

Опыт внедрения фармакогенетических исследований в университетской клинике

А.А.Корнилов, Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль,
В.Н.Валюкевич, Е.В.Кохтенко, В.В.Анцупов

Курский государственный медицинский университет, Курск

Клинические испытания и патофизиологические доказательства свидетельствуют в пользу использования активной терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена, и чем раньше начнется лечение, тем лучшие результаты могут быть достигнуты. Одним из перспективных подходов в оптимизации такой фармакотерапии является фармакогенетический метод, однако в международной практике пока единичные фармакогенетические тесты одобрены к применению соответствующими регулирующими органами, а в реальной клинической практике генетическое тестирование применяется крайне редко.

Цель исследования. Изучение влияния носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 на гиполипидемический эффект статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с изолированной и сочетанной гиперлипидемией (ГЛП).

Материалы и методы

На 8-недельной фармакотерапии находилось 85 пациентов в возрасте от 42 до 60 лет ($53,3 \pm 4,8$) с ИБС и гиперлипидемией, среди них мужчин – 47 (55,3%), женщин 38 (44,7%). Средняя продолжительность ИБС составила $6,3 \pm 1,2$ года. Методы исследования включали: общеклинические, лабораторно-инструментальные (содержание обще-

го холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли унифицированным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Олвекс-диагностикум», г. С-Петербург, Россия). При фармакогенетическом тестировании определяли носительство у пациентов генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 методом ПЦР. Статистические методы обработки результатов включали параметрическую (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) и непараметрическая статистика (критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Уилкоксона), а также искусственные нейронные сети (менеджер искусственных нейронных сетей NeuroPro 0.25).

Исследование проведено рандомизированным, простым, параллельным методом. Использовалась послойная стратифицированная рандомизация: пациенты включались в две группы вмешательства с учетом стратификационных признаков (пол, возраст, тип ГЛП, функциональный класс стенокардии).

Результаты

По результатам генотипирования пациенты в группе, принимающих симва-статин (Симгал) распределились следующим образом: генотипы СС – 11 (25,6%), СТ – 22 (51,1%), ТТ – 10 (23,3%); в группе пациентов, принимавших аторвастатин

(Липтонорм): генотипы СС – 12 (28,6%), СТ – 21 (50,0%), и ТТ – 9 (21,4%). Соотношение долей пациентов в обеих груп-

пах по генотипу MDR1 соответствовало распределению согласно закона Харди-Вайнберга.

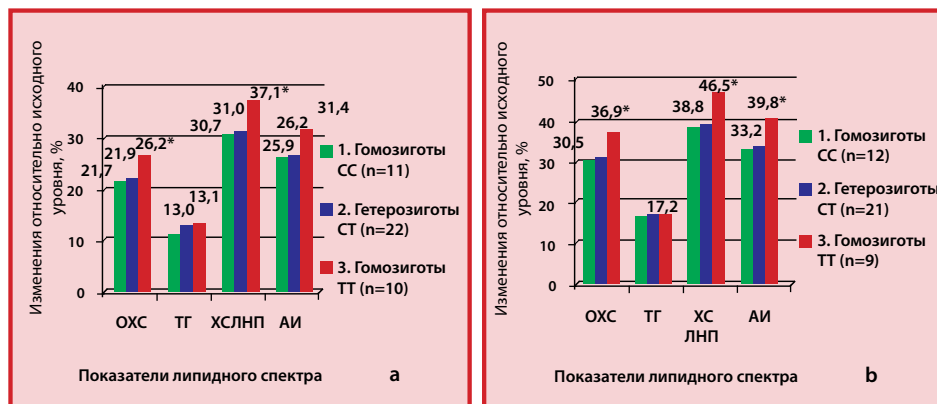


Рис. 1. Зависимость эффекта гиполипидемической коррекции от носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 среди пациентов, принимавших симвастатин (а, n=43) и аторвастатин (б, n=42) в течение 8 недель. * – $p < 0,05$.

Анализ взаимосвязи между выраженностью эффекта симвастатина и носительством генотипов по полиморфному маркеру С3435Т выявил преобладание больных с большим эффектом среди пациентов с генотипом ТТ по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС: у пациентов с генотипами СТ и СС эффективность симвастатина по показателям ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), атерогенному индексу (АИ) была достоверно ниже ($p_{ТТ-СТ} < 0,05$ и $p_{ТТ-СС} < 0,05$). По показателям ТГ и ХС ЛВП достоверных различий найдено не было.

У пациентов, принимавших аторвастатин, выявлен меньший эффект по показателям ОХС, ХС ЛНП и АИ среди пациентов с генотипами СС и СТ по сравнению с пациентами с генотипом ТТ. Наиболее эффективной была фармакотерапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в группах у больных с генотипом ТТ ($p_{ТТ-СТ} < 0,05$ и $p_{ТТ-СС} < 0,05$).

Выводы

1. Выявлено преобладание больных с большим эффектом при применении

симвастатина и аторвастатина среди пациентов с генотипом ТТ: в большей степени снижались уровни ОХС, ХС ЛНП, АИ. По показателям ТГ и ХС ЛВП достоверных различий найдено не было.

2. Наиболее эффективной была фармакотерапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в группах больных с генотипом ТТ.

Список литературы

1. **Аронов Д.М.** Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000, 411 с.
2. **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. с.47-50.
3. **Кукуес В.Г., Сычев Д.А., Журавлева М.В. и др.** Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов // Клиническая фармакология и терапия, 2005, 14(3), 56-61.