

Отдаленный прогноз при инфаркте миокарда: значение генетических факторов

Солодун М.В., Якушин С.С.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Для цитирования:

Солодун М.В., Якушин С.С. Отдаленный прогноз при инфаркте миокарда: значение генетических факторов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 33–34. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10015

Введение

Вопрос долгосрочной выживаемости пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) является важной проблемой современной медицины. К сегодняшнему дню накоплено много знаний о факторах, определяющих неблагоприятный прогноз, активно разрабатываются стратегии их нивелирования. Тем не менее, статистические показатели смертности в течение 1 года после ИМ сохраняются на высоком уровне. Это диктует необходимость углублённого поиска факторов, оказывающих влияние на течение долгосрочного постинфарктного периода. Представляется весьма важным и актуальным направить вектор поиска предикторов неблагоприятного прогноза ИМ в сторону генетических факторов. Наибольший интерес вызывает изучение роли полиморфизма генов, кодирующих процессы фармакокинетики и фармакодинамики основных групп лекарственных препаратов, применяемых в лечении ИМ.

Цель

Цель исследования: оценить прогностическое значение полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование было включено 145 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST. С первого дня госпитализации пациенты получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесённого ИМ: статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, а также бета-адреноблокаторы. В исследование не включали пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, а также принимающих лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с указанными группами лекарственных препаратов. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес. после перенесённого ИМ. Для оценки прогноза в исследование была введена комбинированная конечная точка (МАСЕ), включающая в себя крупные острые коронарные события – сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии. Генотипирование выполнено методом ПЦР. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы Statsoft Statistica 10.0. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряжённости менее 5). Для выявления факторов, ассоциированных с прогнозом, использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса, рассчитывался относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст респондентов составил 61,0 (8,5) лет. Из них 106 (73,1 %) мужчин и 39 (26,9 %) женщин. Частота встречаемости МАСЕ за год составила 44,1 % ($n = 64$). При комплексном анализе течения постинфарктного периода с учётом частоты свершения событий комбинированной конечной точки МАСЕ установлена достоверная связь годового исхода ИМ с полиморфизмом генов ACE (D/I) и ADRB1 (Ser49Gly). Генотип II

гена ACE (D/I), в отличие от генотипов ID и DD, был статистически значимо ассоциирован с благоприятным годовым исходом после ИМ: OR = 0,43 (0,21; 0,90), $p = 0,007$. Аллельный анализ по данному гену не выявил влияния на исходы ($p > 0,05$). Значимое влияние на течение постинфарктного периода обнаружено для полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1, как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. Носительство аллеля Gly и генотипа GlyGly было ассоциировано со статистически значимо меньшей частотой возникновения MACE в годовом постинфарктном периоде ($p < 0,05$). В свою очередь, носительство аллеля Ser увеличивало вероятность наступления MACE в 1,66 раз (OR = 1,66 [1,04; 2,63] $p = 0,016$). Значимого влияния полиморфных генов SLCO1B1 (Val174Ala), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Arg389Gly), LIPC (C514T) на частоту возникновения MACE не обнаружено ($p > 0,05$). Очевидно, что генетические факторы могут быть не единственными, определяющими годовой прогноз ИМ. Из факторов негенетической природы статистически значимое влияние на исходы продемонстрировали реперфузионная терапия, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, 3-я степень митральной регургитации, 1-я степень трикуспидальной регургитации ($p < 0,05$). По ранее принимаемой до ИМ терапии, наличию сопутствующей патологии, клинико-демографическим и анамнестическим данным, результатам других инструментальных и лабораторных методов обследования группы не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Для всех генетических и негенетических показателей, статистически значимо отличающихся у пациентов с благоприятным и неблагоприятным годовым исходом ИМпСТ, проведён однофакторный регрессионный анализ. Признаки, прошедшие однофакторный анализ, включены в многофакторный регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса для выявления факторов, имеющих независимую ассоциацию с прогнозом. Независимую ассоциацию с однолетним исходом ИМпСТ, по результатам многофакторного анализа, имели генотип II полиморфного гена ACE (I/D), реперфузионное лечение на госпитальном этапе и фракция выброса левого желудочка менее 44 %. Генотип II гена ACE (I/D) имел независимую от других причин ассоциацию с благоприятным годовым прогнозом ИМпСТ: OR = 0,33 (0,14; 0,77).

Заключение

Таким образом, для оценки годового прогноза после перенесённого ИМпСТ, наряду с другими факторами, следует учитывать генетические особенности пациента. С целью улучшения 12-месячного прогноза и оптимизации терапии пациентов с ИМпСТ посредством персонализированного подхода к выбору лекарственных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, можно рекомендовать проведение генетического анализа с определением полиморфизма генов ACE (I/D), ADRB1 (Ser49Gly).

Влияние полиморфных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении

Сосин Д.Н.¹, Иващенко Д.В.², Рыжикова К.А.², Гришина Е.А.², Иванов М.В.¹, Сычёв Д.А.²

¹ – ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр по Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

² – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

Для цитирования:

Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Иванов М.В., Сычёв Д.А. Влияние полиморфных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 34–36. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10016