

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Ярославский государственный медицинский университет

На правах рукописи

Поздняков Николай Олегович

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ CYP2D6,
ENOS И AGTR2 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Александр Леонидович Хохлов

Ярославль – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1.....	9
1.1 Основные подходы к лечению ИБС: стабильная стенокардия	10
1.2 Основные подходы к лечению ИБС: инфаркт миокарда	18
1.3 Значение фармакогенетических исследований в лечении пациентов с ИБС	25
1.3.1 Влияние полиморфизма CYP2D6 на эффективность и безопасность терапии бета-адреноблокаторами	25
1.3.2 Влияние полиморфизма гена eNOS на развитие и течение ССЗ.....	29
1.3.3 Влияние полиморфизма гена AGTR2 на развитие и течение ССЗ ...	34
ГЛАВА 2.....	38
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ	38
И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
1.1 Клиническая характеристика больных.....	38
2.2 Методы исследования.....	50
2.2.1 Анализ медицинской документации	50
2.2.2 Исследование полиморфизмов генов.....	51
2.2.3 Оценка межлекарственных взаимодействий.....	53
2.2.4 Статистический анализ	54
ГЛАВА 3.....	56
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ИБС	56
3.1 Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе.....	56
3.2 Частота назначения лекарственных препаратов на амбулаторном этапе	71

3.3 Фармакоэпидемиологические факторы, определяющие успешность терапии у пациентов, страдающих ИБС	80
ГЛАВА 4.....	87
СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2 С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ ИБС	87
4.1 Распространенность генов.....	87
4.2 Ассоциация генов eNOS и AGTR2 с возрастом дебюта ИБС.	100
ГЛАВА 5.....	104
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛИПОФИЛЬНЫМИ В-БЛОКАТОРАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6	104
5.1 Распространенность генов.....	104
5.2 Изучение эффективности и безопасности терапии метопрололом в зависимости от аллельного варианта гена CYP2D6	107
5.3 Межлекарственное взаимодействие.....	114
ГЛАВА 6.....	121
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИАПФ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХО-КС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НО-СИНТАЗЫ, ГЕНА РЕЦЕПТОРА 2-ГО ТИПА К АНГИОТЕНЗИНУ 2.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КДО – конечный диастолический объем

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

NO – оксид азота

AGTR2 - рецептор 2-го типа к ангиотензину II

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) долгое время является одной из основных причин смертности населения во многих странах мира. Российская Федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [131]. По данным Росстата от 2014г. ИБС стала причиной смерти для более чем 500 тыс человек.

Согласно данным популяционных исследований известно, что распространённость стенокардии увеличивается с возрастом у лиц обоего пола с 5-7% у женщин в возрасте 45-64 лет до 10-12% у женщин в возрасте 64-84 лет; и у мужчин с 4-7% в возрасте 45-64 лет до 12-14% у мужчин в возрасте 64-84 лет [244].

Несмотря на значительное количество лекарств, безопасность и эффективность фармакотерапии до сих пор является актуальным и острым вопросом. С учетом того, что современные подходы к терапии ИБС преследуют две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий [116], требуется назначение нескольких лекарственных препаратов на длительный срок. Это, в свою очередь, требует значительного контроля безопасности и эффективности терапии. Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума.

Фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [47, 125]. Для подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов необходимо определение фармакометаболизирующей функции печени [48, 125].

Морфологическим субстратом ишемической болезни сердца в большинстве случаев является атеросклероз [109], в развитии которого большую роль играет эндотелий [53, 281]. Согласно современным

представлениям в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [3, 40, 84], в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов [145], к которым можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки [106].

Таким образом, изучение у пациентов с ИБС: стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда - полиморфизмов генов эндотелиальной NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 2 типа-участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки, а также CYP2D6, участвующего в метаболизме одного из самых часто применяемых при ИБС бета-адреноблокаторов – метопролола, является актуальным.

Цель исследования

Разработать подходы к оптимизации фармакотерапии больных с ишемической болезнью сердца с учетом встречаемости полиморфизмов генов eNOS, AGTR2, CYP2D6.

Задачи исследования

1. Изучить соответствие клиническим рекомендациям фармакотерапии разных форм ишемической болезни сердца: стабильная и нестабильная формы стенокардии, острый инфаркт миокарда.
2. Оценить достаточность назначенных доз бета-блокаторов пациентам с различными формами ИБС: стабильная и нестабильная формы стенокардии, острый инфаркт.
3. Провести исследование эффективности и безопасности терапии пациентов с ИБС липофильным бета-блокатором метопрололом с учетом наличия «медленных» аллелей CYP2D6.
4. Исследовать распространенность аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с разными формами ИБС и без данной патологии.
5. Определить клинико-генетические ассоциации между течением ИБС и наличием аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2.

6. Проанализировать особенности терапии ингибиторами АПФ у пациентов с ИБС на фоне артериальной гипертензии в зависимости от аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2.

Научная новизна

Впервые определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 в их влиянии на возраст дебюта ИБС. Впервые изучено влияние аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 на особенности фармакотерапии ИБС ингибиторами АПФ.

Впервые установлено клиническое значение определения полиморфизма гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10 у пациентов с ИБС, принимающих метопролол.

Практическая значимость

1. Персонализированный подход к назначению метопролола при ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена CYP2D6. Наличие «медленных» аллельных вариантов СТ гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для СС носителей.
2. У пациентов с ИБС на фоне артериальной гипертензии при назначении периндоприла рекомендуется исследование аллельных вариантов гена AGTR2. В случае выявления гомозиготного варианта GG, средние дозировки периндоприла, необходимые для гипотензивного эффекта препарата, в 1,3 ниже, чем для гомозигот AA.
3. С целью прогнозирования раннего дебюта ИБС в возрасте от 35 до 55 лет (стабильная и нестабильная форма стенокардии, инфаркт миокарда) рекомендовано генетическое тестирование для выявления аллельного варианта ТТ гена eNOS (вероятность 71,4%).

Основные положения, выносимые на защиту

1. В исследуемой популяции пациентов Ярославской области с различными формами ИБС наибольшее клиническое значение в структуре полиморфизмов гена CYP2D6 имеют гетерозиготные варианты (частота встречаемости 32,7% для CYP2D6*4 и CYP2D6*10), что необходимо

учитывать для персонализированного назначения эффективных и безопасных доз метопролола.

2. При наличии гомозиготного варианта AA гена AGTR2 для достаточного гипотензивного эффекта у больных с ишемической болезнью сердца на фоне артериальной гипертензии, требуются более высокие дозировки периндоприла, чем при носительстве варианта GG.

3. Существует разница между частотой распределения полиморфных вариантов гена AGTR2 у пациентов с ИБС и у лиц без данной патологии, а носительство полиморфного варианта TT гена eNOS связано с более ранним дебютом ИБС, чем наличие GG и GT вариантов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристику клинических наблюдений и методов исследования, 4 главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 162 отечественных и 131 зарубежных научных работ; иллюстрирована 51 таблицами и 10 рисунками.

Апробация работы

Полученные в ходе научной работы результаты были доложены на Международной Балтийской школе по клинической фармакологии и лекарственному обеспечению (Калининград, 05.08.2013), на XII конгрессе «Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ)» в Мадриде, Испания (28.06.2015).

Публикации, сведения о внедрении в практику

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 публикации в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК.

ГЛАВА 1

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (обзор литературы)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [2, 18, 34, 147]. В большой степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ИБС [34, 214].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от ССЗ умирают более 16 млн человек. Старение населения и изменение образа жизни приводят к тому, что ССЗ всё больше охватывают развивающиеся страны. Эксперты предполагают, что к 2020 г. смертность от ССЗ в мире достигнет 25 млн в год, на долю ИБС придется около 50% [143].

ИБС – хроническое заболевание, имеющее многофакторную этиологию [28]. Морфологическим субстратом ишемической болезни сердца в большинстве случаев является атеросклероз [92], в развитии которого большую роль играет эндотелий [53, 281]. Согласно современным представлениям, в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [3, 40, 84], в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов, к которым можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

Фармакоэпидемиологические исследования являются одним из ключевых моментов в понимании проблем, связанных с успешным лечением пациентов с ИБС. В ходе нескольких проведенных российских исследований был обнаружен ряд проблем, связанных с ведением пациентов с ИБС, в том числе: недостаточное назначение иАПФ, кардиоселективных В-блокаторов,

верошпирона, статинов, антиагрегантов; полипрагмазия; невыявление и отсутствие коррекции факторов риска [74]. В то же время в России существует недостаток фармакоэпидемиологических данных, отражающих реальную ситуацию с лечением ишемической болезни сердца и дающих возможность оценить соблюдение клинических рекомендаций врачами в повседневной практике.

ИБС часто входит в состав коморбидной патологии, особенно у пожилых людей, что сопровождается полипрагмазией [54]. Одновременное назначение нескольких препаратов может влиять на эффективность терапии, а также непредсказуемо изменять результат фармакодинамического и фармакокинетического лекарственного взаимодействия: одновременный прием 3 препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% больных, 5 медикаментов - увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100% [55].

1.1 Основные подходы к лечению ИБС: стабильная стенокардия

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца, терапия ИБС преследует две основные цели: улучшение прогноза и купирование симптомов заболевания [35]. Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины, группа антитромбоцитарных лекарственных средств (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

Препараты, улучшающие симптомы заболевания: бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные средства, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин.

Антитромбоцитарные средства

Принимая во внимание тот факт, что в основе ИБС лежит атеросклеротическое повреждение сосудов, антиагрегантам принадлежит ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза.

Антитромбоцитарные средства являются обязательными средствами для лечения стабильной стенокардии [36]. Они уменьшают агрегацию тромбоцитов и предотвращают образование тромбов в коронарных артериях [35, 116].

Ацетилсалициловая кислота доказала свою эффективность при всех формах ИБС [138] и остается основным препаратом для профилактики артериального тромбоза [36]. Альтернативным антитромбоцитарным средством является клопидогрель, который не повреждает слизистую оболочку желудка и вызывает меньше диспепсических явлений. Исследование CAPRIE, проведенное на 19 тыс. больных с атеросклеротическим поражением сосудов различной локализации, продемонстрировало достоверное снижение риска развития ОИМ на 19% при его высокой безопасности в дозе 75 мг [58].

Результаты проведенного мета-анализа рандомизированных исследований показали, что аспирин в дозах 75-150 мг/сут снижает сердечно-сосудистую смертность в группах высокого риска на 15 %, а развитие нефатальных ИМ — на 34 % [20].

Бета-адреноблокаторы

Эта группа препаратов впервые была введена в клиническую практику уже более 40 лет назад [38].

Препараты данной группы увеличивают продолжительность жизни и улучшают прогноз. У пациентов с перенесенным инфарктом прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению риска смерти от ССЗ и развития ИМ [173].

По данным крупных эпидемиологических исследований существует прямая связь между частотой сердечных сокращений в покое и смертностью:

общей, от сердечно–сосудистых и других причин [32, 56, 78]. Также высокий уровень ЧСС коррелирует с повышенным риском внезапной смерти [6], при ЧСС>80 в мин увеличивается риск разрыва атероматозной бляшки [110]. Благодаря свойству снижать ЧСС, бета-блокаторы занимают одно из лидирующих мест в лечении пациентов с ИСБ.

Американские рекомендации по диагностике и лечению хронической ИБС (2012) непрерывный прием бета-адреноблокаторов советуют назначать в течение трех лет всем пациентам, перенесшим острый коронарный синдром [195].

Эталоном кардиоселективных блокаторов считается бисопролол, чья высокая эффективность доказана при всех формах ИБС [52]. Исследование TIBBS выявило большую эффективность бисопролола в устранении эпизодов ишемии, чем использование нифедипина пролонгированного действия [86].

В качестве вторичной профилактики после перенесённого инфаркта миокарда рекомендуют назначать бета-блокаторы. Мета-анализ исследований подтвердил их способность улучшать прогноз жизни больных. Было доказано, что, при лечении бета-блокаторами 42 больных в течение 2 лет позволяет избежать смерти 1 больного. Это превышает результат терапии антиагрегантами (153 больных), статинами (94 больных), непрямые антикоагулянтами (63 больных) и уступает лишь результату проведения тромболизиса и применения аспирина в острой фазе инфаркта миокарда (24 больных) [115].

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ оказывают влияние на вазоконстрикцию сосудов, структурные изменения в сосудистой стенке, ремоделирование левого желудочка и формирование тромба. Данные патологические процессы являются основополагающими факторами развития ишемической болезни сердца. Также ингибиторы АПФ устраняют гемодинамическую перегрузку сердца, в результате артериовенозной периферической вазодилатации, и снижают давление в желудочках [140, 153].

Проведенные в начале XX века исследования HOPE и EUROPA доказали эффективность применения иАПФ у пациентов с ИБС [64, 98].

В исследовании HOPE объектом изучения стали 9 541 больных в возрасте старше 55 лет с высоким риском развития осложнений. У обследованных наблюдались клинические проявления атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов или СД, каждый как минимум имел один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска без клинических признаков недостаточности кровообращения или сниженной фракции выброса левого желудочка. На протяжении 4,5 лет больные получали рамиприл или витамин Е в дозировке 400 МЕ или плацебо. Монотерапия рамиприлом достоверно уменьшила риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин на 25%, ИМ – на 20% и инсульта – на 31%. Этот эффект был достигнут на фоне относительно небольшого снижения АД (в среднем 3/2 мм рт ст по сравнению с плацебо). С СД 2 типа было исследовано 3577 больных. Результаты лечения ингибитором АПФ, достоверно оказались выше: риск развития первичной конечной точки уменьшился на 25%, инсультов – на 33% и смерти от сердечно-сосудистых причин – на 37%. Таким образом, впервые было доказано, что блокада активности РАС с помощью ингибиторов АПФ у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не имевших исходно проявлений СН, улучшает отдаленный исход [98].

Исследование HOPE доказало эффективность применения иАПФ у пациентов с ИБС в предотвращении смерти от кардиоваскулярных событий, предотвращении развития инфаркта миокарда и инсульта. В исследовании Euroра иАПФ оказался эффективен в предотвращении инфаркта миокарда, остановки сердца и смерти от сердечно-сосудистых событий. Согласно современным представлениям, иАПФ влияют на все ступени сердечно-сосудистого континуума [98].

В исследовании EUROPA 12 218 больных рандомизировали в условиях двойного слепого метода: одна группа получала периндоприл 8 мг/день,

другая – плацебо в течение 4 лет. Все пациенты во время исследования продолжали принимать предписанные лечащими врачами препараты (91% больных получал антиагреганты; 63% - бета-блокаторы; 69% – липидснижающие препараты и др.). Средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года. Первичной целью исследования EUROPA был выбран кумулятивный показатель: оценка влияния периндоприла в дозе 8 мг/сут на суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановку сердца с последующей успешной реанимацией. Периндоприл значительно снизил риск развития первичной конечной точки (смерть от сердечно - сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановку сердца с успешной реанимацией) – на 20% ($p=0,0003$). Благоприятный эффект периндоприла на первичную цель наблюдался среди различных подгрупп больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, СД, перенесенного ранее ИМ. Значительно (на 39%) снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН ($p=0,002$) по сравнению с группой плацебо. Препарат также оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ – риск достоверно уменьшился на 24%. Результаты исследования EUROPA с периндоприлом дали положительный ответ на вопрос о целесообразности назначения ингибиторов АПФ больным с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ИБС) независимо от функционального состояния левого желудочка. В этой связи, применение ингибитора АПФ (периндоприл 8 мг) с доказанным эффектом рекомендуется всем больным стабильной ИБС, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска и осложнений этого заболевания [278].

Однако исследование PEACE не выявило выраженной эффективности иАПФ у пациентов с ИБС [101].

В исследование QUIET [253] было включено 1 750 больных ИБС с поражением 1-2 коронарных артерий без повышенного АД и без значительной гиперлипидемии. Больных рандомизировали в группы

получающих квинаприл 20 мг/день или плацебо в течение 3 лет. В группе квинаприла было меньше на 13% всех сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, необходимость проведения процедур реваскуляризации), однако это различие с группой плацебо не было статистически значимым.

Исследование QUIET выявило, что применения иАПФ приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и серьезного нарушения перфузии коронарных артерий [252, 272], а также к существенному уменьшению прогрессирования ИБС у пациентов с повышенным уровнем ЛПНП [184].

Антиишемический эффект ингибиторов АПФ был продемонстрирован в исследовании SOLVD [141].

Исследование PROGRESS по профилактике мозгового инсульта выявило, что применение иАПФ снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 26% по сравнению с контрольной группой, а риск развития инфаркта миокарда на 38% [4]. В этом исследовании выявлена возможность уменьшить повторные нарушения мозгового кровообращения у больных с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе на 28% с помощью препарата периндоприла. После 4 лет наблюдения при приеме периндоприла 4 мг в комплексе с индапамидом 2,5 мг отмечено снижение риска развития нефатального ИМ и СН на 38%, так же коронарных событий на 21% ($p < 0,008$). Благоприятное действие было отмечено у больных в анамнезе с АГ, и без нее [97].

Согласно результатам исследований (SAVE, AIRE, TRACE), проведенных в общем на 12 763 больных, польза от приема иАПФ перестала вызывать сомнения [279]. Пациенты были рандомизированы в группы и проходили лечение на протяжении 35 мес ингибиторами АПФ и плацебо. В результате смертность снизилась на 26%, развитие повторного ИМ уменьшилось на 20% и на 27% частота госпитализаций по поводу СН. Независимо от возраста, пола, сопутствующего применения диуретиков,

аспирина и β -блокаторов отмечались положительные эффекты после начала лечения ингибиторами АПФ, которые за весь период наблюдения сохранялись. Положительные эффекты и АПФ связаны с их сосудорасширяющими, антипролиферативными, антиагрегантными, и антитромботическими свойствами [118].

У пациентов ИБС с АГ длительное применение и АПФ снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных [111].

Антагонисты кальция

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают артериальное давление и напряжение стенки желудочков. Механизмы действия антагонистов кальция основаны на уменьшении периферического и коронарного сопротивления сосудов и увеличения постстенозной коронарной перфузии [23]. Широкий спектр фармакологических эффектов данной группы препаратов направлен на устранение проявлений коронарной недостаточности: антиангинальный, гипотензивный, антиаритмический [80].

Блокаторы кальциевых каналов снижают тяжесть клинической симптоматики, а также улучшают объективные показатели ишемии при тестировании на бегущей дорожке, уменьшают изменения сегмента ST при ЭКГ-мониторировании, усиливают кровоток в коронарных артериях и улучшают нарушенную вследствие ишемии функцию желудочков [44, 61, 81, 87, 90, 99].

Исследование CAMELOT установило, что применение амлодипина снижает риск развития сердечно-сосудистой смерти, предотвращает развитие нефатального ИМ, мозгового инсульта или преходящих ишемических атак, остановки кровообращения с успешной реанимацией, проведения коронарной реваскуляризации, госпитализации в связи со стенокардией и сердечной недостаточностью [119].

Согласно результатам исследования PREVENT, применение амлодипина приводит к снижению количества приступов стенокардии [100].

В исследовании CAPARES, проведенном на 315 пациентах со стабильной стенокардией, было выявлено, что прием амлодипина значительно снижал частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST и количество болевых приступов [43].

Исследования TIBET и APSIS выявили, что эффективность, безопасность и переносимость блокаторов кальциевых каналов сопоставимы с бета-блокаторами [196, 263].

Для лечения стабильной стенокардии предпочтение следует отдавать длительно действующим антагонистам кальция второго поколения — нифедипин SR/GITS, плендил (фелодипин ER), никардипин SR77(ER), ломир (исрадипин) и препаратам третьего поколения — амлодипин, лацидипин (лаципил) [22, 112, 239].

Блокаторы рецепторов ангиотензина

Препараты данной группы имеют целый ряд сходных с иАПФ эффектов [37, 57, 76, 127, 175, 266]. К преимуществам данной группы препаратов перед иАПФ можно отнести более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, блокаторы рецепторов ангиотензина способствуют реализации защитных эффектов за счет воздействия на AT₂-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты иАПФ — сухой кашель и ангионевротический отек. С другой стороны, предотвращение распада брадикинина не только повышает риск развития побочных эффектов ИАПФ, но и является важным компонентом их органопротективного действия [77]. Также препараты данной группы повышают фибринолитическую активность крови, благоприятно влияют на дисфункцию эндотелия [160] и замедляют процессы ремоделирования ЛЖ [139].

В настоящее время основным показанием к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина является непереносимость иАПФ [62, 89, 126, 205, 291].

Гиполипидемические препараты

Основными средствами в этой группе являются статины. Они являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который определяет скорость синтеза ХС в клетке, превращая 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалоновую кислоту. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС и увеличивается экспрессия рецепторов к ХСЛНП, содержание ХСЛНП в крови соответственно снижается. Статины снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, и эффективны как при первичной, так и для вторичной профилактики [36].

Исследования 4S, LIPID, HPS убедительно доказали, что назначение статинов пациентам с ИБС способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин [15, 65, 96]. Кроме того, исследование REVERSAL показало существенное замедление роста атеросклеротической бляшки при приеме статинов [245], а исследования ASTEROID и ESTABLISH продемонстрировали регрессию бляшки [8, 50].

1.2 Основные подходы к лечению ИБС: инфаркт миокарда

Фибринолитики

Тромболитические препараты применяются уже много лет [5, 51], и за это время было показано, что экстренное восстановление коронарного кровотока приводит к уменьшению очага некроза, делает обратимым процесс его формирования, предотвращает ухудшение функции пораженного миокарда [13, 60, 151].

Использование в клинической практике тромболитической терапии привело к снижению 30-дневной летальности больных инфарктом миокарда до 5-8% [67, 122], тогда как в «дофибринолитическую эру» она достигала 17-18%.

Тромболитическая терапия приводит к снижению риска смерти в различных подгруппах больных. При этом абсолютное уменьшение

смертности (число предотвращенных летальных исходов на каждую 1000 леченных) больше у пациентов с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (в пожилом возрасте, при ИМ в анамнезе, передней локализации ИМ, сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, синусовой тахикардии, сахарном диабете) [161].

Проведенные рандомизированные клинические исследования убедительно доказали пользу тромболизиса, начатого в первые 12 часов от появления симптомов заболевания [194, 210, 211]. Обнаружено, что тромболизис стрептокиназой, проведенный в первые 6 ч заболевания спасает 30 жизней на 1000 леченных. Этот показатель уменьшается до 20 в том случае, если лечение начато между 7 и 12 ч. В целом, число больных, которых надо пролечить сочетанием стрептокиназы с аспирином, чтобы сохранить 1 жизнь равно 42 [45].

Гиполипидемические препараты

В настоящее время доказана польза раннего применения статинов у больных острым коронарным синдромом. Назначение статинов в первые 24 часа развития острого коронарного синдрома сопровождается снижением госпитальной летальности на 15%, отдаленной – на 50% [249]. Исследование MIRACL, в котором проводилось раннее (в первые 96 часов) назначение статинов больным острым коронарным синдромом, приводило к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии) на 16% [247].

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы снижают потребность миокарда в кислороде и улучшают коронарный кровоток, что приводит к уменьшению ишемии, размеров ишемического поражения миокарда. Благодаря таким эффектам, бета-блокаторы достоверно снижают летальность, частоту аритмий и повторных инфарктов миокарда [36]. При анализе результатов 28 исследований было установлено, что применение бета-блокаторов в острую

фазу ИМ вызывает снижение 7-дневной летальности с 4,3 до 3,7%, что эквивалентно спасению 6 жизней на 1000 больных [287].

По данным мета-анализа, в который вошло 27 многоцентровых исследований с участием более 27 тыс. человек с анамнезом острого инфаркта миокарда, было продемонстрировано, что селективные бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности у больных с острым коронарным синдромом снижают риск развития повторного ИМ и смертность от инфаркта на 20% [31].

В исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) было обследовано 3837 больных, перенёсших острый инфаркт миокарда. Каждому больному назначали пропранолол в разовой дозе 60-80 мг, которую принимали 3 раза в день. Результаты данного исследования показали, что применение пропранолола в течение 25 мес приводило к снижению общей смертности на 28%.

Карведилол, изучавшийся в исследовании CAPRICORN у пациентов с ИМ, привел к улучшению качества и продолжительности жизни [19, 185].

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

ИАПФ широко применяются при инфаркте миокарда. Препараты данной группы значительно улучшают прогноз и снижают уровень летальности.

Способность иАПФ влиять на течение инфаркта миокарда была выявлена в 1982 году в эксперименте на животных, где было выявлено, что применение иАПФ уменьшает пред- и постнагрузку, увеличивает коронарный кровоток, что уменьшает размеры инфаркта [192]. Последующие эксперименты позволили определить, что чем больше зона поражения, тем больше проявляются кардиопротективные свойства иАПФ [191].

С учетом результатов экспериментальных данных М. Pfeffer и соавторы разработали протокол рандомизированного исследования SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), в которое включали пациентов, недавно перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда и имевших нарушения

функции левого желудочка. Согласно протоколу исследования, через 3-16 дней после начала инфаркта миокарда к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 месяца смертность среди больных, получавших каптоприл, составила 20%, а среди больных, получавших плацебо, – 25%. Иначе говоря, назначение каптоприла способствовало снижению смертности на 19%, что оказалось статистически значимым [88].

Последующие исследования также подтвердили положительный эффект иАПФ на прогноз у пациентов с ИМ. Исследование AIRE проводилось на больных с острым инфарктом миокарда и клиническими признаками сердечной недостаточности. Пациентам через 3-10 дней после появления первых признаков болезни назначался либо рамиприл, либо плацебо. В итоге, различие в смертности составило 27% между первой и второй группами [63].

В исследовании CONSENSUS II изучалось применение эналаприла внутривенно, а затем и перорально с первых суток ИМ. Исследование было досрочно остановлено из-за недостоверного увеличения смертности на 9 % в основной группе за счет более частого развития артериальной гипотонии. Однако у больных крупноочаговым ИМ эналаприл уменьшал процессы ремоделирования ЛЖ, улучшал прогноз жизни и достоверно снижал частоту осложнений [273].

В исследовании TRACE изучалось влияние трандолаприла на смертность у пациентов с инфарктом миокарда и фракцией выброса менее 35%, по сравнению с плацебо. Через 26 месяцев показатели смертности составили 35% в группе, получавшей иАФП и 42% в группе, получавшей плацебо (различие в смертности 22%) [169].

В настоящее время иАПФ рекомендуется применять с первых суток заболевания. В исследованиях GISSI-3 [200], ISIS-4 [212], Chinese Study [187] применение иАПФ в первый день ИМ вызвало снижение смертности. Результаты мета-анализа подтвердили, что раннее применение иАФП при ИМ безопасно, хорошо переносится и сопровождается статистически значимым снижением 30-дневной летальности [212].

Исследование SMILE также подтвердило влияние иАПФ на ИМ, где прием зофеноприла у больных с передним инфарктом миокарда улучшал как ранний (через 6 недель с момента инфаркта), так и отсроченный (через 1 год) прогнозы [180].

В случае непереносимости иАПФ рекомендуется назначать БРА [36]. Положительное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина на клинико-гемодинамические показатели, сопоставимое с эффектами ИАПФ, при меньшем количестве побочных явлений было выявлено при первых исследованиях [49, 66].

Согласно результатам исследования VALIANT, выявлено, что представитель БРА – валсартан способен снижать смертность на 25% в постинфарктный период [17].

Исследование OPTIMAAL показало одинаковую эффективность каптоприла и лозартана в предотвращении смертельного исхода у пациентов с ХСН после инфаркта миокарда [264].

Антиагреганты

Начиная с 80-х годов XX столетия, группа антиагрегантов прочно вошла в схему лечения пациентов острым коронарным синдромом. Ацетилсалициловая кислота у больных с нестабильной стенокардией выступает как препарат первой линии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, так как субстратом является активация сосудисто-тромбоцитарного и плазменного каскадов коагуляции, тромбоциты находятся в активированном состоянии, высвобождаются вазоактивные медиаторы.

Результаты мета-анализа 12 рандомизированных исследований (Antithrombotic Trialists' Collaboration, >5000 больных) подтвердили, что назначение АСК больным с нестабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным ($p < 0,0001$) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46% [25].

Проведенный ряд исследований (VA, RISC,ISIS-2), позволил заключить, что аспирин способен снижать риск развития острого ИМ и острой коронарной смерти на 41-70% [154].

Проведенный группой Antithrombotic Trialists Collaboration метаанализ 287 исследований, позволил сделать вывод, что длительный прием АСК (75-325 мг/сут) снижает суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23% [26, 144].

Ацетилсалициловая кислота доказано снижает летальность и частоту повторного инфаркта миокарда и инсульта при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [36]. Согласно данным исследования CURE, длительная двойная антиагрегантная терапия (клопидогрель + аспирин) у пациентов с ОКС без подъема ST снижает риск развития ИМ, инсульта, сосудистой смерти на 20%, по сравнению с монотерапией АСК [284]. Исследования COMMIT и CLARITY также подтвердили большую эффективность двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ИМ [202, 267].

Всем пациентам с инфарктом миокарда рекомендуется проводить двойную антиагрегантную терапию – ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем.

Нефракционированные и низкомолекулярные гепарины

Гепарин применяется при тромболитической терапии, транслюминальной баллонной ангиопластике. Длительное применение гепарина (более 48 часов) снижает риск ишемических событий, повторной окклюзии и повторного инфаркта миокарда [36].

Наиболее предпочтительно использовать низкомолекулярные гепарины. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, сравнивающих НМГ и НФГ, не получено достоверных доказательств преимуществ НМГ перед в/в введением НФГ [170, 188, 226, 278], кроме удобства их использования [79, 182]. Однако, мета-анализ исследований ESSENSE и TIMI 11B выявил 20%-ное снижение риска любых ишемических

событий в группе эноксапарина (клексана) в сравнении с НФГ [268]. Вследствие этого, при лечении нестабильной стенокардии и не Q-инфаркта миокарда предпочтение отдается НМГ (без существенных различий между клексаном, фрагмином и фраксипарином) [182].

Блокаторы кальциевых каналов

Применение данной группы препаратов у пациентов с инфарктом миокарда скорее ухудшает исходы заболевания и поэтому не рекомендуется к применению.

Muller с соавт. впервые установили, что применение нифедипина при инфаркте миокарда не приводит к уменьшению зоны повреждения и не спасает больных с угрозой инфаркта от его возникновения [21].

Другие исследования (TRENT, SPRINT и Norwegian Nifedipine Multicenter Trial) также показали, что применение нифедипина приводит к повышению смертности больных независимо от состояния функции левого желудочка [242, 269, 283].

Однако исследования MDPIT и DAVIT II показали, что применение недигидроперидиновых блокаторов кальциевых каналов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при отсутствии сердечной недостаточности позволяет снизить частоту смертности и не фатальных повторных инфарктов [14, 276].

Согласно результатам мета-анализа, применение этой группы препаратов у пациентов в острую фазу ИМ достоверно увеличивает риск неблагоприятных исходов [288]. Однако, в случае непереносимости бета-блокаторов, возможно применение верапамила и дилтиазема для устранения ишемии миокарда и контроля частоты желудочковых сокращений при аритмиях [36].

1.3 Значение фармакогенетических исследований в лечении пациентов с ИБС

Генетические особенности пациентов, связанные с изменениями фармакологического ответа, определяются при помощи фармакогенетического тестирования [158], которое является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины и наиболее перспективным для клинической практики [132, 134]. Генетические особенности возникают вследствие нуклеотидных замен в генах белков, принимающих участие в фармакодинамике или фармакокинетике лекарств [128]. Выявление таких замен позволяет прогнозировать фармакологический ответ и, следовательно, персонализировано подойти к выбору препарата и его дозы [91, 132]. Целесообразным считается применение фармакогенетического тестирования при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев [71].

Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью, не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума. В настоящее время все большие обороты приобретает концепция персонализации тех препаратов, которые раньше считались универсальными [159].

1.3.1 Влияние полиморфизма CYP2D6 на эффективность и безопасность терапии бета-адреноблокаторами

Особенности фармакокинетики различных бета-адреноблокаторов в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы БАБ: липофильные, гидрофильные и липофильно–гидрофильные.

- Липофильные БАБ (бетаксолол, карведилол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол, талинолол) быстро и полностью (около 90%) всасываются. Некоторые липофильные БАБ (карведилол, талинолол) являются субстратами для гликопротеина–P1. Все липофильные БАБ

подвергаются биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм БАБ при первом прохождении через печень составляет до 80 %. Биотрансформация липофильных БАБ под действием CYP2D6 имеет стереоселективный характер: CYP2D6 в большей степени метаболизирует R-энантиомеры БАБ, чем S-энантиомеры. Большинство метаболитов липофильных БАБ сохраняют свою активность, однако она значительно уступает исходным ЛС [70, 292].

- Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол) не полностью всасываются в ЖКТ (на 30–70 %) и практически не подвергаются биотрансформации в печени. Они выводятся почками в неизмененном виде [70, 230, 292].
- Липофильно-гидрофильные БАБ, растворимые как в липидах, так и в воде (бисопролол, пиндолол, целипролол), частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60 %) [70, 230, 292] под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизмененном виде.

Изучение особенностей влияния полиморфизма гена CYP2D6 на метаболизм метопролола началось около 20 лет назад. Впервые сравнивались фармакокинетика метопролола и мочевая экскреция его метаболита (альфа-гидроксиметопролол) у здоровых китайских добровольцев в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 в исследовании Huang J и соавт. в 1999 году. Было доказано, что у лиц с генотипом CYP2D6*1/*10 максимальная концентрация S-метопролола была достоверно выше, а мочевая экскреция S-альфа-гидроксиметопролола ниже по сравнению с лицами, имеющими генотип CYP2D6*1/*1 [156].

Исследование Kirchheiner J и соавт. (2004) выполнялось на здоровых немецких добровольцах. Результаты показали, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови, площади под фармакокинетической кривой

(AUC), а также более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации препарата. Прием метопролола в дозе 100 мг/сутки в течение 6 месяцев доказал выраженное снижение ЧСС и АД именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 [123]. Результаты фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 применимы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных [227].

Данные исследований на здоровых добровольцах подтвердились в исследованиях у пациентов с ССЗ. Rau T. и соавт. (2002) изучали равновесную концентрацию метопролола у пациентов с ССЗ, которые принимали данный препарат в течение 12 месяцев. Показано, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 равновесная концентрация метопролола была в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов [178].

В исследовании Nozawa T и соавт. (2005), объектом изучения стали пациенты, которые длительно принимали метопролол. Отмечалось, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*14 более высокие значения максимальной равновесной концентрации метопролола. Также у пациентов–носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, длительно принимающих метопролол, обнаружено менее выраженное повышение ЧСС в ответ на введение изопротеренола по сравнению с пациентами, не несущими таковых (38 % vs 58 %, $p=0,001$). В результате исследования авторы приходят к выводу, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 высокая равновесная концентрация метопролола в плазме приводит к более «сильной» β -адреноблокаде [16]. В конечном итоге, Wootke и соавт. (2002), опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, AV

блокады III степени) и доказали, что 38 % из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Это в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых отсутствовали серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [229].

CYP2D6 участвует в метаболизме около 20% известных лекарственных средств, в том числе бета-блокаторов [133].

Одну из главенствующих ролей в лечении ИБС занимают β -блокаторы. Среди них предпочтение отдается селективным, так как избирательность их действия позволяет избежать многих побочных эффектов [29]. Метопролол — один из наиболее распространенных в мире селективных блокаторов адренергических бета1-рецепторов. Он метаболизируется с участием изофермента *CYP2D6*, который имеет несколько вариантов аллелей и является высоко полиморфным [72]. Данная особенность позволяет условно разделять людей на «нормальных метаболизаторов», имеющих нормальный ген фермента метаболизма, «медленных» - имеющих мутацию, приводящую к снижению или отсутствию ферментативной активности, «сверхактивных» - имеющих мутацию, приводящую к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью [95].

С клинической точки зрения выделяют следующие аллельные варианты: «медленные» - ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации метопролола при гомозиготном и гетерозиготном носительстве *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4* (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10* (rs1065852), *CYP2D6*41* (rs28371725). У таких пациентов наблюдается синтез «дефектного» фермента *CYP2D6* или отсутствует *CYP2D6*, в следствии ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), либо отсутствует (гомозиготное носительство) [72, 130, 142, 274]. В результате изменяется биотрансформация ЛС: активные соединения начинают накапливаться в высоких концентрациях, что может привести к интоксикации организма [142].

У этой категории пациентов применение бета-адреноблокаторов в стандартных дозах характеризуется плохой переносимостью [30, 75, 135]. Поэтому для медленных метаболизаторов должен быть осуществлён тщательный подбор дозы ЛС, которая должна быть меньше, чем для экстенсивных метаболизаторов.

«Быстрые метаболизаторы» - ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации метопролола *CYP2D6*1, CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)) [136]. У данной категории пациентов регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов *CYP2D6* или *CYP2C19*. В результате этого, недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация в крови ЛС, которые изначально являются активными соединениями [130, 142]. Доза ЛС-субстрата *CYP2D6* или *CYP2C19* должна быть выше у сверхактивных метаболизаторов, чем для распространённых, или необходимо выбирать ЛС, в метаболизме которого не принимает участие данный изофермент. Например, у носителей дупликаций гена *CYP2D6* при применении бета-адреноблокатора метопролола отмечаются более низкие по сравнению с носителями дикого генотипа (генотип *CYP2D6*1/*1*) концентрации в плазме крови, и, следовательно, низкая антигипертензивная и антиангинальная эффективность ЛС. В российской популяции частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) составляет до 30%, частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1, CYP2D6*2* – до 3,4% [129].

1.3.2 Влияние полиморфизма гена eNOS на развитие и течение ССЗ

Ген эндотелиальной NO-синтазы кодирует фермент [108], ответственный за синтез в сосудистой стенке оксида азота – важнейшего вазодилататора, антиагреганта, антимиотгена и антиоксиданта [11, 104, 179, 207, 275].

В сосудистом эндотелии NO играет ключевую роль в релаксации и снижении миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток

(ГМК), ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибировании окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [33, 69, 73, 243]. NO может ингибировать многие ключевые звенья атерогенеза. Подавление или снижение активности eNOS, а также проявление аллельных вариантов данного гена, приводит к снижению уровня экспрессии NO-синтазы и недостатку оксида азота, что проявляется дисфункцией эндотелия [9], ведущей к развитию атерогенеза и атеротромбоза [41, 199]. В связи с этим, функциональные варианты гена eNOS влияют на индивидуальную предрасположенность к атеросклерозу [114, 217].

Активное изучение eNOS началось в 1995 г., когда A.D. Hingorani и соавторы высказали предположение о наличии полиморфизма гена, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу [102, 123]. С 1998 года началась активная идентификация и поиск связи между наличием полиморфизма этого гена и различных заболеваний.

В гене NOS3 выявлено несколько полиморфных сайтов. Интерес представляют полиморфизм 4a/4b в 4-ом интроне, полиморфизм промоторной области гена - 786T>C и структурная замена в 7 экзоне 894G>T [102, 123, 157, 201, 235]. Эти полиморфные варианты связаны либо с редукцией эндотелиальной NO-синтазы, либо со снижением плазменной концентрации NO [190].

Полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями - b (4b), состоящий из 5 повторяющихся фрагментов 27bp, и аллелем a (4a), в котором только 4 таких повтора [259]. В европейской белой популяции более распространен аллель b. Распределение частот аллелей в данной популяции составляет соответственно: bb - 0,41; ba- 0,46; aa-0,13 [46], среди жителей Северо-Западной части России: bb – 63,7%; ba- 34,5%; aa-1,8% [24], в Новосибирске выявили следующее распределение: bb – 67,9%; ba- 28,9%; aa- 3,3% [82], в отдельных Европейских странах Испания: bb – 74%; ba- 24%; aa- 2% , Германия: bb – 69%; ba- 28%; aa-3% [168].

Генотипу 4a/4a соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с 4b/4b генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [33, 94].

У австралийских европеоидов и японцев, гомозиготных по аллелю а, уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, достоверно выше, чем у индивидов с генотипом 4b/4b, что свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки окиси азота [39, 59, 162].

Было обнаружено, что у пациентов с 4a/4a и 4a/4b генотипом наблюдается повышенная вазоконстрикция коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина и пониженная вазодилатация, вызванная нитроглицерином, по сравнению с носителями 4b/4b генотипа [181]. Так, была выявлена повышенная частота аллели а у больных инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми в японской популяции [113].

Анализируя 16 исследований (в сумме 12949 обследованных), Casas et al., в 2004 году, пришел к выводу о повышенном риске ИБС у лиц гомозиготных по аллелю 4a в сравнении с носителями аллеля 4b [68]. Однако, в 2010 году Li, J et al., проанализировав 19 работ, не обнаружили связи данного полиморфизма с ИБС [286].

Другой вариант полиморфизма гена eNOS 894G>T интересен тем, что T-аллель приводит к снижению активности eNOS [206] и уменьшению уровня NO [238].

Так, многочисленные исследования, посвященные полиморфизму 894G>T (rs1799983) выявили ассоциацию минорного аллеля T894 с инфарктом миокарда и гипертонией [1, 7, 232, 261]. Кроме того, полиморфизм гена eNOS — T894 достоверно связывают с тяжелым гестозом [94].

В ряде работ, проведенных в конце 90-х и в 2000-х годах, было выявлено, что гомозиготность по мутантному аллелю T связана с

повышенным риском развития таких сосудистых патологий, как инфаркт миокарда [219], ишемическая болезнь сердца [146, 271], ишемическая болезнь мозга [220], кардиомиопатия [124]. Однако в ряде других исследований такая связь не была найдена [228, 237, 260].

Интересным представляется исследование по изучению полиморфизма гена eNOS как фактора риска ОКС. Так, в исследование вошло 134 пациента с ОКС в основную группу и 115 человек в группу сравнения. В результате исследования было выяснено, что носители 894ТТ генотипа имеют повышенный риск развития ОКС, в то время как, генотип 894GG имел тенденцию к протективности от ОКС [213]. В другом исследовании, проведенном на 165 пациентах с ИБС, осложнённой ХСН, выявили, что аллель Glu полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в гомозиготном состоянии ассоциирована с риском развития ИБС и тяжестью течения ХСН. У гомозигот по аллелю Glu полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS отмечены более выраженные нарушения эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с таковыми у носителей аллеля 298Asp [137].

Другие исследования выявляют Т-аллель предиктором рестеноза [123]. Так, исследование, проведенное на 226 пациентах, перенесших стентирование коронарных артерий, выявило повышенный риск развития рестеноза у носителей Т-аллеля полиморфизма G298T [155].

Таким образом, при патологии значимыми являются частоты протективного аллеля G и минорного аллеля Т. Распространенность аллеля Т894 в смешанной североамериканской популяции составляет 24 % [157].

Связь полиморфизма 894G>Т и риском венозной тромбоэмболии была изучена на китайской популяции. В исследовании приняли участие 462 пациента с венозной тромбоэмболией и 462 здоровых добровольца. В результате исследования было выяснено, что полиморфизм 894G/Т в китайской популяции распределяется согласно закону Харди-Вайнберга. Распределение гомозигот по G аллелю, гетерозигот и гомозигот по патологическому Т аллелю в исследуемой группе составило соответственно

79,7%, 18,1% и 2,2%. В контрольной группе распределение было следующим: 86,6%, 12,3% и 1,1 соответственно. Распределение Т аллели в исследуемой группе составило 11,3% , в контрольной – 7,3%. Результаты данного исследования позволили предположить, что данный вариант полиморфизма может считаться риском венозной тромбоэмболии [234].

Проведенное в Корее исследование по изучению связи полиморфизма 894G>Т и артериального давления не выявило данной ассоциации, однако позволило определить распространенность аллельных вариантов у корейцев, которая была представлена следующим распределением: 85% - GG, 14% - TG и 1% - TT [240]. В тоже время, распределение аллелей в Новосибирске составляет: GG - 50,6%, TG - 40,9%, TT - 8,5% [83].

Мутация в третьем полиморфном участке гена eNOS - 786T>C может приводить к уменьшению продукции оксида азота [94] и являться причиной спазма коронарных артерий [225].

Изучение группы частоты аллелей полиморфизма -786T>C у практически здоровых мужчин в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающих на территории Европейского Севера (n=168 человек), выявило следующее соотношение нормальных гомозигот (ТТ), гетерозигот (ТС) и патологических гомозигот (СС) – 42,6; 46,1 и 11,3 % соответственно [9], в украинской популяции соотношение 48,2; 45,8 и 6,0% соответственно [103].

В кыргызской популяции проводилось молекулярно-генетическое тестирование T786C, 4a/4b, Glu298Asp полиморфизмов гена eNOS у 108 больных, перенесших мозговой инсульт. В результате исследования в популяции кыргызов не было выявлено существенной связи между развитием ишемического инсульта и полиморфными вариантами гена eNOS. Гомозиготный мутантный TT генотип Glu298Asp полиморфизма гена eNOS встречался достоверно чаще у больных МИ, постоянно проживающих в низкогорье, что может быть генетическим риск-фактором развития МИ. Наличие полиморфизма 4a/4b гена eNOS в кыргызской популяции может

быть генетическим риском фактора развития МИ с развитием речевых нарушений [93].

Ряд работ, проведенных с целью выявления ассоциаций полиморфизмов гена eNOS с заболеваниями сердечно-сосудистой системы предоставил противоречивые данные. Так, в исследовании, в котором изучалась связь полиморфизмов гена eNOS -786T > C и 894G > T не было выявлено связи между данными мутациями и развитием инфаркта миокарда как у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (n=1540), так и у пациентов, не перенесших АКШ [255].

Другое исследование также не подтвердило связи между развитием ИБС и наличием -786T/C полиморфизма у 1161 пациента [224].

1.3.3 Влияние полиморфизма гена AGTR2 на развитие и течение ССЗ

Рецептор AT₂, впервые обнаруженный в эмбриональных тканях, является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции кровообращения и сосудистого тонуса [117, 164, 174, 241], а также обладает широким спектром функций: от участия в регуляции апоптоза [193, 203, 285, 290] до вазодилатации, с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [85, 215, 289].

Ангиотензин II является гуморальным стимулятором гипертрофии миокарда, роста и пролиферации гладкомышечных клеток, синтеза коллагена [105]. Патофизиологическая роль системы РААС может определяться, с одной стороны, уровнем продукции ангиотензина II, чей уровень зависит от генов ренина, ангиотензиногена (АТГ) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); с другой стороны, активность системы РААС может зависеть от плотности и структуры рецепторов AT_I и AT_{II} [12, 27, 218].

Основными эффектами AT₂ рецептора являются вазодилатация, повышение натрийуреза, регуляция апоптоза, что является сдерживающим механизмом пролиферативного эффекта стимуляции AT_I-рецептора. Иначе

говоря, через АТ2-рецепторы реализуются депрессорный и антипролиферативные эффекты ангиотензина [198].

Ген рецептора ангиотензина II второго типа расположен на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq22-q23, содержит 3 экзона [152, 189]. В данном гене различают несколько полиморфных участков: А1818Т в интроне 2, G4303А в экзоне 3, А1675G в интроне 1 и С4599А в экзоне 3 [257, 262, 279].

Экспрессия рецептора АТ2 активируется при различных патологических состояниях, которые связаны с ремоделированием ткани или воспаления, в том числе при артериальной гипертензии, атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и сахарном диабете [42, 209, 231, 246, 251].

С изучением рецептора АТ2 становится более очевидным, что он играет важную роль в развитии ишемической болезни сердца, ремоделировании органа [197, 208, 282].

Выявлена ассоциация полиморфных вариантов С3123А, -1332А/Г, 1334Т/С и А1675G с гипертонической болезнью [233, 293, 254, 270], а также участка 1332А/Г – с гипертрофией левого желудочка, инфарктом миокарда и ранней ИБС [107, 223], с последующим стенозирующим атеросклерозом, требующим реваскуляризации [165 – 167, 171].

Для ученых большой интерес представляет полиморфный участок А1675G в интроне 1. Высказывалось предположение, что низкая активность рецептора при определенном генотипе может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу за счет относительной гиперстимуляции 1-го типа рецепторов. Данная гипотеза подтвердилась у мужчин в работе R. Schmieder и соавт., где изучалась возможность ассоциации данного полиморфизма с гипертрофией миокарда левого желудочка. В результате работы было обнаружено, что носители G-аллеля с артериальной гипертензией имеют меньшую массу левого желудочка, чем носители А-аллеля [120].

Сходные результаты были получены в другом исследовании, где изучалась степень ГЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. В результате было выяснено, что носители А-аллеля имеют толщину стенки органа на 0,5 мм меньше, чем носители G-аллеля [183]. Другие исследования также выявили связь полиморфного участка A1675G гена AGTR2 с развитием гипертрофии левого желудочка [176, 222, 250] и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [216].

Однако, S. Herrmann и соавторы изучали G-аллель и выявили его большую распространенность у жителей Шотландии без признаков гипертрофии левого желудочка, по сравнению с мужчинами с наличием ГЛЖ [256].

Результаты проведенного международного исследования EPOCH, в котором участвовали 815 добровольцев польской, российской и итальянской популяций, выявили, что мужчины-носители G-аллеля имеют индекс массы миокарда левого желудочка тем больше, чем выше уровень экскреции натрия, а у мужчин-носителей А-аллеля с повышением уровня натрийуреза наблюдается тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка [265]. В то же время у женщин такой взаимосвязи выявлено не было, возможно из-за влияния эстрогенов на экспрессию АТ2-рецепторов [172].

Представляет интерес исследование, проведенное на 412 добровольцах с целью определения биологических эффектов полиморфизма A1675G в аспекте его влияния на риск развития ИБС и выраженность проатерогенных воспалительных молекул у пациентов с гипертонической болезнью. В результате было выяснено, что G-аллель ассоциирован с меньшим риском развития ИБС и меньшим уровнем провоспалительных молекул [280].

Также является интересным исследование по изучению эффективности БРА у людей с полиморфизмом A1675G. После 4 недель применения ирбесартана гипотензивный и сосудорасширяющий эффекты проявились только у носителей AA и AG-аллелей. Кроме того, у этих же добровольцев

уровень альдостерона уменьшался, в то время как у GG-носителей не было выявлено подобных эффектов, а уровень норэпинефрина был повешен [186].

Выявлено, что полиморфный вариант гена AGTR2: 1675 ассоциирован с прогрессирующим облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [149], а у носители аллеля А может быть более низкая фракция выброса левого желудочка [248].

Проведенное в Египте исследование на 132 пациентах с преждевременной ИБС и 132 добровольцах в группе контроля выявило, что наличие G аллели гена AGTR2 повышает риск развития преждевременной ИБС [163].

Изучение влияния гена AGTR2 на риск преэклампсии было проведено на 155 пациентках и 97 добровольцах. Результаты эксперимента позволили определить, что наличие G аллели гена AGTR2 повышает риск развития эклампсии [258].

Высказывается предположение, что полиморфный участок 1675 гена рецептора ангиотензина II второго типа связан с повышенным риском развития гипертрофии левого желудочка, почечной недостаточности, нетипичным гемодинамическим ответом на применение иАПФ [221].

Существует также зависимость 1675G/A полиморфизма с диаметром артерий сетчатки [236].

Таким образом, беря во внимание комплексный поход к лечению пациентов с ИБС и продолжающейся индивидуализацией терапии, изучение фармакогенетических аспектов с учетом фармакоэпидемиологических реалий, является необходимым для увеличения эффективности лечения и повышения ее безопасности.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Клиническая характеристика больных

В данную работу включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Причем любые действия с пациентами и их медицинской документацией могли быть начаты только после подписания ими информированного согласия.

В исследование вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98 человек), стабильная и нестабильная формы стенокардии (n=43, n=46 человек, соответственно). В исследование было включено 45 добровольцев без ИБС по возрастно-половым характеристикам сопоставимым с изучаемыми группами, которые составили группу сравнения. В общем, в исследовании приняли участие 232 человека, среди которых мужчин было 133 (57,3%), женщин – 99 (42,7%). Средний возраст составил $61,7 \pm 0,7$ лет. Группы пациентов не отличались по наличию факторов риска: повышенный индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, жирной и соленой пищи.

На момент включения в исследование участники проходили лечение в следующих лечебных учреждениях города Ярославля: дорожной клинической больнице на станции Ярославль ОАО «РЖД» (главный врач, доктор медицинских наук И. В. Дряженкова), клинической больнице № 2 (главный врач С.Р. Давлетов), клинической больнице № 8 (главный врач, кандидат медицинских наук В.А. Баунов).

На первом этапе исследования у всех включенных пациентов анализировалась фармакотерапия за 3 года, предшествующие госпитализации.

На втором этапе исследования у изучаемых групп пациентов проводился генетический анализ генов eNOS, AGTR2, CYP2D6. После получения

результатов исследовалась распространенность различных аллельных вариантов данных генов, а также связь полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с возрастом дебюта ИБС. Отдельно из всех исследуемых групп пациентов была выделена подгруппа лиц, имеющих артериальную гипертензию, у которой также изучалась распространенность генов eNOS и AGTR2.

На третьем этапе исследования были выделены группы пациентов, получающих метопролол. У данных пациентов оценивались дозировки метопролола, динамика ЧСС на фоне приема метопролола с первого дня госпитализации до дня выписки из стационара в зависимости от варианта гена CYP2D6; проводилась оценка частоты развития нежелательных реакций в зависимости от генотипа. Также была выделена группа пациентов, получающих периндоприл, у которой на протяжении госпитализации оценивали динамику артериального давления в зависимости от дозировки препарата и аллельного варианта генов eNOS и AGTR2.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее в себя: изучение жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные, инструментальные методы обследования. Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимический анализ крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, общий белок, общий билирубин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин), общий анализ мочи (цвет, плотность, белок, лейкоциты, эритроциты, эпителий плоский). Из инструментальных методов исследования всем пациентам было проведено ЭКГ, которое снималось в трех классических (I, II и III), трех усиленных (AVR, AVL и AVF) и 6 грудных отведениях; выборочно проводились следующие диагностические процедуры: ЭХО-КС, УЗИ сосудов головы и шеи.

Перед выпиской из стационара пациентам также проводилось лабораторное и инструментальное исследование, включающее в себя

клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимический анализ крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, общий белок, общий билирубин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин), общий анализ мочи (цвет, плотность, белок, лейкоциты, эритроциты, эпителий плоский), ЭКГ.

Пациентам с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда дополнительно проводились тесты на тропонин I, КФК—МВ.

У пациентов при поступлении также оценивались витальные показатели: артериальное давление, частота сердечных сокращений. Эти же показатели анализировались на момент выписки из стационара. По динамике вышеперечисленных параметров производилась оценка эффективности фармакотерапии.

В исследование не включались пациенты:

- Не подписавшие согласие на участие в исследовании
- Имеющие сахарный диабет
- Постоянные формы нарушения ритма сердца
- Заболевания щитовидной железы
- Онкологические заболевания
- Психические заболевания
- Пороки сердца

В соответствии с поставленными задачами, все больные были разделены на 4 группы. Первую группу составили пациенты с инфарктом миокарда (ОИМ и ПИКС), вторую группу – пациенты с нестабильной стенокардией, третью – со стабильной стенокардией, а четвертую группу составили пациенты без ИБС (группа сравнения).

В первую группу исследования вошло 98 пациентов с инфарктом миокарда (с патологическим зубцом Q, n= 41, без патологического зубца Q, n=10) на момент обследования или в анамнезе (ПИКС, n=47 человек), из них – 7 человек с повторным инфарктом миокарда. Гендерное распределение в этой группе пациентов было следующее: женщины 29 человек, средний

возраст $66,9 \pm 11,7$, мужчины 69 человек, средний возраст $57,9 \pm 10,3$ Средний возраст группы составил $60,6 \pm 11,4$. Сводные данные представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Возрастно-половая характеристика пациентов с инфарктом миокарда

	Группа пациентов с инфарктом миокарда, n=98
Возраст (лет)	$60,6 \pm 1,1$
Средний возраст женщин	$66,9 \pm 1,2$
Число, % женщин в группе	29 (29,4%)
Средний возраст мужчин	$57,9 \pm 1,2$
Число, % мужчин в группе	69 (69,6%)

Диагноз ИБС: инфаркт миокарда ставился на основании клинической картины боли за грудиной с возможной иррадиацией в левую руку, плечо, лопатку, ключицу, реже в нижнюю челюсть слева, в эпигастральную область, длящиеся более 15 минут, некупирующиеся нитроглицерином; на основании дополнительных методов диагностики: – ЭКГ: изменения сегмента ST и зубца T, амплитуда зубца Q, наличие положительных биохимических маркеров инфаркта миокарда (тропонин I, КФК-MB), Эхо-Кс (участки гипо- и акинезии).

Для определения сердечного тропонина I использовали качественный метод регистрации с помощью тест-полоски «iSCREEN-TroponinI» (фирмы «InTec Products, Inc.»). Положительный результат означает, что имелось повреждение кардиомиоцитов.

Активность КФК и КФК МВ определяли на анализаторе автоматическом биохимическом Сапфир.

Структура сопутствующей патологии в данной группе представлена в табл. 2.2

Таблица 2.2

Структура сопутствующей патологии пациентов с инфарктом миокарда

Сопутствующая патология	Группа пациентов с инфарктом миокарда, n=98
ХСН	51 (52,0%)
ГБ	88 (89,8%)
ДЭП	19 (19,3%)
ОНМК	6 (6,1%)
Атеросклероз БЦА	21 (21,4%)

Отдельно в группе пациентов с инфарктом миокарда была выделена подгруппа людей с повторным инфарктом миокарда (табл.2.3).

Таблица 2.3

Возрастно-половая характеристика пациентов с одним и с повторным инфарктом миокарда

Параметры	Группа пациентов с инфарктом миокарда, n=51	Группа пациентов с повторным инфарктом миокарда, n=47
Возраст (лет)	59,1±9,7	61,1±1,9

Окончание таблицы 2.3

Параметры	Группа пациентов с инфарктом миокарда, n=51	Группа пациентов с повторным инфарктом миокарда, n=47
Средний возраст женщин	60,1	73,2±1,9
Число, % женщин в группе	14	15
Средний возраст мужчин	58,8±9,7	56,9±1,7
Число, % мужчин в группе	37	32

Во вторую группу вошли 46 пациентов с нестабильной стенокардией, имеющие данный диагноз на момент обследования. Гендерное распределение в этой группе пациентов было следующее: женщины 18 человек, средний возраст 61,6±7,2, мужчины 28 человек, средний возраст 57,5±11,3. Средний возраст группы составил 59,1±9,9. Сводные данные представлены в табл. 2.4.

Диагноз ИБС: нестабильная стенокардия ставился на основании клинической симптоматики боли за грудиной с возможной иррадиацией в левую руку, плечо, лопатку, ключицу, реже в нижнюю челюсть слева, в эпигастральную область, длящиеся более 15 минут некупирующиеся нитроглицерином или требующие большей дозировки, чем обычно, возникающие при меньшей физической нагрузке, чем раньше. На основании дополнительных методов обследования – ЭКГ: изменения сегмента ST и

зубца Т, отсутствия биохимических маркеров инфаркта миокарда (тропонин I, КФК-МВ)

Таблица 2.4

Возрастно-половая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией

Параметры	Группа пациентов с нестабильной стенокардией, n=46
Возраст (лет)	59,1±1,5
Средний возраст женщин	61,6±1,1
Число, % женщин в группе	18 (39,1%)
Средний возраст мужчин	57,5±2,1
Число, % мужчин в группе	28 (60,1%)

Структура сопутствующей патологии в данной группе представлена в табл. 2.5.

Таблица 2.5

Структура сопутствующей патологии пациентов с нестабильной стенокардией

Сопутствующая патология	Группа пациентов с нестабильной стенокардией, n=46
ХСН	35 (76,1%)
ГБ	41 (89,1%)

Окончание таблицы 2.5

Сопутствующая патология	Группа пациентов с нестабильной стенокардией, n=46
ДЭП	2 (4,3%)
ОНМК	1 (2,2%)
Атеросклероз БЦА	8,7

Третью группу составили пациенты со стабильной формой стенокардии. В эту группу включено 43 человека со следующим гендерным распределением: женщины – 32 человека, средний возраст $69,2 \pm 8,1$, мужчины – 11 человек, средний возраст $69,1 \pm 11,7$. Средний возраст группы составил $69,1 \pm 8,9$. Сводные данные представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

Возрастно-половая характеристика пациентов со стабильной стенокардией

Параметры	Группа пациентов со стабильной стенокардией, n=43
Возраст (лет)	$69,1 \pm 1,3$
Средний возраст женщин	$69,2 \pm 1,2$
Число, % женщин в группе	32 (74,4%)
Средний возраст мужчин	$69,1 \pm 1,9$
Число, % мужчин в группе	11 (25,6%)

Диагноз ИБС: стабильная стенокардия ставился на основании наличия классических симптомов заболевания: боли за грудиной с возможной иррадиацией в левую руку, плечо, лопатку, ключицу, реже в нижнюю челюсть слева, в эпигастральную область, связанные с физической нагрузкой и купирующиеся приемом нитроглицерина.

С целью определения функционального класса стенокардии использована классификация CCS (Canadian Cardiovascular Society angina classification).

Распределение больных по функциональному классу в обеих группах, согласно классификации CCS, приведено в табл.2.7

Таблица 2.7

Распределение больных согласно функциональному классу стенокардии

Функциональный класс	CCS	
	Всего	%
I	0	0
II	23	53,5
III	19	44,2
IV	1	2,3

Структура сопутствующей патологии в данной группе представлена в табл.2.8

Таблица 2.8

Структура сопутствующей патологии пациентов со стабильной стенокардией

Сопутствующая патология	Группа с СС, n=43
ХСН	40 (93,0%)
ГБ	43 (100%)

Окончание таблицы 2.8

Сопутствующая патология	Группа с СС, n=43
ДЭП	16 (37,2%)
ОНМК	6 (13,9%)
Атеросклероз БЦА	37,2

В группу сравнения вошли пациенты, не имеющие диагноза ИБС. В эту группу включено 45 человек со следующим гендерным распределением: женщины - 20 человек, средний возраст $65,6 \pm 7,2$, мужчины - 25 человек, средний возраст $55,9 \pm 6,8$. Средний возраст группы составил $60,3 \pm 8,4$. Сводные данные представлены в табл.2.9.

Таблица 2.9

Возрастно-половая характеристика группы сравнения

Параметры	Группа сравнения, n=45
Возраст (лет)	$60,3 \pm 1,3$
Средний возраст женщин	$65,6 \pm 1,1$
Число, % женщин в группе	20 (44,4%)
Средний возраст мужчин	$55,9 \pm 1,0$
Число, % мужчин в группе	25 (55,6%)

Структура сопутствующей патологии в данной группе представлена в табл. 2.10.

Таблица 2.10

Структура сопутствующей патологии группы сравнения

Сопутствующая патология	Группа сравнения, n=45
ХСН	0
ГБ	31 (68,9%)
ДЭП	7 (15,6%)
ОНМК	0
Атеросклероз БЦА	0
Остеохондроз	7 (15,6%)

Диагноз ИБС ставился на основании клинических рекомендаций, подготовленных по распоряжению Минздрава РФ от 2013г.

Диагноз инфаркта миокарда ставился на основании рекомендации всероссийского научного общества кардиологов от 2008, 2009 г.

Общая возрастно-половая характеристика больных и структура патологии представлены в табл. 2.11 и 2.12.

Таблица 2.11

Возрастно-половая характеристика больных

Параметры	Общая группа, n=232	Группа с ИМ, n=98	Группа с НС, n=46	Группа со стабильной стенокардией, n=43	Группа сравнения, n=45
Возраст (лет)	61,7±0,7	60,6±1,1	59,1±1,5	69,1±1,3	60,3±1,3
Средний возраст женщин	66,4±0,9	66,9±1,2	61,6±1,1	69,2±1,2	65,6±1,1

Окончание таблицы 2.11

Параметры	Общая группа, n=232	Группа с ИМ, n=98	Группа с НС, n=46	Группа со стабильной стенокардией, n=43	Группа сравнения, n=45
Число, % женщин в группе	99 (42,7%)	29 (29,4%)	18 (39,1%)	32 (74,4%)	20 (44,4%)
Средний возраст мужчин	58,4±0,9	57,9±1,2	57,5±2,1	69,1±1,9	55,9±1,0
Число, % мужчин в группе	133 (57,3%)	69 (69,6%)	28 (60,1%)	11 (25,6%)	25 (55,6%)

Таблица.2.12

Структура сопутствующей патологии у исследованных групп больных

Сопутствующая патология	Группа с ИМ, n=98	Группа с НС, n=46	Группа со стабильной стенокардией, n=43	Группа сравнения, n=45
ХСН	39 (39,8%)	34 (73,9%)	34 (79,1%)	0 (0%)
ГБ	88 (89,8%)	41 (89,1%)	43 (100%)	31 (68,9%)
ДЭП	1 (1,0%)	1 (2,2%)	10 (23,3%)	7 (15,6%)
ОНМК	6 (6,1%)	1 (2,2%)	6 (13,9%)	0 (0%)
Остеохондроз	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (15,6%)

Согласно полученным данным, структура сопутствующей патологии получилась весьма разнообразной. Превалирующим сопутствующим заболеванием являлась артериальная гипертензия, которая во всех группах пациентов имела высокий процент встречаемости.

2.2 Методы исследования

В ходе исследования проводилось анкетирование пациентов с использованием специальных анкет (опросников), которые заполнялись автором при личной беседе с опрашиваемыми (респондентами). В анкете указывались паспортные данные (инициалы, возраст, номер истории болезни), диагноз (основной, сопутствующий, осложнения основного), длительность ИБС, дебют ИБС и АГ, оценивался клинический статус и проводимая фармакотерапия (препараты, дозы, кратность, длительность, путь введения) в настоящий момент и в предшествующие 3 года, а также забирался образец крови для генетического тестирования.

2.2.1 Анализ медицинской документации

Проводился анализ медицинских карт стационарного больного пациентов, находящихся на стационарном лечении на момент проведения исследования. Анализ медицинской документации проводился после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Анализ медицинской документации включал в себя: сбор и обработка анамнестических данных, выявление сопутствующей патологии, клинической картины на момент поступления пациента в больницу. Также анализировались и регистрировались результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Анализировалась фармакотерапия патологии: назначения препарата, его дозировка.

Для сбора информации при личном контакте с добровольцем использовалась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, которая включала в себя демографические параметры, рост, вес, индекс массы тела, наличие факторов риска: курение, употребление алкоголя, соленой и жирной пищи, малоподвижный образ жизни, отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, анамнестические данные, жалобы пациента, появление первых симптомов ИБС, их прогрессирование, возраст начала повышения артериального давления, данные физикального осмотра, клинический диагноз, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, получаемая фармакотерапия и лекарственные препараты, получаемые пациентом в течение 3 лет до настоящей госпитализации.

2.2.2 Исследование полиморфизмов генов

Исследование полиморфизмов генов проводилось на клинической базе кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» в лаборатории клинической фармакогенетики¹ на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5. В ходе работы были использованы реагенты компании Синтол для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови.

Кровь у участников исследования отбиралась из локтевой вены в пробирку для гематологии, содержащую антикоагулянт К2ЭДТА. Кровь не замораживалась и не центрифугировалась, и тот же день доставлялась в генетическую лабораторию.

Выделение ДНК происходило следующим образом: в 2 мл пробирку вносилось 300 мкл цельной крови, далее в пробирку вносилось 900 мкл лизирующего раствора для лизиса эритроцитов. Полученная смесь

¹ Выражаем глубокую признательность врачу лабораторной диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» И.Н.Царевой за проведение генетического тестирования

перемешивалась переворачиванием 8-10 раз и инкубировалась при комнатной температуре в течение 10 мин, периодически переворачиваясь. Далее смесь центрифугировалась 2 мин при 13000 об/м. Полученный супернатант удалялся до видимого осадка лейкоцитов, с минимальным остатком 20 мкл надосадочной жидкости. Далее производилось ресуспендирование клеток в надосадочной жидкости на вортексе.

После этого, в пробирку добавлялся лизирующий раствора для лизиса ядер клеток в количестве 300 мкл. Смесь перемешивалась на вортексе и инкубировалась при комнатной температуре в течение 10 мин. Далее к лизату добавлялось 100 мкл осаждающего раствора и содержимое перемешивалось на вортексе до появления хлопьев.

Смесь центрифугировалась при 13000 об/мин в течение 2 мин. Супернатант, содержащий ДНК, переносился в полном объеме в чистую 1.5 мл пробирку, куда добавлялся осаждающий раствор в количестве 300 мкл. Смесь перемешивалась переворачиванием 10-12 раз до появления видимого осадка ДНК и далее центрифугировалась при 13000 об/мин в течение 2 мин. После центрифугирования супернатант удалялся.

В пробирку добавляли 400 мкл промывочного раствора и перемешивали несколько раз переворачиванием для промывания ДНК. Далее пробирка центрифугировалась при 13000 об/мин в течение 2 мин, супернатант удалялся. Открытые пробирки сушились на воздухе при температуре 37 °С до полного испарения спирта. К осадку добавляли 100 мкл лизирующего раствора. Смесь перемешивалась и прогревалась при температуре 65 °С 5 мин до растворения ДНК.

Для генетического анализа готовилась смесь компонентов, состоящая из реакционной смеси, разбавителя, Taq ДНК – полимеразы. Смесь готовилась для необходимого количества образцов плюс 4 (три положительных контрольных и один отрицательный контрольный образец). Компоненты смеси центрифугировались, добавлялись для приготовления смеси в

перечисленном выше порядке, перемешивались и повторно центрифугировались.

В ПЦР пробирку вносилось 20 мкл вышеуказанной смеси и 5 мкл контрольных и исследуемых образцов. Пробирки кратковременно центрифугировались и помещались в анализатор нуклеиновых кислот BioRadiQ5.

В результате в сыворотке крови были определены гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ген рецептора ангиотензина 2 типа); гены, определяющие структуру эндотелиальной NO синтазы (eNOS); гены, кодирующие подсемейство изофермента цитохрома P-450 CYP2D6.

2.2.3 Оценка межлекарственных взаимодействий

Все торговые названия лекарственных препаратов из листов назначений переводились в международные непатентованные наименования. После чего каждый лист назначений был проверен с помощью он-лайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет ресурса www.drugs.com, созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA.

Анализируемые потенциальные межлекарственные взаимодействия разделялись на 3 класса: – Major, Moderate, Minor.

Major (опасные) – опасные межлекарственные взаимодействия, сочетания которых нужно избегать, так как риск при совместном применении превышает пользу ЛС.

Moderate (значимые) – значимые межлекарственные взаимодействия, по возможности, их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности.

Minor (малозначимые) – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития НЛР или неэффективности терапии.

2.2.4 Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel и STATISTICA 10. Для оценки количественных признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для оценки признака, не относящегося к нормальному, использовался тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости). При анализе значений 3 групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Для выявления зависимости одного признака от других использовали регрессионный анализ; связь признаков вычисляли корреляционным анализом по Спирмену.

Перед расчетом количественных признаков была проведена оценка на нормальное распределение признаков, т.е. на обладание выборкой следующими свойствами:

- нормальное распределение признака симметрично относительно своего среднего значения;
- среднее значение, мода и медиана распределения признака совпадают;
- приблизительно 68% значений признака (объектов исследования) находятся в интервале $M \pm 5$, 95% — в интервале $M \pm 2 < \sigma$, 99% — в интервале $M \pm 3s$,

Сначала проводилась проверка статистических гипотез о виде распределения, т.е. о том, извлечена ли выборка из генеральной совокупности, в которой изучаемый признак имеет нормальное (гауссово) распределение. Ведь от вида распределения зависят как выбор способа описания центральной тенденции и рассеяния значений признака, так и выбор методов дальнейшего анализа данных. По результатам анализа можно принять одну из гипотез:

- нулевую гипотезу (о том, что распределение исследуемого признака в генеральной совокупности соответствует закону нормального распределения);
- альтернативную гипотезу (о том, что распределение исследуемого

признака в генеральной совокупности не соответствует закону нормального распределения).

Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро—Уилка.

Критерии нормальности проверяют следующую нулевую гипотезу: распределение изучаемого признака не отличается от нормального распределения. Альтернативная гипотеза — распределение изучаемого признака отличается от нормального. Если полученное значение p для данного статистического критерия (теста) больше критического (принятого исследователем) уровня статистической значимости (например, 0,05), то нулевую гипотезу не отклоняют, т.е. распределение исследуемого признака приближенно можно считать нормальным.

Достоверность различия частоты встречаемости разных генов определяли с помощью метода Хи-квадрата.

ГЛАВА 3
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ИБС

3.1 Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

При анализе медицинской документации изучена частота назначения лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, а также у пациентов без ИБС, которые составили группу сравнения. Первоначально были проанализированы назначения у больных на госпитальном этапе, а затем ретроспективно на амбулаторном этапе за 3 года до настоящей госпитализации.

Структура назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе в группе пациентов с острым инфарктом миокарда представлена в табл.3.1.

Таблица 3.1

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа пациентов с острой формой ИМ, n=58	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	48 (82,8%)	
<u>Эналаприл</u>	3 (5,2%)	5,8±2,2
<u>Каптоприл</u>	3 (5,2%)	22,3±2,1
<u>Рамиприл</u>	6 (10,3%)	6,5±1,7
<u>Периндоприл</u>	16 (27,6%)	6,3±0,8
<u>Лизиноприл</u>	19 (32,8%)	6,1±0,5
<u>Фозиноприл</u>	1 (1,7%)	5

Продолжение табл. 3.1

Препараты	Группа пациентов с острой формой ИМ, n=58	ССД, мг
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	6 (10,3%)	
<u>Лозартан</u>	6 (10,3%)	51,2±11,1
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	58 (100%)	
<u>Метопролол</u>	40 (69,0%)	40,5±4,7
<u>Бисопролол</u>	9 (15,5%)	3,3±0,4
<u>Карведилол</u>	9 (15,5%)	12,4±3,2
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	1 (1,7%)	
<u>Индапамид</u>	1 (1,7%)	1,5
<u>Диуретики (Петлевые)</u>	11 (11,2%)	
<u>Фуросемид</u>	5 (8,6%)	32,0±8,0
<u>Торасемид</u>	1 (1,7%)	5
<u>Антагонисты альдостерона</u> <u>Верошпирон</u>	15 (21,4%)	35,0±3,3
<u>Блокаторы кальциевых каналов</u>	3 (5,2%)	
<u>Амлодипин</u>	3 (5,2%)	6,7±1,7
<u>Статины</u>	58 (100%)	
<u>Симвастатин</u>	1 (1,7%)	40
<u>Аторвастатин</u>	57 (98,3%)	28,1±1,8
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	58 (100%)	105,8±1,7
<u>Клопидогрель</u>	58 (100%)	75,0±0
<u>Антикоагулянты</u>	48 (82,8%)	

Окончание табл. 3.1

Препараты	Группа пациентов с острой формой ИМ, n=58	ССД, мг
Варфарин	3 (5,2%)	2,5±1,4
Эноксапарин натрия	23 (39,7%)	1,6
Фондапаринукс натрия	25 (43,1%)	2,5
<u>Нитраты</u>	4 (6,9%)	
Изосорбид динитрат	1 (1,7%)	20,0
Изосорбид мононитрат	3 (5,2%)	56,7±12,1
Нитроглицерин	35 (60,3%)	1,0±0,1
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	-	

Из средств, влияющих на прогноз, можно выделить назначение антиагрегантов в 96,6% случаев, причем двойная антиагрегантная терапия проводилась также у 96,6% пациентов. Назначение иАПФ происходило в 82,2% случаев.

Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: с позиций доказательной медицины не все ингибиторы АПФ представляются одинаково эффективными и безопасными для немедленного назначения при остром инфаркте миокарда. Круг ингибиторов АПФ, назначаемых в первые дни острого инфаркта миокарда, следует ограничить зофеноприлом, лизиноприлом и каптоприлом.

Причем зофеноприл не назначался никому, лизиноприл применялся в 32,8% случаев, а каптоприл в 5,2% наблюдений. На втором месте по частоте назначения лекарственных препаратов из группы иАПФ находится периндоприл, частота его назначений – 27,6%. Среди веществ, влияющих на систему РААС, назначалась также группа сартанов. У пациентов с ИМ применялся только лозартан в 10,3%.

Бета-адреноблокаторы, которые достоверно уменьшают летальность, частоту повторных ИМ, угрожающих жизни нарушений ритма, включая фибрилляцию желудочков, назначались в 100% случаев. Большая доля назначений пришлось на метопролол – 69,0%, меньшая – на бисопролол и карведилол по 15,5%.

Назначаемые дозировки иАПФ, сартанов и бета-адреноблокаторов близки к средним, однако при ИМ рекомендуется начинать применение данных препаратов с минимальных дозировок с постепенным повышением. На фоне приема бета-адреноблокаторов средняя частота сердечных сокращений составила $66,7 \pm 0,6$ в мин, что выше уровня целевых показателей ЧСС.

Из блокаторов кальциевых каналов назначался амлодипин в 5,2% случаев, хотя и считается, что назначение препаратов данной группы скорее ухудшает исходы заболевания и поэтому не рекомендуется [112].

Тромболитическая терапия была проведена у 10 пациентов (17,2%) альтеплазой. Антикоагулянтная терапия проводилась в 82,8% случаев, причем нефракционированный гепарин не назначался вообще, а предпочтение отдавалось либо низкомолекулярному гепарину – эноксапарину (39,7%), либо пентасахариду – фондапаринуксу (43,1%), что обеспечивало более безопасную терапию.

Назначение статинов происходило в 100% случаев, причем основная часть пришлось на аторвастатин - 98,3%. Это является хорошей профилактикой, так как доказано, что назначение статинов при остром коронарном синдроме сопровождается снижением госпитальной летальности на 15%, отдаленной – на 50% [112].

Структура назначения лекарственных препаратов у пациентов с ПИКС, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии представлена в табл.3.2.

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа пациентов с нестабильной стенокардией при наличии ПИКС, n=19	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	17 (89,5%)	
<u>Эналаприл</u>	2(10,5%)	12,5±3,5
<u>Каптоприл</u>	4(21,1%)	28,1±7,9
<u>Периндоприл</u>	9(47,4%)	5,4±0,8
<u>Лизиноприл</u>	2(10,5%)	3,8±1,3
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	2(10,5%)	
<u>Лозартан</u>	2(10,5%)	50,0
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	19 (100%)	
<u>Метопролол</u>	10(52,6%)	45,0±3,6
<u>Бисопролол</u>	7(36,8%)	3,9±0,5
<u>Карведилол</u>	2(10,5%)	15,8±9,3
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	2(10,5%)	
<u>Индапамид</u>	1(5,3%)	1,5
<u>Гипотиазид</u>	1(5,3%)	12,5
<u>(Петлевые)</u>	3(15,8%)	
<u>Фуросемид</u>	3(15,8%)	60,0±17,9
<u>Блокаторы кальциевых каналов</u>	4 (21,1%)	
<u>Нифедипин</u>	1(5,3%)	40,0
<u>Амлодипин</u>	3(15,8%)	4,2±1,0

Продолжение табл. 3.2

Препараты	Группа пациентов с нестабильной стенокардией при наличии ПИКС, n=19	ССД, мг
<u>Статины</u>	19 (100%)	
<u>Аторвастатин</u>	16(84,2%)	26,3±1,4
<u>Розувастатин</u>	3 (15,8%)	20,0
<u>Антиагреганты</u>	19(100%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	19(100%)	111,8±1,9
<u>Клопидогрель</u>	19(100%)	75,0
<u>Антикоагулянты</u>	16 (84,2%)	
Эноксапарин натрия	10(52,6%)	1,7±0,1
Фондапаринукс натрия	6(31,6%)	2,5
<u>Нитраты</u>	6 (31,6%)	
Изосорбид динитрат	2(10,5%)	40,0
Изосорбид мононитрат	1(5,3%)	40,0
Нитроглицерин	3(15,8%)	1,0
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	-	

По представленным результатам, можно подчеркнуть, что бета-адреноблокаторы назначались в 100% случаев. Согласно рекомендациям ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ бета-адреноблокаторы рекомендуют применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний. Предпочтение отдавалось метопрололу (52,6%) по сравнению с бисопрололом (36,8%) и карведилолом (10,5%).

Назначение иАПФ происходило в 89,5% случаев, в большей степени это были периндоприл и каптоприл. Назначение сартанов происходило в 10,5% случаев, что в сумме с иАПФ дает 100% назначения препаратов, влияющих на систему РААС. Назначение нитратов потребовалось в 31,6% случаев, причем необходимость в нитроглицерине была у 15,8%.

Блокаторы кальциевых каналов назначались в 21,1% случаев, при том, что мета-анализы результатов испытаний эффективности данной группы препаратов при НС показали, что этот класс препаратов не предупреждает развитие ОИМ и не снижает смертность.

Назначение антикоагулянтов происходило в 84,2% случаев, причем назначался либо низкомолекулярный гепарин – эноксапарин (52,6%), либо фондапаринукс (31,6%), антиагреганты применялись в 100% случаев, причем двойная антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрель) также проводилась в 100% случаев.

Назначение статинов происходило в 100% случаев, причем большая часть пришлось на аторвастатин - 84,2%, меньшая – на розувастатин 15,8%. Структура назначения лекарственных препаратов у пациентов с ПИКС без повторного ИМ представлена в табл.3.3.

Таблица 3.3

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа пациентов с ПИКС, n=21	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	15 (71,4%)	
<u>Эналаприл</u>	1 (4,8%)	5,0
<u>Рамиприл</u>	3 (14,3%)	8,3±1,7
<u>Периндоприл</u>	9 (42,9%)	4,8±0,9
<u>Лизиноприл</u>	2 (9,5%)	7,5±2,5

Продолжение табл. 3.3

Препараты	Группа пациентов с ПИКС, n=21	ССД, мг
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	2 (9,5%)	
<u>Лозартан</u>	2 (9,5%)	50
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	21 (100%)	
<u>Метопролол</u>	8 (38,1%)	53,1±7,2
<u>Бисопролол</u>	13 (61,9%)	5,0±0,8
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	5 (23,8%)	
<u>Индапамид</u>	3 (14,3%)	1,5
<u>Гипотиазид</u>	2 (9,5%)	12,5
<u>(Петлевые)</u>	3 (14,3%)	
<u>Фуросемид</u>	2 (9,5%)	120±40,0
<u>Торасемид</u>	1 (4,8%)	5,0
<u>Антагонисты альдостерона Верошпирон</u>	4 (19,0%)	73,8±15,0
<u>Блокаторы кальциевых каналов</u>	4 (19,0%)	
<u>Нифедипин</u>	1 (4,8%)	40,0
<u>Амлодипин</u>	3 (14,3%)	6,7±1,7
<u>Дилтиазем</u>	1(4,8%)	180,0
<u>Статины</u>	19 (90,5%)	
<u>Аторвастатин</u>	17 (80,9%)	21,2±1,6
<u>Розувастатин</u>	2(9,5%)	20,0
<u>Антиагреганты</u>	21 (100%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	19 (90,4%)	90,8±4,6

Окончание табл. 3.3

Препараты	Группа пациентов с ПИКС, n=21	ССД, мг
<u>Клопидогрель</u>	8 (38,1%)	75,0
Изосорбид динитрат	1 (4,8%)	40,0
Изосорбид мононитрат	1 (4,8%)	40,0
Нитроглицерин	0	
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	-	

Согласно наблюдениям, можно отметить, что статины-вещества, снижающие риск атеросклеротических осложнений, были назначены в 90,5% случаев. Большую долю составило назначение аторвастатина – 80,9%, меньшую – розувастатина – 9,5%.

Ингибиторы АПФ, которые также влияют на прогноз и уменьшают риск развития инфаркта миокарда, назначались в 71,4% случаев. Основной назначаемый препарат из этой группы – периндоприл (42,9%). В исследовании EUROPA было показано, что периндоприл в высоких дозах уменьшает риск возникновения «основных коронарных событий» – сердечно-сосудистую смерть, ИМ, остановку сердца. У данной группы пациентов средняя дозировка периндоприла составила 4,8, что выше средней терапевтической, но ниже максимальной суточной. Блокаторы рецепторов ангиотензина, имеющие сходный спектр эффектов с иАПФ, назначались в 9,5% случаев.

Бета-адреноблокаторы, уменьшающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде, а также положительно влияющие на прогноз, назначались в 100% случаев. Большую частоту назначений имел бисопролол – 61,9%, меньшую – метопролол 38,1%.

Антиагреганты назначались в 100% случаев. Двойная антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрель) проводилась у 6 пациентов, т.е. в 28,6% случаев.

Структура назначения лекарственных препаратов у пациентов с нестабильной стенокардией представлена в табл.3.4.

Таблица 3.4

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа с нестабильной стенокардией, n=46	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	38 (82,6%)	
<u>Эналаприл</u>	1 (2,2%)	20
<u>Каптоприл</u>	16 (34,8%)	21,1±2,5
<u>Рамиприл</u>	2 (4,3%)	10,0
<u>Периндоприл</u>	10 (21,7%)	5,7±0,6
<u>Лизиноприл</u>	9 (19,6%)	8,3±0,8
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	7 (15,2%)	
<u>Валсартан</u>	1 (2,2%)	160
<u>Лозартан</u>	6 (13,0%)	64,6±16,6
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	44 (95,7%)	
<u>Метопролол</u>	30 (65,2%)	37,5±3,8
<u>Бисопролол</u>	12 (26,1%)	4,1±0,5
<u>Карведилол</u>	2 (4,3%)	15,8±9,3
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	5 (10,9%)	
<u>Индапамид</u>	5 (10,9%)	2,1±0,2
<u>(Петлевые)</u>	1 (2,2%)	

Окончание табл. 3.4

Препараты	Группа с нестабильной стенокардией, n=46	ССД, мг
<u>Фуросемид</u>	1(2,2%)	40
<u>Антагонисты альдостерона</u> Верошпирон	3 (6,5%)	50,0
<u>Блокаторы кальциевых каналов</u>	5 (10,9%)	
<u>Амлодипин</u>	5(10,9%)	8,0±1,2
<u>Статины</u>	44 (95,7%)	
<u>Аторвастатин</u>	44 (95,7%)	30,9±2,2
<u>Антиагреганты</u>	46 (100%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	45 (97,8%)	122,2±4,6
<u>Клопидогрель</u>	45 (97,8%)	81,1±5,0
<u>Антикоагулянты</u>	34 (73,9%)	
Эноксапарин натрия	8 (16,3%)	1,5±0,1
Фондапаринукс натрия	26 (65,5%)	2,6±0,1
<u>Нитраты</u>	11 (23,9%)	
Изосорбид динитрат	5 (10,9%)	36,0±4,0
Изосорбид мононитрат	1 (2,2%)	40,0
Нитроглицерин	5 (10,9%)	1,0
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	-	-

Бета-адреноблокаторы назначались в 95,7% случаев, значительную часть из этой группы препаратов составил метопролол. Согласно рекомендациям ВНОК нет доказательств того, что какой-то конкретный бета-адреноблокаторов более эффективен [112]. Однако средняя частота сердечных сокращений на фоне терапии бета-адреноблокаторами составила $67,4 \pm 0,8$ в мин, что выше уровня целевых показателей ЧСС.

Потребность в нитратах - препаратах, оказывающих симптоматический эффект, но не влияющих на прогноз, возникала в 23,9% случаев.

Назначение статинов происходило в 95,7% случаев и всегда это был аторвастатин. Согласно рекомендациям ВНОК гиполипидемическое лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), которые при длительном применении существенно снижают смертность и частоту осложнений, необходимо начинать без промедления.

Ингибиторы АПФ назначались в 82,6% случаев. При ИБС назначение иАПФ приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда. Большую долю назначений составили каптоприл, периндоприл, лизиноприл. Блокаторы рецепторов ангиотензина назначались в 15,2% случаев, что в сумме с иАПФ составляет почти 97,8%.

Антикоагулянты назначались в 73,9% случаев. Структуру назначаемых препаратов составили только эноксапарин натрия и фондапаринукс. Применение данных препаратов предотвращает внутрикоронарный тромбоз, что значительно улучшает прогноз.

Антиагрегантную терапию получали 100% пациентов, однако двойную антиагрегантную терапию получали 97,8% больных. Согласно рекомендациям ВНОК при ОКС лучше назначать всем пациентам двойную антиагрегантную терапию[112].

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов со стабильной стенокардией представлена в табл. 3.5

Таблица 3.5

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа со стабильной стенокардией, n=43	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	21(48,8%)	
<u>Эналаприл</u>	7 (16,3%)	15,9±2,8

Продолжение табл. 3.5

Препараты	Группа со стабильной стенокардией, n=43	ССД, мг
<u>Рамиприл</u>	4 (9,3%)	5,0
<u>Периндоприл</u>	9 (20,9%)	6,4±0,9
<u>Лизиноприл</u>	1 (2,3%)	5
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	16 (34,8%)	
<u>Лозартан</u>	16 (34,8%)	68,8±6,3
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	42 (97,7%)	
<u>Метопролол</u>	25 (58,1%)	53,2±7,5
<u>Бисопролол</u>	17 (39,5%)	4,3±0,5
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	16 (37,2%)	
<u>Индапамид</u>	5 (11,6%)	1,9±0,2
<u>Гипотиазид</u>	11 (25,6%)	17,0±1,9
<u>(Петлевые)</u>	6 (13,9%)	
<u>Фуросемид</u>	6 (13,9%)	43,3±6,1
<u>Верошпирон</u>	7 (16,3%)	35,7±5,1
<u>Блокаторы кальциевых каналов</u>	10 (23,3%)	
<u>Нифедипин</u>	1 (2,3%)	40
<u>Амлодипин</u>	9 (20,9%)	6,1±0,7
<u>Статины</u>	33 (76,7%)	
<u>Симвастатин</u>	1 (2,3%)	40
<u>Аторвастатин</u>	30 (69,8%)	22,7±1,3
<u>Розувастатин</u>	2 (4,7%)	10,0
<u>Антиагреганты</u>	40 (93,0%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	36 (83,7%)	116,7±7,6
<u>Клопидогрель</u>	7 (16,3%)	75,0

Окончание табл. 3.5

Препараты	Группа со стабильной стенокардией, n=43	ССД, мг
<u>Антикоагулянты</u>	3 (6,9%)	
Варфарин	2 (4,7%)	5,0
Эноксапарин натрия	1(2,3%)	0,8
<u>Нитраты</u>	9 (20,9%)	
Изосорбид динитрат	7 (16,3%)	42,1±8,0
Изосорбид мононитрат	2(4,7%)	40,0
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	-	-

Из лекарств, улучшающих прогноз у больных стенокардией, пациентам назначались антитромбоцитарные препараты в 93,0% случаев, несмотря на то, что антитромбоцитарные средства являются обязательными средствами для лечения стабильной стенокардии. Большинство пациентов получали аспирин, а небольшая часть - клопидогрель. Двойная антиагрегантная терапия назначалась в 6,9%.

Статины, играющие важную роль в лечении стабильной стенокардии, назначались в 76,7% случаев, лидирующее место среди них занимал аторвастатин. Препараты данной группы снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, и эффективны как для первичной, так и для вторичной профилактики. Исследования 4S, LIPID, HPS убедительно доказали, что назначение статинов пациентам с ИБС способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин.

Бета-адреноблокаторы, положительно влияющие на прогноз и улучшающие качество жизни, назначались в 97,7% случаев. Предпочтение отдавалось либо метопрололу, либо бисопрололу-препаратам, обладающим значительной доказательной базой и кардиоселективным действием. Однако

ЧСС на фоне приема бета-адреноблокаторов составила $66,8 \pm 1,1$ в мин, что выше уровня целевых показателей ЧСС.

Ингибиторы АПФ применялись в 48,8% случаев, а сходная с ними группа – сартаны, назначалась в 34,8% случаев. Ингибиторы АПФ оказывают влияние на вазоконстрикцию сосудов, структурные изменения в сосудистой стенке, ремоделирование левого желудочка и формирование тромба. В соответствии с современными представлениями, иАПФ влияют на все ступени сердечно-сосудистого континуума, поэтому назначение данной группы препаратов целесообразно проводить всем пациентам с ИБС. Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями два ИАПФ (рамиприл и периндоприл) рекомендуют добавлять к стандартной терапии больного хронической ИБС.

Структура назначения лекарственных препаратов у пациентов без ИБС из группы сравнения представлена в табл.3.6.

Таблица 3.6

Частота назначения лекарственных препаратов на госпитальном этапе

Препараты	Группа сравнения, n=45	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	12 (26,7%)	
<u>Эналаприл</u>	2 (4,4%)	10,0
<u>Периндоприл</u>	10 (22,2%)	$5,0 \pm 0,7$
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	15 (33,3%)	
<u>Валсартан</u>	5 (11,1%)	$128,0 \pm 1,6$
<u>Лозартан</u>	10(22,2%)	$60,0 \pm 6,7$
<u>Бета-адреноблокаторы</u>	9	
<u>Метопролол</u>	2(4,4%)	$75 \pm 25,0$

Окончание табл. 3.6

Препараты	Группа сравнения, n=45	ССД, мг
<u>Бисопролол</u>	7 (15,6%)	4,3±0,7
Диуретики (<u>Тиазидные и</u> <u>тиазидоподобные</u>)	11 (24,4%)	
Индапамид	7 (15,6%)	1,5
Гипотиазид	4 (8,9%)	18,6±3,7
<u>Блокаторы медленных</u> <u>кальциевых каналов</u>	4 (8,9%)	
<u>Амлодипин</u>	4 (8,9%)	6,3±1,3
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	9 (20%)	

Пациенты из группы сравнения получали классическую терапию по лечению гипертонической болезни, включающую с себя: бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА, диуретики, блокаторы кальциевых каналов.

3.2 Частота назначения лекарственных препаратов на амбулаторном этапе

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов с ПИКС без повторного ИМ представлена в табл.3.7

Таблица 3.7

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов с ПИКС

Препараты	Группа с ПИКС, n=21	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	12 (57,1%)	
<u>Эналаприл</u>	6 (28,6%)	10,0

Окончание табл. 3.7

Препараты	Группа с ПИКС, n=21	ССД, мг
<u>Рамиприл</u>	4 (19,0%)	6,3±1,3
<u>Периндоприл</u>	2 (9,5%)	8,0
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	7 (33,3%)	
<u>Валсартан</u>	1 (4,8%)	80,0
<u>Лозартан</u>	6 (28,6%)	75,0±12,2
<u>Бета-Адреноблокаторы</u>	14 (66,7%)	
<u>Метопролол</u>	4 (19,0%)	56,3±14,4
<u>Бисопролол</u>	10 (47,6%)	4,5±0,5
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	1 (4,8%)	
<u>Индапамид</u>	1 (4,8%)	2,5
<u>Гипотиазид</u>	1 (4,8%)	12,5
<u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u>	2 (9,5%)	
<u>Амлодипин</u>	2 (9,5%)	7,5±1,3
<u>Статины</u>	18 (85,7%)	
<u>Симвастатин</u>	2 (9,5%)	40,0
<u>Аторвастатин</u>	6 (28,6%)	23,3±3,1
<u>Розувастатин</u>	10 (47,6%)	15,6±2,5
<u>Антиагреганты</u>	16 (76,2%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	14 (66,7%)	89,6±3,7
<u>Клопидогрель</u>	2 (9,5%)	75,0
<u>Изосорбид динитрат</u>	1 (4,8%)	40,0
<u>Нитроглицерин</u>	5(23,9%)	1,0±0,1
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	0 (%)	

У данной группы пациентов частота назначения иАПФ составляет 57,1%, причем 28,5% назначений препаратов данной группы приходится на периндоприл и рамиприл – лекарств, достоверно снижающих риск развития ИМ, а 28,6% на эналаприл – иАПФ, обладающий широкой доказательной базой. Дозировки периндоприла и рамиприла выше средних терапевтических, что способствует большему протективному эффекту этой группы препаратов.

Бета-адреноблокаторы назначались в 66,7% случаев. Все назначаемые из этой группы препараты обладают большой доказательной базой и рекомендованы к применению, как улучшающие прогноз. Однако, дозировки, применяемые в этой группе препаратов, были средними терапевтическими.

Статины назначались в 85,7% случаев. Данная группа лекарственных препаратов снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, и эффективна как для первичной, так и для вторичной профилактики. Исследования 4S, LIPID, HPS убедительно доказали, что назначение статинов пациентам с ИБС способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин. Следовательно, существует необходимость назначения препаратов данной группы всем пациентам с ПИКС.

Антиагреганты назначались в 76,2% случаев. Принимая во внимание тот факт, что в основе ИБС лежит атеросклеротическое повреждение сосудов, антиагрегантам принадлежит ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза. Антитромбоцитарные средства являются обязательными средствами для лечения стабильной стенокардии

Выделена группа пациентов со стабильной стенокардией, у которых развился острый инфаркт миокарда. Структура назначений лекарственных препаратов в этой группе представлена в табл.3.8

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов со стабильной стенокардией, из которой развился инфаркт миокарда

Препараты	Группа с ИМ, n=15	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	6 (40,0%)	
<u>Эналаприл</u>	4 (26,7%)	3,8±1,4
<u>Периндоприл</u>	2 (13,3%)	5,0
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	2 (13,3%)	
<u>Валсартан</u>	1 (6,7%)	80,0
<u>Лозартан</u>	1 (6,7%)	50,0
<u>Бета-Адреноблокаторы</u>	6 (40%)	
<u>Метопролол</u>	2 (13,3%)	50,0
<u>Бисопролол</u>	4 (26,7%)	3,8±0,3
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	3 (20,0%)	
<u>Индапамид</u>	1 (6,7%)	2,5
<u>Гипотиазид</u>	2 (13,3%)	12,5
<u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u>	2 (13,3%)	
<u>Амлодипин</u>	2 (13,3%)	7,5±1,2
<u>Статины</u>	7 (46,7%)	
<u>Симвастатин</u>	1 (6,7%)	20,0
<u>Аторвастатин</u>	2 (13,3%)	20,0
<u>Розувастатин</u>	4 (26,7%)	12,5±2,4
<u>Антиагреганты</u>	6 (40,0%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	5 (33,3%)	80,0±3,9
<u>Клопидогрель</u>	1 (6,7%)	75,0

Окончание табл. 3.7

Препараты	Группа с ИМ, n=15	ССД, мг
Изосорбид динитрат	2 (13,3%)	60,0±10,0
Нитроглицерин	3(20%)	1,0
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	3 (20%)	

Ингибиторы АПФ получали 51,4% пациентов. Большую часть назначений занимал эналаприл, причем в дозировке, ниже средней терапевтической. Согласно современным представлениям, иАПФ влияют на все ступени сердечно-сосудистого континуума, поэтому назначение данной группы препаратов целесообразно проводить всем пациентам с ИБС. Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, два ИАПФ (рамиприл и периндоприл) рекомендуют добавлять к стандартной терапии больного хронической ИБС.

Бета-адреноблокаторы назначались в 51,4% случаев. Дозировки, применяемые у этой группы пациентов, были ниже средних терапевтических. По данным крупных эпидемиологических исследований существует прямая связь между частотой сердечных сокращений в покое и смертностью: общей, от сердечно-сосудистых и других причин. Также высокий уровень ЧСС коррелирует с повышенным риском внезапной смерти, а при ЧСС > 80 в мин увеличивается риск разрыва атероматозной бляшки, что особенно актуально у пациентов с ИБС. Благодаря свойству снижать ЧСС, бета-блокаторы занимают одно из важнейших мест в лечении пациентов с ИБС. Препараты этой группы увеличивают продолжительность жизни и улучшают прогноз. Поэтому назначение бета-адреноблокаторов необходимо проводить всем пациентам с ИБС.

Антиагреганты назначались в 54,3%, случаев. Антитромбоцитарные средства являются обязательными средствами для лечения стабильной стенокардии.

Статины назначались в 68,6% случаев. Проведенные клинические исследования 4S, LIPID, HPS убедительно доказали, что назначение статинов пациентам с ИБС способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин. Поэтому необходимо их назначение всем пациентам со стабильной стенокардией с целью предотвращения осложнений.

Почти 10% пациентов не принимает никаких лекарств, что знаменует отсутствие профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Из группы пациентов с нестабильной стенокардией выделена подгруппа больных, у которых ИБС существовала в форме стабильной стенокардии, а на момент исследования она прогрессировала в нестабильную. Структура назначений лекарственных препаратов представлена в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов со стабильной формой стенокардии, прогрессирующей в нестабильную

Препараты	Группа с нестабильной стенокардией, n=23	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	11(47,8%)	
<u>Эналаприл</u>	8 (34,8%)	6,9±0,8
<u>Периндоприл</u>	2 (8,7%)	5,0
<u>Лизиноприл</u>	1(4,3%)	10,0
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	1 (4,3%)	
<u>Валсартан</u>	1 (4,3%)	160,0
<u>Бета-Адреноблокаторы</u>	8 (34,8%)	
<u>Бисопролол</u>	8 (34,8%)	4,1±0,4
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	3 (13,0%)	

Окончание табл. 3.9

Препараты	Группа с нестабильной стенокардией, n=23	ССД, мг
Гипотиазид	3 (13,0%)	12,5
<u>Антагонисты альдостерона</u> Верошпирон	2 (8,7%)	25,0
<u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u>	5 (21,7%)	
<u>Амлодипин</u>	4 (%)	6,3±1,3
<u>Верапамил</u>	0	
<u>Дилтиазем</u>	1(4,3%)	60,0
<u>Статины</u>	9 (39,1%)	
<u>Аторвастатин</u>	9 (39,1%)	22,2±2,7
<u>Антиагреганты</u>	10 (43,5%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	9 (39,1%)	94,4±2,8
<u>Клопидогрель</u>	1 (4,3%)	75,0
<u>Нитраты</u>	2 (8,7%)	
Изосорбид динитрат	2 (8,7%)	40,0
Изосорбид мононитрат	0	
Нитроглицерин	7 (30,4%)	0,9±0,1
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	5 (21,7%)	

У 23 пациентов из данной группы ИБС впервые дебютировала нестабильной формой стенокардии. У остальных пациентов ИБС уже существовала в виде стабильной формы.

Ингибиторы АПФ получали только 47,8% пациентов. Предпочтение в назначении иАПФ отдавалось эналаприлу, в то время как рекомендуется назначение периндоприла и рамиприла – препаратов, снижающих риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин [113].

Бета-адреноблокаторы принимали 34,8% пациентов. В 100% случаев назначался бисопролол в дозировке, ниже средней терапевтической. Препараты этой группы увеличивают продолжительность жизни и улучшают прогноз. Предпочтение отдается селективным препаратам. Поэтому целесообразно назначение всем пациентам с ИБС препаратов данной группы.

Антиагреганты назначались в 43,5% случаев, хотя они рекомендуется к назначению в 100% случаев как средства профилактики артериального тромбоза [113].

Статины назначались в 39,1% случаев, несмотря на то, что исследования 4S, LIPID, HPS убедительно доказали, что назначение статинов пациентам с ИБС способствует снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин [113].

Структура назначений лекарственных препаратов на догоспитальном этапе у пациентов со стабильной стенокардией представлена в табл.3.10.

Таблица 3.10

Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов со стабильной стенокардией

Препараты	Группа со стабильной стенокардией, n=43	ССД, мг
<u>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</u>	20 (46,5%)	
<u>Эналаприл</u>	12 (27,9%)	8,3±0,8
<u>Рамиприл</u>	3 (6,9%)	5,0
<u>Периндоприл</u>	3 (6,9%)	5,0
<u>Лизиноприл</u>	2 (4,7%)	10,0
<u>Блокаторы рецепторов ангиотензина</u>	10 (23,3%)	

Окончание табл. 3.10

Препараты	Группа со стабильной стенокардией, n=43	ССД, мг
<u>Валсартан</u>	3 (6,9%)	106,7±26,7
<u>Лозартан</u>	7 (16,3%)	58,3±9,2
<u>Бета-Адреноблокаторы</u>	22 (51,2%)	
<u>Метопролол</u>	6 (13,9%)	65,0±13,6
<u>Бисопролол</u>	17 (39,5%)	4,5±0,5
<u>Карведилол</u>	2(4,7%)	18,8±6,3
<u>Диуретики (Тиазидные и тиазидоподобные)</u>	22 (51,2%)	
<u>Индапамид</u>	7 (16,3%)	1,9±0,2
<u>Гипотиазид</u>	15 (34,9%)	19,2±2,3
<u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u>	1 (2,3%)	
<u>Амлодипин</u>	1 (2,3%)	5,0±0
<u>Статины</u>	22 (51,2%)	
<u>Симвастатин</u>	3 (6,9%)	33,3±7,8
<u>Аторвастатин</u>	13 (30,2%)	21,5±1,3
<u>Розувастатин</u>	6 (13,9,9%)	10,0
<u>Антиагреганты</u>	30 (69,8%)	
<u>Ацетилсалициловая кислота</u>	22 (51,2%)	88,6±7,6
<u>Клопидогрель</u>	8 (18,6%)	75,0
<u>Нитраты</u>	29 (67,4%)	
<u>Изосорбид динитрат</u>	5 (11,6%)	40,0
<u>Изосорбид мононитрат</u>	0	
<u>Нитроглицерин</u>	24 (55,8%)	0,9±0,1
<u>Отсутствие фармакотерапии</u>	3	

Согласно результатам, иАПФ получали только 54,3% пациентов, сартаны назначались в 32,6%. Однако, согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, рекомендуется назначение и АПФ всем пациентам, т.к. они влияют на все этапы сердечно-сосудистого континуума, улучшают прогноз, снижают риск развития инфаркта миокарда.

Бета-адреноблокаторы получали только 44,2% пациентов, в большей степени это был бисопролол. Дозировки назначаемых препаратов были близки к средним терапевтическим. Препараты данной группы обладают антиишемическим эффектом, а также улучшают прогноз и качество жизни. Существует необходимость в назначении их всем пациентам со стабильной стенокардией.

Статины принимали 51,2% пациентов. Статины снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, и эффективны как для первичной, так и для вторичной профилактики. Поэтому они являются обязательными к назначению у пациентов со стабильной стенокардией.

Антиагреганты назначались в 69,8%. Препараты данной группы обеспечивают профилактику внутрикоронарного тромбоза, что является причиной ОКС. Таким образом, прием антиагрегантов является необходимым у всех пациентов со стабильной стенокардией.

Пациенты из группы сравнения не получали терапии на догоспитальном этапе.

3.3 Фармакоэпидемиологические факторы, определяющие успешность терапии у пациентов, страдающих ИБС

Для оценки успешности терапии нами были выделены подгруппы пациентов с острыми и хроническими формами ИБС. И была предпринята попытка выделить факторы, определяющие течение данной патологии.

Структура назначений основных групп лекарственных препаратов на догоспитальном этапе представлена в табл. 3.11.

Структура назначений лекарственных препаратов на догоспитальном этапе

	Стабильная стенокардия, n=43	ПИКС без повторного ИМ, n=21	Стабильная стенокардия, перешедшая в НС, n=23	Стабильная стенокардия, перешедшая в ИМ, n=15
иАПФ, сартаны	30 (69,8%)	19 (90,4%)	12 (52,1%)	8 (53,3%)
Средние дозировки эналаприл	8,3±0,8*	10,0	6,9±0,8	3,8±1,4*
Средние дозировки периндоприл	5,0	8,0	5,0	-
Средние дозировки рамиприл	5,0	6,3±1,3	-	5,0
Средние дозировки лизиноприл	10,0	-	10,0	-
Средние дозировки валсартан	106,7±26,7	80,0	160	80,0

Продолжение табл. 3.11

	Стабильная стенокардия, n=43	ПИКС без повторного ИМ, n=21	Стабильная стенокардия, перешедшая в НС, n=23	Стабильная стенокардия, перешедшая в ИМ, n=15
Средние дозировки лозартан	58,3±9,2	75,0±12,2	-	50,0
Бета- адреноблокаторы	22 (51,2%)	14 (66,7%)*	8 (34,8%)*	6 (40,0%)
Средние дозировки метопролол	65,0±13,6	56,3±14,4	-	50,0
Средние дозировки бисопролол	4,5±0,5	4,5±0,5	4,1±0,4	3,8±0,3
Средние дозировки карведилол	18,8±6,3	-	-	
Статины	22 (51,2%)*	18 (85,7%)* **	9 (39,1%) **	7 (46,7%)
Средние дозировки аторвастатин	21,5±1,3	23,3±3,1	22,2±2,7	20,0

Окончание табл. 3.11

	Стабильная стенокардия, n=43	ПИКС без повторного ИМ, n=21	Стабильная стенокардия, перешедшая в НС, n=23	Стабильная стенокардия, перешедшая в ИМ, n=15
Средние дозировки розувастатин	10,0*	15,6±2,5*	-	12,5±2,4
Средние дозировки симвастатин	33,3±7,8	40,0	-	20,0
Дезагреганты	30 (69,8%)**	16 (76,2%)*	10 (43,5%)*	6 (40,0%)**
Средние дозировки аспирин	88,6±7,6	89,6±3,7	94,4±2,8	80,0±3,9
Средние дозировки клопидогрель	75,0	75,0±0	75,0±0	75,0±0
Отсутствие лечения	3 (6,9%)	0	5 (21,7%)	4 (26,7%)

Примечание: - * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена t-критерием Стьюдента

Как видно из таблицы, у пациентов со стабильным течением заболевания более высокий процент назначения и приема основных групп препаратов; средние дозировки иАПФ/АРА и бета-адреноблокаторов также были выше.

На успешность фармакотерапии оказывали влияние несколько факторов:

1. прием препаратов из основных групп, оказывающих влияние на прогноз;
2. использование более высоких дозировок иАПФ и бета-адреноблокаторов.

Можно отметить, что на догоспитальном этапе успешность терапии пациентов, страдающих ИБС, заключается в сохранении стабильной формы, в недопущении перехода ее в острую форму.

Согласно полученным результатам, можно отметить, что пациенты со стабильными формами ИБС, в целом, чаще получают группы препаратов, влияющих на прогноз: иАПФ/АРА, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины.

Таблица 3.12

Структура назначения основных групп лекарственных препаратов на догоспитальном этапе у пациентов с хроническими и острыми формами ИСБ

Группы лекарственных препаратов	Стабильная стенокардия, n=43	ПИКС без повторного ИМ, n=20	Стабильная стенокардия, перешедшая в НС, n=23	Стабильная стенокардия перешедшая в ИМ, n=15
иАПФ, сартаны	30 (69,8%)	18 (90,0%)	12 (52,2%)	8 (53,3%)
Бета-адреноблокаторы	21 (48,8%)	13 (65,0%)	10 (43,5%)	6 (40,0%)
Статины	22 (51,2%)	17 (85,0%)	9 (39,9%)	7 (46,7%)
Дезагреганты	30 (69,8%)	15 (75,0%)	10 (43,5%)	6 (40,0%)

Можно отметить, что группы пациентов, имеющих на момент включения в исследование нестабильные формы, имеют недостаточность терапии по ключевым группам – бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты - более 50%. Кроме того, более 20% пациентов из групп с острыми формами заболевания, до данной сердечно-сосудистой катастрофы не принимали никакие препараты, несмотря на наличие ИБС.

Резюме

На госпитальном этапе выявлен высокий процент назначения (более 90%) бета-адреноблокаторов, антиагрегантов и статинов у пациентов с острыми формами ИБС (ОИМ, нестабильная стенокардия). Стоит отметить, что частота назначений антикоагулянтов у пациентов с острыми формами ИБС составляет около 80%.

Проведенный анализ фармакотерапии на догоспитальном этапе выявил недостаточность приема лекарств, влияющих на прогноз, пациентами со стабильными формами ИБС, что могло привести к ухудшению их состояния и развитию нестабильных форм.

Наиболее полную терапию получают пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в анамнезе и на момент исследования имеющие ПИКС. Вероятно, это связано с более глубоким пониманием проблемы заболевания и возможных последствий, к которым может привести данная патология в случае недостаточной ее терапии.

В целом, на догоспитальном этапе не все пациенты принимали иАПФ/АРА – препараты, рекомендованные к приему при ИБС, улучшающие прогноз. Кроме того выявлено, что не всегда отдается предпочтение препаратам рамиприлу и периндоприлу – доказавшим свою эффективность в предотвращении смерти от сердечно-сосудистых событий, предотвращении развития инфаркта миокарда и инсульта.

Бета-адреноблокаторы принимают менее 65% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и менее 50% пациентов, у которых стабильная форма развилась в нестабильную, вероятно, в результате недостаточной фармакотерапии. Препараты этой группы увеличивают продолжительность жизни и улучшают прогноз. У пациентов с перенесенным инфарктом прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению риска смерти от ССЗ и развития ИМ. Однако, даже пациенты с ПИКС принимают препараты данной группы лишь в 66,7% процентов случаев.

Профилактику артериальных тромбозов проводит около 50% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и менее 50% пациентов, у которых стабильная форма развилась в нестабильную, что тоже может являться причиной ухудшения состояния. Хотя антитромбоцитарные препараты являются обязательными к назначению при ИБС. Доказано, что они уменьшают агрегацию тромбоцитов и предотвращают образование тромбов в коронарных артериях, что приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности и развития инфаркта миокарда.

Прием статинов, гиполипидемических препаратов, наблюдается более чем у 50% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и реже 50% случаев у пациентов, у которых стабильная форма заболевания развилась в нестабильную форму. Такие небольшие показатели приема препаратов данной группы встречаются, несмотря на то, что уже достаточно давно имеются доказательства об эффективности статинов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, и об их высокой пользе, как для первичной, так и для вторичной профилактики [116].

ГЛАВА 4

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2 С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ ИБС

4.1 Распространенность генов

Пациентам с разными формами ИБС: инфаркт миокарда, стабильная и нестабильная формы стенокардии, а также пациентам, вошедшим в группу сравнения, проводился генетический анализ, для выявления аллельного варианта генов eNOS и AGTR2.

Частота встречаемости аллелей гена eNOS в подгруппе пациентов, с инфарктом миокарда составляет: GG – 52,0%, GT – 43,9%, TT – 4,1%, в группе сравнения - GG – 62,2%, GT – 33,3%, TT – 4,5%.

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда составляет: GG – 36,7%, GA – 20,4%, AA – 42,6%, группе сравнения - GG – 53,5%, GA – 22,2%, AA – 24,5% (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	51 (52,0%)	28 (62,2%)
	Гетерозигота (GT)	43 (43,9%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	4(4,1%)	2 (4,5%)
Всего		100%	100%

Окончание табл. 4.1

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	Группа сравнения, n=45
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	36 (36,7%)	24 (53,3%)
	Гетерозигота (GA)	20 (20,4%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	42 (42,6%)*	11* (24,5%)
Всего		100%	

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

По полученным результатам видно, что ген eNOS представлен в обеих группах в большей степени нормальными вариантами, однако в группе сравнения частота встречаемости варианта GG выше, чем в группе пациентов с инфарктом миокарда (62,2% и 52,0%, соответственно). С другой стороны, гетерозиготный вариант данного гена несколько больше представлен в группе пациентов с ИМ, чем в группе сравнения (43,9% и 33,3%, соответственно). Частота встречаемости полиморфного варианта TT практически одинакова в обеих группах.

Ген AGTR2 в группе пациентов с ИМ представлен в большей степени полиморфным вариантом AA, в то время как в группе сравнения наибольшую частоту распространения занимает нормальный аллельный вариант GG. Нормальный вариант гена AGTR2 имеет распространенность менее 40%, тогда как в группе сравнения он составляет 53,3%. Гетерозиготные варианты имеют сходное распределение в обеих группах – 20,4% в группе пациентов с ИМ и 22,2% в группе сравнения.

Достоверное отличие частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2 выявлено по аллели AA между группами пациентов с инфарктом миокарда и пациентов из группы сравнения ($p < 0,05$). В группе с ИМ частота распространения составляет 42,6%, а в группе сравнения – 24,5%.

Представляет интерес для изучения также распространенность генов в группе пациентов с ИМ у лиц, которых данная патология дебютировала ИМ с зубцом Q, что знаменуется более тяжелым вариантом и без зубца Q (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с разными формами инфаркта миокарда

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда с зубцом Q, n=46	Инфаркт миокарда без зубца Q n=12
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	26 (56,5%)	8 (66,7%)
	Гетерозигота (GT)	20 (43,5%)	3 (25,0%)
	Мутация гомозигота (TT)	0	1 (8,3%)
Всего		100%	100%
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	16 (34,8%)	6 (50,0%)
	Гетерозигота (GA)	8 (17,4%)	4 (33,3%)

Окончание табл. 4.2

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда с зубцом Q, n=46	Инфаркт миокарда без зубца Q n=12
	Мутация гомозигота (AA)	22 (47,8%)	2 (16,7%)
Всего		100%	100%

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Ген eNOS в обеих группах представлен в большей степени нормальными аллельными вариантами – GG (более 50%). Гетерозиготный вариант GT больше представлен в группе пациентов с ИМ с зубцом Q 43,5%, чем у пациентов с ИМ без зубца Q – 25,0%.

Ген AGTR2 в группе пациентов с ИМ без зубца Q представлен в большей степени нормальным гомозиготным вариантом GG (50%) и в меньшей степени – гомозиготным полиморфным вариантом AA, частота встречаемости которого составляет 16,7%. Иная картина наблюдается в группе пациентов с ИМ с зубцом Q: ген AGTR2 в большей степени представлен гомозиготным полиморфным вариантом AA (47,8%), в то время как распространенность нормального гомозиготного варианта GG в этой группе составляет 34,8%.

В группе пациентов с нестабильной стенокардией частота встречаемости аллелей гена eNOS составляет: GG – 60,1%, GT – 36,9%, TT – 2,0%, в группе сравнения этот показатель имеет следующие параметры GG – 62,2%, GT – 33,3%, TT – 4,5%

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов с нестабильной стенокардией составляет: GG – 34,9%, GA – 28,2%, AA – 36,9%, в группе сравнения имеются следующие цифры: GG – 53,5%, GA – 22,2%, AA – 24,5% (табл. 4.3).

**Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у
пациентов с нестабильной стенокардией**

Ген	Аллели	Нестабильная стенокардия, n=46	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	28 (60,1%)	28 (62,2%)
	Гетерозигота (GT)	17 (36,9%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	1 (2,0%)	2 (4,5%)
Всего		100%	100%
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	16 (34,9%)	24 (53,3%)
	Гетерозигота (GA)	13 (28,2%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	17 (36,9%)	11 (24,5%)
Всего		100%	

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Ген eNOS в обеих группах представлен в большей степени нормальными аллельными вариантами – GG. В группе пациентов с нестабильной стенокардией частота распространения этого варианта

составляет 60,1%, в группе сравнения – 62,2%. Гетерозиготный вариант GT в обеих группах имеет сходный процент распространения: 36,9% в группе пациентов с нестабильной стенокардией, 33,3% - в группе сравнения. Полиморфный вариант TT также имеет сходное распространение в обеих группах (2,0% и 4,5%, соответственно).

В группе пациентов с нестабильной стенокардией ген AGTR2 практически одинаково представлен как вариантом GG, так и AA (34,9% и 36,9%, соответственно). В то время как, в группе сравнения распространенность нормального аллельного варианта GG составляет более 50%, а полиморфного варианта AA - менее 30%. Гетерозиготные варианты GA гена AGTR2 имеют сходные показатели распределения в обеих группах: 28,2% в группе пациентов с нестабильной стенокардией, 22,2% в группе сравнения.

Частота наблюдений аллелей гена eNOS в подгруппе пациентов со стабильной стенокардией составляет: GG – 41,8%, GT – 53,5%, TT – 34,7%, группа сравнения - GG – 62,2%, GT – 33,3%, TT – 4,5%

Отмечается следующая частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов со стабильной стенокардией: GG – 34,9%, GA – 30,2%, AA – 34,9, группа сравнения - GG – 53,5%, GA – 22,2%, AA – 24,5% (табл. 4.4).

Таблица 4.4

**Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у
пациентов со стабильной стенокардией**

Ген	Аллели	Стабильная стенокардия, n=43	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	18 (41,8%)	28 (62,2%)

	Гетерозигота (GT)	23 (53,5%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	2 (4,7%)	2 (4,5%)
Всего		100%	100%
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	15 (34,9%)	24 (53,3%)
	Гетерозигота (GA)	13 (30,2%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	15 (34,9%)	11 (24,5%)
Всего		100%	

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Ген eNOS имеет частоту распределения нормального аллельного варианта GG 41,8% в группе пациентов со стабильной стенокардией, в то время как в группе сравнения частота распространения этого варианта составляет 62,2%. Однако, гетерозиготный вариант значительно чаще встречается в группе пациентов со стабильной стенокардией - 53,5%, тогда как в группе сравнения этот показатель составляет только 33,3%. Полиморфный вариант TT имеет сходные показатели распространения в обеих группах: 4,7% в группе пациентов со стабильной стенокардией и 4,5% в группе сравнения.

Нормальный аллельный вариант гена AGTR2 в группе пациентов со стабильной стенокардией имеет распространенность 34,9%, тогда как в группе сравнения этот показатель равен 53,3%. Гетерозиготный вариант GA несколько большей представлен в группе пациентов со стабильной

стенокардией, чем в группе сравнения (30,2% и 22,2%, соответственно). Полиморфный вариант AA также чаще встречается в группе пациентов со стабильной формой стенокардии, чем в группе сравнения (34,9% и 24,5%, соответственно).

Таким образом, ген eNOS в группе пациентов со стабильной стенокардией в большей степени представлен гетерозиготным вариантом GT, а в группе сравнения - нормальным аллельным вариантом GG. В то время как, ген AGTR2 имеет одинаковые показатели по гомозиготному распределению аллелей GG и AA (34,9%) в группе пациентов со стабильной стенокардией, а в группе сравнения 53,3% приходится на нормальный аллельный вариант GG.

Необходимо отметить, что острые формы ИБС: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в большей степени представлены полиморфными вариантами гена AGTR2, в отличие от форм стабильной стенокардии или группы сравнения.

В целом, общая картина частоты встречаемости аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС, в сопоставлении с группой сравнения, представлена в табл.4.5.

Таблица 4.5

Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС

Ген	Аллели	ИБС, n=187	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	97 (51,9%)	28 (62,2%)

Окончание табл. 4.5

Ген	Аллели	ИБС, n=187	Группа сравнения, n=45
	Гетерозигота (GT)	83 (44,4%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	7(3,7%)	2 (4,5%)
Всего		100%	100%
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	68 (36,4%)*	24 (53,3%)*
	Гетерозигота (GA)	46 (24,6%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	73 (39,0%)	11 (24,5%)
Всего		100%	100%

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Из полученных результатов видно, что частота встречаемости нормального варианта GG гена eNOS больше в группе сравнения, где она составляет 62,2%, в то время как в группе пациентов с ИБС этот показатель равен 51,9%. С другой стороны, гетерозиготный вариант гена эндотелиальной NO-синтазы встречается несколько чаще в группе пациентов с ИБС. Распространенность полиморфного варианта TT сопоставима в обеих группах и составляет: 3,7% в группе пациентов с ИБС и 4,5% в группе сравнения.

Частота встречаемости нормального аллельного варианта GG гена AGTR2 в группе пациентов достоверно меньше, чем в группе сравнения (36,4% и 53,3%, соответственно). Распространенность гетерозиготного

варианта GA сопоставима в обеих группах: 24,6% в группе пациентов с ИБС, 22,2% в группе сравнения. Полиморфный вариант AA гена AGTR2 встречается чаще в группе пациентов с ИБС, чем в группе сравнения (39,0% и 24,5%, соответственно).

С целью выяснения возможной ассоциации генов eNOS и AGTR2 с течением ИБС были выделены 2 подгруппы пациентов. В первую подгруппу вошли пациенты, у которых ИБС дебютировала в виде стабильной стенокардии и позднее перешла в острую форму: ИМ или нестабильную стенокардию, во вторую подгруппу вошли пациенты, у которых ИБС началась и продолжается в виде стабильной стенокардии (табл. 4.6).

Таблица 4.6

**Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у
пациентов с разными вариантами течения ИБС**

Ген	Аллели	Стабильная стенокардия, перешедшая в ИМ и НС, n=38	Стабильная стенокардия, n=43
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	20 (52,6%)	18 (41,8%)
	Гетерозигота (GT)	17 (44,7%)	23 (53,5%)
	Мутация гомозигота (TT)	1 (2,7%)	2 (4,7%)
Всего		100%	100%

Окончание табл. 4.6

Ген	Аллели	Стабильная стенокардия, перешедшая в ИМ и НС, n=38	Стабильная стенокардия, n=43
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	13 (34,2%)	15 (34,9%)
	Гетерозигота (GA)	8 (21,1%)	13 (30,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	17 (44,7%)	15 (34,9%)
Всего		100%	100%

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Представленные результаты демонстрируют схожее распределение аллелей гена eNOS в обеих подгруппах пациентов, с небольшим превалированием варианта GG в первой группе, и гетерозиготного варианта GT во второй группе. Частота встречаемости нормального варианта гена AGTR2, а также гетерозиготы, незначительно больше во второй группе. Однако, полиморфный вариант AA чаще встречается в первой группе, чем во второй (44,7 и 34,9%, соответственно).

Нами также изучалась распространенность генетического полиморфизма у пациентов, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Анализ частоты встречаемости различных аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у лиц с артериальной гипертензией, мы изучали на группах пациентов с ИБС и группе сравнения.

Для оценки роли генетических аспектов в развитии артериальной гипертензии, пациенты были разделены на 3 группы (нормальная гомозигота, гетерозигота, полиморфная гомозигота) для оценки частоты распределения аллельных вариантов (табл.4.7.)

Таблица 4.7

Частота распределения аллельных вариантов у пациентов с АГ

Ген	Аллели	АГ , n=203	Нет АГ, n=29
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	108 (53,2%)	17 (58,6%)
	Гетерозигота (GT)	88 (43,3%)	10 (34,5%)
	Мутация гомозигота (TT)	7 (3,5%)	2 (6,9%)
Всего		100%	100%
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	75* (36,9%)	17* (58,6%)
	Гетерозигота (GA)	53 (26,2%)	3 (10,3%)
	Мутация гомозигота (AA)	75 (36,9%)	9 (31,1%)
Всего		100%	

Примечание: -*p<0,05. Статистическая обработка проведена методом χ^2

По представленным данным видно, что ген eNOS в обеих группах пациентов в большей степени представлен нормальным гомозиготным вариантом. Однако, частота гетерозигот и полиморфных гомозигот в группе пациентов с АГ выше, чем у пациентов без АГ. Это значит, что патологический аллель T больше распространен в группе пациентов с АГ.

Ген AGTR2 у пациентов с АГ одинаково представлен нормальным гомозиготным и полиморфным гомозиготным вариантами (36,9%, соответственно). Однако, у пациентов без АГ частота встречаемости нормального гомозиготного варианта составляет более 50% и статистически больше частоты встречаемости у пациентов с АГ. Гетерозиготный вариант имеет большую частоту распространения в группе пациентов с АГ, чем у пациентов без данной патологии (26,2% и 10,3%, соответственно). Встречаемость гомозиготного полиморфного варианта у пациентов без АГ составляет 31,1%, что представляет собой меньший результат, в отличие от группы пациентов с АГ.

Проведенный регрессионный анализ не выявил совместного влияния полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 на форму дебюта ишемической болезни сердца и на развитие повторного инфаркта миокарда (табл. 4.8 и 4.9).

Таблица 4.8

**Зависимость дебюта ишемической болезни сердца в форме
инфаркта миокарда от наличия полиморфных аллелей генов eNOS и
AGTR2**

	b	p
eNOS	-0,077	0,19
AGTR2	0,027	0,49

Примечание: статистическая обработка проведена методом регрессионного анализа

Зависимость риска развития повторного инфаркта миокарда в зависимости от наличия полиморфных аллелей генов eNOS и AGTR2

	b	p
eNOS	0,027	0,63
AGTR2	-0,003	0,94

Примечание: статистическая обработка проведена методом регрессионного анализа

4.2 Ассоциация генов eNOS и AGTR2 с возрастом дебюта ИБС.

Для определения возможных ассоциаций генов eNOS и AGTR2 с возрастом начала проявлений ишемической болезни сердца, была взята вся группа пациентов с ИБС и разделена на 3 подгруппы в соответствии с аллельными вариантами GG, GA, AA для анализа гена AGTR2; и в соответствии с аллельными вариантами GG, GT, TT для анализа гена eNOS.

Проведенный анализ наличия полиморфного варианта гена AGTR2 и возраста начала ИБС выявил, что носители полиморфного гетерозиготного варианта GA имеют самый поздний дебют ишемической болезни сердца, в отличие от гомозиготных носителей GG и AA (табл. 4.8).

Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена AGTR2

Полиморфный вариант гена AGTR2	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	60,0±11,2	54,7±0,7
GA	65,3±10,7	59,2±0,8*
AA	62,2±10,8	54,6±0,7

Примечание: - * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Согласно полученным результатам, возраст дебюта заболевания у групп пациентов с гомозиготными аллельными вариантами GG и AA практически не отличается. Однако, в группе пациентов с гетерозиготным вариантом GA возраст дебюта заболевания наступал позднее, и он достоверно отличается от возраста, наблюдаемого в группах с гомозиготными вариантами гена AGTR2.

Возраст дебюта ИБС у носителей полиморфного варианта GA статистически достоверно отличался от возраста начала ишемической болезни сердца у носителей аллелей GG и AA.

Для выявления ассоциации гена eNOS с возрастом дебюта ИБС, также был проведен анализ возраста начала заболевания у разных групп пациентов, в зависимости от аллельного варианта гена эндотелиальной NO-синтазы (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Полиморфный вариант гена eNOS	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	62,3±10,9	56,4±0,7
GT	62,3±10,8	55,8±0,7
TT	59,4±10,8	47,0±0,8*

Примечание: - * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Из полученных результатов видно, что возраст начала ИБС у носителей нормального аллельного варианта самый высокий. У носителей гетерозиготного варианта гена дебют заболевания происходил несколько раньше. Однако, в группе пациентов с ИБС с полиморфным вариантом TT

возраст дебюта ИБС самый ранний, и он достоверно отличается от возраста начала заболевания у групп пациентов с аллельными вариантами GG и GT.

Регрессионный анализ также выявил, что наличие полиморфного аллеля T связано с более ранним развитием ишемической болезни сердца (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Зависимость возраста дебюта ИБС от наличия полиморфного аллеля T гена eNOS

	Регрессионный коэффициент b	p
Возраст дебюта ИБС/Наличие полиморфного аллеля T	-2,54	0,02

Примечание: статистическая обработка проведена методом регрессионного анализа

Резюме

Необходимо отметить, что частота встречаемости нормального варианта GG гена eNOS при сопоставлении со всеми группами, была выше в группе здоровых лиц, с другой стороны распространенность полиморфного варианта TT была сопоставима во всех группах пациентов с различными формами ИБС и группе сравнения, и не превышала 4,7%.

Таким образом, частота встречаемости аллельных вариантов гена eNOS в группе сравнения была следующей: GG – 62,2%, GT – 33,3%, TT – 4,5%, в группе пациентов с ИБС встречаемость аллелей представляет несколько иную картину: GG – 51,9%, GT – 44,4%, TT – 3,7%. Данное распределение аллелей несколько отличается от подобных параметров у здоровых добровольцев в других районах мира, согласно данным, полученным из литературных источников [83, 240].

Распространенность нормального аллельного варианта GG гена AGTR2 в группе сравнения превышает 50%, тогда как во всех группах пациентов с

разными формами ИБС этот показатель не поднимался выше 36,7%. При сравнении общей группы пациентов с ИБС и группы сравнения частота встречаемости этого аллельного варианта достоверно отличалась от группы сравнения. С другой стороны, полиморфный вариант АА гена AGTR2 в группе сравнения был ниже при сопоставлении со всеми другими группами, в которые были включены пациенты с разными формами ИБС. Кроме того, при анализе частоты встречаемости полиморфного варианта АА удалось обнаружить статистическую разницу между группой пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения (42,6% и 24,5% соответственно, $p < 0,05$).

В результате анализа ассоциации полиморфных вариантов гена AGTR2 с возрастом дебюта стенокардии выявлено, что у пациентов с гетерозиготным вариантом GA возраст дебюта ИБС наступал достоверно позднее, чем у пациентов с гомозиготными вариантами гена AGTR2. Вероятно, гетерозиготный вариант обеспечивает большую вариативность организма человека, что позволяет проявлять большие адаптивные возможности. Возможную связь полиморфизма гена AGTR2 и возраст начала ИБС подтверждают литературные источники, в которых указывается связь полиморфизма гена AGTR2 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ ассоциации полиморфизмов гена eNOS с возрастом начала ИБС выявил, что у пациентов с аллельным вариантом TT дебют данного заболевания наступал достоверно раньше, чем у пациентов с аллельными вариантами GG и GT.

ГЛАВА 5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛИПОФИЛЬНЫМИ В-БЛОКАТОРАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6

5.1 Распространенность генов

В нашем исследовании изучались «медленные» аллельные варианты гена CYP2D6, ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации метопролола: CYP2D6*4, CYP2D6*10. Согласно данным литературы: CYP2D6*4 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов, CYP2D6*10 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов, в меньшей степени, встречающийся у европейцев. Частота встречаемости полиморфных вариантов цитохрома в изучаемых группах представлена в таблицах 5.1-5.3

Таблица 5.1

Частота встречаемости CYP2D6*4 и CYP2D6*10 в группе пациентов с ИМ и группе сравнения

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	Группа сравнения, n=45
CYP2D6*4	Норма гомозигота (CC)	66 (67,3%)	33 (73,3%)
	Гетерозигота (CT)	32 (32,7%)	12 (26,7%)
	Мутация гомозигота (TT)	0	0
Всего		100%	100%
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	66 (67,3%)	32 (71,1%)

Окончание табл. 5.1

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	Группа сравнения, n=45
CYP2D6*10	Гетерозигота (СТ)	32 (32,7%)	13 (28,9%)
	Мутация гомозигота (ТТ)	0	0
Всего		100%	100%

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Таблица 5.2

Частота встречаемости CYP2D6*4 и CYP2D6*10 в группе пациентов с нестабильной стенокардией и группе сравнения

Ген	Аллели	Нестабильная стенокардия, n=46	Группа сравнения, n=45
CYP2D6*4	Норма гомозигота (СС)	36 (78,3%)	33 (73,3%)
	Гетерозигота (СТ)	10 (21,7%)	12 (26,7%)
	Мутация гомозигота (ТТ)	0	0
Всего		100%	100%
CYP2D6*10	Норма гомозигота (СС)	29 (63,0%)	32 (71,1%)
	Гетерозигота (СТ)	17 (37,0%)	13 (28,9%)
	Мутация гомозигота (ТТ)	0	0
Всего		100%	100%

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Частота встречаемости CYP2D6*4 и CYP2D6*10 в группе пациентов со стабильной стенокардией и группе сравнения

Ген	Аллели	Стабильная стенокардия, n=43	Группа сравнения, n=45
CYP2D6*4	Норма гомозигота (CC)	28 (65,1%)	33 (73,3%)
	Гетерозигота (CT)	15 (34,9%)	12 (26,7%)
	Мутация гомозигота (TT)	0	0
Всего		100%	100%
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	26 (60,5%)	32 (71,1%)
	Гетерозигота (CT)	17 (39,5%)	13 (28,9%)
	Мутация гомозигота (TT)	0	0
Всего		100%	100%

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Из представленных данных можно отметить, что гомозиготное носительство «медленных» аллельных вариантов не встречается ни в одной из обследованных групп. Оба аллельных варианта во всех группах в большей степени представлены нормальными аллелями. Частота встречаемости «медленных» аллелей CYP2D6*10 в гетерозиготном виде составляет в целом 34,1%; для варианта CYP2D6*4 частота встречаемости гетерозигот составляет 29,7%.

Частота встречаемости нормальных гомозигот и «медленных» аллельных вариантов в виде гетерозигот сопоставима во всех группах пациентов и группе сравнения, статистически достоверных отличий обнаружено не было.

5.2 Изучение эффективности и безопасности терапии метопрололом в зависимости от аллельного варианта гена CYP2D6

С целью определения влияния «медленных» аллелей на терапию пациентов с ИБС, мы изучили средние дозировки липофильного бета-адреноблокатора метопролола у пациентов с нормальными гомозиготными аллельными вариантами и гетерозиготными «медленными» аллелями.

Вследствие несоответствия распределения показателей дозировок критериям нормальности, для расчета статистической достоверности разницы средних дозировок, использовался метод непараметрической статистики - тест Манна-Уитни.

Средние дозировки метопролола пациентов с ИБС представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4

Средние дозировки метопролола у пациентов с ИБС в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6

Ген	Аллели	Средние дозировки, n=113
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	54,9±3,6

Окончание табл. 5.4

Ген	Аллели	Средние дозировки, n=113
	Гетерозигота (СТ)	40,7±3,3
CYP2D6*4	Норма гомозигота (СС)	52,6±2,6
	Гетерозигота (СТ)	42,5±2,7

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

С помощью теста Манна-Уитни достоверной статистической разницы между группами выявить не удалось, что можно объяснить недостаточно большой выборкой. Однако прослеживается четкая тенденция, что для гетерозигот средние дозировки меньше, чем у гомозигот. Это подтверждает предположение, что наличие полиморфной аллели «медленного метаболизатора» замедляет процесс биотрансформации препарата, вследствие чего он более длительное время находится в крови человека и оказывает свое действие также более длительное время.

Кроме того, для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с ИБС, мы оценили разницу: между ЧСС до приема метопролола в стационаре с ЧСС пациента перед выпиской из стационара больницы, когда он уже принимает оттитрованную дозировку препарата.

Пациенты, получающие метопролол, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта гена CYP2D6. Результаты представлены в табл. 5.5.

**Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения
CYP2D6*10**

Ген	Аллели	Разница ЧСС, n=113	ЧСС до приема метопролола
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	10,7±0,5*	76,0±1,9
	Гетерозигота (CT)	16,8±0,7*	78,1±0,9

Примечание: - *p<0,05. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Из полученных результатов можно обнаружить, что гетерозиготное носительство связано с большим снижением частоты сердечных сокращений в 1,6 раза по сравнению с носительством нормального аллельного варианта. Причем большее снижение ЧСС при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от нормального аллельного варианта.

Данные результаты согласуются с данными литературы. «Медленные» аллели снижают скорость метаболизма метопролола, вследствие чего эффект препарата длится дольше, чем у нормальных метаболизаторов.

Результаты разницы ЧСС у пациентов с разными вариантами CYP2D6*4 представлены в табл. 5.6.

**Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения
CYP2D6*4**

Ген	Аллели	Разница ЧСС, n=113	ЧСС до приема метопролола
CYP2D6*4	Норма гомозигота (CC)	10,6±0,5*	76,1±1,5

Окончание табл. 5.6

Ген	Аллели	Разница ЧСС, n=113	ЧСС до приема метопролола
CYP2D6*4	Гетерозигота (СТ)	17,9±0,7*	78,4±0,9

Примечание: - * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей «медленных» аллелей частота снижения ЧСС достоверно больше в 1,7 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов. Полученные данные согласуются с литературными: «медленные» аллельные варианты обеспечивают более низкую скорость метаболизма метопролола, что выражается в его более выраженном эффекте.

Для выявления эффективности препарата в зависимости от генотипа, мы рассчитали снижение ЧСС на единицу дозы метопролола у лиц с разными аллельными вариантами гена CYP2D6.

Таблица 5.7

Снижение ЧСС на единицу метопролола

Ген	Аллельный вариант	Разница ЧСС/дозировка метопролола
CYP2D6*10	СС	0,24±0,02*
	СТ	0,52±0,04*
CYP2D6*4	СС	0,26±0,02**
	СТ	0,53±0,05**

Примечание: * ** $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Представленные результаты демонстрируют, что у носителей «медленных» аллелей единица дозы метопролола снижает ЧСС достоверно

больше: в 2,2 раза при CYP2D6*10 и в 2,0 раза при CYP2D6*4, чем у носителей нормальных аллельных вариантов.

Согласно рекомендации ВНОК, ЧСС у пациентов с ИБС в покое при приеме бета-адреноблокаторов должна находиться в пределах 50-60 ударов в минуту [35]. Эти цифры являются целевыми при назначении препаратов данной группы и их дозировку титруют, ориентируясь на ЧСС 50-60 ударов в минуту.

Для влияния полиморфизмов гена CYP2D6 на эффективность терапии в качестве конечной точки нами было взято количество пациентов, достигших целевых цифр ЧСС при приеме бета-адреноблокаторов.

Полученные результаты представлены в табл. 5.8 и 5.9.

Таблица 5.8

Достижение целевых цифр ЧСС 50-60 CYP2D6*10

Ген	Аллели	Достигли целевых ЧСС, n=113	Не достигли целевых ЧСС
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	19 (22,4%)	66 (77,6%)
	Гетерозигота (CT)	20 (29,9%)	47 (70,1%)

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Выше предоставленные данные свидетельствуют о том, что при гетерозиготном носительстве «медленных» аллелей процент пациентов, достигших целевой уровень ЧСС выше в 1.3 раза, а не достигших – ниже в 1,1 раз, чем у пациентов с нормальным гомозиготным аллельным вариантом.

Достижение целевых цифр ЧЧС 50-60 CYP2D6*4

Ген	Аллели	Достигли целевых ЧСС, n=113	Не достигли целевых ЧСС
CYP2D6*4	Норма гомозигота (CC)	18 (19,8%)	73 (80,2%)
	Гетерозигота (CT)	21 (34,4%)	40 (65,6%)

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Предоставленные данные демонстрируют, что у гетерозигот с наличием «медленных» аллелей процент достижения целевых значений ЧСС в 1,7 раза выше, а процент пациентов, не достигших целевые показатели ЧСС в 1,2 раза ниже, чем у больных ИБС с нормальным гомозиготным аллельным вариантом.

Таким образом, наличие «медленных» аллелей, увеличивает время нахождения препарата в крови, что сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом. С другой стороны, уменьшение скорости метаболизма препарата может сопровождаться увеличением риска развития нежелательных явлений, в частности, брадикардии - типичного для бета-адреноблокаторов нежелательного явления.

Для выявления влияния на безопасность наличия «медленных» аллелей в CYP2D6, нами была отслежена частота возникновения брадикардии у пациентов с нормальными и гетерозиготными аллельными вариантами, принимавших метопролол. Вследствие того, что целевые показатели ЧСС при приеме бета-адреноблокаторов составляют 50-60 ударов в минуту, нежелательным явлением мы считали ЧСС ниже 50 ударов в минуту. Результаты представлены в табл.5.9-5.10.

Таблица 5.10

**Количество НЯ (брадикардия, ЧСС менее 50) в зависимости от
аллельного варианта CYP2D6*10**

Ген	Аллели	Количество НЯ, n=8	Средние дозировки метопролола
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	3 (37,5%)	29,2±28,5
	Гетерозигота (CT)	5 (62,5%)	32,5±21,6

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Таблица 5.11

**Количество НЯ (брадикардия, ЧСС менее 50) в зависимости от
аллельного варианта CYP2D6*10**

Ген	Аллели	Количество НЯ, n=8	Средние дозировки метопролола
CYP2D6*4	Норма гомозигота (CC)	3 (37,5%)	20,8±13,9
	Гетерозигота (CT)	5 (62,5%)	37,5±28,4

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

5.3 Межлекарственное взаимодействие

У пациентов, получающих метопролол, была проведена оценка межлекарственного взаимодействия с помощью он-лайн сервиса Drug Interaction Checker интернет ресурса www.drugs.com. Всего выявлено 666 межлекарственных взаимодействий, из них 159 опасных (major), 392 значимых (moderate), 115 малозначимых (minor) межлекарственных взаимодействий.

С метопрололом обнаружено 144 межлекарственных взаимодействия, из которых 8 значимых с амиодароном – повышение риска развития брадикардии и остановки сердца; 1 значимое с нифедипином - снижение ЧСС и проводимости; 14 значимых с фуросемидом – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 4 значимых с дигоксином - повышение риска развития брадикардии; 8 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 9 значимых с индапамидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 16 значимых со спиронолактоном - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 10 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости; 74 малозначимых с аспирином - снижение гипотензивного эффекта.

Таблица 5.12

Межлекарственные взаимодействия метопролола у лиц с аллельными вариантами гена CYP2D6*10

Ген	Аллельный вариант	Межлекарственные взаимодействия
CYP2D6*10	СС	5 значимых с амиодароном – риск развития брадикардии и остановки сердца, 1 значимое (с нифедипином) - снижение ЧСС и проводимости, 5 значимых (с фуросемидом) – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 3 значимых (с дигоксином) - риск развития брадикардии,

Окончание табл. 5.12

Ген	Аллельный вариант	Межлекарственные взаимодействия
		4 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 5 значимых (с индапамидом) повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 11 значимых (со спиронолактоном) - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 7 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости, 45 малозначимых (с аспирином) - снижение гипотензивного эффекта.
CYP2D6*10	СТ	3 значимых (с амиодароном) – риск развития брадикардии и остановки сердца, 4 значимых (с фуросемидом) – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 1 значимое (с дигоксином) - риск развития брадикардии, 4 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 4 значимых (с индапамидом) повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 5 значимых (со спиронолактоном) - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 3 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости, 29 малозначимых (с аспирином) - снижение гипотензивного эффекта.

Больше всего наблюдается малозначимых взаимодействий с аспирином, которые могут уменьшать гипотензивный эффект. Отмечается большое количество значимых взаимодействий – с диуретиками, которые могут приводить к повышению уровня глюкозы и триглицеридов.

Необходимо подчеркнуть, что выявлено 19 межлекарственных взаимодействий с метопрололом, которые могут снижать ЧСС при генотипе СС – 13, СТ – 6. Подобные взаимодействия совместно с наличием «медленных» аллелей гена CYP2D6 могут приводить к развитию нежелательных явлений при приеме метопролола.

Таблица 5.13

Межлекарственные взаимодействия метопролола у лиц с аллельными вариантами гена CYP2D6*4

Ген	Аллельный вариант	Межлекарственные взаимодействия
CYP2D6*4	СС	7 значимых (с амиодароном) – риск развития брадикардии и остановки сердца, 1 значимое (с нифедипином) - снижение ЧСС и проводимости, 6 значимых (с фуросемидом) – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 3 значимых (с дигоксином) - риск развития брадикардии, 5 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 6 значимых (с индапамидом) повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 10 значимых (со спиронолактоном) - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 8 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости, 52 малозначимых (с аспирином) - снижение гипотензивного эффекта.

Окончание 5.13

Ген	Аллельный вариант	Межлекарственные взаимодействия
	СТ	1 значимое (с амиодароном) – риск развития брадикардии и остановки сердца, 3 значимых (с фуросемидом) – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 1 значимое (с дигоксином) - риск развития брадикардии, 3 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 3 значимых (с индапамидом) повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 6 значимых (со спиронолактоном) - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии, 2 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости, 22 малозначимых (с аспирином) - снижение гипотензивного эффекта.

Согласно наблюдаемым результатам, также отмечается большое количество малозначимых взаимодействий, приводящих к снижению гипотензивного эффекта, а также значимых – с диуретиками, которые могут приводить к повышению уровня глюкозы и триглицеридов. Кроме того, выявлено 19 межлекарственных взаимодействий с метопрололом, которые имеют возможность снизить ЧСС при генотипе СС – 16, СТ – 3. Данные взаимодействия необходимо выделить, поскольку они совместно с наличием «медленных» аллель гена CYP2D6 могут приводить к повышению фармакодинамического эффекта и повышать риск развития нежелательных явлений.

Для оценки влияния на фармакодинамику межлекарственного взаимодействия метопролола с препаратами, повышающими риск развития

брадикардии, нами были проанализированы показатели ЧСС и дозировок метопролола в группе пациентов, имеющих межлекарственное взаимодействие с препаратами, увеличивающими риск брадикардии, и группы больных без данных взаимодействий (табл. 5.14).

Таблица 5.14

Влияние межлекарственного взаимодействия на ЧСС и дозировку метопролола

	Межлекарственное взаимодействие с участием амиодарона, дигоксина, нифедипина (n=12)	Отсутствие межлекарственного взаимодействия с участием амиодарона, дигоксина, нифедипина (n=101)
ЧСС до приема метопролола	73,7±1,2	77,4±0,8
ЧСС после приема метопролола	57,8±0,2	64,4±0,5
Разница ЧСС	15,9±1,2	13,0±0,7
Средняя дозировка метопролола	37,5±3,7	50,4±2,8
Разница ЧСС/метопролол	0,43±0,06	0,35±0,03

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

При сравнении группы пациентов, имеющих межлекарственное взаимодействие с препаратами, увеличивающими риск брадикардии, и группы без данных взаимодействий, удалось выявить несколько большее, однако недостоверное, снижение ЧСС в первой группе.

Резюме

Таким образом, в ходе исследования, удалось выявить, что частота встречаемости «медленных» аллелей CYP2D6*4 в гетерозиготном состоянии составляет 29,7%. Такие данные соответствуют информации о распространенности «медленных» аллелей, предоставленной в литературе.

Согласно литературным источникам частота носительства аллельного варианта CYP2D6*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10%

Частота встречаемости «медленных» аллелей CYP2D6*10 в гетерозиготном виде в исследуемой популяции составляет 34,1%. Согласно литературным данным CYP2D6*10 практически не встречается у европейцев, однако частота встречаемости в азиатских популяциях высока [148].

В результате исследования выявлено, что наличие «медленного» аллеля в полиморфных вариантах CYP2D6*10 и CYP2D6*4 сопровождается меньшими средними дозировками метопролола, что можно объяснить более медленной скоростью метаболизма препарата *in vivo*. Это сопровождается более длительным временем нахождения лекарства в крови и, как следствие, достижение фармакодинамических эффектов осуществляется меньшими дозировками, чем у носителей гомозиготных нормальных аллельных вариантов.

У гетерозиготных носителей «медленных» аллельных вариантов разница в ЧСС до приема препарата и после, была статистически достоверно большей (CYP2D6*4 в 1,7 раза, CYP2D6*10 в 1,6 раза), чем у носителей нормальных аллельных вариантов, что объясняется более медленным метаболизмом препарата.

Достижение целевых цифр ЧСС также происходило чаще у гетерозиготных носителей в среднем в 1,5 раза, а количество пациентов, не достигших целевых показателей этого параметра, было меньше в среднем 1,2 раза.

Согласно данным литературы, носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2D6*4, CYP2D6*10 ассоциируется с низкой скоростью биотрансформации метопролола в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови, большим риском развития нежелательных лекарственных реакции, в первую очередь брадикардии.

Проведение оценки безопасности применения метопролола у лиц с нормальными и «медленными» аллельными вариантами, выявило: брадикардия при приема метопролола возникала в 62,5% случаев при гетерозиготном варианте, в 37,5% случаев при носительстве нормальных гомозиготных вариантов.

Обнаружено 144 межлекарственных взаимодействия с метопрололом, из которых 8 значимых с амиодароном – повышение риска развития брадикардии и остановки сердца; 1 значимое с нифедипином - снижение ЧСС и проводимости; 14 значимых с фуросемидом – повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 4 значимых с дигоксином - повышение риска развития брадикардии; 8 значимых с гипотиазидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 9 значимых с индапамидом - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 16 значимых со спиронолактоном - повышение риска гипергликемии и триглицеридемии; 10 значимых с амлодипином - снижение ЧСС и проводимости; 74 малозначимых с аспирином - снижение гипотензивного эффекта.

ГЛАВА 6

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИАПФ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХО-КС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НО-СИНТАЗЫ, ГЕНА РЕЦЕПТОРА 2-ГО ТИПА К АНГИОТЕНЗИНУ 2

Согласно данным литературы, мировые исследования выявили связь генов, регулирующих работу РААС, с гипертрофией левого желудочка [104, 221]. Для выявления возможного влияния генов eNOS и AGTR2 на размеры миокарда, некоторым пациентам была проведена ЭХО-КС с последующей оценкой результатов следующих параметров: КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ. Результаты представлены в таблицах 6.1-6.4

Таблица 6.1

Показатели КДР ЛЖ у пациентов с разными аллельными вариантами гена AGTR2

Ген	Аллели	ЭХО-КС КДР ЛЖ
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	52,7 ±0,8
	Гетерозигота (GA)	52,9±0,8
	Мутация гомозигота (AA)	52,6±0,7

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Таблица 6.2

**Показатели МЖП у пациентов с разными аллельными вариантами гена
AGTR2**

Ген	Аллели	ЭХО-КС МЖП, n=65
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	11,4±0,3
	Гетерозигота (GA)	11,8±0,3
	Мутация гомозигота (AA)	11,1±0,3

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Таблица 6.3

**Показатели ЗСЛЖ у пациентов с разными аллельными вариантами гена
AGTR2**

Ген	Аллели	ЭХО-КС ЗСЛЖ, n=65
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	10,3±0,2
	Гетерозигота (GA)	10,2±0,3
	Мутация гомозигота (AA)	10,2±0,2

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

**Показатели ФВ у пациентов с разными аллельными вариантами гена
AGTR2**

Ген	Аллели	ЭХО-КС ФВ (по Тейхольцу), n=65
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	54,3±0,9
	Гетерозигота (GA)	52,0±1,3
	Мутация гомозигота (AA)	55,9±11,4

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Статистических различий между группами с разными аллельными вариантами гена AGTR2 выявить не удалось.

Подобный анализ параметров ЭХО-КС был проведен у пациентов с разными аллельными вариантами гена eNOS. Результаты представлены в таблицах 6.5-6.8.

**Показатели КДР ЛЖ у пациентов с разными аллельными вариантами
гена eNOS**

Ген	Аллели	ЭХО-КС КДР ЛЖ, n=65
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	51,8±0,7
	Гетерозигота (GT)	53,8±0,7
	Мутация гомозигота (TT)	-

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Таблица 6.6

Показатели МЖП у пациентов с разными аллельными вариантами гена eNOS

Ген	Аллели	ЭХО-КС МЖП, n=65
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	11,5±0,3
	Гетерозигота (GT)	11,5±0,3
	Мутация гомозигота (TT)	-

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Таблица 6.7

Показатели ЗСЛЖ у пациентов с разными аллельными вариантами гена eNOS

Ген	Аллели	ЭХО-КС ЗСЛЖ, n=65
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	10,2±0,2
	Гетерозигота (GT)	10,4±0,3
	Мутация гомозигота (TT)	-

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

**Показатели ФВ у пациентов с разными аллельными вариантами гена
eNOS**

Ген	Аллели	ЭХО КС ФВ (по Тейхольцу), n=65
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	52,5±1,3
	Гетерозигота (GT)	55,3±8,1
	Мутация гомозигота (TT)	-

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена критерием Краскела-Уоллиса

Статистических различий между группами с разными аллельными вариантами гена eNOS выявить не удалось.

Полиморфные изменения гена eNOS могут отразиться на синтезе оксида азота и, как следствие, тоне сосудистой стенки. Изменения гена AGTR2 также, в свою очередь, могут приводить к гиперстимуляции АТ2- рецептора 1 типа и изменять тонус сосудистой стенки. Такие изменения в тонусе сосудистой стенки могут отражаться и на эффективности терапии. В частности, потребность в суточной дозировке лекарств, участвующих в регуляции тонуса сосудов, также может изменяться в зависимости от аллельных вариантов вышеуказанных генов.

Для изучения возможности влияния генов, участвующих в регуляции сосудистой стенки, нами были проанализированы дозировки иАПФ-периндоприла, который назначался пациентам с ИБС (n=62).

В зависимости от аллельного варианта гена eNOS средние дозировки периндоприла составили: норма гомозигота (GG) - $5,5 \pm 0,3$ мг, гетерозигота (GT) - $5,4 \pm 0,3$ мг, мутация гомозигота (TT) - $6,0 \pm 0,4$ мг (рис. 6.1)

Результаты представлены в рис. 6.1 и 6.2.

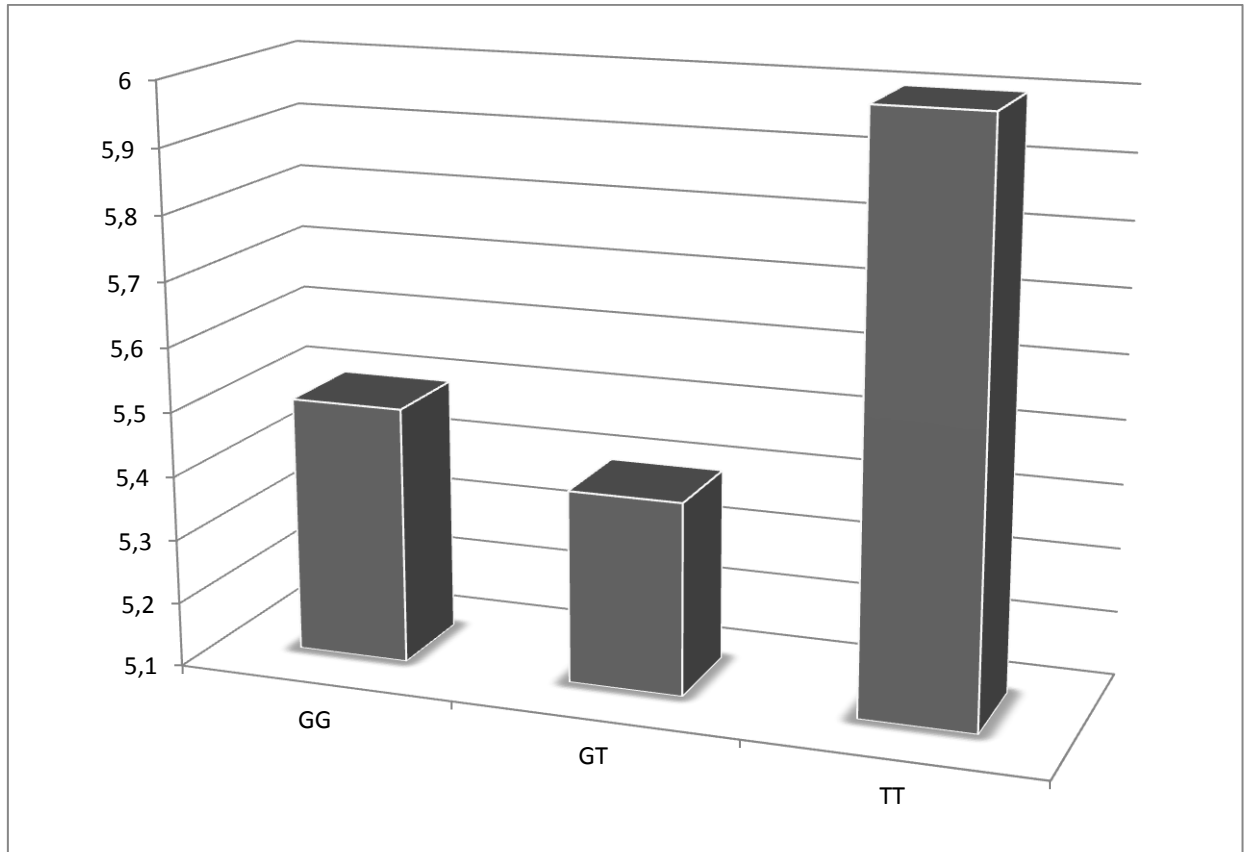


Рисунок 6.1 - Средние дозировки периндоприла у пациентов с разными аллельными вариантами гена eNOS

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Полученные результаты не продемонстрировали статистически достоверных отличий, однако, очевидно, что имеется тенденция в назначении большей дозировки препарата периндоприл пациентам, у которых ген eNOS представлен гомозиготным полиморфным вариантом.

В зависимости от аллельного варианта гена AGTR2 средние дозировки периндоприла составили: норма гомозигота (GG) - $4,6 \pm 0,3$ мг, гетерозигота

(GA) - $5,2 \pm 0,3$ мг, мутация гомозигота (AA) - $6,2 \pm 0,3$ мг (при сравнении GG и AA, $p < 0,05$) (рис. 6.2).

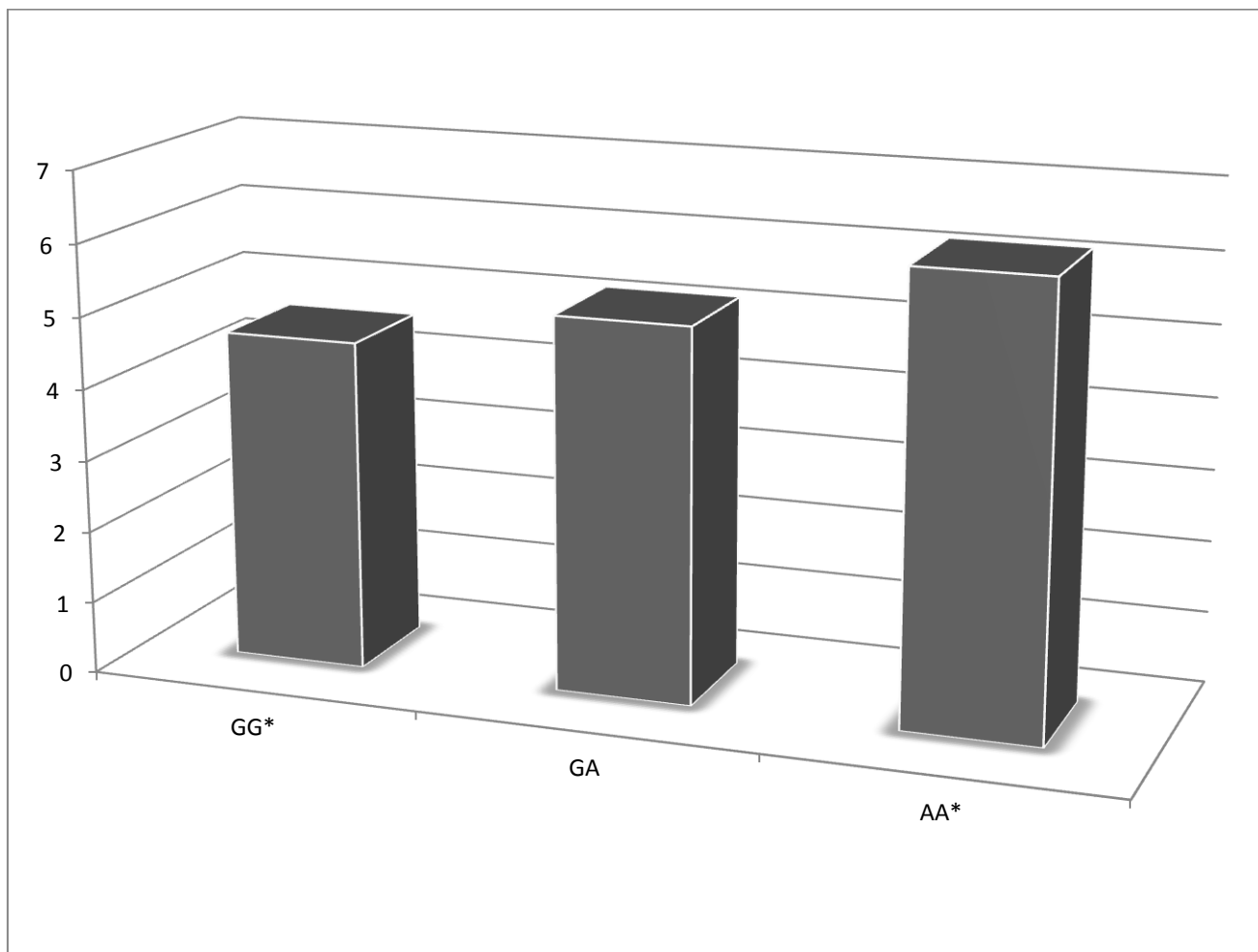


Рисунок 6.2 - Средние дозировки периндоприла у пациентов с разными аллельными вариантами гена AGTR2

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Полученные результаты выявили, что у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG дозировки периндоприла ниже, чем у гетерозигот в 1,1 раза, а у гомозигот по полиморфному варианту AA – в 1,3 раза, причем дозировки у пациентов с гомозиготами GG и AA имеют статистически достоверные различия. Артериальное давление у пациентов, разделенных в группы по генотипу, не отличалось ни до приема периндоприла, ни после его приема (табл.6.9)

**Показатели артериального давления у пациентов, принимающих
периндоприл**

Ген	Аллельный вариант	Давление до приема периндоприла	Давление после приема периндоприла	Разница
AGTR 2	GG	149,1±4,5/86,2±2, 5	126,6±2,5/77,8±1, 6	22,5±4,7/8,3±2,7
	GA	143,6±3,7/83,1±1, 9	127,4±2,1/79,7±1, 2	16,2±3,4/9,9±1,8
	AA	145,2±4,1/83,9±2, 4	127,7±2,8/79,5±1, 3	17,5±4,0/14,4±2, 4

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Корреляционный анализ позволил обнаружить, что наличие полиморфного аллеля А гена AGTR2 ассоциировано (коэффициент корреляции 0,34 - умеренная корреляция) с более высокими дозировками иАФП периндоприла (табл.6.10).

Таблица 6.10

**Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR2 с
дозировкой периндоприла**

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена AGTR2 / дозировка периндоприла	62	0,34	0,006135

Примечание: Статистическая обработка проведена корреляционным анализом по Спирмену.

Резюме

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ген AGTR2 у пациентов с АГ одинаково представлен нормальным гомозиготным и полиморфным гомозиготным вариантами (36,9%). Однако у пациентов без АГ частота встречаемости нормального гомозиготного варианта составляет более 50% и статистически больше частоты встречаемости у пациентов с АГ. Гетерозиготный вариант имеет большую частоту распространения в группе пациентов с АГ, чем у пациентов без данной патологии (26,2% и 10,3%, соответственно).

Эти данные приобретают особую важность, если их сравнить с результатами по распространенности различных аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2, полученными при анализе пациентов с ИБС. Распространенность нормального аллельного варианта GG гена AGTR2 в группе сравнения превышает 50%, тогда как во всех группах пациентов с разными формами ИБС этот показатель не поднимался выше 36,7%.

Таким образом, артериальная гипертензия и ИБС, являясь последовательными этапами сердечно-сосудистого континуума, имеют практически одну и ту же генетическую основу.

Данные литературы о влиянии гена AGTR2 на левый желудочек не подтвердились в нашем исследовании: нам не удалось выявить статистической разницы параметров ЭХО-КС у пациентов с разными аллельными вариантами.

Удалось обнаружить статистически достоверную разницу в дозировке иАПФ – периндприла у пациентов с разными аллельными вариантами гена AGTR2. Обнаружено, что носители нормального аллельного варианта GG получают, в среднем, меньшие дозировки препарата, чем носители гетерозиготы и полиморфного варианта AA, что, вероятно, связано с измененным ответом AT₂-рецептора 2 типа на прием иАПФ при носительстве полиморфного аллеля A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) долгое время является одной из основных причин смертности населения во многих странах мира. Российская Федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [131]. По данным Росстата от 2014г. ИБС стала причиной смерти для более чем 500 тыс человек.

По данным популяционных исследований известно, что распространённость стенокардии увеличивается с возрастом у лиц обоего пола с 5-7% у женщин в возрасте 45-64 лет до 10-12% у женщин в возрасте 64-84 лет; и у мужчин с 4-7% в возрасте 45-64 лет до 12-14% у мужчин в возрасте 64-84 лет [244].

Несмотря на значительное количество лекарств, безопасность и эффективность фармакотерапии и по сей день является актуальным и острым вопросом. С учетом того, что современные подходы к терапии ИБС преследуют две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий [35], требуется назначение нескольких лекарственных препаратов на длительный срок. Это, в свою очередь, требует значительного контроля безопасности и эффективности терапии. Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума. Вышеперечисленные аспекты явились основными предпосылками для проведения настоящего исследования.

Таким образом, целью исследования явилась разработка подходов к повышению эффективности лечения больных с ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизмов генов eNOS, AGTR2, CYP2D6. К задачам относилось изучение и оценка эффективности фармакотерапии разных форм ишемической болезни сердца на госпитальном и амбулаторном этапах, исследование распространенности аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с разными формами ИБС и их ассоциация с возрастом начала заболевания, а также анализ особенностей фармакотерапии пациентов

с ИБС с учетом наличия полиморфных аллельных вариантов генов eNOS, AGTR2, CYP2D6.

В результате исследования впервые определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 в их влиянии на возраст развития ИБС. Впервые изучено влияние аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 на особенности фармакотерапии ИБС ингибиторами АПФ.

В исследование вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98 человек), стабильная и нестабильная формы стенокардии (n=43, n=46 человек, соответственно). В исследование было включено 45 добровольцев без ИБС по возрастно-половым характеристикам сопоставимым с изучаемыми группами, которые составили группу сравнения. В общем, в исследовании приняли участие 232 человека, среди которых мужчин было 133 (57,3%), женщин - 99 (42,7%). Средний возраст составил $61,7 \pm 0,8$ лет.

У всех групп пациентов проводилось изучение медицинской документации и анализ генов eNOS, AGTR2, CYP2D6.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.

Анализ назначений лекарственных препаратов на госпитальном этапе выявил высокий процент назначения (более 90%) бета-адреноблокаторов, антиагрегантов и статинов у пациентов с острыми формами ИБС (ОИМ, нестабильная стенокардия). Стоит отметить, что частота назначений антикоагулянтов у пациентов с острыми формами ИБС составляет около 80%.

Проведенный анализ фармакотерапии на догоспитальном этапе выявил недостаточность приема лекарств, влияющих на прогноз, пациентами со стабильными формами ИБС, что могло привести к ухудшению их состояния и развитию нестабильных форм (рис. 1)

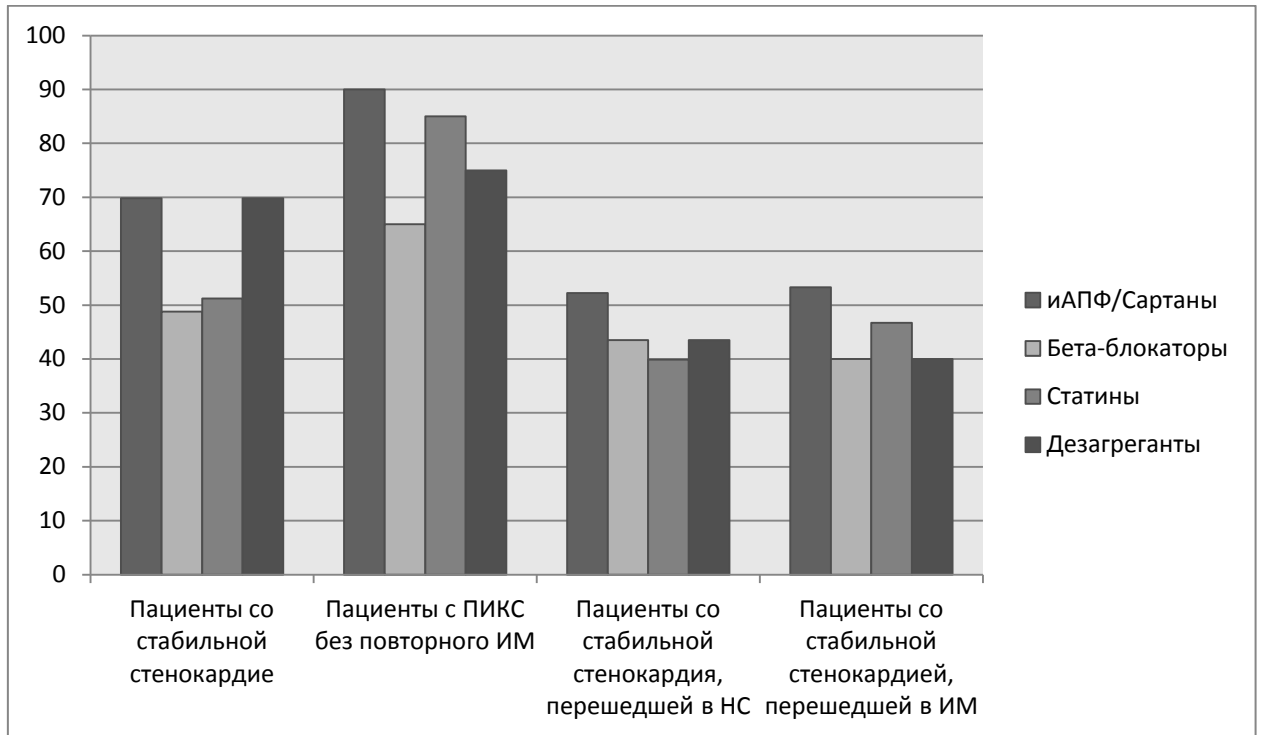


Рисунок 1 - Структура назначения основных групп лекарственных препаратов на догоспитальном этапе у пациентов с хроническими и острыми формами ИСБ

Наиболее полную терапию получают пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в анамнезе и на момент исследования, имеющие ПИКС, что может быть объяснено более высоким уровнем приверженности к лечению.

В целом, на догоспитальном этапе не все пациенты получали иАПФ/АРА – препараты, рекомендованные к приему при ИБС, улучшающие прогноз. Кроме того выявлено, что не всегда отдается предпочтение препаратам рамиприлу и периндоприлу – доказавшим свою эффективность в предотвращении смерти от сердечно-сосудистых событий, предотвращении развития инфаркта миокарда и инсульта [98, 277].

Бета-адреноблокаторы принимают около 50% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и менее 50% пациентов, у которых стабильная форма развилась в нестабильную, что может быть объяснено недостаточной фармакотерапией. Препараты этой группы увеличивают продолжительность жизни и улучшают прогноз. У

пациентов с перенесенным инфарктом прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению риска смерти от ССЗ и развития ИМ [116]. Однако, даже пациенты с ПИКС принимают препараты данной группы лишь в 66,7% случаев.

Профилактику артериальных тромбозов проводит около 50% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и менее 50% пациентов, у которых стабильная форма развилась в нестабильную, что тоже может являться причиной ухудшения состояния.

Прием статинов-гиполипидемических препаратов, наблюдается более, чем у 50% пациентов с хроническими формами ИБС (ПИКС и стабильная стенокардия) и менее, чем у 50% пациентов, у которых стабильная форма ИБС развилась в нестабильную (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия).

Анализ распространенности различных аллельных вариантов генов eNOS выявил, что частота встречаемости нормального варианта GG гена eNOS при сопоставлении со всеми группами, была выше в группе сравнения, с другой стороны распространенность полиморфного варианта TT была сопоставима во всех группах пациентов с различными формами ИБС и группы сравнения, и не превышала 4,7% (рис. 2).

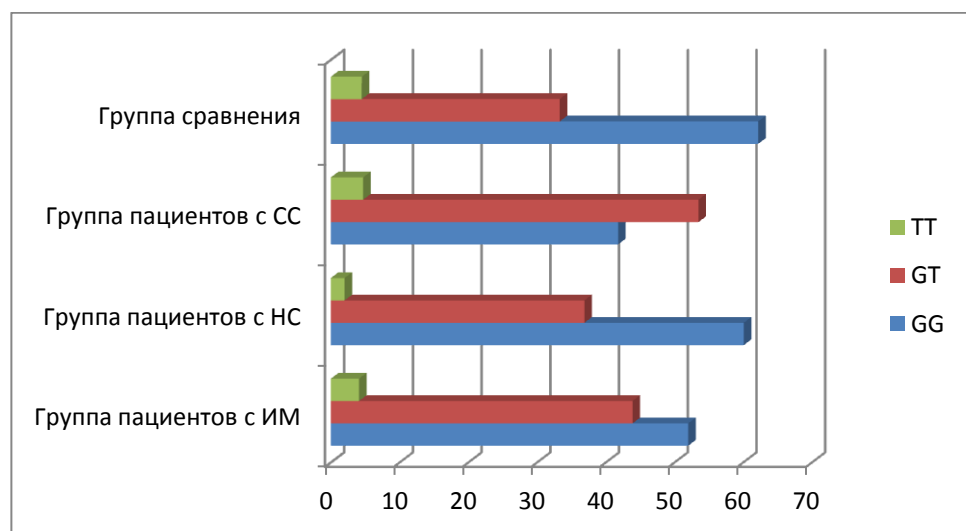


Рисунок 2 - Распространённость аллельных вариантов гена eNOS

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

Распространенность аллельного варианта GG гена AGTR2 в группе сравнения превышает 50%, тогда как во всех группах пациентов с разными формами ИБС этот показатель не поднимался выше 36,7% (рис. 3).

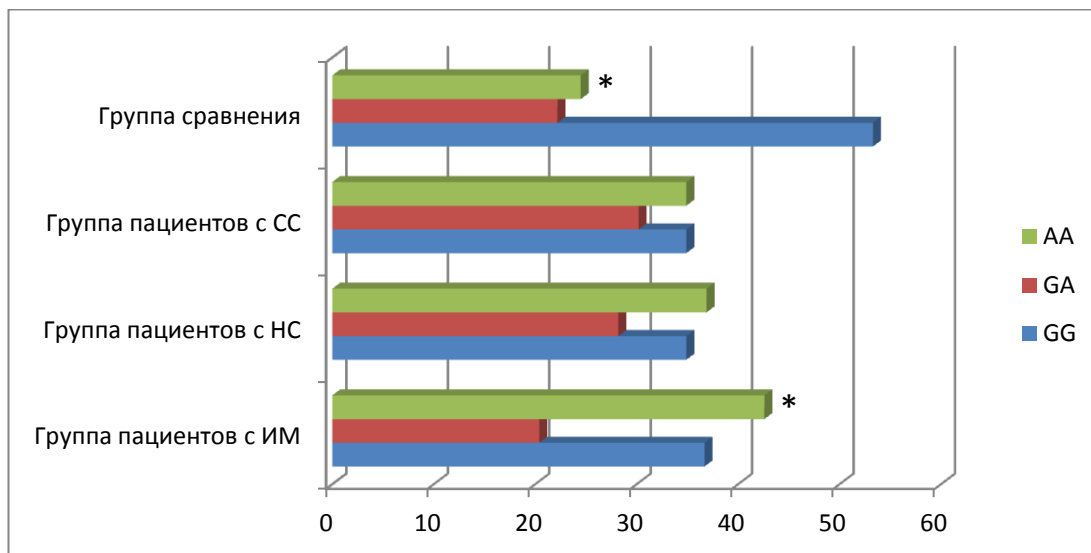


Рисунок 3 - Распространённость аллельных вариантов гена AGTR2

Примечание: -* $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена методом χ^2

При анализе частоты встречаемости полиморфного варианта AA удалось обнаружить статистическую разницу между группой пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения (42,6% и 24,5%, соответственно).

При сравнении общей группы пациентов с ИБС и группы сравнения частота встречаемости аллельного варианта GG достоверно отличалась от группы сравнения (36,4% и 53,3%, соответственно). С другой стороны, полиморфный вариант AA гена AGTR2 в группе сравнения был ниже при сопоставлении со всеми другими группами, в которые были включены пациенты с разными формами ИБС.

Была изучена взаимосвязь различных вариантов генов eNOS и AGTR2 с возрастом дебюта ИБС. Проведенный анализ наличия полиморфного варианта гена AGTR2 и возраста начала ИБС выявил, что носители полиморфного гетерозиготного варианта GA имеет самый поздний дебют ишемической болезни сердца ($59,2 \pm 0,8$ года), в отличие от гомозиготных носителей GG и AA ($54,7 \pm 0,7$ и $54,6 \pm 0,7$ лет, соответственно) (рис. 4).

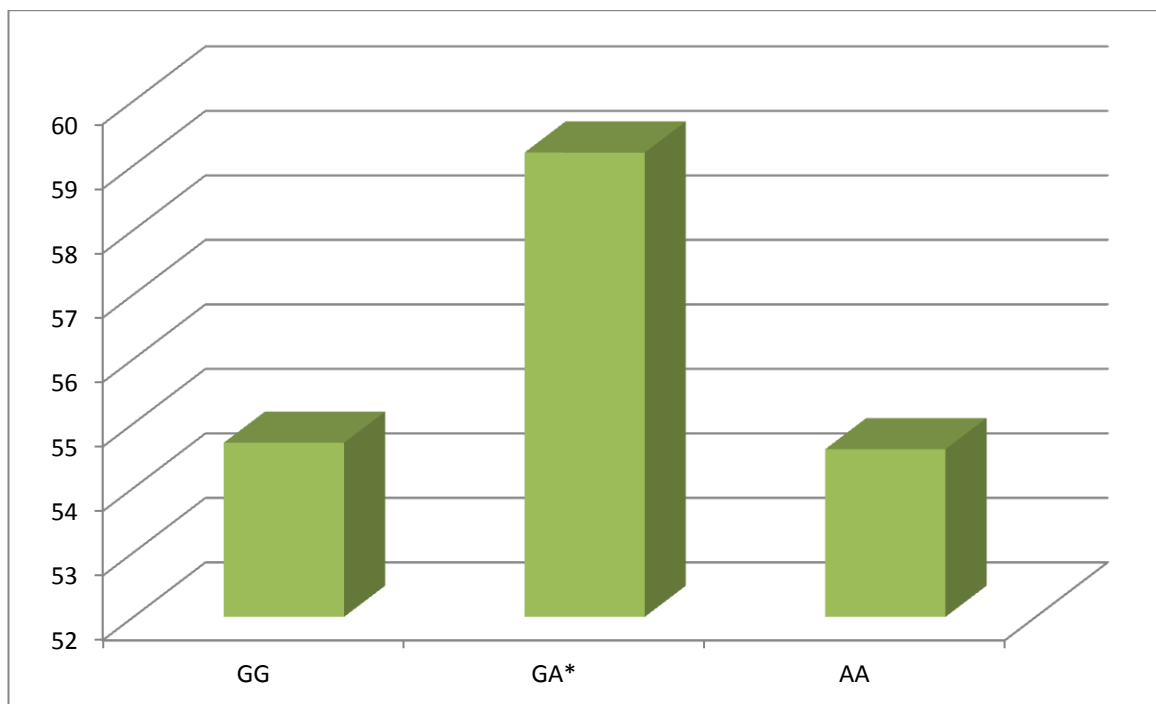


Рисунок 4 - Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена AGTR2

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Для выявления ассоциации гена eNOS с возрастом дебюта ИБС, также был проведен анализ возраста начала заболевания у разных групп пациентов, в зависимости от аллельного варианта гена эндотелиальной NO-синтазы (рис. 5).

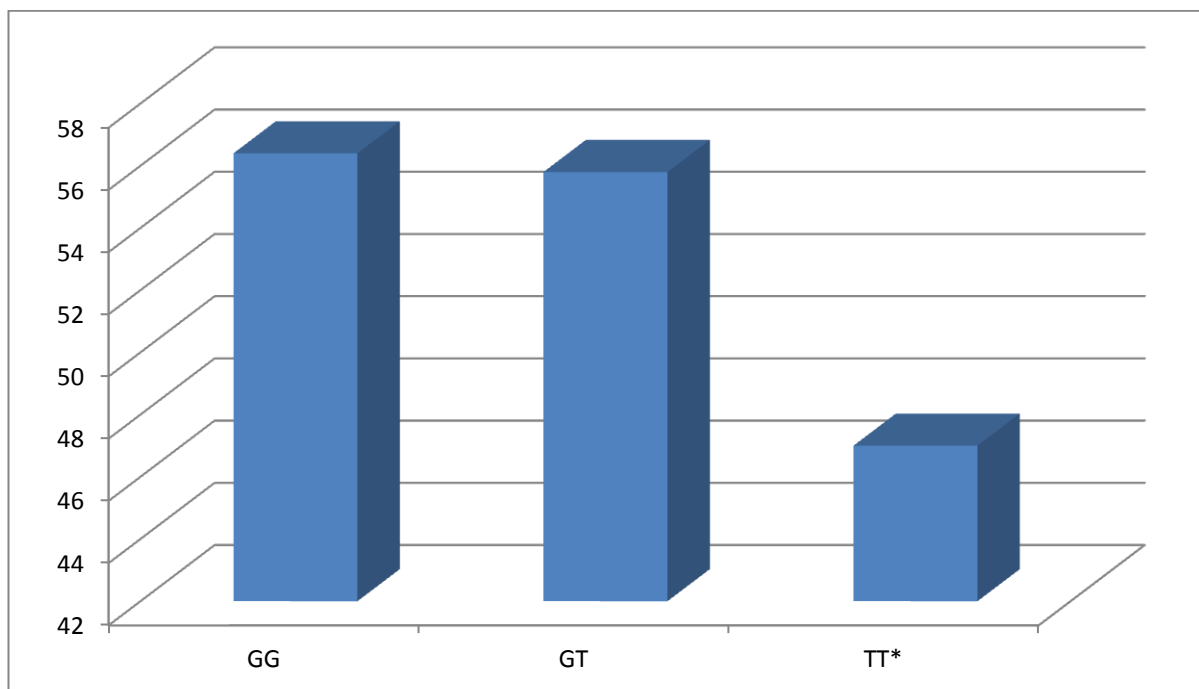


Рисунок 5 - Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Из полученных результатов видно, что возраст начала ИБС у носителей аллельного варианта TT самый ранний. У носителей гетерозиготного варианта гена дебют заболевания происходил несколько раньше. Однако в группе пациентов с ИБС с полиморфным вариантом TT возраст дебюта ИБС самый ранний ($47,0 \pm 0,8$ лет), и он достоверно отличается от возраста начала заболевания у групп пациентов с аллельными вариантами GG и GT ($56,4 \pm 0,7$ и $55,8 \pm 0,7$, соответственно).

В нашем исследовании изучалось влияние наличия «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6, ассоциированных с низкой скоростью биотрансформации метопролола: CYP2D6*4, CYP2D6*10 на эффективность терапии липофильным бета-адреноблокатором метопрололом.

С целью определения влияния «медленных» аллелей на терапию пациентов с ИБС, мы изучили средние дозировки липофильного бета-адреноблокатора метопролола у пациентов с нормальными гомозиготными

аллельными вариантами и гетерозиготными «медленными» аллелями, т.к. «медленных» гомозиготных вариантов во всех группах пациентов выявлено не было.

Средние дозировки метопролола у пациентов с ИБС следующие: ген CYP2D6*10 норма гомозигота (CC) $54,9 \pm 3,6$ мг, гетерозигота (CT) $40,7 \pm 3,3$ мг; ген CYP2D6*4 норма гомозигота (CC) $52,6 \pm 2,6$ мг, гетерозигота (CT) $42,5 \pm 2,7$ мг. С помощью теста Манна-Уитни достоверной статистической разницы между группами выявить не удалось. Однако прослеживается четкая тенденция, что для гетерозигот средние дозировки меньше, чем у гомозигот. Это подтверждает предположение, что наличие полиморфной аллели «медленного метаболизатора» замедляет процесс биотрансформации препарата, вследствие чего он дольше находится в крови человека и оказывает свое действие более длительное время [121, 227].

Кроме того, для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с ИБС, мы оценили разницу: между ЧСС до приема метопролола в стационаре с ЧСС пациента перед выпиской из стационара больницы, когда он уже принимает оттитрованную дозировку препарата. Результаты представлены в рис. 6.

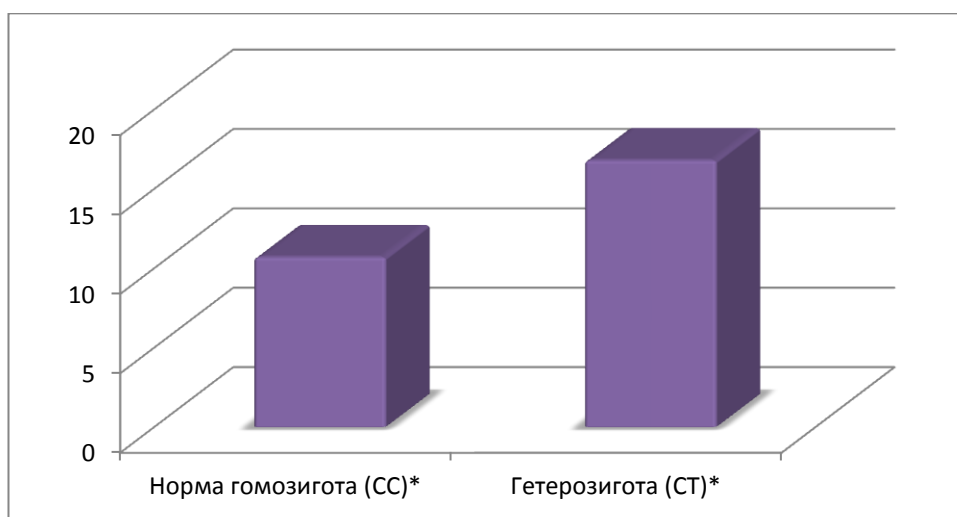


Рисунок 6 - Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения CYP2D6*10

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Из полученных результатов можно обнаружить, что гетерозиготное носительство связано с большим снижением частоты сердечных сокращений по сравнению с носительством нормального аллельного варианта. Причем большее снижение ЧСС при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от нормального аллельного варианта. Это согласуется с данными литературы [204].

Выявленные результаты согласуются с данными литературы. «Медленные» аллели снижают скорость метаболизма метопролола, вследствие чего эффект препарата длится дольше, чем у нормальных метаболизаторов.

Результаты разницы ЧСС у пациентов с разными вариантами CYP2D6*4 представлены в рис. 7.

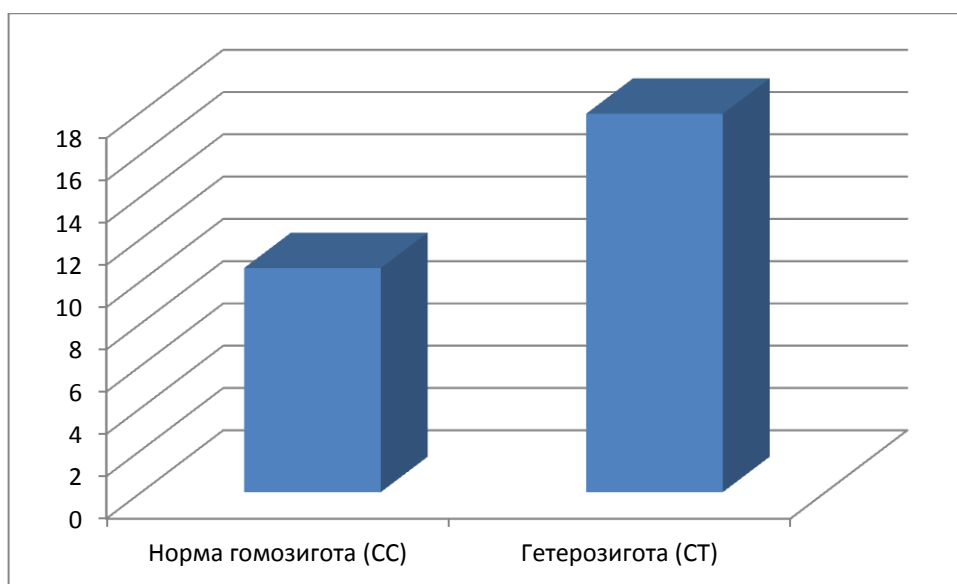


Рисунок 7 - Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения CYP2D6*4

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей «медленных» аллелей частота снижения ЧСС достоверно больше по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов. Полученные

данные согласуются с литературными: «медленные» аллельные варианты обеспечивают более низкую скорость метаболизма метопролола, что выражается в его более выраженном эффекте [227].

Полиморфные изменения гена eNOS могут отразиться на синтезе оксида азота и, как следствие, тонусе сосудистой стенки. Изменения гена AGTR2 также, в свою очередь, могут приводить к гиперстимуляции AT2 - рецептора 1 типа и изменять тонус сосудистой стенки. Такие изменения в тонусе сосудистой стенки могут отражаться и на эффективности терапии. В частности, потребность в суточной дозировке лекарств, участвующих в регуляции тонуса сосудов, также может изменяться в зависимости от аллельных вариантов вышеуказанных генов.

Для изучения возможности влияния генов, участвующих в регуляции сосудистой стенки, нами были проанализированы дозировки иАПФ-периндоприла, который назначался пациентам с ИБС (n=62).

В зависимости от аллельного варианта гена eNOS средние дозировки периндоприла составили: норма гомозигота (GG) - $5,5 \pm 2,2$ мг, гетерозигота (GT) - $5,4 \pm 2,1$ мг, мутация гомозигота (TT) - $6,0 \pm 2,8$ мг.

Полученные результаты не продемонстрировали статистически достоверных отличий, однако, очевидно, что имеется тенденция в назначении большей дозировки препарата периндоприл пациентам, у которых ген eNOS представлен гомозиготным полиморфным вариантом.

В зависимости от аллельного варианта гена AGTR2 средние дозировки периндоприла составили: норма гомозигота (GG) - $4,6 \pm 1,9$ мг, гетерозигота (GA) - $5,2 \pm 2,1$ мг, мутация гомозигота (AA) - $6,2 \pm 2,0$ мг (при сравнении GG и AA, $p < 0,05$) (рис. 8).

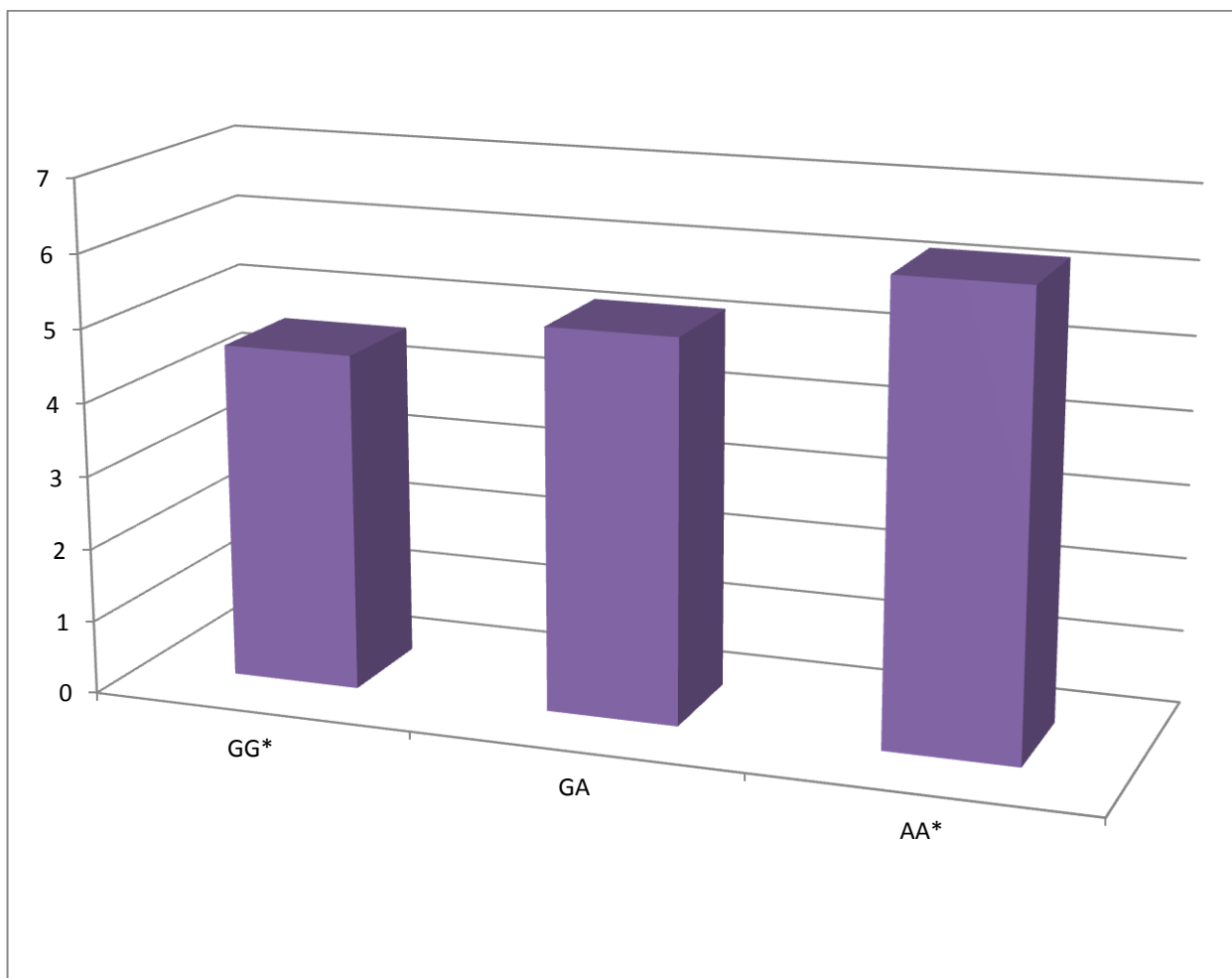


Рисунок 8 - Средние дозировки периндоприла у пациентов с разными аллельными вариантами гена AGTR2

Примечание: * $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Полученные результаты выявили, что у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG дозировки периндоприла ниже, чем у гетерозигот в 1,1 раза, а гомозигот по полиморфному варианту AA – в 1,3 раза, причем дозировки у пациентов с гомозиготами GG и AA имеют статистически достоверные различия. Артериальное давление у пациентов, разделенных в группы по генотипу, не отличалось ни до приема периндоприла, ни после его приема (табл.1).

Таблица 1

Показатели артериального давления у пациентов, принимающих

Ген	Аллельный вариант	Давление до приема периндоприла	Давление после приема периндоприла	Разница
AGTR2	GG	149,1±4,5/86,2± 2,5	126,6±2,5/77,8± 1,6	22,5±4,7/8,3±2, 7
	GA	143,6±3,7/83,1± 1,9	127,4±2,1/79,7± 1,2	16,2±3,4/9,9±1, 8
	AA	145,2±4,1/83,9± 2,4	127,7±2,8/79,5± 1,3	17,5±4,0/14,4±2, 4

периндоприл

Примечание: $p > 0,05$. Статистическая обработка проведена тестом Манна-Уитни

Таким образом, в ходе нашей работы удалось выявить связь различных аллельных вариантов генов eNOS и AGTR2 с возрастом начала ИБС, а также обнаружить большую частоту встречаемости гомозиготного аллельного варианта GG гена AGTR2 у здоровых лиц ИБС по сравнению с больными, страдающими ИБС: стабильная и нестабильная формы стенокардии, инфаркт миокарда. Кроме того, удалось выявить особенности фармакотерапии ИБС в зависимости от аллельного варианта генов AGTR2, CYP2D6.

ВЫВОДЫ

1. Фармакотерапия различных форм ишемической болезни сердца: стабильной и нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в целом соответствуют клиническим рекомендациям. Однако при стабильной стенокардии недостаточно часто используются следующие группы препаратов: бета-адреноблокаторы – 48,8%, статины - 51,2%, дезагреганты – 30,2%, иАПФ/сартаны – 69,8%.
2. В лечении больных с различными формами ИБС практикуется оправданная вопросами безопасности тактика осторожного назначения бета-адреноблокаторов. Обнаружено 144 межлекарственных взаимодействия, из них - 70 значимых (23 – повышение риска брадикардии). В результате средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне терапии бета-адреноблокаторами не достигает целевых значений: при стабильной стенокардии средняя ЧСС- $66,8 \pm 1,1$ в мин, нестабильной стенокардии - $67,4 \pm 0,8$ в мин, при инфаркте миокарда - $66,7 \pm 0,6$ в мин.
3. У носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6*10, CYP2D6*4, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧС: в 1,6 раза для CYP2D6*10, в 1,7 раза для CYP2D6*4.
4. Частота обнаружения генотипа GG гена AGTR2 у пациентов, имеющих ИБС (средний возраст $62,2 \pm 0,8$ лет), в 1,5 меньше, чем у пациентов аналогичного возраста без ИБС (средний возраст $60,3 \pm 1,3$ лет), а встречаемость генотипа AA гена AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда (средний возраст $60,6 \pm 1,1$ лет) в - 1,7 раза больше, чем у больных аналогичного возраста без ИБС.
5. Более ранний дебют ИБС отмечается у носителей полиморфного варианта TT гена eNOS (на $9,4 \pm 0,3$ года), чем у носителей аллельных вариантов GG и GT.
6. Дозировки периндоприла, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным

вариантом GG гена AGTR2 ниже ($4,6 \pm 0,3$ мг), чем у гомозигот по полиморфному варианту AA ($6,2 \pm 0,3$ мг).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Персонализированный подход к назначению метопролола при ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена CYP2D6. Наличие «медленных» аллельных вариантов СТ гена CYP2D6*4 и CYP2D6*10, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для СС носителей.
2. У пациентов с ИБС на фоне артериальной гипертензии при назначении периндоприла рекомендуется исследование аллельных вариантов гена AGTR2. В случае выявления гомозиготного варианта GG, средние дозировки периндоприла, необходимые для гипотензивного эффекта препарата, в 1,3 ниже, чем для гомозигот AA.
3. С целью прогнозирования раннего дебюта ИБС в возрасте от 35 до 55 лет (стабильная и нестабильная форма стенокардии, инфаркт миокарда) рекомендовано генетическое тестирование для выявления аллельного варианта ТТ гена eNOS (вероятность 71,4%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдалла, Х. Распределение генотипов и встречаемость аллелей генов SETP и eNOS у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Х. Абдалла // Український терапевтичний журнал. - 2011. - №2. - С.56-61.
2. Абдулкеримова, А.А. Новые подходы в лечении острой сердечной недостаточности у пациентов с q-инфарктом миокарда / А.А. Абдулкеримова, М.А. Чичкова, Н.В.Коваленко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. - С.1296.
3. Акимцева, Е.А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е.А. Акимцева, Е.Ф. Котовщикова // Медицинские науки. - 2012. - №8. - С 271-273.
4. Антипенко, Е.А. Профилактика инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. / Е.А. Антипенко // Русский медицинский журнал. - 2014. - №10. – С.728.
5. Асанова, Г.К. Тромболитическая терапия у больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST / Г.К. Асанова // Гигиена труда и медицинская экология. - 2015. - №2(47). - С.16-25.
6. Ахметзянова, Э.Х. Влияние ивабрадина на легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких / Э.Х. Ахметзянова, В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров [и др.] // Кардиология. - 2012. - № 2. – С. 56-61.
7. Балацкий. А.В., Андреев Е.Ю. и др. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы и коннексина-37 как фактор риска развития инфаркта миокарда у лиц без коронарного анамнеза /А.В. Балацкий, Е.Ю. Андреев, Л.М. Самоходская [и др.] // Терапевтический архив, 2013 - №9. С: 18-22.
8. Балашенко, Н. С. Подбор индивидуальной дозы аторвастатина при лечении каротидного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени / Н.С. Балашенко // Вестник ВГМУ. - 2014. - №5.

– С.60-67.

9. Бебякова, Н.А. Анализ влияния полиморфизма 894g>t гена *nos 3* на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов / Н.А. Бебякова, А.А. Куба, О.М. Феликсова, А.В. Хромова // Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития. - 2015. - Выпуск II. - С.74-77.

10. Бебякова, Н.А. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота / Н.А. Бебякова, А.В. Хромова, О.М. Феликсова // Медицинские науки. - 2013.- № 12,ч.2. С.176-179.

11. Белоус, А. С. Оценка коррекции морфологических изменений при моделировании эндотелиальной дисфункции сверхмалыми дозами антител к eNOS на 28-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / А.С. Белоус // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - № 11-1 (182), том 26. - С.127-130.

12. Березнева, Н.А. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы при дилатационной кардиомиопатии у детей / Н.А. Березнева, Н.С. Аверьянова, О.Е. Громыко [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2012. - №3. - С.14-19.

13. Бондаренко, Л.А. Клинические результаты тромболитической терапии Актилизе, Метализе у больных инфарктом миокарда / Л.А. Бондаренко, Л.Е. Рудакова, Ф.К. Рахматуллов [и др.] // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2013. - №2 (26). - С.55-65.

14. Бубнова, М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора *if*-каналов ивабрадина /М.Г. Бубнова // Кардиосоматика. - 2013. – Том 4. № 2. – С.21-30.

15. Буланова, Е.Ю. Статинотерапия: доказательства, мнения экспертов, перспективы / Е.Ю. Буланова // Лечебное дело. - 2013. - №3. - С.59-77.

16. Бунова С.С. Влияние полиморфизма генов *ADRB1*, *ADRB2* и *CYP2D6*

на эффективность и безопасность β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.С. Бунова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. - № 4. - С.5-10.

17. Вёрткин, А. Л. Блокаторы рецепторов 1 типа ангиотензина II и эректильная функция / А. Л. Вёрткин, Ф. А. Вилковвыский, А. С.Скотников [и др.] // АГ. - 2011. - №2. - С.133-140.

18. ВОЗ. Информационный бюллетень № 317. - 2015.

19. Вылегжанина, Е.Б. Эффективность карведилола и бисопролола при хронической сердечной недостаточности / Е.Б. Вылегжанина, О.М. Хромцова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2014. - №4. - С.266-268.

20. Газизов, Р.М. Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р.М. Газизов, Е.А. Ацель // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 11. – С. 827.

21. Гарганеева, А. А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Место нифедипина в современной кардиологической практике / А.А. Гарганеева // РФК. - 2011. - №3. - С.356-364.

22. Гиляревский, С.Р. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца / С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. - № 8(3). - С. 457-462.

23. Глезер, М.Г. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики / М.Г. Глезер // – М.: ООО «Медиком». - 2015. - С:18.

24. Глотов, О.С. Исследование функционально-значимого полиморфизма ACE, AGTR1, e NOS, MTHFR, MTRR и APOE генов в популяции Северо-Западного региона России / О.С. Глотов, А.С. Глотов, О.А. Тарасенко [и др.] // Экологическая генетика. - 2004. - Том II. - №3. – С.32-35.

25. Говорин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза / А.В. Говорин, А.П. Филёв // РФК . - 2012. - №2. - С.237-

241.

26. Голощاپов-Аксенов, Р. С. Оптимальная антиагрегантная терапия у больных острым коронарным синдромом, которым планируется первичная чрескожная коронарная ангиопластика / Р.С. Голощاپов-Аксенов, А.В. Лебедев, Е.В. Меркулов // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - №1 (10). - С.35-39.

27. Грицаенко, Г. А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / Г.А. Грицаенко, И.Г. Беляева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - №1. - С.79-81.

28. Громова, О.А. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: роль недостаточности магния / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Калачева, А.Н Громов // Фарматека. - 2014. - №18. – С. 48-59.

29. Гурова, А.Ю. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / А.Ю. Гурова, А.В. Чаплыгин, Т.Е. Свет [и др.] // Лечащий врач. - 2012. - №2. - С.15-19.

30. Гурова, Я.В. Проблема фармакологической непереносимости противотуберкулезной терапии / Я.В. Гурова, А.В. Мордык, Л.В. Пузырева // Immunopathology, Allergology, Infectology. – 2015. - №1. - С.52-58.

31. Давыдова, С.С. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у пациентов урологического профиля / С.С. Давыдова // Фарматека: медицинский рецензируемый журнал. - 2012. - № 14. - С. 79-83.

32. Джалилова, Д.А. Роль частоты сердечных сокращений в периоперационном периоде в развитии кардиальных осложнений у больных с аневризмой брюшного отдела аорты / Д.А. Джалилова, Н.Г. Потешкина, Ф.Ф. Хамитов, А.А. Трошина // Лечебное дело. - 2015. - №1.- С.32-37.

33. Дзугкоев, С. Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и

перспективы коррекции / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - №4. - С.198-204.

34. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // *Российские рекомендации V пересмотр*. - Москва. - 2012 год. - С. 61-94

35. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. // *Клинические рекомендации*. - 2013.

36. Драпкина, О. М. Безопасность статинов при лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей патологией печени / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // *Атеросклероз и дислипидемии*. - 2013. - №1(10). - С.44-48.

37. Душина, А. Г. Возможности использования комбинации антагониста кальциевых каналов и блокатора рецепторов к ангиотензину II в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис // *Архивъ внутренней медицины*. - 2014. - Спецвыпуск. – С.17-22.

38. Евдокимова, А. Г. Возможности применения метопролола сукцината при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, М.В. Ложкина, В.В.Евдокимов // *Сердце: журнал для практикующих врачей*». – 2012. - Том 11. - № 5(67). - С.1-7.

39. Железнякова, А. В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 / А.В. Железнякова, Н.О. Лебедева, О.К. Викулова [и др.] // *Сахарный диабет*. - 2014. - №3. - С.23-30.

40. Желобов, В. Г. Некоторые параметры атерогенеза у больных анемиями / В.Г. Желобов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко // *Архивъ внутренней медицины*. - 2014. - №6. – С.66-69.

41. Желобов, В. Г. Метаболический модуль и функция эндотелия при железodefицитных анемиях / В.Г. Желобов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, А.В. Агафонов // *Российский кардиологический журнал: Научно-*

практический медицинский журнал. - 2005. - N5. - С. 40-44.

42. Животова, Е. Ю. Участие ренин-ангиотензиновой системы в поддержании тканевого гомеостаза в различных клеточных популяциях / Е.Ю. Животова, С.С. Тимошин // Современ. технол. мед. - 2011. - №4. - С.120-125.

43. Задионченко, В. С. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, Н.Ю. Тимофеева [и др.] // РМЖ . - 2011. - №4. - С.217-222.

44. Задионченко, В.С. Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем / В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов [и др.] // Consilium Medicum. - 2015. - №5. – С.54-62.

45. Затейщиков, Д.А. Тромболитическая терапия тенектеплазой при остром коронарном синдроме в условиях реализации сосудистой программы / Д.А. Затейщиков // Трудный пациент. - 2014. - №10. – С. 2-7.

46. Зотова, И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидренко // Кардиология. - 2003. - №4. - С.58-67.

47. Калугин, А.А. Анализ зависимости клинической эффективности омепразола от фенотипа окислительного метаболизма у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Калугин, А.А. Степченко, Е.В. Мищенко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С.482.

48. Калугин, А.А. Влияние фенотипа окислительного метаболизма на выраженность клинической картины и эффективность эрадикации *helicobacter pylori* у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Калугин, А.А. Степченко // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. - № 4. - С.42-46.

49. Карпов, Ю. А. Валсартан: центральное место в лечении

кардиологического больного / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии . - 2014. - №2. - С.52-56.

50. Карпов, Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2015. - №27.- С.1580-1583.

51. Кесов, П.Г. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда / П.Г. Кесов, О.М. Рейтблат, З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - №5. - С.554-558.

52. Кириченко, А.А. Применение β 1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Кириченко // Русский медицинский журнал. - 2014. - №12. – С.894.

53. Кириченко, Д.А. Особенности спектра жирных кислот эритроцитов у больных хронической формой ишемической болезни сердца при лечении симвастатином / Д.А. Кириченко // Автореф. Дисс. дис. канд. мед. наук. – Томск. - 2015. - С.160.

54. Кирщина, И.А. Оценка полипрагмазии при сердечно-сосудистой коморбидности в гериатрии / И.А. Кирщина, Ю.С. Габдрафикова// Международная научная конференция «Клиническая медицина». – 2015. - 1 сессия. – С. 70-74.

55. Китаева, Б. Х. Сравнительная характеристика показателей качества жизни больных артериальной гипертензией в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких в пожилом и зрелом возрасте / Б. Х. Китаева, Н. С. Оконечникова, Т. В. Болотнова // Тюменский медицинский журнал . – 2014. - №2. - С.17-18.

56. Кобалава, Ж.Д. Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень? / Ж.Д. Кобалава , Е.К. Шаварова // Системные гипертензии. - 2015. - №2.- С.13-18.

57. Козиолова, Н. А. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: позиция

«за» / Н.А. Козиолова // Журнал Сердце. – 2012. – Т. 11, № 5 (67). – С. 285-302

58. Козиолова, Н.А. Алгоритм выбора антитромбоцитарной терапии у больного с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (клинический пример) / Н.А. Козиолова, О.М. Лапин, О.Г. Каракулов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - №1. - С.29-36.

59. Коновалова, Н. В. Стратификация факторов кардиоваскулярного риска у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и артериальной гипертензией в зависимости от генотипа eNOS / Н. В. Коновалова // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2014. - № 4. - С. 159-161.

60. Константинова, Е.В. Новые возможности и перспективы применения теноктеплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом / Е.В. Константинова, М.Ю. Гилярова // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 31. – С.2181.

61. Косарев, В. В. Клинико–фармакологические подходы к применению антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии и ассоциированных состояний / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. - 2012. - №20. - С.1027-1034.

62. Косарев, В. В. Особенности клинической фармакологии сартанов / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. - 2012. - №28. - С.1427-1432.

63. Косарев, В. В. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: место ингибиторов АПФ / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. - 2013. - №9. - С.441-447.

64. Косарев, В. В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место комбинированных препаратов (энналаприл + индапамид) / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. - 2012. - №4. - С.148-154.

65. Кох, Н.В. Значение фармакогенетических исследований для персонализированного подхода фармакотерапии статинами / Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - №5 (93). - С.176-180.

66. Кремнева, Л.В. Особенности антигипертензивной терапии у больных метаболическим синдромом / Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова, С.В. Шалаев // РФК. - 2014. - №2. - С.212-219.
67. Крючков, Д.В. Некоторые медико-социальные факторы вероятности госпитальной летальности при инфаркте миокарда / Д.В. Крючков, В.Ю. Херасков, С.А. Максимов, Г.В. Артамонова // Вестник РАМН. - 2013. - №11. - С.30-33.
68. Куба, А.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией / А.А. Куба, Ю.М. Никонова, О.М. Феликсова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №3. - С.19.
69. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - С.462.
70. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты – М.: Реафарм, 2004. с. 18–27, с.40–47.
71. Кукес, В. Г. Персонализированная медицина в клинической фармакологии / В.Г. Кукес // Биомедицина. - 2010. - №3. - С.22-24.
72. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. // М.- ГЭОТАР-Медиа. - 2008.- 304 с.
73. Курочка, М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии / М.П. Курочка // Автореф...дисс. д-ра. мед. наук. - Москва - 2015. - 245 с.
74. Курочкина, О. Н. Фармакоэпидемиология врачебных назначений постинфарктного кардиосклероза /О.Н. Курочкина, А.Л. Хохлов, Н.М. Боянкова// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2012. - №2. - С.37-39.
75. Кучина, Е.С. Эффективность различных схем лечения подростков с гастроудоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

- /Е.С. Кучина // Автореф... дисс. манд.мед.наук. - 2015. - Уфа. - С.118.
76. Леонова, М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему / М.В. Леонова // Русский медицинский журнал. - 2013. - №17. – С.886.
77. Леонова, М.В. Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии / М.В. Леонова // Consilium Medicum. - 2014. - №01. – С.7-12.
78. Леонова, М.В. Роль повышения ЧСС в развитии артериальной гипертензии и ее исходов: место β -блокаторов / М.В. Леонова // Русский медицинский журнал. - 2014. - №2.- С.152.
79. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Приложение к журналу «Кардиология», - 2001. - №10.
80. Лупанов, В. П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / В.П. Лупанов //Русский медицинский журнал. - 2005. - Т.13. - № 19. - С.1282–1286.
81. Лупанов, В.П. Новые европейские методические рекомендации 2013 г. По лечению стабильной ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // РМЖ. - 2014. - №2. - С.98-105.
82. Маздорова, Е.В. Оценка значимости липидного маркера липопротеина (а) в диагностике больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Маздорова, К.Ю. Николаев, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология. - 2015.-N 8.-С.49-49.
83. Маздорова, Е.В. Связь атеросклеротического поражения стенки сонных артерий с полиморфизмом некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Маздорова // Автореф...канд.мед.наук. – Новосибирск. 2010. - С.145.
84. Макарова, М.А. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев //

Практическая пульмонология. - 2014. - №3.- С.29-34.

85. Максимов, М.Л. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангио-тензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, О.В. Дралов // Артериальная гипертензия. - 2013. - №5. – С.458-471.

86. Максимов, М.Л. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца: b-адреноблокаторы и антагонисты кальция в лечении стабильной стенокардии / М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. - 2014. - №2. – С.124.

87. Максимова, М. А. Роль S-амлодипина в комбинированной терапии артериальной гипертензии антагонистами кальция и бета-фдреноблокаторами / М. А. Максимова, Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич // РФК . - 2013. - №3. - С.236-240.

88. Марцевич, С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины / С.Ю Марцевич // РФК . - 2013. - №4. - С.427-432.

89. Марцевич, С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: не пора ли поставить точку в дискуссии о первенстве. Комментарий к статье G. Savarese et al. Мета-анализ исследований, сообщавших об эффектах ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина у больных без сердечной недостаточности (перевод опубликован в данном номере) /С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - №2.- С.201-201.

90. Мелехов, А.В. Лерканидипин: изменение роли антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии / А.В. Мелехов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - №1. - С.16-21.

91. Мирзаев, К.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике / К.Б. Мирзаев, Сычев Д.А., Д.А. Андреев, А.Б.

Прокофьев // РФК. - 2013. - №4. - С.404-408.

92. Мирошников, А.Е. Генетические аспекты возможности прогнозирования затрат на медицинскую помощь у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.Е. Мирошников, Н.О. Поздняков, С.О. Поздняков, Е.Г. Лилеева // *Universum: Медицина и фармакология* : электрон. научн. журн. 2016. № 1-2 (24)

93. Молдоташев, И.К. Полиморфизм эндотелиальной NO-синтазы (eNO-синтазы) и мозговой инсульт в кыргызской популяции / И.К. Молдоташев, Н.Т. Кудайбергенова, А.А. Алдашев // *Вестник КРСУ*. - 2012. - Том 12. - № 2. – С.106-109.

94. Мулерова, Т.А. Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории / Т.А. Мулерова, Е.В. Рубцова, А.А. Кузьмина, Н.П. Татарникова и др. // *Системные гипертензии*. - 2015. - Том 12. - №2. – С.38-42.

95. Мусин, А. Г. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов / А. Г. Мусин, А. В. Хазиева, А. Э. Нигматуллина, Е. Е. Константинова др. // *Медицинский вестник Башкортостана*. - 2014. - №2. - С.211-216.

96. Напалков, Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать Практикующему врачу? / Д.А. Напалков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2014. - №3. – С.334-338.

97. Остроумова, О.Д. “Несмотря на богатство выбора, другой альтернативы нет”: терапия, основанная на периндоприле, в профилактике повторного инсульта и постинсультных когнитивных нарушений / О.Д. Остроумова, Т. Ф. Гусева, И. И. Копченков // *Лечебное дело*. - 2013. - №1. - С.41-48.

98. Остроумова, О.Д. Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – проблема номер один современной кардиологической практики / О.Д. Остроумова, В. А. Дудаев, В. М. Фомина // *Системные гипертензии*. – 2015. - №12(1). – С.70-75.

99. Остроумова, О.Д. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертонии / О.Д. Остроумова, М.Л. Максимов, И.И. Копченков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - №1.- С.79/85.
100. Остроумова, О.Д. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты / О.Д. Остроумова, В. А. Дудаев, В. М. Фомина // Лечебное дело. - 2014. - №4.- С.41-49.
101. Остроумова, О.Д. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца: важно ли правильно выбрать препарат? / О.Д. Остроумова, В. М. Фомина // Consilium medicum. - 2014. - ТОМ 16. - № 10. – С.68-72.
102. Пархоменко, А.Н. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острым коронарным синдромом / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Медицина неотложных состояний. - 2014. - №3(58). – С.45-54.
103. Пархоменко, А.Н. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай [и др.] // Украинський медичний часопис. -2008. - № 4(66). - С. 20-23.
104. Паршина, С. С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии / С. С. Паршина, Т. Н. Афанасьева, В. Д. Тупикин // БМИК. - 2012. - №6. - С.446-452.
105. Петров, Г.С. Некоторые клинические предикторы отдалённого прогноза больных хронической болезнью почек / Г.С. Петров, И.Л. Кром, М.В. Еругина // Достижения вузовской науки . - 2014. - №13. - С.32-36.
106. Поздняков, Н.О. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в

течение ишемической болезни сердца / Н.О. Поздняков, А.А. Хохлов, А.Е. Мирошников, И.С. Могутова, Д.П. Комаров// Клиническая геронтология. – 2015. - №11-12. – С. 66-70.

107. Поздняков, Н.О. К вопросу о клиническом значении полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии / Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, С.О. Поздняков // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. 2016. № 1-2 (24).

108. Поздняков, Н.О. Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями / Н.О. Поздняков, А.Л. Хохлов// Фарматека. – 2015. – №13. – С.21-24.

109. Поздняков, Н.О. Распространенность полиморфизмов генов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки у лиц пожилого возраста с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии / Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, С.О. Поздняков // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. Выпуск III. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - С. 71-74.

110. Полонецкий, Л.З. Значение частоты сердечных сокращений в клинической практике. Новые возможности антиангинальной терапии / Л.З. Полонецкий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2013. - №6 (6). - С.5-13.

111. Постникова, С. Л. Применение рамиприла для профилактики и лечения сердечно–сосудистых заболеваний / С.Л. Постникова // РМЖ . - 2012. - №28. - С.1421-1425.

112. Преображенский, Д. В. Антагонист кальция третьего поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и спектр терапевтического применения / Д. В. Преображенский, Н. С. Носенко, Н. И. Некрасова [и др.] // РМЖ . - 2011. - №14. - С.884-890.

113. Прокопенко, В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза /

В.М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней, 2007. — Том 56, № 4. — С. 31-36.

114. Раваева, М.Ю. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции / М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, Н.А. Древетняк // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». - 2013. - Том 26 (65). - № 4. - С.147-157.

115. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. 2014.

116. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал № 7 (111). 2014. С:44.

117. Решетников, Е.А. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме / Е.А. Решетников, Л.Ю. Акулова, И.В. Батлущая // Научные ведомости.-2013.-№11.-С.179-183

118. Романенко, В. В. Ингибиторы АПФ — препараты первой линии в лечении сердечнососудистых заболеваний / В.В. Романенко, З.В. Романенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье . - 2014. - №3 (9). - С.5-25.

119. Руденко, А.В. Норваск® в России 20 лет спустя: продолжение истории / А.В. Руденко, Б.А. Руденко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии . - 2013. - №4. - С.448-454.

120. Савинкова, Е.А. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка / Е.А. Савинкова, В.В. Заварин, Е.С. Мазур // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. - Т.10, вып.2. - С. 16-21.

121. Серикова, Е. В. Возможность лабораторного прогнозирования эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе фармакогенетических тестов / Е.В. Серикова // Вестник ВГМУ. - 2011. -

№4. - С.13-20.

122. Сидельников, А. В. Сравнительный анализ эффективности применения тромболитических препаратов: поиск продолжается / А. В. Сидельников, И. Е. Чернышева, А.Г. Колединский // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2014. - №39. - С.48-56.

123. Сорокина, Ю. А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа (литературный обзор) / Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова // Архивъ внутренней медицины. - 2014. - №6. - С.34-37.

124. Сорокина, Ю.А. Однонуклеотидный полиморфизм некоторых генов и эффективность метформина у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Сорокина, Л. В. Ловцова, О.В. Занозина, Д.В. Новиков // МедиАль. - 2015. - № 3.- С.109-112.

125. Степченко, А. А., Филиппенко Н. Г. Возможности персонализации фармакотерапии язвенной болезни в условиях функционирования стандартов и формулярной системы лечения заболеваний / А. А. Степченко, Н. Г. Филиппенко // Архивъ внутренней медицины. - 2012. - №1. - С.35-40.

126. Столов, С. В. Эффективная инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Какой класс препаратов выбрать? / С. В. Столов // Журнал Сердце. – 2012. – Т. 11, № 5 (67). – С. 277-284.

127. Столов, С. В. Эффективная инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: выбор в пользу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / С. В. Столов // Артериальная гипертензия. - 2014. - N 4. - С. 307-319.

128. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика как основа персонализации применения лекарственных средств в практике интерниста / Д.А. Сычев, И.В. Цомае // Справочник клинического врача. - 2014. - №12. – С.8-12.

129. Сычев, Д.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / Д.А. Сычев, Ю.А. Михеева, Е.С.

- Кропачева, И.В. Игнатъев // Клиническая медицина.- 2007.- №1.- с. 57-60.
130. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
131. Сычев, Д.А. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача / Д.А. Сычев, В.Г. Кукес // Consilium medicum. - 2013.-N 10.-С.111-115.
132. Сычев, Д.А. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях / Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков, В.А. Отделенов, А.Б. Прокофьев // РФК. - 2013. - №5. - С.525-531.
133. Сычев, Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования для персонализации терапии антиагрегантными лекарственными средствами / Д.А. Сычев, В.Г. Кукес, Е.В. Гаврисюк [и др.] // Ведомости НЦЭСМП. - 2012. - №1. - С:35-37.
134. Сычев, Д.А. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств / Д.А. Сычев, О.В. Муслимова, О.В. Гаврисюк [и др.] // Всероссийский междисциплинарный журнал. - 2011. - №1. – С.4-9.
135. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д.А. Сычев , Н.А. Миронова // Лаборатория. - 2012. - №4. – С.11-13.
136. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов /Д.А. Сычев // - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. – С. 27-30.
137. Тепляков, А.Т. Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. Н. Березикова, Н. Ф. Яковлева // Кардиология. - 2010. - №4. – С.45-47.

138. Толпыгина, С.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, Е.Н. Хосева, Н.В. Киселева // РФК . - 2012. - №2. - С.205-210.
139. Трисветова, Е. Л. Особые «Ниши» применения блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана при артериальной гипертензии / Е.Л. Трисветова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2014. - №4 (10). - С.84-93.
140. Трухан, Д.И. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Системные гипертензии. - 2014.- №1.- С:73-77.
141. Тумаренко, А. В. Перспективные вопросы фармакотерапии ишемической болезни сердца / А.В. Тумаренко, В.В. Скворцов // РМЖ . - 2013. - №17. - С.891-895.
142. Фурса, О.О. Роль цитохром р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков / О.О. Фурса, В.Л. Козловский // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. - т. 23, № 4. – С.51-55.
143. Хайбуллина, З.Р. Характеристика метаболических нарушений у больных с различными типами поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца / З.Р. Хайбуллина, Л.Г. Баженов, И.В. Косникова // Вестник НГПУ. - 2014. - №5 (21). - С.137-145.
144. Хомазюк, Т. А. Изучение антитромботической эффективности, безопасности и переносимости генериков ацетилсалициловой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца / Т. А. Хомазюк, Л. И. Новоженина, А.Э. Левых, С. И. Крыжановская // Медичні перспективи. - 2013. - №3. - С.37-43.
145. Хохлов, А. Л. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2015г. -

№ 9/10 - С.46-50.

146. Хохлов, А.Л. Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда /А.Л. Хохлов, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, Д.П. Комаров// Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. - №2. – С.14-18.

147. Цветкова, О.А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II / О.А. Цветкова, М.Х. Мустафина // «РМЖ». – 2009. - №8. С.600.

148. Чаукина, С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6 / С.В. Чаукина // Трудный пациент.- 2007. №14. - Том №5 - С. 31 - 33.

149. Четверикова, Е.Н. Клинические и генетические аспекты атеросклеротических заболеваний артерий нижних конечностей. автореф. дис. ... канд. мед. наук. - 2015. - Тверь. – С.123.

150. Шалаев, С.В. Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца / С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина, Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова // Актуальные вопросы клинической фармакологии. - 2010. - №6. – С.865-869.

151. Шамалов, Н.А. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом / Н.А. Шамалов, К. В. Анисимов, М. А. Кустова, А. П. Толмачев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика . - 2014. - №3. – С.61-68.

152. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко, А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин, А.В. Рута // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 83-87.

153. Шилов, А. М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Моноприл) в практике лечения артериальной гипертонии в условиях первичного звена здравоохранения / А.М. Шилов // РМЖ. - 2013. - №27. -

C.1309-1313.

154. Шилов, А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов // Русский медицинский журнал. - 2013. - №35.- С.1804-1808.

155. Шувалова, Ю.А. Полиморфизмы генов eNOS и GPx-1 ассоциированы с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий непокрытыми стентами / Ю.А. Шувалова, А. И. Каминный, А. Н. Мешков, [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2011. - №25. - С.47-53.

156. Шумков, В.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде / В.А. Шумков, К.А. Загородникова, С.А. Болдуева // Вестник российской военно - медицинской академии. - 2014. - №1(45). - С233-236.

157. Щёктова, А.П. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (nos3) при хронических заболеваниях печени / А.П. Щёктова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. - С.53.

158. Щербакова, Н.В. Применение метода секвенирования экзонов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине / Н.В. Щербакова, А.Н. Мешков, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013.-N 6.-С.24-28.

159. Щербакова, Н.В. Возможности фармакогенетического тестирования в кардиологии на основе данных экзомного секвенирования / Н.В. Щербакова, А.И. Ершова, А.А. Суворова [и др.] // РФК. - 2014. - №6. - С.646-650.

160. Юдина, Н. В. Влияние милдроната, эналаприла и лозартана на функциональные возможности эндотелия и миокарда при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Н. В. Юдина, М. В. Покровский, М. В. Корокин, О. С. Гудырев // Кубанский научный

медицинский вестник. - 2011. - №5. - С.193-199.

161. Явелов, И.С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда / И.С. Явелов // Фарматека. – 2003. - №6. – С.14-24.

162. Яковлева, О.И. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н. В. Вахрамеева, В. И. Ларионова, М. А. Богданова // Артериальные гипертензии. - 2005. - №3. - С.195-200.

163. Abd El-Aziz, T.A. Association of angiotensin II type I and type II receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome / T.A. Abd El-Aziz, R.H. Mohamed, N.A. Rezk //Mol Biol Rep. – 2014. - №41(2). - P.1027-33.

164. Ahmed, S.Y. Association study between angiotensin ii type 2 receptor (t1247g and a5235g) polymorphisms and breast cancer among egyptian females / S.Y. Ahmed, S.E. Nassar // International Journal of Advanced Research. - 2016. - Volume 4, Issue 2. - P.706-714.

165. Alfakih, K. Effect of a common X-linked angiotensin II type 2-receptor gene polymorphism (-1332 G/A) on the occurrence of premature myocardial infarction and stenotic atherosclerosis requiring revascularization / K. Alfakih, B. Brown, R.A Lawrance [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. - №195(1). - P.32-38.

166. Alfakih, K. Left ventricle mass index and the common, functional, X-linked angiotensin II type-2 receptor gene polymorphism (-1332 G/A) in patients with systemic hypertension / K. Alfakih, A. Maqbool, M. Sivananthan [et al.] // Hypertension. – 2004. - №43(6). - P.1189-94.

167. Alfakih, K. The clinical significance of a common, functional, X-linked angiotensin II type 2-receptor gene polymorphism (-1332 G/A) in a cohort of 509 families with premature coronary artery disease / K. Alfakih, RA. Lawrance, A. Maqbool [et al.] // Eur Heart J. – 2005. - №26(6). - P.584-9.

168. Alvarez, R. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide

synthase DNA polymorphism and late onset Alzheimer's disease / R. Alvarez, V. Alvarez, C. Lahoz [et al.] // *J. Neurosurg Psychiatry*. – 1999. - Vol. 67. - P.733-736.

169. Andersson, C. Long-Term Prognostic Importance of Diabetes After a Myocardial Infarction Depends on Left Ventricular Systolic Function / C. Andersson, G.H. Gislason, C. Mérie, U.B. Mogensen // *Diabetes care*. - 2011. - Volume 34. - P.1788-1880.

170. Antman, E.M. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial / E.M. Antman, C.H. McCabe, E.P. Gurfinkel [et al.] // *Circulation*. – 1999. - №100. – P.1593-1601.

171. Aoki, S. Genetic background in patients with acute myocardial infarction / S. Aoki, S. Mukae, S. Itoh [et al.] // *Jpn Heart J*. – 2001. - №42(1). - P15-28.

172. Armando, I. Estrogen upregulates renal angiotensin II AT2 receptors / I. Armando, M. Jezova, A.V. Juorio [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2002. -Vol. 283, v 5. – P. 934–943.

173. Arnold, S.V. Type of Beta-blocker Use Among Patients with Versus without Diabetes after Myocardial Infarction / S.V. Arnold, J.A. Spertus, K.J. Lipska // *American heart journal*. – 2014. - №168(3). - P.273-279.e1.

174. Artham, S. Vascular protective effects of Angiotensin Receptor Blockers: Beyond Blood pressure / S. Artham, A. Y. Fouda, A. B. El-Remessy, S. C. Fagan // *Receptors & Clinical Investigation*. – 2015. №2(3). - P.774.

175. Bangalore, S. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: metaanalyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, J. Wetterslev, F. H. Messerli // *BMJ*. – 2011. - Volume 342. - P. 2234

176. Bella, J.N. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy / J.N Bella, H.H. Göring // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2012. - №2(4). – p.267-278.

177. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized

trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction // JAMA. – 1982. - №247. - P.1707-1714.

178. Blake, C. Meta-analysis of cyp2d6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics / C. Blake, E. Kharasch, M. Schwab, P. Nagele // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2013. - №94(3). - P.394-399.

179. Bolan, Y. Variations in Antioxidant Genes and Male Infertility / Y. Bolan, H. Zhaofeng // BioMed Research International. - 2015. - №1.- P.10.

180. Borghi, C. Cardioprotective role of zofenopril in patients with acute myocardial infarction: the experience of the smile program / C. Borghi, E. Ambrosioni, S. Omboni [et al.] // JACC. – 2014. - Volume 63, Issue 12. - P.63.

181. Britten, M.B. eNOS-polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction / M.B. Britten, V. Schachinger, S. Dimmeler [et al.] // EurHeart J. – 1999. - №20(144). – P.907.

182. Cairns, J.A. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy / J.A. Cairns, P. Théroux, HD. Lewis [et al.] // Chest. – 2001. - № 119. - P.228S-252S.

183. Carstens, N. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure / N. Carstens, L. van der Merwe, M. Revera [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2011. - №12(3). – P.274-80.

184. Cashin, H. L. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial / H. L. Cashin, G. Holmvang , R.C. Chan [et al.] // Am J Cardiol – 1999. - №83. – P.434-47.

185. Chana, A. S. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline / A.S. Chana, J.A. Jarcho, G.D. Curfman // The New England Journal of Medicine. - 2014. - №11. - P.989-991.

186. Cherney, DZ. The angiotensin II receptor type 2 polymorphism influences haemodynamic function and circulating RAS mediators in normotensive humans / DZ. Cherney, V. Lai, JA. Miller [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2010. -

№25(12). –P.4093-6.

187. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995. -№ 345. –P.686-7.

188. Cohen, M. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / M. Cohen, C. Demers, EP. Gurfinkel [et al.] // *N Engl J Med.* – 1997. - № 337. - P. 447-452.

189. Corvol, H. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis / H. Corvol, S.M. Blackman, P.Y. Boëlle [et al.] // *Nature Communications.* – 2015. - №6. –P.8382.

190. da Silva, R.F. Influence of training status and eNOS haplotypes on plasma nitrite concentrations in normotensive older adults: a hypothesis-generating study / RF da Silva, J.T. Sertório, R. Lacchini [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* – 2014. - №26(6). P.591-8.

191. Ertl, G. Angiotensin converting enzyme inhibitors in angina and myocardial infarction. What role will they play in the 1990s? / G. Ertl // *Drugs.* – 1993. - №46. - P.209-18.

192. Ertl, G. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor / G. Ertl, R. Alexander, E. Braunwald // *Circulation.* – 1982. - №65. – P.40-8.

193. Faghih, M. Knockout of Angiotensin AT2 receptors accelerates healing but impairs quality / M. Faghih, S.M. Hosseini, B. Smith [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2015. - №7(12). – P.1185-97.

194. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients // *Lancet* 1994. - № 343. - P.311-22.

195. Fihn, S.D. 2012 ACCF/AHA/ ACP/AAaT/PCnA/SCAI/StS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart

Association task Force on practice guidelines circulation, and the American College of Physicians, American Association for thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2012. vol. 60. - № 24. - P. 44–164.

196. Fox, K. The Total Ischemic Burden Trial (TIBET) / K. Fox, D. Mulkahy, I. Findlay // *Eur Heart J.* – 1996. - №17. – P.96-103.

197. Funke-Kaiser, H. Adapter proteins and promoter regulation of the angiotensin AT2 receptor--implications for cardiac pathophysiology/ H. Funke-Kaiser, J. Reinemund, UM. Steckelings, T. Unger // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2010. - №11(1). – P.7-17.

198. