

М.В. Солодун*, С.С. Якушин

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, г. Рязань, Россия

ПРЕДИКТОРЫ ДОЛГОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ФОКУС НА ФАРМАКОГЕНЕТИКУ

M.V. Solodun*, S.S. Yakushin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

PREDICTORS OF LONG-TERM PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION: FOCUS ON THE PHARMACOKINETICS

Резюме

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на течение 12-месячного постинфарктного периода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы. В исследование включено 155 человек, перенесших ИМпST, в возрасте 45-75 лет. Участники исследования в течение 1 года от ИМпST принимали все рекомендованные для улучшения прогноза препараты — статины, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек: смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ).

Результаты. Носители генотипов *1*2 и *1*3 полиморфного гена CYP2C19 были в 3,27 раза больше подвержены возникновению повторного ИМ в течение 1 года по сравнению с обладателями других генотипов (ОР = 3,27 ДИ [1,03; 10,36], $p=0,03$). Влияния полиморфизмов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на вероятность развития повторного ИМ не выявлено ($p>0,05$). Ассоциативной связи изучаемых полиморфизмов с сердечно-сосудистой летальностью не установлено ($p>0,05$).

Ключевые слова: полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз после инфаркта миокарда.

Abstract

Aim: to analyze the prognostic value of gene polymorphisms ACE (D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. 155 patients with STEMI from 45 to 75 years of age were involved into the study. All patients were prescribed all recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. Prognosis was assessed by endpoints: cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction throughout 12 months.

Results. Carriers genotypes *1*2 and *1*3 had in 3,27 times higher risk of recurrent myocardial infarction within 1 year from the STEMI ($p=0,03$). There was no effect of gene polymorphisms ACE (D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) on the probability of recurrent myocardial infarction ($p>0,05$). Associative links studied polymorphisms with the cardiovascular mortality is not installed ($p>0,05$).

Keywords: gene polymorphism, pharmacogenetics, the prognosis after myocardial infarction.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54

БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — относительный риск

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца в целом, и инфаркт миокарда (ИМ) в частности, являются значимой проблемой здравоохранения [1, 2]. Несмотря на существенный прогресс в лечении дан-

ного заболевания, смертность в течение года после ИМ сохраняется высокой. Американская ассоциация сердца свидетельствует о том, что в течение первого года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) умирает около 5-15% больных от общего количества выписавшихся из стационара [3], а по-

*Контакты. E-mail: mariyasolodun@mail.ru. Телефон: (920) 634-20-55

вторной ИМ в течение 6-летнего периода после индексного события имеет место у 20-35% пациентов [4]. Одной из причин неблагоприятного прогноза может оказаться генетическая устойчивость к лекарственным препаратам, связанная с полиморфизмом некоторых генов. На данный момент недостаточно изученным остается вопрос влияния полиморфизма генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, на эффективность терапевтического действия статинов, антиагрегантов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), а также на отдаленный прогноз при ИМ.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на течение 12-месячного постинфарктного периода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы

В открытое, проспективное, двуцентровое исследование было включено 155 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпСТ.

Критерии включения: 1) подписание пациентом информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет.

Критерии исключения: 1) тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз; 2) абсолютные противопоказания к назначению БАБ, ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов; 3) прием лекарственных средств, способных вызывать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; 4) хроническая болезнь почек 3 и более высоких стадий (пациенты со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); 5) психические заболевания; 6) злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного ИМ (статины, ингибиторы АПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек, в качестве которых выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный инфаркт миокарда.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. 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 сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 12 месяцев наблюдения из исследования было исключено 10 человек: 9 по причине отсутствия приверженности к терапии, 1 — в связи со смертью от не сердечно-сосудистых причин (онкологическая патология органов дыхания). Таким образом, в дальнейшем анализ включено 145 пациентов, из них 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст респондентов составил 64,0 (8,5) лет.

Распределение частот изучаемых полиморфных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением одного полиморфизма — Ser49Gly гена ADRB1 ($\chi^2 = 8,26$, $p < 0,005$).

В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерло 4,8% пациентов ($n = 7$), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% пациентов ($n = 12$).

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым исходом ИМпСТ мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения конечных точек для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма.

Результаты сравнения вероятности наступления летального исхода в течение 1 года от ИМпСТ у носителей различного генетического материала изучаемых генов приведены в таблице 1. Проведенный анализ не выявил ассоциативной связи полиморфизма изучаемых генов с частотой смертельных случаев от сердечно-сосудистых причин. Частоты благоприятных и неблагоприятных исходов не имели значимых отличий между носителями разной генетической информации по исследуемым полиморфизмам ($p > 0,05$).

Другой конечной точкой исследования явился повторный нефатальный ИМ. Распределение частот

повторного ИМ в зависимости от полиморфизма изучаемых генов отражено в таблице 2.

При анализе влияния генотипа на частоту возникновения повторного ИМ в течение 1 года после ин-

Таблица 1. Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 1 года после ИМпST в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/ Аллель	Ле- таль- ный исход «+», n	Ле- таль- ный исход «-», n	ρ	ОР [95% ДИ]
SLCO1B1*5				
TT	4	72	0,54	1,21 [0,28; 5,22]
TC	3	52	0,54	1,23 [0,29; 5,28]
CC	0	14	0,48	-
T	11	196	0,39	1,47 [0,42; 5,14]
C	3	80		0,68 [0,20; 2,38]
LIPC (C514T)				
CC	5	82	0,42	1,67 [0,34; 8,30]
CT	2	46	0,58	0,81 [0,16; 4,02]
TT	0	10	0,60	-
C	12	210	0,32	1,84 [0,42; 8,01]
T	2	66		0,54 [0,13; 2,37]
ACE(D/I)				
II	1	27	0,59	0,70 [0,09; 5,56]
ID	4	55	0,30	1,94 [0,45; 8,37]
DD	2	56	0,42	0,60 [0,12; 3,0]
I	6	109	0,50	1,14 [0,41; 3,20]
D	8	167		0,88 [0,31; 2,46]
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	4	76	0,61	1,01 [0,25; 4,67]
ArgGly	3	47	0,46	1,89 [0,39; 8,98]
GlyGly	0	15	0,46	-
Arg	11	199	0,43	1,40 [0,4; 4,88]
Gly	3	77		0,72 [0,21; 2,50]
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	4	101	0,30	0,51 [0,12; 2,17]
SerGly	3	28	0,17	2,76 [0,65; 11,68]
GlyGly	0	9	0,63	-
Ser	11	230	0,43	0,75 [0,22; 2,57]
Gly	3	46		1,34 [0,39; 4,63]
CYP2C19				
«Быстрые метаболиза- торы» (*1*1)	5	79	0,37	1,82 [0,36; 9,05]
«Промежу- точные мета- болизаторы» (*1*2 + *1*3)	2	53	0,46	0,66 [0,13; 3,26]
«Слабые метаболиза- торы» (*2*3)	0	6	0,74	-
*1	12	211	0,28	1,96 [0,45; 8,57]
*2	2	53	0,50	0,78 [0,17; 3,17]
*3	0	18	0,41	-

дексного события обнаружена ассоциативная связь возникновения неблагоприятного события с полиморфизмом гена CYP2C19. Носительство генотипов, относящихся к классу промежуточных метаболизаторов (*1*2 и *1*3) увеличивало риск развития по-

Таблица 2. Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 1 года в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/ Аллель	ИМ «+», n	ИМ «-», n	ρ	ОР [95% ДИ]
SLCO1B1*5				
TT	6	70	0,86	0,91 [0,31; 2,68]
TC	6	49	0,37	1,64 [0,56; 4,82]
CC	0	14	0,28	-
T	18	189	0,68	1,20 [0,50; 2,92]
C	6	77		0,83 [0,34; 2,02]
LIPC (C514T)				
CC	8	79	0,43	1,33 [0,42; 4,23]
CT	4	44	0,61	1,01 [0,32; 3,19]
TT	0	10	0,41	-
C	20	202	0,29	0,17 [0,31; 0,89]
T	4	64		6,0 [1,12; 32,04]
ACE(D/I)				
II	1	27	0,15	0,38 [0,51; 2,82]
ID	7	52	0,19	2,04 [0,68; 6,12]
DD	4	54	0,43	0,75 [0,24; 2,38]
I	9	106	0,82	0,91 [0,41; 2,02]
D	15	160		1,10 [0,50; 2,42]
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	7	73	0,82	1,14 [0,38; 3,42]
ArgGly	4	46	0,60	0,95 [0,30; 3,0]
GlyGly	1	14	0,64	0,79 [0,12; 5,68]
Arg	18	192	0,77	1,14 [0,47; 2,78]
Gly	6	74		0,86 [0,36; 2,13]
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	10	95	0,30	1,91 [0,44; 8,32]
SerGly	2	29	0,51	0,74 [0,17; 3,18]
GlyGly	0	9	0,45	-
Ser	22	219	0,19	2,24 [0,54; 9,20]
Gly	2	47		0,45 [0,11; 1,84]
CYP2C19				
«Быстрые метаболиза- торы» (*1*1)	4	80	0,07	0,36 [0,12; 1,15]
«Промежу- точные мета- болизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	52	0,03	3,27 [1,03; 10,36]
«Слабые метаболиза- торы» (*2*3)	0	5	0,59	-
*1	16	207	0,21	0,60 [0,30; 1,34]
*2	6	43	0,27	0,96 [0,40; 2,79]
*3	2	16	0,45	1,37 [0,35; 5,39]

