

Персонализированный подход к подбору медикаментозной терапии у мултиморбидных пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка

Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Мясников Р.П., Куликова О.В., Зятенкова Е.В., Скирко О.П., Климущина М.В., Сотникова Е.А., Курилова О.В., Покровская М.С., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д.10, стр.3

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) характеризуется развитием ряда осложнений, что в сочетании с сопутствующими заболеваниями обычно приводит к полипрагмазии. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ), направленное на выявление вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом лекарственных препаратов (ЛП), может позволить подобрать наиболее эффективную и безопасную лекарственную терапию в каждом конкретном случае. В исследование было включено 16 больных с НМЛЖ, его осложнениями и другими заболеваниями. Всем пациентам проводилась оценка 60 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в амплификаторе QuantStudio 12KFlexReal-TimePCRSytem (ThermoFisherScientific, США). По результатам ФГТ выявлено 62,5% пациентов с НМЛЖ, генотипы которых ассоциированы с изменением метаболизма ЛП. У 12,5% пациентов в анамнезе прием ЛП, требующих коррекции дозы или замены на другой ЛП с учетом результатов ФГТ.

Ключевые слова: фармакогенетика, некомпактный миокард, цитохром P450, мултиморбидность, персонализированная медицина

Для цитирования: Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Мясников Р.П., Куликова О.В., Зятенкова Е.В., Скирко О.П., Климущина М.В., Сотникова Е.А., Курилова О.В., Покровская М.С., Драпкина О.М. Персонализированный подход к подбору медикаментозной терапии у мултиморбидных пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 25-27.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.25-27

Автор для корреспонденции: Блохина Анастасия Викторовна, e-mail: franny349@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гос. задания № AAAA-A18-118041790111-0.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Personalized approach to drug therapy for multimorbid patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy

Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Zyatenskova E.V., Skirko O.P., Klimushina M.V., Sotnikova E.A., Kurilova O.V., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation
Petroverigsky lane 10, bld.3, Moscow, 101990 Russia

A left ventricular non-compaction cardiomyopathy (LVNC) is characterized by the development of a number of complications, which in combination with concomitant diseases usually leads to polypharmacy. Pharmacogenetic testing (PGT), aimed at identifying variants of genes associated with the metabolism of drugs, allows to choose the most effective and safe drug therapy in each case. The study includes 16 patients with LVNC, its complications and other diseases. All patients were assessed for 60 single nucleotide polymorphisms (SNPs) using real-time polymerase chain reaction in a QuantStudio 12KFlexReal-TimePCRSytem thermocycler (ThermoFisher Scientific, USA). According to the results of PGT 62.5% of the patients with LVNC and genotypes associated with a change in the metabolism of drugs were revealed. 12.5% of the patients had a history of taking drugs that required dose adjustment or replacement with another drug, taking into account the results of PGT.

Keywords: pharmacogenetics, non-compacted myocardium, cytochrome P450, multimorbidity, personalized medicine.

For citation: Blokhina A.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Zyatenskova E.V., Skirko O.P., Klimushina M.V., Sotnikova E.A., Kurilova O.V., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M. Personalized approach to drug therapy for multimorbid patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 25-27. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.25-27

Corresponding author: Blokhina Anastasia Victorovna, e-mail: franny349@gmail.com

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. AAAA-A18-118041790111-0).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — гетерогенная кардиомиопатия, типичными проявлениями которой являются сердечная недостаточность, аритмии и тромбоэмболические осложнения [1]. В ряде случаев у одного пациента НМЛЖ может сочетаться с другими заболеваниями, что может привести к необходимости назначения комбинированной лекарственной терапии.

Мутации в генах, связанных с метаболизмом лекарственных средств, вносят дополнительный вклад в изменение фармакокинетики препаратов и могут сопровождаться как развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), так и снижением эффективности медикаментозной терапии, ухудшением течения заболевания [2]. С этих позиций актуальной задачей является внедрение персонализированного подхода к выбору лекарственных препаратов (ЛП). Целью работы было оценить обоснованность проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ) для индивидуального подбора терапии у мультиморбидных пациентов с НМЛЖ.

Материал и методы

В исследование было включено 16 больных с НМЛЖ и другими заболеваниями, отобранных случайным образом из базы больных НМЛЖ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия). Всем пациентам проводили оценку 60 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в амплификаторе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США), используя экспресс-панель TaqMan® OpenArray® PGx (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ выполняли согласно протоколу фирмы-производителя. Интерпретацию результатов проводили с использованием данных PharmGKB [3].

