

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ПОДБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА У БОЛЬНЫХ ИБС

Маль Г.С.¹, Дородных И.А.², Грибовская И.А.³, Кувшинова Ю.А.⁴,

¹доктор медицинских наук, профессор
Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия

²кандидат медицинских наук
Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия

³аспирантка
Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия

⁴студентка
Курский государственный медицинский университет
Курск, Россия

APPLICATION OF MODERN PHARMACOGENETIC TESTS FOR INDIVIDUAL DOSE LIPID-LOWERING DRUGS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Mal G.S.¹, Dorodnykh I.A.², Gribovskaya I.A.³, Kuvshinova J.A.⁴

¹Ph.D, Professor Kursk State Medical University
Kursk, Russia

²Candidate of Medical Sciences Kursk State Medical University
Kursk, Russia

³Graduate Kursk State Medical University
Kursk, Russia

⁴Student Kursk State Medical University
Kursk, Russia

Аннотация:

К настоящему времени уже формируется подход о необходимости строгой индивидуализации лечения заболевания у каждого конкретного больного. Известно, что генетические особенности пациента более чем на половину могут определять неадекватный фармакологический ответ. Учитывая, что метаболизм всех лекарственных средств в организме человека генетически детерминирован, то применение современных фармакогенетических тестов для подбора индивидуальной дозы гиполипидемического препарата приобретает все большую актуальность для персонализированной медицины.

Ключевые слова: генетические факторы; гиперлипидемическая терапия; ишемическая болезнь сердца

ABSTRACT

To date, the approach has generated the need for direction of individualization of treatment of the disease in each patient. It is known that the genetic characteristics of the patient more than in sofo can identify inadequate pharmacological response. Given

that the metabolism of drugs in the human body is genetically determined, the application of modern pharmacogenetic tests for individual dose lipid-lowering drugs is becoming increasingly important for personalized medicine.

KEYWORDS: genetic factors; hyperlipidemic therapy; ischemic heart disease

Одной из главных проблем современных систем здравоохранения является растущее бремя хронических заболеваний [3]. Изменение образа жизни, рост факторов риска, а также успехи медицины на поприще сохранения и продления жизни ведут к изменению структуры заболеваемости, с которой имеет дело современное здравоохранение.

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания органов кровообращения вносят неоспоримый вклад в продол-

жительность жизни, как в западных, так и в восточных государствах [4]. Ежегодно в России от заболеваний органов кровообращения умирает более миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тыс. населения) [2]. В 2014г 57% всех смертей пришлось на долю сердечно-сосудистых заболеваний. Причем стандартизованные показатели смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний превышают таковые в странах Европы в 2-3 раза. Так по оценкам ВОЗ в 2008 году, стандартизованный коэффициент сердечно-сосудистой смертности в России составил 771,4 среди мужчин и 414,3 человек среди женщин на 100 000 населения [5], в то время как в 2014 году 802,9 и 449,0 человек на 10 000 населения среди мужчин и женщин, соответственно, по данным Федеральной службы государственной статистики [1].

К настоящему времени уже формируется подход о необходимости строгой индивидуализации лечения заболевания у каждого конкретного больного [3].

Известно, что генетические особенности пациента более чем на половину могут определять неадекватный фармакологический ответ (неэффективность или развитие нежелательных лекарственных реакции [4]. Учитывая, что метаболизм всех лекарственных средств в организме человека генетически детерминирован, то применение современных фармакогенетических тестов для подбора индивидуальной дозы гипополипидемического препарата приобретает все большую актуальность для персонализированной медицины [3].

Цель: оценка гипополипидемической эффективности ингибиторов синтеза холестерина с помощью фармакогенетических маркеров у больных ишемической болезнью сердца.

Методы: лабораторно-инструментальное исследование проводилось до начала фармакологического вмешательства, через 4, 8, 24 и 48 недель гипополипидемической терапии: антропометрия, определение липидного спектра крови (общего холестерина, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, атерогенного индекса, проведение суточного мониторинга электрокардиографии, велоэргометрии, проведение ультразвукового сканирования брахиоцефальных сосудов, фармакогенетическое тестирование – определение носительства аллельных вариантов генов *СЕТР*, *NOS3*.

В исследование было включено 120 мужчин с ишемической болезнью сердца (II функциональный класс стенокардии напряжения) с первичными атерогенными гиперхолестеринемиями.

Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии осуществлялась статином IV поколения – розувастатином.

Результаты. Изучены полиморфные варианты генов, вовлеченных в регуляцию липидного обмена для определения различий в эффективности розувастатина. Проведена оценка влияния полиморфизма гена белка – переносчика эфиров холестерина (*СЕТР*) на эффективность лечения больных розувастатином. Среди протестированных генетических моделей фенотипических эффектов *СЕТР* *Taq1B* полиморфизма на уровень показателей липидного обмена рецессивная модель показала наиболее значимые гено-фенотипические взаимосвязи. Гомозиготы *+279AA* имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена - общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, атерогенного индекса, а также больший базальный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности.

Динамика изменений показателя холестерина липопротеидов высокой плотности терапии розувастатином отличалась у пациентов с генотипом *+279AA* в сравнении с другими генотипами *СЕТР*. У гомозигот *+279AA* преобладание уровня холестерина липопротеидов высокой плотности обнаружено уже на 8 неделе и сохранялось в течение всего периода исследования (*+27,3%*, *P=0,004*), сравнительно с носителями других генотипов (*+16,7%*, *P<0,001*) к 48 неделе.

Полиморфные варианты *NOS3* не оказывали влияния на базальные уровни липопротеидов у пациентов с ИБС и атерогенными гиперхолестеринемиями, за исключением содержания триглицеридов (*P=0,054*). Носительство генотипа *-786CC* приводило к резистентности используемого статина в качестве гипополипидемического средства, что проявилось меньшим снижением атерогенных показателей липид-транспортной системы. Не было различий в базальном уровне общего холестерина у пациентов с различным генотипом *NOS3*, в ходе фармакологической коррекции нарушений липидного обмена у гомозигот *-786CC* этот показатель оставался высоким и снизился незначительно к 48 недели (*-11,55%*, *P=0,524*) на фоне лечения розувастатином у пациентов с ИБС и атерогенными ГХС в сравнении с генотипом *-786TT/TC*, у которого снижение ОХС достигло 39% (*P<0,001*).

Заключение: при монотерапии розувастатином носительство генотипа *+279AA* по полиморфизму *СЕТР* *Taq1B* ассоциировалась с повышением уровня ХС ЛВП на 27% в сравнении с генотипами *+279GG/GA* (16,7%) у больных с ишемической болезнью сердца. Носительство генотипов *-786CC* по полиморфизму *NOS3* *-786T>C*

определяло низкую эффективность розувастатина. Определение генотипов по полиморфизмам *CETP* Taq1B и *NOS3* -786TC маркеру может быть использовано для персонализированного подхода к назначению розувастатина у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперхолестеринемией.

Перечень используемых источников:

1. Аронов, Д. М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию / Д. М. Аронов // Сердце. — 2002. — № 3. — С. 109–112.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения

атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, №6 (Прилож.3). - 58 с.

3. Клинико-фармакологические аспекты полиморфизма генов-транспортеров органических анионов / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Р. Е. Казаков и др // Молекулярная медицина : научно-практический журнал. — 2006. — N 1. — С. 31-35.

4. Кукес, В. Г. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии / В. Г. Кукес, Д. Сычев, Е. Ших // Врач: ежемесячный научно-практический и публицистический журнал / Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (М.). — 2007. — №1

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ СИСТОЛІЧНОЇ ДЕФОРМАЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

Матящук А. С.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. академіка О. О. Шалімова»

STRAIN AND STRAIN RATE VALUES ANALYSIS IN OLDER PERSONS

Matiashchuk A. S.

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Анотація

В статті запропоновані нормативні значення піковосистолічного зміщення і швидкості базальних сегментів лівого шлуночка (ЛШ) та деформації і швидкості деформації ЛШ, отриманими методом картування деформації за допомогою ультразвукового сканера Aplio 500 (Toshiba, Японія) та визначена їх діагностична точність (ДТ) за ішемічної хвороби серця (ІХС).

Об'єкт дослідження – ішемічна хвороба серця.

Мета роботи – визначити нормативні значення піковосистолічного зміщення, швидкості, деформації і швидкості деформації ЛШ у осіб, віком понад 45 років, використовуючи наявне ультразвукове обладнання та програмне забезпечення, та визначити їх ДТ за ІХС.

Методи дослідження – загальноклінічні та спеціальні методи дослідження серцево-судинної системи (ЕКГ, ехокардіографія із картуванням деформації, рентгенконтрастна коронарографія) та статистичний аналіз.

Створено основну групу хворих на ІХС із 86 пацієнтів (69 чоловіків та 17 жінок), віком від 45 до 76 років, середній вік (59,7 ± 8,4) років. Також обстежено 50 практично здорових добровольців (23 чоловіки та 27 жінок), віком від 45 до 70 років,

середній вік (53,8 ± 7,4) років. Порівняно два способи отримання глобальних показників із регіонарних. Перший – розрахунок середнього арифметичного регіонарних піковосистолічних значень, другий – побудова графіку глобального показника. Отримані таким чином показники за ІХС виявилися близькими зазначенням, однак у другого методу ДТ незначно переважала.

При встановленні нормативних значень повздовжнього зміщення ≥ 7,0 мм та ≥ 6,9 мм для першого у другого способів, відповідно, ДТ становила 85% та 87%; за нормативних значень повздовжньої швидкості ≥ 4,2 см/с та ≥ 3,9 см/с для обох способів, відповідно, ДТ була 88%. Так само обраховані показники повздовжньої деформації ЛШ мали нормативні значення ≤ -15% за ДТ 93% і 95%, трансмуральної ≥ 40% за ДТ 81% і 84%, циркулярної ≤ 17% і ≤ -15% за ДТ 74%. Повздовжня швидкість деформації ЛШ мала нормативне значення ≤ -0,75 с⁻¹ і ≤ -0,7 с⁻¹ за ДТ 85% та 89%, трансмуральна 2,2 с⁻¹ і 2,1 с⁻¹ за ДТ 87% і 86%, циркулярна ≤ -0,9 с⁻¹ і ≤ -0,85 с⁻¹ за ДТ 73% і 70%.

Результати роботи можуть бути впроваджені у клінічну практику, підвищуючи точність діагностики ІХС.