

Клинический случай применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающего ПОАК

Федина Л. В.^{1,2}, Сычев И. Н.^{1,2}, Сычев Д. А.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; терапевтический лекарственный мониторинг; фибрилляция предсердий; антикоагулянты

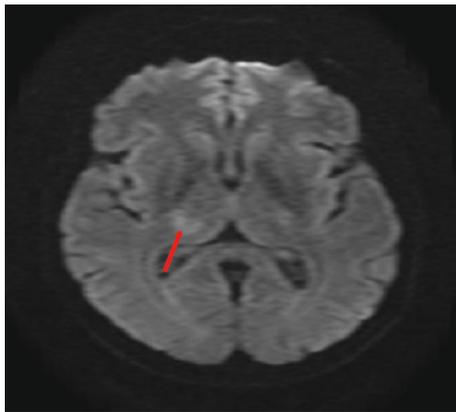
Для цитирования:

Федина Л. В., Сычев И. Н., Сычев Д. А. Клинический случай применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающего ПОАК. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):39–40. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-39-40>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Описание пациента

В отделение реанимации и интенсивной терапии (неврологическая реанимация), осуществляющая экстренную помощь пациентам с острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга, поступила пациентка С., 61 год, с инфарктом головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии, неуточнённый патогенетический вариант. NIHSS-16, Рэнкин-26, Ривермид-136 (рисунок). Из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью III ст., 3 ст, риск СС04 и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, пароксизм неизвестной давности CHA2DS2-VASC 4 б. СКФ по Кокрофту-Голту 78 мл/мин.



Инфаркт головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии от 26.01.21 г.

Тип вмешательства

В течение 5 лет принимает Ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки без учёта приёма пищи, для улучшения засыпания принимает «Валокордин» — 30 капель в течении 11 месяцев.

Показания к персонализации

Недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, необходимость выбора наиболее рациональной фармакотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациента с фибрилляцией предсердий.

Тип персонализации

Молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов *CYP3A4**22 (rs35599367) C>T, *CYP3A5**3 A>G, *ABCB1* (rs4148738) C>T и *ABCB1* (rs1045642) C>T, кодирующих ферменты метаболизирующие ривароксабан и *ABCB1* (rs4148738) C>T, *ABCB1* (rs1045642) C>T, кодирующие белок-переносчик Р-гликопротеин, проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью коммерческих наборов (ЗАО «Синтол», Россия; Thermo Fisher Scientific, USA) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Определение концентрации ривароксабана в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием.

Изменения после персонализации

Плазменная концентрация (C_{trough}) ривароксабана у пациентки составила 17,3 мкл/л, что недостаточно для предотвращения тромботических осложнений (диапазон C_{trough} 44 (12–173 мкл/л). Кроме того пациентка оказалась носителем аллели СС *ABCB1* rs1045642 (3435C>T). Известно, что пиковая концентрация ниже у носителей *ABCB1* rs1045642 СС, чем у носителей ТТ, а $AUC_{0-\infty}$ ниже у носителей rs1045642 СС, чем у носителей ТТ. Объяснением низкой плазменной концентрации ривароксабана так же могло быть то, что пациентка не следовала инструкции по применению препарата и принимала ривароксабан вне связи с приёмом пищи. При приёме ривароксабана 20 мг натощак биодоступность составляет 66 %. Во время еды отмечается увеличение биодоступности до 95–99 %, что приводит к достижению целевых плазменных концентраций. Также пациентка принимала на постоянной основе индуктор Р-gp /*CYP3A4* (фенобарбитал), так как в 20 каплях (1 мл) «валокордина» содержится 18,4 мг фенобарбитала. Вероятно, исходом данного межлекарственного взаимодействия также могло служить снижение плазменной концентрации ривароксабана и следовательно уменьшение эффективности антикоагулянтной терапии.

В данном случае для повышения эффективности антикоагулянтной терапии в дальнейшем правомерным будут следующие рекомендации: переход на другие пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран), с учётом того, что приём пищи не влияет на биодоступность этих препаратов, а также не выявлено, что носительство аллели СС *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) приводит к снижению плазменных концентраций данных антикоагулянтов, также стоит отменить «валокордин», так как риск межлекарственного взаимодействия с апиксабаном и дабигатраном остаётся высоким.

Динамика

Наблюдение не проводилось.

Заключение

Этот клинический пример демонстрирует важность использования терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетического тестирования в сложных клинических ситуациях (рецидивирующий тромбоз; совместный приём лекарственных препаратов, влияющих на концентрацию пероральных антикоагулянтов в плазме крови; почечная и печёночная недостаточность; пациенты с экстремальной массой тела) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты.