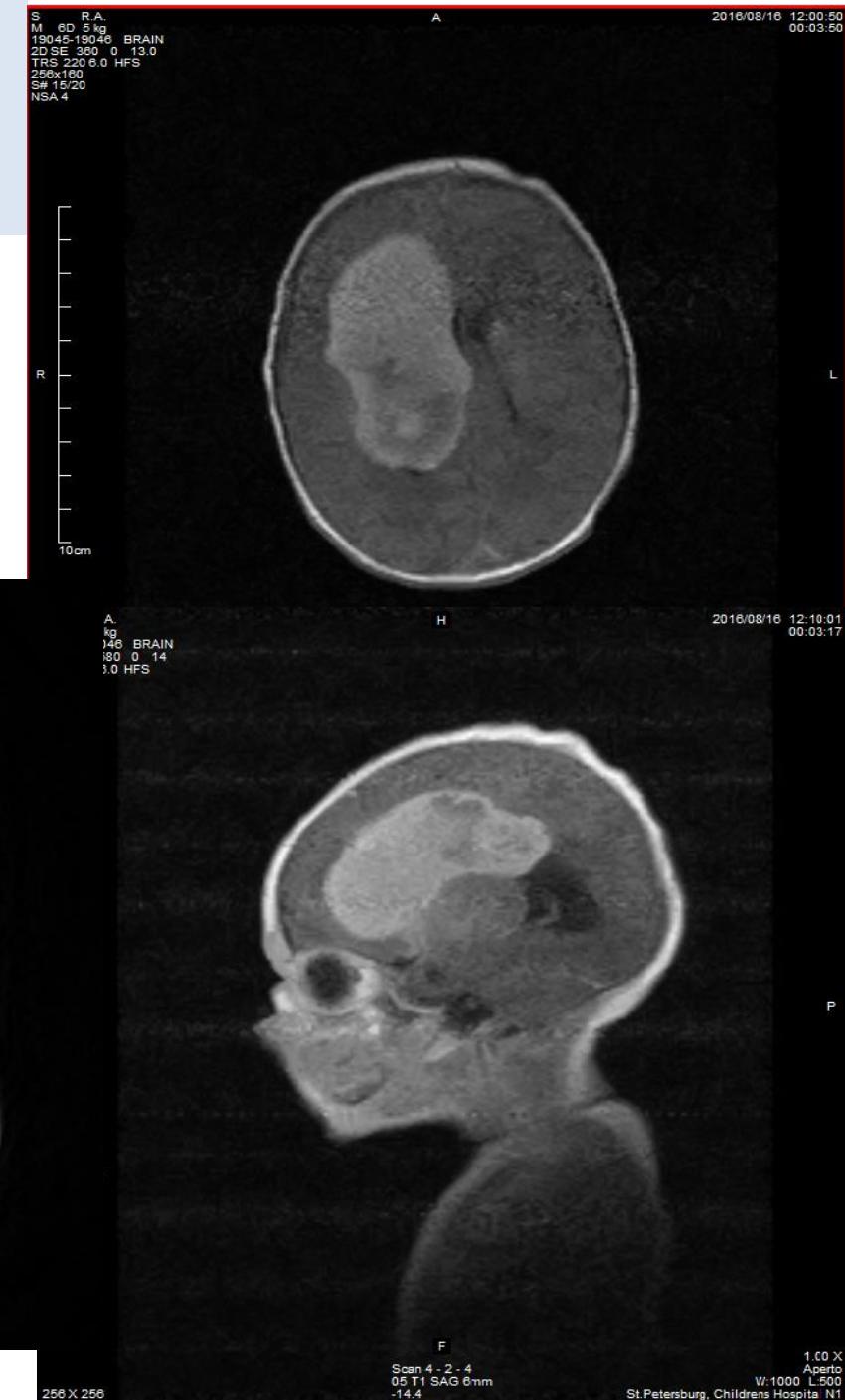
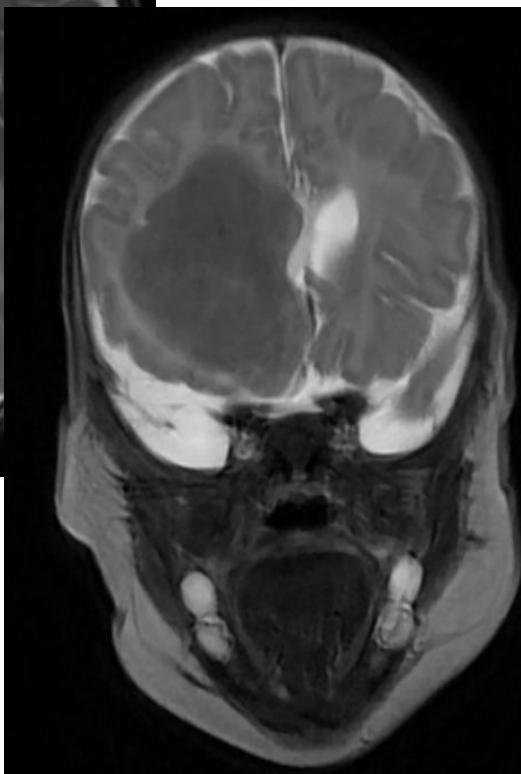
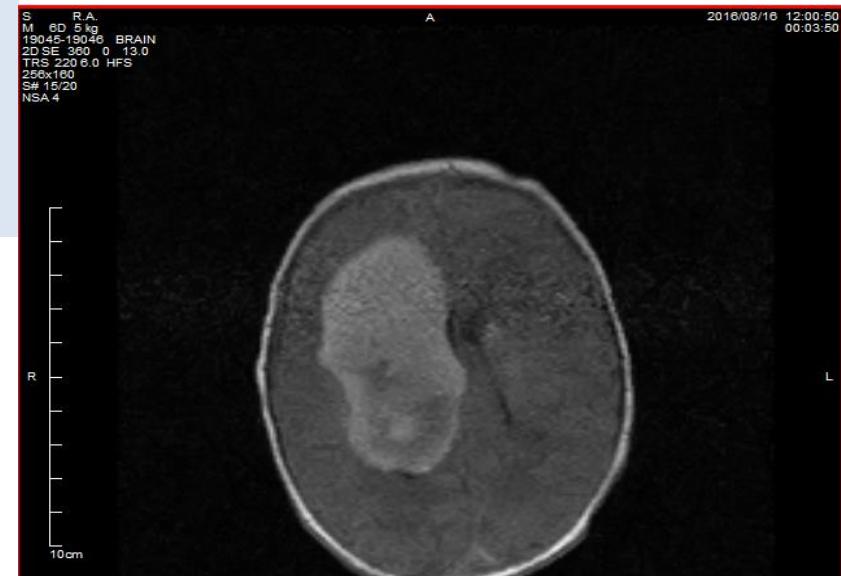
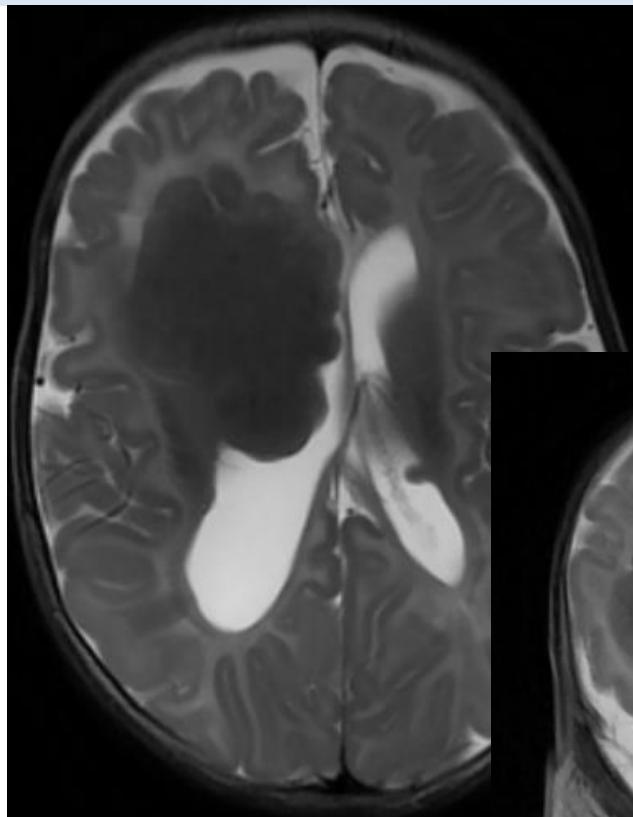
- СЭГА – опухоль каудально-талямической области, более 1 см в диаметре, растущая интра- или экстравентрикулярно или *субэндимальное образование любой иной локализации*, имеющее **доказанный рост**

