

Фармакогенетическое тестирование антиагрегантных препаратов в кардиохирургической практике: клинический случай

Петрова О. В.^{1,2}, Жукова Е. Р.¹, Никулина Д. М.¹, Шашин С. А.¹, Тарасов Д. Г.^{1,2}

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование; антиагрегантные препараты; кардиохирургия

Для цитирования:

Петрова О. В., Жукова Е. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Фармакогенетическое тестирование антиагрегантных препаратов в кардиохирургической практике: клинический случай. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):8-10. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-8-10>

Введение

Ежегодно в ФГБУ «ФЦССХ» проводится около 1000 чрескожных транслюминальных коронарных ангиопластик (ЧТКА). В период с 2015 по 2020 год по результатам этих операций было выявлено около 9 % случаев «клинической» и «лабораторной» резистентности к антиагрегантным препаратам, что привело к тромбозам стентов и послужило поводом для повторных операций. Мужской пол, наличие сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия) являются негенетическими причинами резистентности к антиагрегантным препаратам [3]. Генетическая резистентность обусловлена полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме антиагрегантных препаратов [1, 2]. Генетическую резистентность к антиагрегантным препаратам можно выявить с помощью лабораторных методов исследования, однако широкого применения данное исследование в клинической практике пока не нашло.

Цель

Показать на клиническом примере из кардиохирургической практики необходимость проведения исследований для определения генетической резистентности к антиагрегантным препаратам.

Материалы и методы

Диагноз «ИБС» установлен на основании отечественных рекомендаций. Пациент перед коронарографией и ЧТКА получил перорально нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) (препарат «Тромбо АСС», «Г.Л. Фарма», Гмбх, Германия) 300 мг и клопидогрела (Плавикс, «Санофи», Франция) 300 мг. Интраоперационно использовали нефракционированный гепарин (препарат «Гепарин-натрий Браун», «B. Braun Melsungen AG» Германия) 70 Ед/кг внутривенно болюсно. После операции пациент получал двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): АСК 100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки. Контроль за ДАТ осуществляли с помощью проведения ASPI-test (для чувствительности тромбоцитов к аспирину и его аналогам) и ADP-test (клопидогрел и его аналогам) методом импедансной агрегометрии на анализаторе «Multiplate» («Verum Diagnostica GmbH», Германия). Биологическим материалом являлась кровь, взятая из кубитальной вены в одноразовые полипропиленовые пробирки с литий-гепарином (Sarstedt, Германия). Оценку результатов исследования осуществляли с помощью сравнения полученных значений с целевым диапазоном, который при данном методе составил от 16 до 46 AUC: значения менее 46 AUC указывали на то, что тромбоциты чувствительны к антиагрегантным препаратам, более 46 AUC – не чувствительны [4].

Фармакогенетическое тестирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Забор венозной крови производился в двухкомпонентную систему – одноразовые полипропиленовые пробирки с ЭДТА (Sarstedt, Германия).

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 53 года, русский, поступил в ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань), с диагнозом: «ИБС. Стенокардия напряжения, III функциональный класс» для плановой коронарографии с последующим определением объёма оперативного вмешательства на коронарных артериях. Масса тела при поступлении – 63 кг, рост – 169 см, индекс массы тела – 22. Коронарография выявила стеноз более 90 % ПКА (правой коронарной артерии), в связи с чем была выполнена ЧТКА. В первые сутки после операции пациент находился в палате интенсивной терапии, далее переведён в кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения. Пациент в 1-е сутки после операции получал двойную ДАТ. Через 24 часа осуществлялся контроль: ASPI-test – 100 AUC, ADP-test – 125 AUC. На 2-е сутки после операции состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Продолжал получать ДАТ. ASPI-test – 76 AUC, ADP-test – 120 AUC. На 3-е сутки после операции состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Продолжал получать ДАТ. ASPI-test – 53 AUC, ADP-test – 117 AUC.

Учитывая клиническое состояние и данные инструментальных исследований (ЭКГ), пациент на 4-е сутки был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить ДАТ в течение 6 месяцев. Через месяц после выписки на фоне приёма ДАТ состояние пациента ухудшилось. Он повторно поступил в ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань) с жалобами на одышку. При поступлении результаты ASPI-test – 43 AUC, ADP-test – 120 AUC. Проведена коронарография, выявлен тромбоз стента ПКА. Выполнена ЧТКА.

На основании результатов исследования чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам и клиники тромбоза стента заподозрена резистентность к клопидогрелу. Взята кровь для фармакогенетического тестирования, результаты которого выявили полиморфизм CYP2C19 (аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3) и подтвердили наличие генетической резистентности пациента к клопидогрелу. В связи с этим отменён клопидогрел и назначен тикагрелор (90 мг 2 раза в день). Пациент наблюдался в течение 6 месяцев после последнего ЧТКА. Состояние пациента оставалось удовлетворительным, жалоб не было, повторных случаев тромбоза стента не наблюдалось.

Результаты

Частота встречаемости рискованного вариантного аллеля *G* составила 11,7 %, что соответствует данным по европейской популяции (13,7 %; база ExAC). Доля лиц с гомозиготным генотипом *AA*, ассоциированным с нормальной чувствительностью к наркотическим анальгетикам, составила 77,8 % (63/81). Носительство гетерозиготного рискованного полиморфного варианта *AG* было отмечено у 21,0 % (17/81), тогда как гомозиготный генотип *GG* был выявлен у 1,2 % (1/81). Наибольшее число пациентов (33/81) имело 2-ю стадию заболевания, что позволило сформировать сопоставимые группы сравнения. Отмечались статистически значимые различия в уровне восприятия болевого синдрома до начала противоболевой терапии: так, у лиц с генотипом *AA* среднее значение ВАШ ($M \pm SE$) составило $77,08 \pm 2,08$ мм, у лиц с генотипом *AG* – $87,78 \pm 2,95$ мм ($p = 0,0044$, тест Манна–Уитни), что свидетельствует об индивидуальных особенностях восприятия эндогенного ХБС. Средняя суточная доза оксикодона у больных с генотипом *AA* составила $50,0 \pm 9,4$ мг, у лиц с генотипом *AG* – $93,3 \pm 15,7$ мг ($p = 0,0152$, тест Манна–Уитни).

Заключение

CYP2C19 – основной фермент, участвующий в метаболизме клопидогрела в печени. Генетическая вариабельность является причиной его полиморфизма, различают CYP2C19*1, CYP2C19*2 и CYP2C19*3 [5]. Две последние изоформы ответственны за нарушение реакции ингибирования тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела с риском повторных сердечно-сосудистых событий. Приведённый нами клинический пример указывает на наличие варианта генетической резистентности к клопидогрелу.

Таким образом, фармакокинетическое тестирование пациентов с сердечно-сосудистой патологией на дооперационном этапе может позволить снизить частоту развития нежелательных повторных послеоперационных сердечно-сосудистых событий, а, следовательно, улучшить качество оказания медицинской помощи.

Список литературы / References

1. Айнетдинова Д.Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. *Кардиология*. 2008;48(6):35–39. [Ajnetdinova DH. Rezistentnost' k antitrombocitarnym preparatam u bol'nyh s ostrym kor-onarnym sindromom bez pod'yoma segmenta ST. *Kardiologiya*. 2008;48(6):35–39. (In Russ).].
2. Петрова О.В., Мурыгина О.И., Никулина Д.М., Шашин С.А., Полухина А.Л., Малахова Л.Г., Тарасов Д.Г. Значение определения чувствительности тромбоцитов в клинической практике. *Астраханский медицинский журнал*. 2021;16(3):34–40. [Petrova OV, Murygina OI, Nikulina DM, Shashin SA, Tarasov DG. The value of determining the sensitivity of platelets in clinical practice. *Astrakhan Medical Journal*. 2021;16(3):34–40. (In Russ).]. DOI: 10.17021/2021.16.3.34.40.

3. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Референтные значения агрегации тромбоцитов при исследовании импедансным методом с аденозиндифосфорной кислотой на агрегометре MULTIPATE. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):100–104. [Petrova O.V., Shashin S.A., Tarasov D.G. Reference values of platelet aggregation in impedance aggregometry with adenosine diphosphoric acid on aggregometer multiplate. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(3):100–104. (In Russ).]. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.11.

4. Сычев Д.А., Торбенков Е.С. Клиническая фармакогенетика антиагреганта тикагрелора: есть ли перспективы? *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2016;(2):24–26. [Sychev DA, Torbenkov ES. Clinical pharmacogenetics of ticagrelor: is there prospect? *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2016;(2):24–26. (In Russ).]

5. Шишкина Т.А., Наумова Л.И., Никулина Д.М. Действие ДНК-аптамеров (ингибиторов) тромбина на микроциркуляторное русло легких при экспериментальной гипоксии. *Морфология*. 2012;141(3):180. [Shishkina TA, Naumova LI, Nikulina DM. Dejstvie DNK-aptamerov (ingibitorov) trombina na mikrocirkulyatornoe ruslo legkih pri eksperimental'noj gipoksii. *Morfologiya*. 2012;141(3):180. (In Russ).].

Возможности и перспективы фармакогенетического исследования в городе Петрозаводск

Курсанова Н. А., Юнаш В. Д.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

Ключевые слова: фармакогенетические исследования

Для цитирования:

Курсанова Н. А., Юнаш В. Д. Возможности и перспективы фармакогенетического исследования в городе Петрозаводск. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):10-11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-10-11>

Введение

В настоящее время персонализированный подход находит всё большее отражение в медицинской практике. Фармакогенетическое тестирование, основанное на выявлении определённых генотипов у конкретного пациента, ассоциированных с изменением фармакологического ответа, позволяет установить наблюдение за отклонениями и сформировать рекомендации по оптимальному выбору лекарственных средств пациенту и их дозированию [1]. Применение фармакогенетических тестов даёт возможность повысить эффективность назначенной лекарственной терапии, с одной стороны, и снизить возможные риски применения лекарственных препаратов, с другой [2]. Однако данные фармакогенетические подходы в персонализированной медицине распространены неравномерно. В связи с этим представляется актуальным оценить возможности проведения фармакогенетических исследований в городе Петрозаводск, что и легло в основу данной работы.

Цель

Определение возможностей и перспектив фармакогенетического исследования в городе Петрозаводск.

Материалы и методы

Исследование проведено в декабре 2021 года. Были изучены и проанализированы прайс-листы 10 лабораторий города Петрозаводск (Республика Карелия), размещенные на сайтах организаций в открытом доступе. Сравнение проводилось по 5 параметрам: наличие или отсутствие фармакогенетических исследований в прайс-листе, виды проводимых тестов, их стоимость, наличие или отсутствие описания исследования, а также наличие или отсутствие по результатам тестирования заключений врача-генетика. Методы, которые были использованы в работе: анализ и синтез.

Результаты

По данным, полученным при анализе открытых источников лабораторий города Петрозаводск, было выявлено, что возможности для проведения фармакогенетического тестирования на уровне г. Петрозаводск имеются, однако данные исследования осуществляются только в 3 из 10 лабораториях города – «Гемотест», «INVITRO», «Инто-стил».

Стоит отметить, что линейка тестов для исследований существенно отличается в данных лабораториях. Фармакогенетическое тестирование в лаборатории «Гемотест» проводится только для 4 позиций – это иссле-