

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОКС ПРИ ОТБОРЕ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ТЕРАПИИ ДАЛЦЕТРАПИБОМ

В. Н. Силакова, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии,
эндокринологии, аллергологии и иммунологии

О. Г. Смоленская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской
терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

С. И. Злобин, ординатор кафедры факультетской терапии,
эндокринологии, аллергологии и иммунологии

А. В. Севастьянова, ординатор кафедры факультетской терапии,
эндокринологии, аллергологии и иммунологии

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 3)*

Аннотация. В статье рассмотрены вопросы поиска фенотипических отличий между пациентами с генотипически обусловленной восприимчивостью к препарату Далцетрапиб и без нее.

Ключевые слова: далцетрапиб, ОКС, генотип, фенотип, генADCY9.

THE GROUPS OF PATIENTS BY GENETIC RESEARCH FOR SENSIBILITY TO DALCETRAPIB THERAPY

V. N. Silakova, O. G. Smolenskaya, S. I. Zlobin, A. V. Sevastyanova

*Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology,
Ural State Medical University
(Russian Federation, Yekaterinburg)*

Annotation. The article deals with the search for phenotypic differences between patients with genotypically determined susceptibility to the drug Dalcetrapib and without it.

Key words: dalcetrapib, ACS, genotype, phenotype, geneADCY9.

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов и связанные с ним заболевания остаются актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении этой патологии (1).

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн человек (700 человек на 100 тыс. населения). Среди ССЗ ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (2). Главной причиной этой патологии является атеросклероз.

Мировая фарминдустрия занята поисками новых препаратов для применения в этой области. Помимо гиполипидемических препаратов (статины, эзетемиб, препараты никотиновой кислоты), синтезируются средства с другими механизмами действия. В настоящее время активно изучается новый класс препаратов - ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ). Данный белок участвует в переносе эфиров ХС в атерогенные частицы

липопротеинов, содержащие аполипопротеин В, к которым относятся ЛПНП. Торцетрапиб был первым ингибитором БПЭХ, эффекты применения которого оценивались в ходе выполнения клинического испытания III фазы ILLUMINATE. В результате этого исследования было выяснено, что применение торцетрапиба у больных с ССЗ приводило в среднем к увеличению уровня ХС ЛПВП примерно на 70%, снижению концентрации ХС ЛПНП на 25%, но сопровождалось увеличением частоты развития осложнений и смертности, которое связывали с повышением артериального давления (АД) и положительное влияние на показатели липидного спектра и побочные действия значительно отличались у разных больных. Эвацетрапиб и Анацетрапиб находятся в третьей фазе клинических исследований.

Наиболее перспективным препаратом класса ингибиторов БПЭХ является Далцетрапиб. В ходе выполнения клинических испытаний II фазы было установлено, что применение далцетрапиба приводит к увеличению концентрации ХС ЛПВП примерно на 30% при отсутствии статистически значимого влияния на концентрацию ХС ЛПНП, уровень АД и уровень циркулирующих в крови нейрогормонов.

Известно, что степень терапевтического ответа на применение лекарственного препарата у разных пациентов часто бывает различной. Разнообразие зачастую обусловлено генотипом (3,4). В случае с далцетрапибом, ответ индивидуума на данный лекарственный препарат прогнозируют три генотипа в rs1967309: AA, AG и GG. Из них генотип AA ассоциирован с улучшенным терапевтическим ответом, генотип AG ассоциирован с частичным ответом, а генотип GG ассоциирован с отсутствием ответа (5).

Таким образом, пациентам перед назначением далцетрапиба необходимо проводить генетическое исследование на строение гена rs1967309. Стоимость этого генотипирования составляет около 700 евро.

Цель исследования - выяснить, существует ли фенотипические различия между пациентами с генотипом AA и AG/GG для сокращения числа людей, направляемых на генетическое исследование перед назначением препарата далцетрапиб.

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 92 человека с диагнозом ОКС на базе ЦГКБ №1 города Екатеринбурга. Временной интервал проведения исследования: 2017 – 2018 гг, заключительный этап исследования включал в себя телефонный контакт с пациентами в 2019-2020 гг. Исследуемые характеристики: пол, возраст, ИМТ, наследственность (ИБС по одной или двум линиям), поражение бассейнов головного мозга, поражение периферических артерий, прием статинов до поступления в стационар, показатели общего ХС и ЛПНП, наличие/отсутствие ранних случаев ОКС, наличие осложнений, СД, наличие повторной госпитализации после завершения исследования в течение трех лет.

Статистическая обработка была проведена с помощью Т-критерия Стьюдента и отношения шансов. Достоверными считались различия в результатах при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По гендерному принципу пациенты разделились следующим образом: 49 женщин (53,3%), 34 мужчины (46,7%). После получения результатов генотипирования были сформированы две группы: первая (пациенты с генотипом AA) состояла из 13 человек (9 мужчин, 4 женщины), вторая (пациенты с генотипом AG/GG) – 79 человек (34 мужчины, 45 женщин). Фенотипические признаки двух групп приведены в таблице 1.

Фенотипические признаки больных

	Генотип AA (группа 1)	Генотип AG/GG (группа 2)	P 1-2
Кол-во больных	13	79	
мужчины	9 (69,23%)	34 (43,04%)	<0,05
женщины	4 (30,77%)	45 (59,96%)	<0,05
Возраст, годы	60,8	65,0	<0,05
ИМТ, кг/м ²	29,4	29,9	>0,1
СД 2 тип	2 (15,38%)	17 (21,52%)	>0,1
ОКС впервые	7 (53,9%)	29 (39,24%)	>0,1
ОКС повторно	6 (46,1 %)	45 (60,86 %)	>0,1

Гендерные особенности различных фенотипических признаков представлены в таблице 2.

Таблица 2

Гендерные особенности фенотипических признаков

	генотип AA		генотип AG/GG	
	Женщины (n=4)	Мужчины (n=9)	Женщины (n=45)	Мужчины (n=34)
Возраст, годы	61,25	60,5	66,7	63,0
ИМТ, кг/м ²	33,4	27,6	31,6	27,4
СД 2 тип	1 (25%)	1 (11,11%)	7 (15,55%)	10 (29,41%)
ОКС впервые	1 (25%)	6 (66,6%)	16 (40%)	13 (38,2%)
ОКС повторно	3 (75%)	3 (33,4%)	24 (60%)	21 (61,8%)

Известно, что люди с генотипом AA встречаются в популяции в 10 % случаев. В данном исследовании процент пациентов с генотипом AA равен 14% (13 из 92 пациентов). Среди гомозигот AA наиболее часто встречаются мужчины – 69.2% (9 из 13). У больных ОКС пациенты с генотипом AA также отличаются более молодым возрастом (генотип AA – средний возраст 60,8; генотип AG/GG–65 лет). Эта разница в возрасте между группами является достоверной ($p<0.05$). Среди госпитализированных больных у пациентов с генотипом AA ОКС недостоверно чаще диагностировался впервые (53.9%), в отличие от больных с генотипом AG/GG (39.2%), у которых чаще была госпитализация с повторными эпизодами ОКС (60,86%). Таким образом, люди с генотипом AA предрасположены к более раннему развитию атеросклероза, чем люди с генотипами AG/GG.

Обращает на себя внимание, что почти все пациенты, попавшие в исследование, имеют повышенную массу тела (ИМТ пациентов с генотипом AA в среднем составил 29,4 кг/м²; пациентов с генотипами AG/GG – 29,9 кг/м²). Внутри обеих групп было отмечено, что женщины в среднем имеют большую массу тела, чем мужчины (ИМТ 33,4 кг/м² и 31,6 кг/м² соответственно).

Достоверного различия между группами по наличию сахарного диабета 2 типа не найдено (эта патология у пациентов с генотипом AA встречалась в 15,4% случаев, с генотипом

AG/GG в 21,5% случаев). Также не было обнаружено достоверной разницы по таким признакам как: наследственность ИБС по одной или двум линиям родственников, поражение бассейнов головного мозга, поражение периферических артерий, прием статинов до поступления в стационар, показатели общего ХС и ХС ЛПНП.

Выводы

1. Встречаемость пациентов с генотипом AA (ген rs1967309) в популяции госпитализированных с ОКС значительно реже пациентов с генотипом AG/GG (14% против 86%), что подтверждает литературные данные.

2. Достоверным фенотипическим различием между пациентами с генотипом AA и AG/GG является возраст: большинство пациентов с генотипом AA имеют более молодой возраст при развитии ОКС (пациенты с генотипом AA имеют средний возраст 60,8 против 65,0, $p < 0,05$).

3. Вторым достоверным признаком является мужской пол. Мужчин в группе пациентов с генотипом AA 69%, а в группе с генотипом AG/GG - 43% ($p < 0,05$).

4. Достоверных различий в наличии сопутствующей патологии (оценивались СД 2 типа, ожирение, атеросклероз периферических артерий) между группами пациентов не выявлено.

Список литературы

1. Зуева И.Б. Липопротеин (А) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы / Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Урумова Е.Л., Сидоркевич С.В., Вильянинов В.Н. // Вестник российской военно-медицинской академии – 2017-№1-С. 219-225.
2. Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром и сопутствующая патология: характеристики пациентов, особенности лечения и исходы за время госпитализации / А.Д. Эрлих от имени всех участников регистра РЕКОРД-2 // CONSILIUM MEDICUM [Кардиология]. – 2014, том 16. - № 5. – С. 33-37.
3. Дюбе Мари-Пьер Генетические маркеры для прогнозирования восприимчивости к терапии / Дюбе Мари-Пьер, Нисор Эрик Ж., Гардиф Жан-Клод, Упманю Ручи // Патентное ведомство: Россия. Номер патента: RU 2707533 С2. Патентообладатели: Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ - Номер заявки: 2015145133; Дата регистрации: 24.03.2014; Дата публикации: 27.11.2019.
4. Кожанова Т.В. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, А.А. Абрамов, Е.Н. Лукаш, А.Г. Притыко // Архив внутренней медицины. – 2018. - № 6.
5. Schwartz G.G. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome / Schwartz G.G., Olsson A.G. // AbtM., N Engl J Med 2012.