



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда****М.В. Солодун<sup>1</sup>, С.Б. Аксентьев<sup>2</sup>, А.А. Никифоров<sup>1</sup>, С.В. Селезнев<sup>1</sup>, С.С. Якушин<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

**Цель.** Оценить прогностическое значение полиморфизма генов *ACE (D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC (C514T)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

**Материал и методы.** В исследование были включены 155 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, перенесших ИМпST. Пациенты с первого дня госпитализации получали все необходимые препараты, улучшающие прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Полиморфизм изучаемых генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Прогноз оценивали в течение 12 месяцев на основании комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

**Результаты.** Генотип *II* полиморфного гена *ACE (I/D)* является независимым предиктором благоприятного 12-месячного исхода ИМпST. Носительство аллеля *Ser* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМпST. Полиморфизмы генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* не влияют на 12-месячный прогноз после ИМпST.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, д.96, кафедра госпитальной терапии РязГМУ

**Выводы.** Генотипирование по *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМпST путем ее персонализации.

**Ключевые слова.** *Полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз, инфаркт миокарда.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 31-36.**

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) в целом и инфаркт миокарда (ИМ) в частности остаются основными причинами смертности во многих странах мира [1]. Современные стратегии ведения пациентов с ИМ с использованием инвазивных методов и лекарственных средств, положительно влияющих на прогноз, позволили в значительной степени увеличить выживаемость пациентов и улучшить качество их жизни. Тем не менее, показатели так называемой «остаточной смертности», в том числе в течение первого года после ИМ, остаются достаточно высокими. Результаты исследования GRACE свидетельствуют о том, что около 12% пациентов погибают в течение 6 месяцев после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [2]. По данным Американской ассоциации сердца, в течение первого года после ИМпST умирают 5-15% больных, выписавшихся из стационара [3], а повторный ИМ в течение 6 лет развивается у 20-35% пациентов [4]. Исходя из этого, не вызывает сомнения актуальность поиска предикторов неблагоприятного прогноза после ИМ. В настоящее время одной из возможных причин неблагоприятного исхода считают генетически обусловленное нарушение чувствительности организма человека к дей-

ствию лекарственных средств. Полиморфизм генов, ответственных за основные процессы фармакокинетики и фармакодинамики, может послужить причиной недостаточной эффективности или полного отсутствия терапевтического действия лекарственных препаратов [5], в том числе улучшающих прогноз после ИМ: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов.

Вариабельность терапевтического ответа на клопидогрел связывают с полиморфизмом гена *CYP2C19*, который кодирует один из основных ферментов системы цитохрома P450, превращающей клопидогрел в активный метаболит. Полиморфизм, ассоциированный с полной функциональной активностью, обозначается как *CYP2C19\*1* [генотип *CYP2C19(\*1/\*1)*]. Носителей этого генотипа считают “быстрыми метаболиторами”. Полиморфные варианты *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* обуславливают снижение или утрату функциональной способности фермента, что ведет к замедлению образования активного метаболита клопидогрела и, следовательно, ослаблению его терапевтического действия. Носителей одного аллеля со сниженной функциональной активностью (генотипы *\*1\*2* и *\*1\*3*) называют “промежуточными метаболиторами”, двух аллелей (генотипы *\*2\*2*, *\*3\*3*, *\*2\*3*) – “медленными метаболиторами” [6].

Среди некоторых генов, способных оказать влияние на эффективность статинов, наиболее интересным представляется изучение полиморфизмов *SLCO1B1\*5* (*c.521T>C*) и *LIPC* (*C514T*). Ген *SLCO1B1* кодирует белок OATP-C, осуществляющий перенос статинов из крови в печень для дальнейшего метаболизма. Носительство аллеля С полиморфного варианта *SLCO1B1\*5* (*c.521T>C*) сопряжено с замедлением работы белка-переносчика и повышением концентрации статинов в крови [7]. Не исключено, что в данной ситуации задержка поступления статинов к местам метаболизма может уменьшить ожидаемый эффект терапии. Кроме того, в литературе имеются сведения о влиянии полиморфизма гена печеночной липазы *LIPC* (*C514T*) как на липидный обмен, так и на вариабельность результатов коррекции его нарушений гиполипидемическими средствами [8].

Наиболее значимыми для терапии  $\beta$ -адреноблокаторами являются два полиморфизма гена  $\beta_1$ -адренорецептора (*ADRB1*) – *Gly49Ser* и *Gly389Arg* [9]. Названные полиморфизмы относятся к фармакодинамическим. Присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами, что не может не отразиться на чувствительности рецептора к агонисту и эффективности терапии  $\beta$ -адреноблокаторами.

Концентрация АПФ в крови зависит от инсерционно-делеционного полиморфизма (*I/D*) гена АПФ (*ACE*). *I/D*-полиморфизм *ACE* не изменяет функцию фермента, но оказывает влияние на степень экспрессии гена. Концентрация АПФ в крови коррелирует с наличием аллеля *D*; у людей с генотипом *DD* отмечается самое

высокое содержание АПФ в плазме крови [10]. Гомозиготы по аллелю *I* характеризуются самой низкой экспрессией АПФ среди всех генотипов, а носители генотипа *ID* занимают промежуточное положение. По этой причине с *I/D*-полиморфизмом связывают вариабельность терапевтического ответа на ингибиторы АПФ. Однако результаты исследований в этой области оказались неоднозначными или противоречивыми [11,12].

Указанные полиморфизмы могут оказать существенное влияние на выраженность терапевтического ответа на основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с ИМ, однако имеющиеся на сегодняшний день литературные данные не позволяют однозначно судить о прогностическом значении генетического полиморфизма при ИМ. Кроме того, большинство исследований были посвящены изучению влияния генетической информации на эффективность отдельно взятой группы лекарственных средств или конкретного препарата.

Целью исследования была оценка прогностического значения полиморфизма генов *ACE(D/I)*, *SLCO1B1* (*Val174Ala*), *LIPC* (*C514T*), *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1* (*Ser49Gly*), *ADRB1* (*Arg389Gly*) у пациентов, перенесших ИМпСТ.

#### Материал и методы

В открытое, проспективное исследование, проводившееся в двух центрах, были включены 155 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпСТ. Критерии включения: 1) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет; 3) достоверный диагноз ИМпСТ (повышение содержания тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы, электрокардиографические изменения и типичная клиническая картина). Критерии исключения: 1) тяжелые сопутствующие заболевания, ухудшающие прогноз; 2) острая сердечная недостаточность III-IV стадии по классификации Killip; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA; 3) абсолютные противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов; 4) прием на момент включения в исследование лекарственных средств, способных вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; 5) хроническая болезнь почек 3-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); 6) психические заболевания; 7) злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами; 8) низкая приверженность, по мнению исследователей.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендуемые препараты, улучшающие прогноз после ИМ (статины, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Через 12 месяцев оценивали приверженность к лечению и прогноз на основании комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

Эхокардиографию проводили на аппарате “ACUSON Cypress” (Siemens Medical Solutions USA, Inc, США) по

стандартной методике с оценкой размеров полостей сердца, патологических потоков. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R. Devereux и N. Reichek [13] и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>).

Генотипирование выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Рязанского государственного медицинского университета методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата “SNP-ЭКСПРЕСС” (НПФ “Литех”, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Признаки, имевшие нормальное распределение, описаны в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения:  $M (s)$ . Признаки, имевшие распределение, отличное от нормального, описаны в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей:  $Me (Q1; Q3)$ . В случае нормального распределения для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовали  $t$ -критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, две несвязанные группы сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Различия частот качественных признаков в двух независимых группах определяли с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Рассчитывали относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода и его 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости (недостижения неблагоприятного исхода) проводили по методике Kaplan-Meier. Для выявления факторов, независимо оказывающих влияние на прогноз, использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Из исследования были исключены 10 пациентов, в том числе 9 – из-за низкой приверженности к терапии, 1 – в связи со смертью от рака легких. Таким образом, в анализ были включены 145 пациентов – 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%) в возрасте в среднем 61,0 (8,5) лет.