Результаты исследования

почти все включенные в исследование пациенты, помимо НМЛЖ, имели сердечную недостаточность (87,5%) и нарушения ритма и проводимости сердца (87,5%), 25% пациентов перенесли тромбоэмболические осложнения. У большинства больных были и другие заболевания, требующие назначения дополнительной медикаментозной терапии (гиперлипидемия (31,2%), ишемическая болезнь сердца (12,5%),

гипертоническая болезнь (18,7%), сахарный диабет 2 типа (12,5%), заболевания бронхолегочной системы (31,2) и железодефицитная анемия (12,5%)). Медиана возраста пациентов составила 51 (31–57) лет. 68,8% пациентов принимали антикоагулянтную терапию, из них 81,8% — варфарин. Медиана количества ЛП, принимаемых одним пациентом, составила 5 (4–6). 50,0% пациентов предъявляли жалобы, потенциально связанные с приемом ЛП, при этом ни одному из пациентов ФГТ ранее не проводилось.

После проведенного ФГТ у 62,5% пациентов выявлены генотипы, ассоциированные с изменением метаболизма ЛП. Кроме того, у 12,5% пациентов (2 чел.) уже был в анамнезе прием ЛП, требующих коррекции дозы или замены на другой ЛП с учетом результатов ФГТ. Так, одна пациентка, у которой не удавалось достичь целевого уровня МНО на фоне терапии варфарином, имела генотип СТ rs1799853 гена *VKORC1* и генотип *1/*2 rs9923231 гена *CYP2C9*. На фоне 4,375 мг варфарина у нее развилась генерализованная мелкоочечная кожная сыпь и увеличилась продолжительность и обильность менструаций, в связи с чем варфарин был заменен на ривароксабан, на фоне приема которого нежелательные лекарственные реакции (НЛР) не наблюдались. Учитывая генетические особенности, диапазон поддерживающей суточной дозы варфарина у данной пациентки составляет 3–4 мг. Таким образом, проведение ФГТ до назначения варфарина или на начальном этапе подбора дозы, способствовало бы уменьшению сроков подбора дозы, снижению эпизодов гипокоагуляции, отсутствию НЛР, а также сохранению приема препарата, что особенно актуально для пациентов, не имеющих возможности перехода на новые оральные антикоагулянты. Еще один пациент имел генотип СТ rs4149056 гена *SLCO1B1* и при этом принимал розувастатин. Согласно CPIC, пациент имеет наиболее высокий риск развития миопатии на фоне приема симvastатина (уровень доказательности IA), в связи с чем назначение симvastатина данному пациенту не рекомендуется. Розувастатин также ассоциируется с риском развития миопатии, однако уровень доказательности IIА. В тоже время уровень доказательности связи приема аторvastатина с развитием миопатии — III, в связи с чем по результатам ФГТ розувастатин следует заменить на аторvastатин, что позволит снизить риск возникновения миопатии у пациента в будущем. Генотип СТ rs4149056 *SLCO1B1* верифицирован еще у 3 пациентов, т.е. всего у 25% исследуемых лиц.

При анализе вариантов *CYP2C19*, ответственно за метаболизм клопидогрела, 12,5% пациентов были медленными метаболизаторами (диплотип *2/*3 rs4986893 и диплотип *2/*2 rs4244285). Согласно управ-

лению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), медленным метаболизаторам следует отдать предпочтение другому ингибитору P2Y₁₂. Также выявлено 25% пациентов с генотипом СТ rs28360521 *CYP2D6*. По данным СРIS, такие пациенты имеют повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательности III). На момент проведения исследования данные пациенты еще не принимали вышеуказанные ЛП, однако каждый из пациентов получил рекомендации по подбору ЛП в будущем с учетом особенностей их фармакогенетики, что, в свою очередь, учитывая множественную сочетанную патологию и прием значительного количества ЛП, позволит при необходимости подобрать им наиболее подходящую комбинацию ЛП, тем самым повысив эффективность проводимого лечения и минимизируя частоту побочных эффектов.

Выводы

высокая доля пациентов с НМЛЖ имеет изменения в генах, ассоциированных с метаболизмом ЛП, что, учитывая полипрагмазию и мультиморбидность, обосновывает целесообразность заблаговременного проведения ФГТ. Персонализированный выбор ЛП позволяет предотвратить не только развитие НЛР, но и обеспечить назначение наиболее эффективной терапии.

Литература/References

1. Towbin J.A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. In *Cardioskeletal Myopathies in Children and Young Adults*. Academic Press. 2017;153–171.
2. Dong O.M., Wheeler S.B., Cruden G. et al. Cost-Effectiveness of Multigene Pharmacogenetic Testing in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention. *Value in Health*. 2020;23(1):61–73.
3. <http://www.pharmgkb.org>.