(S.Jozwiak, R. Nabbout, P. Curatolo. J Child Neurol Northrup H, Krueger D. *Pediatric Neurol*. 2013;49:243-254).

- Средний возраст выявления – 8 лет
- Редко выявляется у новорожденных
- У 18% - выявляется после 18 лет

Врожденная СЭГА. Дети 2 и 4 месяцев

2016/08/16 12:00:50
00:03:50



Эпилепсия при туберозном склерозе

- Поражение нервной системы доминирует в клинической картине ТС и эпилепсия отмечается у 85 % больных.
- Эпилептические приступы при туберозном склерозе часто начинаются на первом году жизни (67% пациентов) и в большинстве случаев - в первые месяцы, чаще всего в возрасте от 3 до 11 мес.
- Инфантильные спазмы – один из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при ТС на 1-м году жизни (встречаются у 20–30 % детей)
- У 5-6% пациентов приступы начинаются в неонатальном периоде
- Риск развития приступов у взрослых пациентов -12%

Эпилепсия при туберозном склерозе

- Эпилепсия при ТС определяет прогноз интеллектуального развития пациентов, приводит к задержке психоречевого развития и трудностям обучения;
- С эпилепсией связаны агрессивное поведение, аутизм
- Интеллектуальные нарушения ассоциированы с наличием в анамнезе ИС, других рефрактерных приступов, **с числом и объемом туберов**
- Если лечение противосудорожными препаратами начинается сразу после дебюта эпилепсии, интеллектуальная недостаточность развивается у 50-60% детей

de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowsi DJ, Whittemore VH, Thiele EA, editors. Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features. Weinheim: Wiley-Blackwell. 2010:229–267.

Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, et al. Long Term outcome in children with early-onset of epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011;22:735-739

Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakieta D et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with TSC. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:424-431

Ранние признаки ТС



Фотографии из архива Дорофеевой М.Ю.

Превентивная (предсимптомная) терапия эпилепсии у детей с ТС

- Уникальная возможность предотвратить развитие когнитивных нарушений, при дебюте эпилепсии у ребенка на 1 и 2 году жизни
- Это возможно при раннем диагностировании ТС до рождения или в периоде новорожденности
- Обычно приступы развиваются вскоре после появления эпилептиформной активности
- Ранняя терапия фокальных приступов предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей
- Тем самым предотвращая и развитие эпилептической энцефалопатии

Camposano S.E., Major P. et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008;49(7)

Jóźwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*

Предсимптомная (превентивная) терапия эпилепсии у детей с ТС

- С целью выявления эпилептиформной активности, рекомендуется ежемесячно проводить ВЭЭГМ сна и бодрствования в течение 2 часов
- К моменту начала терапии у части пациентов выявляются не только фокальные, но и мультифокальные изменения на ЭЭГ,
- Наиболее часто эпилептиформная активность выявляется в возрасте 3-5 месяцев.

Вигабатрин:

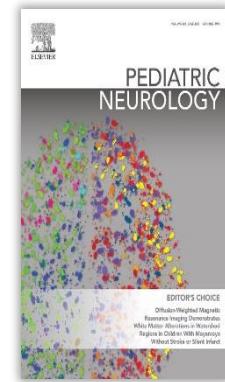
- Необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), повышая ГАМК - прекращает судорожную активность
- Ингибитор активность пути m-TOR.
- Эффективен как при фокальных приступах, так и при инфантильных спазмах при туберозном склерозе

Aronica E, Specchio N, Luinenburg MJ, Curatolo P. Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*. 2023 Feb 20:awad048. doi: 10.1093/brain/awad048. Epub ahead of print. PMID: 36806388.

Рекомендации по терапии туберозного склероза (Northrup et al. 2021)

- Имеются убедительные доказательства эффективности вигабатрина
для предсимптомной терапии эпилепсии и лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе
- Вигабатрин является препаратом первой линии терапии при инфантильных спазмах
- Вигабатрин следует быстро титровать до 100-150 мг/кг/сут
- Если в течение двух недель не происходит разрешения картины гипсаритмии на ЭЭГ (при наличии) и уменьшения спазмов, в качестве терапии второй линии может быть добавлен адренокортикотропный гормон (АКТГ), синтетический адренокортикотропный гормон или преднизолон

Northrup, Hope & Aronow, Mary & Bebin, Martina & Bissler, John & Darling, Thomas & De Vries, Petrus & Frost, Michael & Fuchs, Zoë & Gosnell, Elizabeth & Gupta, Nishant & Jansen, Anna & Jóźwiak, Sergiusz & Kingswood, J. & Knilans, Timothy & McCormack, Francis & Pounds, Ashley & Roberds, Steve & Rodriguez-Buritica, David & Roth, Jonathan & Krueger, Darcy. (2021). Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*, 123. 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.



Европейские клинические рекомендации по лечению эпилепсии при ТС (изменения в терапии , 2023)

Лечение

Вигабатрин

- Рекомендуется в качестве монотерапии первой линии при спазмах, связанных с ТС, или фокальных приступах у детей до 1 года
- В настоящее время настоятельно рекомендуется предсимптомное лечение ВГБ (см. доп. текст), которое может улучшить отдаленные результаты лечения эпилепсии и развития нервной системы

Другие методы

- АКТГ и преднизолон используют в качестве терапии второй линии

Комбинированная терапия

- Рассматривается если терапия вигабатрином и стероидами неэффективна

EUROPEAN JOURNAL OF

PAEDIATRIC
NEUROLOGY

Treatment

Antiseizure medications

Vigabatrin

- Recommended as first-line monotherapy in TSC related spasms or focal seizures in children <1 year of age
- Pre-symptomatic treatment with VGB (see text for recommended time points for clinical and EEG screening and EEG indicators for initiating treatment) is now strongly recommended and may improve long-term epilepsy and neurodevelopment outcomes [18]

Other ASMs

- ACTH and prednisolone are effective for TSC-related infantile spasms and are used as second-line therapy

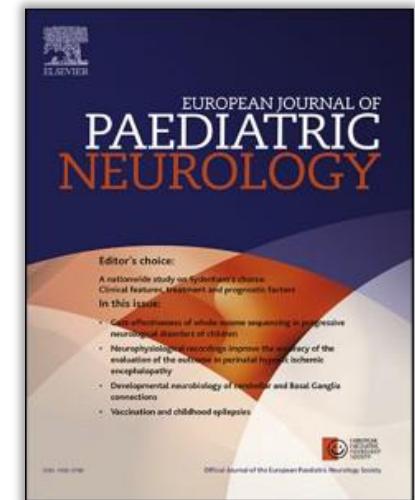
ASMs combination therapy

- Appropriate when Vigabatrin and steroid therapy has failed

Эксперты официально рекомендуют предсимптомное назначение вигабатрина при ТС (убедительно подтверждено в EPISTOP-study)

«Предсимптомное лечение вигабатрином может отсрочить начало приступов, уменьшить тяжесть приступов и снизить риск развития эпилептической энцефалопатии»

- Предсимптомное лечение вигабатрином, назначается как только регистрируются очаговые или мультифокальные спайки, предгипсаритмия/гипсаритмия или субклинические приступы
- Дозировка: как минимум 150 мг/кг
- Сроки ЭЭГ мониторинга:
 - 1 раз в 4 недели от 0 до 8-12 месяцев
 - 1 раз в 4-8 недель от 1 года до 2 лет



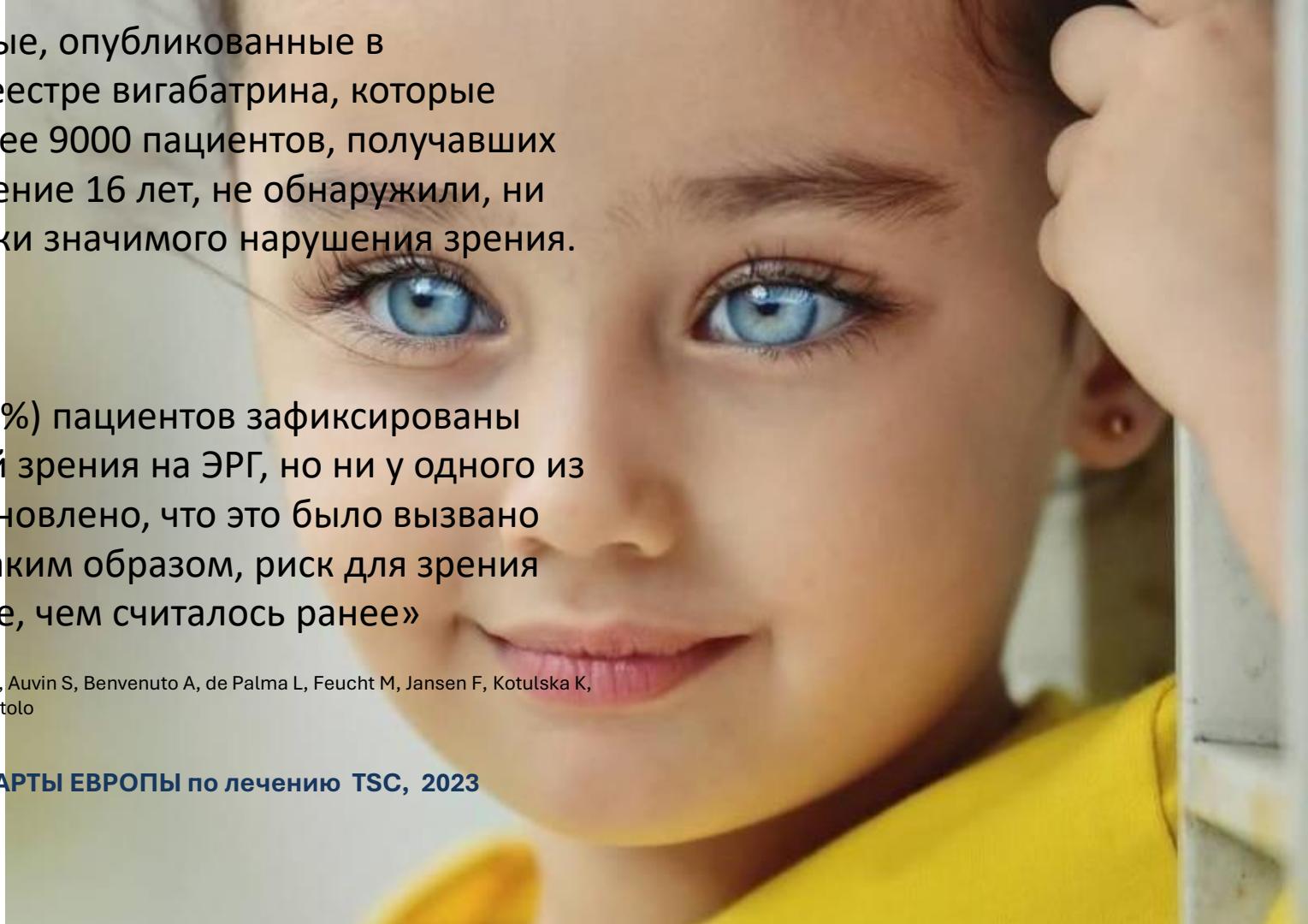
Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, Feucht M, Jansen F, Kotulska K, Sarnat H, Lagae L, Jozwiak S, Curatolo P. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2023 Aug 30;47:25-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.08.005. Epub ahead of print. PMID: 37669572.

Риски для зрения у вигабатрина снижены

- «Новые данные, опубликованные в американском реестре вигабатрина, которые отслеживали более 9000 пациентов, получавших вигабатрин в течение 16 лет, не обнаружили, ни одного клинически значимого нарушения зрения.
- У немногих (2%) пациентов зафиксированы нарушения полей зрения на ЭРГ, но ни у одного из них не было установлено, что это было вызвано Вигабатрином. Таким образом, риск для зрения оказывается ниже, чем считалось ранее»

Specchio N, Nababout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, Feucht M, Jansen F, Kotulska K, Sarnat H, Lagae L, Jozwiak S, Curatolo

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ ЕВРОПЫ по лечению TSC, 2023



Выбор формы выпуска для детей:

Таблетки до 2 лет не применимы, до 5 лет не предпочтительны
Раствор применим с 0 дней, наилучшая форма с 1 месяца и старше

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 N 23¹



Лекарственная форма	Недоношенные новорожденные	Доношенные новорожденные (0 дней - 28 дней)	Дети грудного и ясельного возраста (1 месяц - 2 года)	Дети дошкольного возраста (2 года - 5 лет)	Дети школьного возраста (6 лет - 11 лет)
Раствор или капли	применимы с проблемами	применимы	наилучшая и предпочтительная применимость	наилучшая и предпочтительная применимость	предпочтительная применимость
Таблетки	не применимы			вероятно, применимы, но не предпочтительны	предпочтительная применимость

ВОЗ: (Резолюция WHA 60.20) "Лучшие лекарства для детей" – детям должны предоставляться удобные для приема специализированные детские формы²



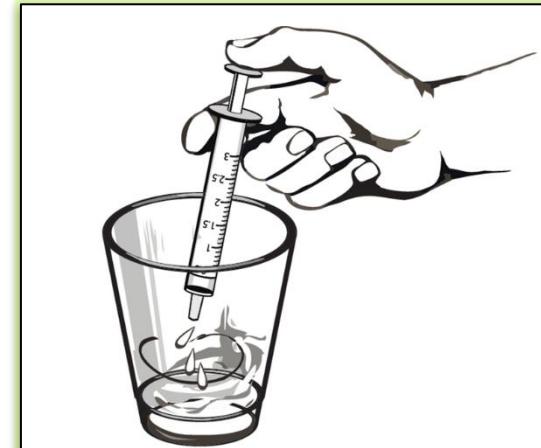
1. О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению https://sudact.ru/law/rekomendatsiia-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-13092021_1/prilozhenie/iv/
2. http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_60-en.pdf

ВИГАБАТРИН ГРАНУЛЫ ДЛЯ РАСТВОРА

- Удобство и комплайненс.** Соблюдение режима терапии=эффективность. Легко растворять, 500 мг растворимы даже в 1 мл - индивидуальный подбор объема.
- Менее аллергены.** Гранулы на 98% состоят из субстанции. Не содержат повидон- К 30, диоксид титана- Е 171, макрогол 6000, гипромеллоза (как таб.)
- Приготовленный раствор препарата Инфира®, гранулы можно хранить в течение 2 (двух) суток при температуре не выше 25°С** (Отчет «Изучение стабильности растворов лекарственного средства Инфира, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, 500 мг»)



Количество пакетиков	Объем воды для растворения	Концентрация вигабатрина в растворе	Назначенная разовая доза	Объем приготовленного раствора
1 пакетик	5 мл	100 мг/мл	100 мг	1 мл
			200 мг	2 мл
			300 мг	3 мл
			400 мг	4 мл
			500 мг	5 мл
2 пакетика	10 мл	100 мг/мл	600 мг	6 мл
			700 мг	7 мл
			800 мг	8 мл
			900 мг	9 мл
			1000 мг	10 мл



Вигабатрин режим дозирования. Опыт НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева



- 1 день – 50 мг/кг/сутки
- 2-4 дни – 100 мг/кг/сутки
- 5 день и далее – 150 мг/кг/сутки
- При наличии положительного, но недостаточного результата мы повышаем дозу вигабатрина до 200 мг/кг/сутки
- Оптимальный прием препарата через каждые 12 часов
- Максимальные сроки терапии вигабатрином - есть наблюдения о 15-летнем применении вигабатрина у пациентов с ТС

При туберозном склерозе наиболее тяжелый вред пациенту наносят неврологические и нейропсихиатрические осложнения:

- **TAND (сокращенно от англ. TSC-associated neuropsychiatric disorders - ассоциированные с ТС психоневрологические нарушения)** – этот термин, применяется с 2012 года, объединяет широкий спектр нейропсихиатрических проявлений ТС (нарушения обучения и поведения, РАС, СДВГ, агрессия, тревожные состояния, депрессия, нарушение сна, психосоциальное взаимодействие)
- **Ассоциированные с ТС психоневрологические нарушения** оказывают серьезное негативное воздействие на качество жизни самих пациентов и их семей
- около 90% пациентов страдают от нейропсихиатрических симптомов
- РАС встречается у 26-50 % пациентов с ТС
- 85.6% пациентов с РАС имели мутацию в гене TSC2

1.Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol. 2015;14:733–45.

2. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol. 2013;49:255–65.

Хирургическое лечение эпилепсии при ТС

- Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения;
- После удаления «доминирующего» эпилептогенного тубера, приступы отсутствуют или их частота снижается более чем на 50% у 2/3 больных ТС.
- Чем раньше проведена операция, тем лучше для дальнейшего развития ребенка

Исследования III фазы - Examining everolimus in a Study of TSC (исследование эверолимуса при туберозном склерозе - EXIST-1, EXIST-2 и EXIST-3

- Пероральный блокатор mTOR пути сигнальной передачи, оказывает противоопухолевое действие
- Основа патогенетического подхода к лечению опухолей, ассоциированных с туберозным склерозом - блокада mTOR пути сигнальной передачи, активированной в результате мутаций в генах TSC1/TSC2

Эверолимус продемонстрировал:

- Хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении СЭГА и АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом;
- Кроме сокращения объема СЭГА и АМЛ, эверолимус вызывает сокращение площади кожных проявлений заболевания;
- Отсутствие/снижение числа приступов при фармакорезистентной эпилепсии;
- **Стабилизация течения ЛАМ;**

1. Franz, David Neal et al. "Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial." *Lancet (London, England)* vol. 381,9861 (2013): 125-32.
2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. (2017) Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS ONE* 12(8): e0180939.
3. French, Jacqueline A et al. "Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study." *Lancet (London, England)* vol. 388,10056 (2016): 2153-2163.

Эверолимус

Является жизненно важным лекарственным средством для лечения осложнений туберозного склероза в виде :

- субэндимимальных гиганто-клеточных астроцитом размером ≥ 1 см (с возраста 1 года)
 - множественных ангиомиолипом почек размером ≥ 3 см (у пациентов с 18 лет),
 - *фармакорезистентной эпилепсии (с возраста 2 лет).*
-
- **2 мг, 3 мг, 5 мг** – диспергируемые таблетки
 - 2,5 мг, 5 мг, 10 мг – неделимые таблетки

Эверолимус

- Наибольшая активность сокращения опухолей в первые 3 месяца приема, далее скорость уменьшения опухоли замедляется;
- Возобновление роста опухолей через несколько месяцев после прекращения приема эверолимуса;
- **Чем дольше принимать Эверолимус, тем позже возобновляется рост опухолей!**
- **Чем дольше принимать Эверолимус, тем больше вероятность сокращения числа или купирования эпилептических приступов**

Ангиофибромы лица

У больных ТС – 47-90%

В общей популяции – редко



Фиброзные бляшки на голове



Сиролимус - гель для наружного применения у детей с туберозным склерозом, осложненным ангиофибромами лица: инструкции по применению препарата

РУ	Дозировки	Показания	Противопоказания
Нет	2 р/сут на пораженные участки кожи. 125 мг геля (5 мм) на каждые 50 см ² кожи лица. 6-11 лет – max 600 мг/сут (2 см геля) ≥12 лет max 800 мг/сут (2,5 см геля). Доза должна быть разделена на 2 приема.	Сиролимус в форме геля для местного применения показан для лечение ангиофибромы лица, связанной с комплексом туберозного склероза у взрослых и детей от 6 лет и старше.	Индивидуальная непереносимость сиролимуса или компонентов, входящих в состав геля.

Преимущества 0,2% геля Сиролимуса для местного применения как лекарственной формы

- Хорошо переносится, легко наносится на пораженный участок кожи
- Быстро впитывается после нанесения, обеспечивает пролонгированное действие препарата
- В отличие от твердых лекарственных форм хорошо переносятся детьми, у которых могут быть трудности с приемом препарата *per os*
- Не оказывает системного действия
- К наиболее частым нежелательным явлениям, возникающим на фоне терапии можно отнести: раздражения кожи (34,7%), сухость кожи (33,7%), угревую сыпь (19,4%) и зуд (11,2%). Эти явления, как правило, были легкими или умеренной интенсивности, не серьезными и не приводили к прекращению лечения
- При местном применении обладает минимальной биодоступностью (у 70% пациентов получавших сиролимус были получены концентрации препарата в крови, поддающиеся измерению после 12 недель лечения (референсные значения - 0,11-0,50 нг/мл)



Декабрь 2024



Апрель 2025

Спасибо за внимание!

www.pedklin.ru, www.epileptologhelp.ru

