Since 2016

ISSN 2618-8783

Вестник "Биомедицина и социология"

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783>

2018, том 3 [3]

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-3-22-25>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТВЕТА СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ИБС

Лобусова Н.А.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»,
г. Курск, Российская Федерация*

Аннотация. Статья посвящена исследованию историй болезней пациентов, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-II ФК с первичными изолированной и сочетанной ГХС в возрасте от 41 до 60 лет, не принимавших ранее статины или прекративших прием не позднее чем за 3 месяца до этапа скрининга, и выявлению зависимости наличия определенных генетических маркеров и лекарственного ответа, что позволит подбирать индивидуальное лечение для достижения успеха лечения.

Ключевые слова: генетические маркеры, ишемическая болезнь сердца, статины.

Актуальность темы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31% и является наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире. По статистическим данным Минздрава России за 2016 год зарегистрировано 343,9 больных ИБС (установленным впервые в жизни) на 100 000 взрослого населения [2].

Сегодня основой лечения атерогенных ГХС у пациентов с ИБС остается эмпирический подход проб и ошибок, что сопряжено с высокой частотой осложнений, неэффективностью лекарственной терапии и, следовательно, тратой времени и средств на подбор эффективной схемы лечения. Таким образом, на сегодняшний день не решены вопросы, касающиеся индивидуального подхода к коррекции нарушений липидного обмена у больных кардиологического профиля в связи с тем, что эндогенный метаболизм применяемых гиполипидемических препаратов находится под жестким генетическим контролем. Это обосновывает необходимость поиска альтернативных методов лечения, основанных на генетических особенностях пациентов.

Цель исследования – определить генетические маркеры для оценки лекарственного ответа статинов у больных ИБС.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку эффективности розувастатина 10 мг/сут. и его сочетания с эзетимибом 10 мг/сут. у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-II ФК с изолированной или сочетанной ГХС с различной индивидуальной чувствительностью.
2. Установить характер влияния полиморфизма генов, ответственных за синтез белка – пере-

носчика эфиров холестерина (ЭХ) (*CETP*) и липопротеинлипазы (*LPL*), при терапии розувастатином 10 мг/сут. и его сочетанием с эзетимибом 10 мг/сут. у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-II ФК, изолированной или сочетанной ГХС.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования было использовано 70 историй болезней мужчин, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-II ФК с первичными изолированной и сочетанной ГХС, относящихся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в возрасте от 41 до 60 лет, не принимавших ранее статины или прекративших прием не позднее, чем за 3 месяца до этапа скрининга. Был проведен их ретроспективный анализ.

Результаты. В проведенном исследовании показано, что на фоне 8-недельной фармакотерапии розувастатином 10 мг/сут. у больных ИБС с изолированной ГЛП наблюдалось статистически значимое снижение уровня показателей липидтранспортной системы, что привело к достижению отрезных значений ХС ЛНП у большинства пациентов с ИБС. Однако 35% пациентов, участвующих в наблюдении, к 8-й неделе монотерапии розувастатином в дозе 10 мг в сутки не достигли целевых значений по показателю ХС ЛНП, отражающему эффективность проводимой гиполипидемической терапии.

С целью поиска индивидуальных критериев для применения гиполипидемических средств у больных ИБС с атерогенными ГХС была изучена генотипическая гетерогенность субпопуляции, как известно, оказывающая влияние на эффективность лечения. Для этого проведено генотипирование полиморфизмов следующих генов: белка – переносчика ЭХ – *CETP* Taq1B (+279G>A) (rs708272) (генотипы +279GG, +279GA, +279AA), липопротеинлипазы – *LPL* HindIII (T+495G) (rs320) (генотипы +495TT, +495TG, +495GG).

При оценке влияния генотипов *CETP* на эффективность лечения больных розувастатином и комбинированной терапией выявлено, что гомозиготы +279AA по данному полиморфизму имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена, а именно общего ОХС, ХС ЛНП, ХС-нелВП и АИ, а также больший базальный уровень ХС ЛВП, участвующего в обратном транспорте ХС и обладающего атеропротективными свойствами. [2] Динамика изменений показателя ХС ЛВП терапии розувастатином также отличалась у пациентов с генотипом +279AA в сравнении с другими генотипами *CETP*. Так, на фоне гиполипидемической терапии розувастатином у гомозигот +279AA отмечалось преобладание уровня ХС ЛВП (+27,3%), сравнительно с носителями других генотипов (+16,7%) к 10-й неделе.

Наибольший интерес представляет обсуждение механизмов, лежащих в основе высокой антиатерогенной направленности терапии розувастатином у гомозигот +279AA, так как в целом статины в низких и средних дозах повышают уровень ХС ЛВП на 10-12%. Функция *CETP* заключается в переносе ЭХ от ХС ЛВП к атерогенным липопротеидам (ЛП) (холестерин липопротеидов промежуточной плотности ((ХС ЛПП), ХС ЛОНП, ХС ЛНП)), что ведет к снижению уровня ХС ЛВП. Не было обнаружено влияния генотипов *CETP* Taq1B на комбинированную гиполипидемическую терапию [1].

Другим не менее важным ферментом, участвующим в метаболизме ЛП, является липопротеинлипаза. Полученные данные по оценке связи генотипов *LPL* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС демонстрируют большую предрасположенность гомозигот +495GG к нарушению липидного обмена за счет высоких базальных уровней атерогенных фракций: ОХС, ХС ЛНП, ХС-нелВП и АИ.[4,5]

При анализе эффективности проводимой гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными ГХС, в зависимости от генотипа обнаружено, что гомозиготы по +495T аллелю проявляли большую резистентность на фоне коррекции нарушений липидного обмена розувастатином, однако генотипы *LPL* не показали влияния на эффективность комбинированной терапии. [3]. Можно предположить, что у пациентов, имеющих более выраженный гиполипидемический эффект на фоне приема розувастатина (снижение ОХС, ХС ЛНП, АИ и повышение ХС ЛВП) и обладающих вариантным генотипом +495GG, имеет место усиленный гидролиз ТГ, входящих в состав ХС ЛОНП и хиломикронов, сопровождающийся поступлением высвободившегося холестерина в состав ХС ЛВП. В этой связи использование розувастатина при лечении ГХС у носителей «высокоактивного» генотипа *LPL* дает более выраженный антиатерогенный эффект [4].

Выводы:

1. У пациентов, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения с изолированной и сочетанной ГХС и резистентных к ранее проводимой терапии розувастатином 10 мг/сут., включение эзетимиба 10 мг/сут. в схему гиполипидемической терапии приводило к достижению целевых значений ХС ЛНП у 30% больных.
2. При монотерапии розувастатином 10 мг/сут. носительство генотипа +279AA по полиморфизму *CETP* Taq1B ассоциировано с повышением уровня ХС ЛВП на 27% в сравнении с генотипами +279GG/GA (16,7%) у больных с кардиологической патологией.
3. Носительство генотипов +495GG и -786CC по полиморфизмам *LPL* HindIII и *NOS3* -786T>C определяло большую предрасположенность к нарушению липидного обмена за счет более высоких атерогенных фракций липид-транспортной системы до лечения и низкую эффективность розувастатина 10 мг/сут. у пациентов кардиологического профиля.
4. Выявленное влияние генотипов на эффективность различных схем гиполипидемической коррекции потенциально позволяет выработать индивидуальный режим фармакологического контроля изолированной и сочетанной ГХС у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Влияние генотипов белка – переносчика эфиров холестерина на эффективность гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями / М.В. Звягина, Г.С. Маль, О.Ю. Бушуева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-3. – С. 517-521.
2. Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Стат.сб./Министерство здравоохранения РФ - М., 2017. – 161 с
3. Корогодина, Т.В. Фармакоэкономическая эффективность гиполипидемической терапии при ИБС в сравнительном аспекте / Т.В. Корогодина, М.В. Звягина, Г.С. Маль // Актуальные вопросы медицинской науки: сб. тез. науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти акад. М.И. Перельмана. – Ярославль, 2014. – С. 215-216.
4. Маль, Г.С. Изучение вклада факторов риска и генетических маркеров в достижение гиполипидемического эффекта у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными гиперлипидемиями / Г.С. Маль, М.В. Звягина, М.А. Быканова // Инновации и прогресс в кардиологии: материалы Рос. нац. конгр. кардиологов (Казань, 24-26 сентября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 311-312.
5. Маль, Г.С. Роль факторов риска в достижении гиполипидемического эффекта моно- и комбинированной терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / Г.С. Маль, М.В. Звягина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-9. – С. 1765-1768.

GENETIC MARKERS IN THE EVALUATION OF PATIENTS' WITH CORONARY ARTERY DISEASE DRUG RESPONSE TO STATINS

Lobusova N.A.

Kursk state medical university, Kursk, Russian Federation

Annotation. The article investigates the patient records, ischemic heart disease, stable angina I-II FC with primary isolated and combined hypercholesterolemia aged 41 to 60 years who were not taking previously statins or discontinued reception is not later than 3 months prior to the screening step and identification depending on the presence of specific genetic markers and drug response, which will help to pick up individual therapy for the success of treatment.

Key words: genetic markers, coronary heart disease, statins.