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

Комбинированная конечная точка была достигнута у 64 (44,1%) пациентов. При сравнительном анализе двух групп пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки (табл. 1), установлена статистически значимая связь неблагоприятных исходов 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 исходом ИМ (ОР=0,43 [0,21; 0,90],  $p=0,007$ ). Аллельный анализ по данному гену не продемонстрировал влияния на исходы ( $p > 0,05$ ).

Значимое влияние на течение постинфарктного

**ТАБЛИЦА 1. Сравнительный анализ полиморфизма генов-кандидатов у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки**

Генотип/ аллель	Конечные точки		p	ОР [95% ДИ]
	Да	Нет		
<i>SLCO1B1*5</i>				
<i>TT</i>	37	39	0,25	1,24 [0,86; 1,81]
<i>TC</i>	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
<i>CC</i>	4	10	0,17	0,62 [0,27; 1,46]
<i>T</i>	97	110	0,14	1,26 [0,92; 1,72]
<i>C</i>	31	52		0,80 [0,58; 1,10]
<i>LIPC (C514T)</i>				
<i>CC</i>	38	49	0,89	0,97 [0,67; 1,41]
<i>CT</i>	22	26	0,77	1,06 [0,72; 1,56]
<i>TT</i>	4	6	0,53	0,90 [0,41; 1,97]
<i>C</i>	98	124	0,98	1,00 [0,74; 1,36]
<i>T</i>	30	38		1,00 [0,74; 1,36]
<i>ACE (D/I)</i>				
<i>II</i>	6	22	0,007	0,43 [0,21; 0,90]
<i>ID</i>	29	30	0,31	1,21 [0,84; 1,74]
<i>DD</i>	29	29	0,25	1,24 [0,84; 1,79]
<i>I</i>	64	74	0,56	0,93 [0,74; 1,19]
<i>D</i>	87	88		1,07 [0,85; 1,35]
<i>ADRB1 (Arg389Gly)</i>				
<i>ArgArg</i>	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
<i>ArgGly</i>	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
<i>GlyGly</i>	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
<i>Arg</i>	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
<i>Gly</i>	33	47		0,91 [0,68; 1,23]
<i>ADRB1 (Ser49Gly)</i>				
<i>SerSer</i>	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
<i>SerGly</i>	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
<i>GlyGly</i>	0	9	0,005	-
<i>Ser</i>	114	127	0,016	1,66 [1,04; 2,63]
<i>Gly</i>	14	35		0,60 [0,38; 0,96]
<i>CYP2C19</i>				
<i>*1*1</i>	40	44	0,32	1,21 [0,82; 1,78]
<i>*1*2 + *1*3</i>	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
<i>*2*3</i>	1	5	0,17	0,37 [0,06; 2,22]
<i>*1</i>	103	120	0,12	1,24 [0,88; 1,74]
<i>*2</i>	20	29	0,61	0,91 [0,63; 1,31]
<i>*3</i>	5	13	0,15	0,69 [0,29; 1,31]

периода оказывал полиморфизм *Ser49Gly* гена *ADRB1* на уровне как генотипа, так и аллелей. У пациентов с генотипом *GlyGly* в течение года не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как у гомозигот *ArgArg* зарегистрировано 35 событий, а у гетерозигот *GlyArg* – 25. Уровень статистической значимости отличия частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с генотипом *GlyGly* и другими генотипами составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей *SerSer* и *SerGly* генотипов данного полиморфного маркера ассоциации с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено ( $p > 0,05$ ). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМ и для аллеля *Gly* ( $p=0,016$ ). В то же время носительство аллеля *Ser* увеличивало вероятность наступления сердечно-сосудистого события в 1,66 раза (ОР=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 неблагопри-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ТАБЛИЦА 2. Сравнение клинико-демографических и анамнестических показателей у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки**

Показатель	Конечные точки		p
	Да	Нет	
Мужчины/женщины	47/17	59/22	0,94
Средний возраст, лет	60,9 (8,3)	61,1 (8,7)	0,80
Локализация ИМ			
Передняя стенка ЛЖ	33	32	0,15
Нижняя стенка ЛЖ	26	43	0,14
Другая уточненная локализация	5	6	0,93
Нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ	7	11	0,63
Хроническая сердечная недостаточность	64	78	0,43
Артериальная гипертония	62	76	0,33
Ожирение	22	28	0,98
Гиперлипидемия	41	59	0,26
ИМ в анамнезе	11	16	0,69
Стенокардия в анамнезе	33	32	0,15
Длительность стенокардии, лет			
До 5	17	12	0,08
5-20	15	17	0,72
Более 20 лет	1	3	0,40
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	35	42	0,73
Сахарный диабет 2 типа	17	15	0,25
Курение	41	50	0,77
Инсульт в анамнезе	1	7	0,06
Фибрилляция предсердий в анамнезе	6	3	0,15
Атеросклероз артерий нижних конечностей	3	2	0,39
Заболевания почек	19	18	0,31
Заболевания органов дыхания	7	8	0,84
Терапия до развития ИМ			
Ингибиторы АПФ	19	24	0,99
Бета-адреноблокаторы	20	22	0,59
Статины	14	14	0,49
Антиагреганты	21	25	0,80
Реперфузионная терапия в стационаре	26	46	0,04

ятных сердечно-сосудистых событий не обнаружено ( $p>0,05$ ).

Две группы не отличались по демографическим, клиническим и анамнестическим показателям (табл. 2), а также частоте приема ингибиторов АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов до ИМ ( $p>0,05$ ), однако частота реперфузионной терапии в стационаре (тромболизис или чрескожное вмешательство на коронарных артериях) была выше у пациентов, у которых не было отмечено развития сердечно-сосудистых событий в течение одного года ( $p=0,04$ ). У пациентов, перенесших неблагоприятные исходы, была достоверно ниже фракция выброса левого желудочка ( $p=0,02$ ), чаще встречалась митральная регургитация 3 степени ( $p=0,02$ ) и реже – трикуспидальная регургитация 1 степени ( $p=0,01$ ). Другие эхокардиографические показатели достоверно не отличались между двумя группами (табл. 3).

Для всех показателей, статистически значимо отличавшихся у пациентов двух групп, был проведен однофакторный регрессионный анализ. Признаки, прошедшие однофакторный анализ, были включены в многофакторный регрессионный анализ в модели про-

**ТАБЛИЦА 3. Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки**

Показатель	Конечные точки		p
	Да	Нет	
ЛП, см	4,3 (4,0; 4,7)	4,2 (3,9; 5,0)	0,60
КДР, см	5,7 (5,3; 6,0)	5,6 (5,3; 6,0)	0,84
КСР, см	4,2 (3,8; 4,6)	4,0 (3,7; 4,4)	0,09
КДО, мл	158,1 (135,3;180,0)	147,4 (135,3; 173,2)	0,60
КСО, мл	78,6 (58,1; 92,4)	65,9 (54,4; 80,8)	0,09
ТМЖП, см	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,43
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,2)	0,92
ФВ, %	50,0 (8,2)	53,3 (7,3)	0,02
ММЛЖ, г	333,2 (252,3; 397,9)	314,4 (261,4; 379,8)	0,57
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	206,7 (180,9; 227,5)	196,1 (180,9; 223,4)	0,51
Дилатация ПЖ, %	9,4	6,2	0,35
Легочная гипертензия, %	28,1	14,8	0,06
Диаст. дисфункция ЛЖ, %	51,6	54,3	0,72
Митральная регургитация			
1 степени	9,4	12,3	0,54
2 степени	57,8	69,1	0,10
3 степени	20,3	7,4	0,02
Аортальная регургитация			
1 степени	6,3	1,2	0,10
2 степени	10,9	8,6	0,67
3 степени	1,6	1,2	0,70
Трикуспидальная регургитация			
1 степени	40,6	60,5	0,01
2 степени	20,3	17,3	0,68
3 степени	6,3	1,2	0,12

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, КДО – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО – конечный систолический объем ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ

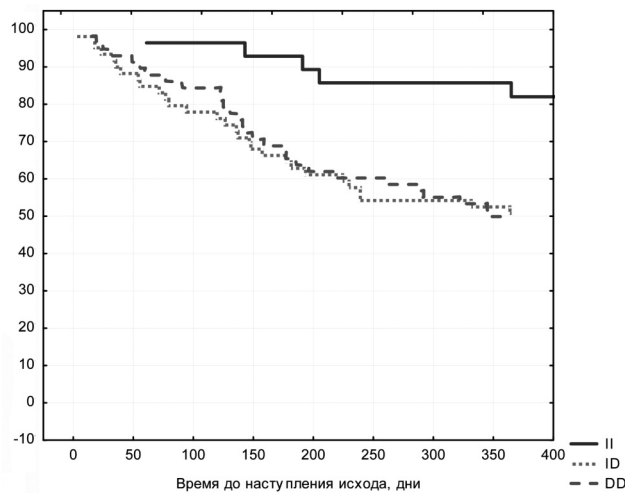
порционального риска Кокса для выявления факторов, независимо ассоциировавшихся с прогнозом (табл. 4). Независимую ассоциацию с неблагоприятными исходами ИМпСТ имели генотип *II* полиморфного гена *ACE* (*I/D*), реперфузионное лечение (тромболизис и/или чрескожное вмешательство на коронарных артериях) на госпитальном этапе и фракция выброса ЛЖ. Для установленных факторов был рассчитан ОР и его 95% ДИ (табл. 5). Одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза ИМпСТ было отсутствие реперфузионного лечения на госпитальном этапе. Риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий был в 1,8 раз выше у пациентов, которым по тем или иным причинам не проводили тромболизис и/или чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Для

**ТАБЛИЦА 4. Генетические и негенетические факторы, независимо влияющие на однолетний исход ИМпСТ**

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	p
Генотип <i>II</i> гена <i>ACE</i>	-1,119	0,43	0,01
Реперфузия	-0,517	0,26	0,04
ФВ	-0,034	0,02	0,04

**ТАБЛИЦА 5. Значения ОР для независимых факторов, ассоциированных с годовым исходом ИМпСТ**

Фактор	ОР [95% ДИ]
Генотип <i>II</i>	0,33 [0,14; 0,77]
Генотипы <i>ID + DD</i>	3,03 [1,30; 7,03]
Отсутствие реперфузии	1,80 [1,10; 2,93]
ФВ < 44%	1,66 [1,14; 2,41]

**Рис. 1. Анализ времени до наступления неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМпСТ для носителей разных генотипов гена *ACE (I/D)***

определения пограничного значения ФВ, начинающего оказывать негативное влияние на прогноз, мы рассчитывали ОР и 95% ДИ для нескольких последовательных значений ФВ. Наименьшее значение ФВ, доверительный интервал которой не включал единицу, было принято за пограничное. В нашем исследовании пограничным было значение ФВ, равное 44%. У пациентов с ФВ < 44% риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ был в 1,66 раза выше, чем у пациентов с более высокими значениями ФВ.

Генотип *II* гена *ACE (I/D)* имел независимую от других причин ассоциацию с благоприятным прогнозом ИМпСТ (ОР=0,33 [0,14; 0,77]). Напротив, риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ, рассчитанный для совокупности генотипов *ID+DD*, был в 3,03 раза выше. Вероятно, такое неблагоприятное влияние на прогноз обусловлено носительством аллеля *D*. Различия времени до наступления неблагоприятного исхода для носителей разных генотипов гена *ACE (I/D)* представлены на рис. 1 (метод Каплана-Мейера). На графике хорошо видно более благоприятное течение постинфарктного периода у гомозигот по аллелю *I*, в отличие от пациентов с генотипами *ID* и *DD*.

### Обсуждение

Таким образом, у пациентов с ИМ была выявлена взаимосвязь аллеля *Ser* полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1*, способного оказать влияние на терапевтический

эффект  $\beta$ -адреноблокаторов, с неблагоприятным исходом. Напротив, носительство аллеля *Gly* и генотипа *GlyGly* было ассоциировано с меньшей частотой возникновения конечных точек. По данным литературы, аллель *Ser* сопряжен с меньшей эффективностью  $\beta$ -адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией и требует увеличения дозы этих препаратов для снижения частоты неблагоприятных исходов [14,15], в то время как аллель *Gly* рассматривается в качестве кардиопротективного и ассоциирующегося с более благоприятным прогнозом [16]. Наши данные согласуются с представленными выше и, вероятно, отражают влияние полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1* на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Наибольший научный и, возможно, практический интерес представляет независимое протективное влияние генотипа *II* полиморфного гена *ACE (I/D)* на течение постинфарктного периода. Полученные нами результаты сопоставимы в некоторой степени с литературными данными. По данным ряда исследований, аллель *I* и генотип *II* ассоциировались со снижением риска развития ряда сердечно-сосудистых катастроф, в том числе после перенесенного ИМ [17,18], а также с более высокой выживаемостью и меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома [19].

Полученные нами данные могут быть использованы для стратификации риска неблагоприятного годового прогноза ИМпСТ. Представляется целесообразным определение полиморфизмов *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* для персонализированного подхода к лечению и улучшению прогноза после ИМ, в частности, при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

Независимыми предикторами неблагоприятного 12-месячного прогноза ИМпСТ в нашем исследовании были также отсутствие реперфузионного лечения и ФВ < 44%. Эти результаты не являются неожиданными, а ассоциация указанных факторов с неблагоприятными течением и исходом ИМ подтверждена многочисленными исследованиями.

### Заключение

Генотип *II* полиморфного гена *ACE (I/D)*, аллель *Gly* и генотип *GlyGly* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциируются со значительным снижением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМпСТ, в то время как носительство аллеля *Ser* сопряжено с большей частотой развития неблагоприятных исходов. Полиморфизмы генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* не влияют на 12-месячный прогноз после ИМпСТ. Генотипирование по *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМпСТ посредством персонализиро-

ванного подхода к выбору тактики лечения таких пациентов.

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3):28-292.
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW. Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-47.
4. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. *Креативная кардиология* 2014;2:71-80.
5. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenom. *Pharmacogenomics* 2011;12:113-24.
6. Каралкин П.А., Беляков И.С., Паршина О.В., Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Сычев Д.А. и др. Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2015;1:24-29.
7. Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукуес В.Г. Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008;2:47-50.
8. Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Wittman JC, van Duijn CM. The -514 C→T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3858-63.
9. Pasanowski AM, Johnson JA. ADRB1 Gene Summary. *Pharmacological Reviews* 2007;59(1):2-4.
10. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. *Российский кардиологический журнал* 2014;114(10):77-81.
11. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(8):34-41.
12. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005;111(25):3374-83.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-8.
14. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(3):221-31.
15. Aleong RG, Sauer WH, Robertson AD, Liggett SB, Bristow MR. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):137-43.
16. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1853-8.
17. Araujo MA, Goulart LR, Cordeiro ER, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;103(1):27-32.

18. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. *Вестник новых медицинских технологий* 2008;15(2):68-70.
19. Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2007;3:19-23.

### Impact of gene polymorphisms on long-term prognosis in patients with myocardial infarction

M.V. Solodun, S.B. Aksentiev, A.A. Nikiforov, S.V. Seleznev, S.S. Yakushin

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

**Material and methods.** 155 patients from 45 to 75 years of age with STEMI were enrolled in the prospective study. All patients were treated with recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. A primary endpoint included cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unplanned revascularization of coronary arteries and hospitalization for unstable angina within 12 months.

**Results.** The *I/I* genotype of the polymorphic gene *ACE (I/D)* is an independent predictor of the favorable outcome of STEMI. Allele *Ser* of the polymorphic gene *ADRB1 Ser49Gly* is associated with an increased incidence of adverse cardiovascular events within 12 months after STEMI. Gene polymorphisms *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* do not affect a 12-month prognosis after STEMI.

**Conclusion.** Genotyping of *ACE (I/D)* and *ADRB1 Ser49Gly* can be used to predict long-term prognosis and effectiveness of pharmacotherapy STEMI.

**Keywords.** *Gene polymorphism, pharmacogenetics, prognosis, myocardial infarction.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 31-36.**