

АГ

Терапия артериальной гипертензии в прогнозе развития острой ишемии миокарда. Клинико-генетический анализ

БИОЛ
2

2-226

Р.Т. Сайгитов¹, М.Г. Глезер², Д.П. Семенов², И.В. Костомарова¹, Н.А. Малыгина¹.

¹ Российский научно-исследовательский институт геронтологии, Москва.

² НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, городская клиническая больница №59, Москва.

Резюме

Целью исследования явилось изучение роли ID полиморфизма гена АПФ в развитии острой ишемии миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ). Было выявлено, что при нелеченной АГ риск развития инфаркта миокарда у носителей DD генотипа выше, чем у больных с ID и II генотипами. Напротив, у носителей II генотипа течение АГ более благоприятно, но эффективность ее терапии традиционными антигипертензивными средствами минимальна.

Терапия АГ минимизирует генотипические различия, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений преимущественно у пациентов с исходно высоким риском их развития.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, полиморфизм гена АПФ, антигипертензивная терапия

Treatment of arterial hypertension in prognosis of acute myocardial ischemia. Clinical and genetic analysis

R.T. Saygıtov¹, M.G. Glezer², D.P. Sementsov², I.V. Kostomarov¹, N.A. Malygina¹.

¹Russian Research Institute of Gerontology, Moscow.

²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy.

Resume

The aim of the study was to evaluate the role of ID ACE gene polymorphism in the development of acute myocardial ischemia in patients with arterial hypertension (HT). Patients with DD genotype were demonstrated a higher risk of myocardial infarction than patients with ID and II genotype. Conversely, the course of HT in II genotypic group is more favorable, but the efficacy of their treatment by traditional agents is minimal.

Key words: arterial hypertension, myocardial ischemia, myocardial infarction, ACE gene polymorphism, antihypertensive therapy

Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием, регистрируемым у трети населения индустриально развитых стран старше 25 лет [1, 2]. При всей медико-социальной значимости данного заболевания эффективность мероприятий по его профилактике и лечению остается явно недостаточной. Так, только треть больных с АГ контролируют свое давление, применяя антигипертензивное лечение, причем целевые значения АД удается достичь лишь в каждом третьем случае леченой гипертензии [3]. Учитывая, что риск сердечно-сосудистых осложнений АГ увеличивается даже при высоких нормальных значениях АД ясно, что значительная распространенность как не леченой, так и неадекватно леченой АГ, является критическим фактором, определяющим развитие указанных осложнений [4-6].

Эффективность лекарственной терапии как АГ, так и ее осложнений, от случая к случаю может значительно варьировать. Генетические основы подобной вариабельности активно изучаются. В числе наиболее цити-

руемых генетических маркеров, ассоциированных с развитием АГ и эффективностью ее лечения, выделяется ID полиморфизм гена АПФ. Генотип DD данного гена характеризуется при этом относительно высокой концентрацией АПФ в плазме крови, величина которой на 28% и 56% превосходит аналогичные показатели у носителей ID и II генотипов [7]. Вероятно, именно данное обстоятельство и определяет, при прочих равных условиях, DD генотип в качестве предиктора развития АГ и ее осложнений. Ассоциации ID полиморфизма гена АПФ с уровнем фермента, в свою очередь, может являться причиной неоднозначности эффекта гипотензивных препаратов у носителей разных генотипов. В частности, по некоторым данным наибольший эффект при использовании в лечении АГ ингибиторов АПФ (ИАПФ) и б-блокаторов удается достичь именно у пациентов с DD генотипом [8, 9], что позволяет рекомендовать указанный генетический маркер для использования в условиях клинической практики.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОСИТЕЛЕЙ DD, ID И II ГЕНОТИПОВ ГЕНА АПФ

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ID полиморфизма гена АПФ в развитии острой ишемии миокарда у больных с артериальной гипертонией.

Материалы и методы

Исследовано 424 больных, госпитализированных в отделение кардиореанимации ГКБ №59 с подозрением на инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию (больные с острым коронарным синдромом). Из них артериальную гипертонию в анамнезе имели 367 пациентов (86,6% от общего числа исследованных больных). Информация о харак-

тере лечения АГ до поступления в стационар была получена от 295 пациентов (80,4%). При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего обострения (пол, возраст, сроки поступления, уровень АД, ЧСС и др.). Анализировали клеточный и биохимический состав периферической крови, а также изменения конечной части желудочкового комплекса (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q в двух и более отведениях) на первой ЭКГ. В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения диагноза, а также случаи неблагоприятного развития ОКС (смерть, рецидив ИМ, в том числе и случаи ИМ, осложнившие течение НС, инсульт).

Взятие крови (v=10 мл, консервант 0,5М ЭДТА) для генетического исследования производилось в момент госпитализации больного в стационар с последующим замораживанием и хранением при -20°C. Выделение ДНК проводили солевым методом по Miller с соавт. в собственной модификации [10]. Определение полиморфных вариантов гена АПФ проводили по методике Rigat с соавт. [11] с использованием праймеров фирмы «Синтол» (Россия), ДНК-полимеразы Taq от ЗАО «Диалат-ЛТД» (Россия). При обнаружении DD генотипа гена АПФ проводили его дублирующее определение.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0. Сравнение переменных с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы, осуществлялось по методу Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых выборок одновременно, df=2 и более). Для оценки различий дискретных величин использован критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% до-

Показатель	Генотипы гена АПФ			p (df=2)
	DD	ID	II	
Всего больных, абс (%)	81 (27,5)	133 (45,0)	81 (27,5)	
Мужчины, %	51,9%	51,1	44,4	-
Возраст, годы	69 (60;77)	70 (61;75)	71 (64;77)	-
ИМ при поступлении, %	67,9	51,1	46,9	0,015
Поступление <24 ч	63,0	60,9	44,4	0,027
В анамнезе:				
Нелеченная АГ*, %	42,0	40,6	33,3	-
Стенокардия, %	85,2	82,7	87,7	-
Аритмия, %	16,0	23,3	29,6	-
Хроническая СН, %	17,3	12,8	24,7	-
Инфаркт миокарда, %	42,0	51,1	53,1	-
Инсульт, %	11,1	12,0	13,6	-
Курение (n=179), %	34,5	29,6	16,3	-
Семейный анамнез, %	17,1	27,3	22,9	-

* не использовали в регулярной терапии АГ ингибиторы АПФ, диуретики, б-блокаторы.

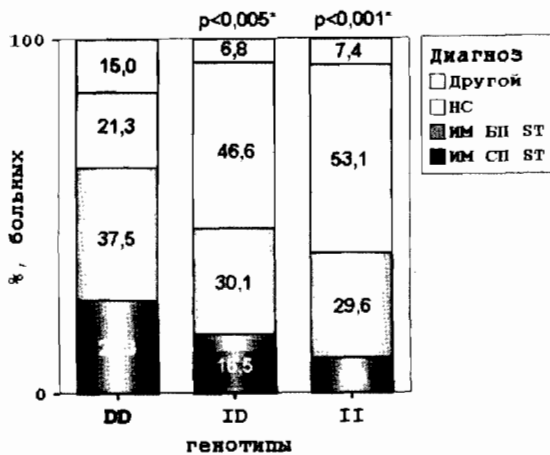
верительным интервалом (95% ДИ), рассчитанными методом логистической регрессии. Статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$.

Результаты исследования

В группе больных с АГ генотипы DD, ID и II были зарегистрированы в 27,5%, 44,1% и 28,3% случаев. При исключении больных, в отношении которых характер терапии АГ определен не был (n=72 или 19,6% случаев), частота указанных выше генотипов составила 27,5%, 45,0% и 27,5%, соответственно (табл. 1). Пациенты с генотипами DD, ID и II были сопоставимы по полу, возрасту, частоте случаев нелеченной АГ, встречаемости в анамнезе основных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, курения, наследственно отягощенных случаев ИБС (случаи смерти, ИМ и инсульта у родственников первой степени родства в возрасте до 65 лет). В то же время, носители DD генотипа чаще поступали с подозрением на ИМ (67,9% в сравнении с 51,1% и 46,9% у носителей ID и II генотипов; df=2, $p=0,009$). В ранние сроки (<24 ч) с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации, госпитализировались более 60% больных с DD и ID генотипами (44,4% носителей II генотипа; df=2, $p=0,027$).

В ходе госпитального наблюдения ИМ, сопровождавшийся подъемом ST при поступлении (ИМ СП ST), был подтвержден у 26,3% больных с DD генотипом, 16,5% больных с ID и 9,9% с II генотипом (df=2, $p=0,022$) (рис. 1). Инфаркт миокарда без подъема ST (ИМ БП ST) у 37,5%, 30,1% и 29,6% соответственно (df=2, $p=0,461$). Нестабильная стенокардия, напротив, чаще определялась среди носителей I аллеля (21,3%, 46,6% и 53,1% у носителей DD, ID и II генотипов; df=2, $p<0,001$). Частота неподтвержденного ОКС (другой сердечный/несердечный диагноз) в группах сравнения практически не

Рисунок 1. Структура ОКС в группе больных АГ, носителей DD, ID и II генотипов гена АПФ



* при сравнении со структурой ОКС в группе больных с DD генотипом (df=3)

различалась (15,0%, 6,8% и 7,4% больных с DD, ID и II генотипами; df=2 p=0,106).

Указанные выше различия структуры ОКС были наиболее заметны в группе больных с нелеченной АГ (табл. 2). При этом, у носителей DD генотипа с нелеченной АГ была отмечена относительно высокая частота ИМ и, соответственно, низкая частота ИС и неподтвержденных случаев ОКС. У носителей ID генотипа при нелеченной АГ была отмечена высокая частота ИМ БП ST и низкая частота случаев нестабильной стенокардии. Структура ОКС у больных с II генотипом степенью контроля за АГ не определялась.

Особенности структуры ОКС в полной мере соответствовали частоте КФК/КФК-МВ (>348/24 Ед/л) позитивных случаев, зарегистрированных в ходе двух последовательных определений указанных маркеров. Так, диагностическое повышение КФК/КФК-МВ отмечено у 76,5%, 49,1% и 37,0% носителей DD, ID и II генотипов с нелеченной АГ (df=2, p=0,005). В группе больных с леченной артериальной гипертензией КФК/КФК-МВ позитивные случаи регистрировались одинаково часто (34,0%, 27,8% и 27,8%, соответственно; df=2, p=0,723). Различия среди носителей одного генотипа были значимыми только в группе больных с DD и ID генотипами (df=1, p=0,001/0,013).

Вероятность развития ИМ также определялась интенсивностью контроля за АГ (табл. 3). При этом наи-

Таблица 3
РИСК РАЗВИТИЯ ИМ У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННОЙ АГ*

Диагноз	Генотип	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ) ¹
ИМ СП ST	DD	7,8 (2,1;28,8)	6,0 (1,4;25,6)
	ID	2,0 (0,7;5,3)	2,1 (0,7;6,7)
	II	0,6 (0,1;3,5)	0,4 (0,0;3,0)
ИМ БП ST	DD	4,8 (1,4;15,9)	10,0 (2,0;49,3)
	ID	3,2 (1,4;7,2)	3,7 (1,4;9,6)
	II	0,9 (0,3;2,6)	0,6 (0,2;2,1)
ИМ ²	DD	6,1 (2,0;18,3)	8,2 (2,2;30,2)
	ID	2,7 (1,3;5,5)	3,1 (1,3;7,2)
	II	0,9 (0,3;2,2)	0,5 (0,2;1,6)

* в сравнении с аналогичным риском у больных с леченной АГ.

¹ скорректировано по полу, возрасту, наличию ИБС, ИМ, аритмии, ХСН и диабета в анамнезе.

² вероятность развития ИМ без учета изменений сегмента ST на ЭКГ.

больший риск развития как ИМ СП ST, так и ИМ БП ST наблюдался при нелеченной АГ у носителей DD генотипа (риск в 7,8 и 4,8 раза был выше такового у леченных больных; в 6,0 и 10,0 раз при коррекции по полу, возрасту, основным сердечно-сосудистым заболеваниям и диабету в анамнезе). У носителей ID генотипа с нелеченной АГ вероятность развития ИМ СП ST была сопоставима с таковой у леченных больных, тогда как риск развития ИМ БП ST был заметно выше (после коррекции величина риска практически не изменилась). У носителей II генотипа с нелеченной АГ вероятность развития ИМ была сопоставима с таковой у леченных больных. В целом, вероятность развития ИМ при нелеченной АГ у носителей DD генотипа увеличивалась в 6,1 раза (после коррекции - в 8,2 раза), у носителей ID генотипа в 2,7 раза (после коррекции в 3,1 раза). У носителей II генотипа вероятность развития ИМ от характера лечения АГ не зависела.

При сравнении вероятности развития ИМ у пациентов с различными генотипами было выявлено, что при нелеченной АГ риск у носителей DD генотипа был выше аналогичного у больных с ID и II генотипами в 3,7 (2,9;33,3) и 9,9 (2,9;33,7) раза. Кроме того, вероятность развития ИМ у носителей ID генотипа в 2,7 (1,0;6,9) раза превосходила таковую у больных с II генотипом. С учетом коррекции вероятность развития ИМ при нелеченной АГ у носителей DD генотипа в 4,9 (1,5;16,4) и 12,3 (3,0;50,3) раза превосходила аналогичную у пациентов с ID и II генотипами. У пациентов с ID генотипом риск развития ИМ в сравнении с таковым у носителей II генотипа был выше в 2,5 (0,9;7,4) раза (p=0,093). Для боль-

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОЗОВ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННОЙ И ЛЕЧЕННОЙ АГ

Таблица 2

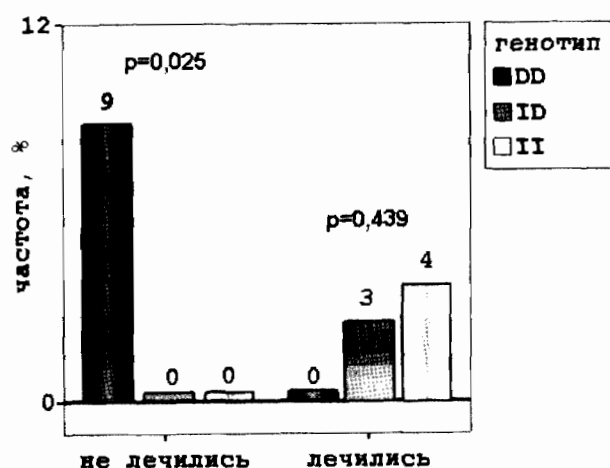
Генотип	Лечение	Окончательный диагноз, % больных				p
		ИМ СП ST	ИМ БП ST	ИС	Другой	
DD*	Нет (n=33)	39,4	45,5	9,1	6,1	0,009
	Да (n=47)	17,0	31,9	29,8	21,3	
ID	Нет (n=54)	18,5	42,6	29,6	9,3	0,01
	Да (n=79)	15,2	21,5	58,2	5,1	
II	Нет (n=27)	7,4	29,6	55,6	7,4	0,961
	Да (n=54)	11,1	29,6	51,9	7,4	

* для одного больного с DD генотипом тип ОКС определен не был.

ных с леченной АГ величина относительного риска с учетом коррекции у носителей DD и ID генотипов составила 1,3 (0,6;3,0) и 0,9 (0,4;1,8), соответственно.

Помимо высокой вероятности развития у носителей DD генотипа с нелеченой АГ случаев ИМ в ходе госпитального наблюдения в данной группе больных были отмечены и высокие значения летальности, тогда как среди носителей других генотипов случаи смерти не были зарегистрированы ни разу (рис. 2). В группе больных с леченной АГ, напротив, летальные события регистрировались только у носителей ID и II генотипов, хотя указанные различия не были статистически значимыми ($df=2$, $p=0,439$).

Рисунок 2. Летальность в группах больных с DD, ID и II генотипами с нелеченой и леченной АГ



Обсуждение результатов

В исследованной группе больных с острым коронарным синдромом АГ регистрировалась довольно часто, более чем у 85% больных. Для сравнения, по данным регистров ОКС Euro Heart Survey и GRACE артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась у 59% и 55% больных, соответственно [12, 13]. В подобной ситуации, значимость контроля за АД в числе мер, направленных на предупреждение неблагоприятного развития АГ представляется ключевой. При этом, важно не только максимально широкое использование гипотензивных средств, но и применение их с учетом индивидуальной чувствительности, тем более, что уровень АД при традиционном подходе удается контролировать лишь у каждого третьего леченого больного [3].

Проведенное нами исследование показало, что наибольший эффект при использовании антигипертензивных средств удается достичь у больных с DD генотипом гена АПФ. Именно у таких пациентов риск развития ИМ, в том числе и ИМ СП ST, на фоне лечения оставался минимальным. Схожая ситуация наблюдалась и у носителей ID генотипа, хотя она и ограничена только случаями ИМ БП ST. В пользу этого свидетельствуют не только данные отдельных исследований, но и данные мета-анализа, указывающие на предположительно большую эффективность ингибиторов АПФ и б-блокаторов именно у носителей D аллеля и, особенно, у гомозигот

по данному аллелю [8, 9]. Не исключено, что меньшая эффективность лечения АГ у гомозигот по инсерции (II генотип) может явиться причиной их «недолечения», т.е. невозможности достичь, сопоставимого с носителями DD генотипа, эффекта терапии. В такой ситуации, можно ожидать, что антигипертензивная терапия будет способствовать минимизации риска развития осложнений АГ только за счет снижения его у носителей кандидатных генов, в нашем случае у носителей DD генотипа. Вероятно, что традиционные подходы, рекомендуемые для лечения больных с АГ малоэффективны в отношении носителей II генотипа, характеризующихся исходно низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Представляется, что именно у таких больных поиск оптимальных препаратов, их комбинаций и/или дозировок должен стать первостепенным для реализации фармакогенетических основ лечения АГ. Тем более что в ряде случаев терапия АГ у носителей II генотипа, например, с использованием ингибиторов АПФ может иметь некоторые ограничения (кашель, увеличение ЧСС, снижение фракции выброса) [14, 15].

Таким образом, при нелеченой АГ наибольший риск развития ИМ наблюдается у носителей DD генотипа. Терапия АГ минимизирует генотипические различия лежащие в основе ее развития, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений, главным образом, у пациентов с исходно высокой вероятностью их возникновения. Напротив, у носителей II генотипа течение АГ более благоприятно, хотя эффективность ее терапии с использованием традиционных антигипертензивных средств минимальна. Подобные наблюдения позволяют предположить необходимость дифференцированного подхода при определении тактики лечения АГ с учетом генотипических характеристик больного.

Литература

1. Lenfant C. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. Артериальная гипертензия. 2005; 11(2): 21-27.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J. Hypertens. 2004; 22(1):11-19.
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365(9455): 217-223.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-952.
5. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349): 1903-1913.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2001; 2: 3-7.
7. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20(2): 484-492.
8. Scharplatz M., Puhon M.A., Steurer J., Bachmann L.M. What is the impact of the ACE gene insertion/deletion (I/D) polymorphism on the clinical effectiveness and adverse events of ACE inhibitors? B.M.C. Med. Genet. 2004; 5: 23-28.

9. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L., Janosko K., MacGowan G.A., Mathier M., Murali S., Feldman A.M., London B. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44(10): 2019-2026.

10. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids. Res.* 1988; 16(3): 1215.

11. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20: 1433.

12. Steg Ph.G., Goldberg R.J., Gore J.M., Fox K.A.A., Eagle K.A., Flather M.D., Sadiq I., Kasper R., Rushton-Mellor S.K., Anderson F.A. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90(4): 358-363.

13. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., Danchin N., Gitt A.K., Boersma E., Fioretti P.M., Simoons M.L., Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23(15): 1190-1201.

14. Niu T., Chen X., Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs.* 2002; 62(7): 977-993.

15. Сайгигов Р.Т., Малыгина Н.А., Бойко Н.В., Глезер М.Г. Полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и эффективность монотерапии ингибиторами АПФ гипертрофии миокарда левого желудочка, развившейся на фоне гипертонической болезни. *Геронтология и гериатрия.* 2003; 2: 263-267.