

Тропонин-НС: 25-21,4- 11,4-11,23-0,494 pg/ml (в динамике 15.05–25.05.2021 гг.).
Коагулограмма от 15.05.2021 г: толерантность плазмы к гепарину 7,5''; АЧТВ 58''; ПТИ – 100 %; фибриноген А – 3,95 г/л; протромбиновое время 179''.
МНО – 1,0; D-димер – 0,83 мг/мл.
Коагулограмма от 18.05.2021 г.: АЧТВ 28''; ПТИ – 111 %.
Получал лечение: бисопролол – 5 мг, периндоприл – 4 мг, омепразол – 20 мг × 2 раза, ацетилсалициловая кислота – 100 мг, тикагрелор – 75 мг, аторвастатин – 80 мг вечером, эноксапарин – 0,4 ЕД 2 р/д п/к (15.05–18.05.2021 гг.).

Тип персонализации

Пациент оказался гомозиготным носителем VKORC1 *2 (2/2) и гетерозиготным носителем CYP2C19 *2 (1/2). Замена клопидогрела на тикагрелор была произведена на основании клинической неэффективности клопидогрела в сосудистом отделении ГКБ № 3 им. С.М. Кирова, г. Астрахани, уже при развившемся инфаркте миокарда.
Результаты генотипирования стали известны позднее.

Заключение

Можно предположить, что, если бы изначально пациент знал свой генетический статус по CYP2C19, назначенная вовремя двойная антиагрегантная терапия с тикагрелором не привела бы к таким последствиям. Несмотря на носительство VKORC1 *2 (2/2), у пациента имеются дефекты тромбообразования, видимо связанные с дефицитом антитромбина III, что проявилось развитием гепаринорезистентности. Следует также принять во внимание высокий ИМТ, наличие у пациента ожирения и сахарного диабета II типа, являющихся факторами рисками для повышенного тромбообразования.

Клинический случай поздней фармакогенетической диагностики нежелательных реакций на фоне психофармакотерапии у пациентки с рекуррентным депрессивным расстройством

Абдырахманова А. К., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: депрессивные расстройства; фармакогенетическое тестирование; антидепрессанты; психофармакотерапия

Для цитирования:

Абдырахманова А. К., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Клинический случай поздней фармакогенетической диагностики нежелательных реакций на фоне психофармакотерапии у пациентки с рекуррентным депрессивным расстройством. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):21-23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-21-23>

Описание пациента

В отделение молекулярно-генетической диагностики Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева поступил образец ДНК 35-летней женщины, страдающей рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), с целью проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ), уточнения фармакогенетических предикторов развития антидепрессант (АД)-индуцированных нежелательных реакций (НР) на фоне приёма АД в монотерапии и политерапии вплоть до развития психотических расстройств и необходимости назначения адъювантной терапии антипсихотиком (АП) с последующим развитием АП-индуцированных НР, ухудшением соматического и психического состояния пациентки.

Тип вмешательства

Пациентка принимала венлафаксин (37,5 мг/день), сертралин (50 мг/день), эсциталопрам (10 мг/день), флупентиксол (до 0,5 мг/день).

Показания к персонализации

Решение о проведении ФГТ принято психиатром-экспертом по месту жительства пациентки в связи с длительным анамнезом НР и развитием резистентности к вышеперечисленным лекарственным препаратам (ЛП).

Тип персонализации

Для оценки была использована скрининговая ФГТ панель, включающая исследование носительства нефункциональных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, кодирующих изоферменты 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6 цитохрома P450 печени, принимающих участие в метаболизме широкого круга АД и АП; исследование носительства нефункциональных ОНВ гена ABCB1, кодирующего белок-переносчик — гликопротеин Р (Р-gr), принимающего участие в метаболизме широкого круга АД и АП; клиническая интерпретация результатов ФГТ; формирование рекомендаций с использованием авторского алгоритма принятия решений.

Изменения после персонализации

Впервые было установлено, что пациентка является гетерозиготным носителем нефункциональной аллели delA варианта rs4986774 (CYP2D6*3A) гена CYP2D6; гетерозиготным носителем нефункциональной аллели G варианта rs2740574 (CYP3A4*1B) гена CYP3A4; гомозиготным носителем нефункциональной аллели T варианта rs2069522 гена CYP1A2; гомозиготным носителем нефункциональной аллели T варианта rs1045642 (C3435T) гена ABCB1 (MDR1).

Таким образом, впервые (после длительного анамнеза РДР с развитием АД- и АП-индуцированных НР и псевдорезистентности к проводимой психофармакотерапии) выявлено, что эта 35-летняя женщина имела кумулятивный фармакогенетический профиль «медленный метаболизатор» за счёт генетически детерминированного снижения метаболизма АД и АП путём бета-окисления в печени с участием изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2 цитохрома P450 и снижения эффлюкса АД и АП через гематоэнцефалический барьер и мембрану нейронов-мишеней действия этих ЛП с участием Р-gr в активном транспорте. Таким образом, функциональная активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 была снижена умеренно, а изофермента CYP1A2, а также Р-gr — значительно снижена. Кумулятивный риск развития НР на фоне приёма АД и АП с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма с участием вышеуказанных изоферментов и их транспорт с участием Р-gr оценен нами как высокий. Риск развития псевдорезистентности к АП и АД также расценён как высокий.

Выявленные генетические маркеры риска развития НР, связанные с гетерозиготным и гомозиготным носительством нефункциональных аллелей вариантов генов, кодирующих изоферменты CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2 цитохрома P450 печени, а также Р-gr, ограничивают применение и других АД, дозу которых было рекомендовано использовать не выше 50 % от средней разовой и средней суточной доз (согласно действующей инструкции к применению этих ЛП для экстенсивных (распространённых) метаболизаторов. К таким АД относятся: CYP2D6 — амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин, митразапин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам; CYP3A4 — сертралин, венлафаксин, эсциталопрам; Р-gr — амитриптилин, циталопрам, дезипрамин, доксепин, флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, тримипрамин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам.

В данном случае в отношении дальнейшей фармакотерапии правомерным будут следующие рекомендации: отказ от назначения указанных групп лекарственных препаратов, для которых выявлены генетические маркеры риска (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2) развития НР или осторожная титрация разовой и суточной дозы с доз ниже среднетерапевтических не менее чем на 50 %, медленное увеличение доз до средних/максимальных терапевтических при отсутствии желаемого клинического эффекта не более чем до 50 % от рекомендуемой или отказ от применения ЛП, метаболизирующихся преимущественно с участием изофермента CYP1A2. Комбинация лекарственных препаратов с одним типом метаболизма с участием низкофункциональных и нефункциональных изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2 цитохрома P450 печени противопоказана ввиду высокого риска развития НР и псевдорезистентности к психофармакотерапии вышеуказанными ЛП.

Динамика

Наблюдение не проводилось.

Заключение

Этот клинический случай демонстрирует, что отказ от назначения ФГТ на старте психофармакотерапии пациентке молодого возраста с РДР привёл к прямым и косвенным нежелательным последствиям, включая клинические и социальные. Несомненно, использование даже скрининговой панели ФГТ у пациентов с депрессивными расстройствами важно на старте терапии, поскольку обеспечивает рациональный выбор АД, его схему дозирования и темпы наращивания дозы. Кроме того, такая тактика позволяет более осторожно относиться к дуотерапии или политерапии. Этот распространённый случай в клинической психиатрической практике демонстрирует важность использования ФГТ до назначения АД и развития НР.

Генетически обусловленное повышение чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции

Георгиева К. С.¹, Павлова С. И.², Богданова С. М.², Максимов М. Л.¹

¹ – Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Ключевые слова: варфарин; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования:

Георгиева К. С., Павлова С. И., Богданова С. М., Максимов М. Л. Генетически обусловленное повышение чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):23-24. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-23-24>

Описание пациента

Пациентка М.А.М., чувашка, 71 год, наблюдалась в терапевтическом отделении городской больницы г. Чебоксары с основным диагнозом: Комбинированное поражение митрального и трёхстворчатого клапанов. Хроническая ревматическая болезнь сердца: комбинированный порок митрального клапана. Операция от 11.04.2019 г. – протезирование митрального клапана механическим протезом с сохранением подклапанных структур обеих митральных створок, тромбэктомия из ушка левого предсердия, пластика трёхстворчатого клапана. Хроническая сердечная недостаточность IIА с сохранной фракцией выброса – 62 %, функциональный класс III. Нарушение ритма – постоянная форма фибрилляции предсердий. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 1 степени. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

У больной с 2003 г. отмечалось нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. По ЭхоКГ левое предсердие – 6,2 см, по шкале CHA2DS2-VASc – 5 баллов, HAS-BLED – 2 балла (риск низкий). С целью профилактики тромбоэмболических осложнений была назначена терапия варфарином в дозе 3,75 мг (1,5 таблетки, однократно в сутки). Комплаентность низкая: приём лекарственного средства непостоянный, МНО не контролировалось. С 2007 г. – хроническая ревматическая болезнь сердца, по данным ЭХОКГ – поражение аортального и митрального клапанов. Кардиохирургом неоднократно предложено оперативное лечение, от которого пациентка М. отказывалась. В январе 2016 г. перенесла ишемический инсульт в бассейне левой передней мозговой артерии, правой средней мозговой артерии с двусторонней пирамидной недостаточностью. В марте 2017 г. – повторный инсульт по ишемическому типу в бассейне правой передней мозговой артерии с лёгким парезом в левой ноге.