вторного ИМ в 3,27 раза. Ассоциативная связь носила статистически значимый характер ($p=0,03$, 95% ДИ [1,03; 10,36]). В группе гомозигот дикого типа (*1*1) прослеживалась тенденция к уменьшению риска свершения повторного ИМ, однако эта закономерность не преодолела статистически значимого порога ($p=0,07$). Оценить в полной мере влияние медленных метаболизаторов на частоту возникновения повторного ИМ в нашем исследовании не представляется возможным, поскольку гомозигот по аллелям *2 и *3 в исследуемой выборке не оказалось, а у носителей генотипа *2*3 число зарегистрированных конечных точек равно 0, что не позволяет провести расчет относительного риска события для данной группы респондентов.

При анализе частоты встречаемости повторного ИМ между группами разных генотипов и аллелей полиморфных маркеров ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) отличий не наблюдалось ($p>0,05$).

В отношении полиморфизма гена CYP2C19 большинство литературных данных сходится на мнении о негативном влиянии носительства аллелей со сниженной функциональной активностью на частоту развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако сведения о времени их свершения и характере события весьма разнородны. Большая часть работ демонстрирует влияние CYP2C19*2 и CYP2C19 *3 только на краткосрочные негативные исходы, как например, исследование PLATO [5]. Данные о неблагоприятном отдаленном прогнозе встречаются в доступной литературе реже [6]. В рандомизированном исследовании ISAR обнаружена ассоциация CYP2C19*2 с большей вероятностью возникновения тромбоза стента, в то время как связи с частотой развития смерти и ИМ не выявлено [7]. Другими учеными, напротив, показана в 3,65 раза большая вероятность возникновения смерти, ишемического инсульта или случаев острого коронарного синдрома у носителей хотя бы одного мутантного аллеля [8]. В нашем исследовании усугубления прогноза в отношении сердечно-сосудистой летальности со стороны полиморфизма CYP2C19 не наблюдалось. Однако мы установили, что носительство *1*2 и *1*3 CYP2C19 сопряжено с 3,27-кратным возрастанием риска повторного ИМ в течение 1 года от индексного события. Учитывая высокую распространенность носительства данных генотипов у больных с ишемической болезнью сердца [9], полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость пристального внимания к ведению пациентов в отдаленном постинфарктном периоде.

Полученные нами данные демонстрируют необходимость персонализированного подхода к назначению антиагрегантов с целью повышения эффективности фармакотерапии ИМпСТ.

Выводы:

1. Генотипы *1*2 и *1*3 полиморфного гена CYP2C19, ответственного за метаболизм клопидогрела, являются предикторами неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМпСТ, что выражается в увеличении частоты возникновения случаев повторного нефатального инфаркта миокарда.
2. Полиморфизм генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) не оказывает влияния на 12-месячный прогноз после ИМпСТ.

A

Список литературы:

1. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 4-14.
2. Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2015; 1: 90-94.
3. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol 2008; 51: 210-247.
4. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 71-80.
5. Wallentin L., James S., Storey R.F. et al. For the PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. Lancet. 2010; 376: 1320-1328.
6. Harmsze AM., van Werkum J.W., Ten Berg J.M. et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. Eur. Heart J. 2010; 31: 3046-3053.
7. Sibbing D., Stegheer J., Latz W. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur. Heart J. 2009; 30: 916-22.
8. Liu Y., Liu N., Li W. et al. Relationship of CYP2C19*2 and CYP2C19*3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. Pharmacology. 2013; 91 (3-4): 165-72.
9. Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. Первые результаты оценки прогностической значимости полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013; 3: 43-47.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов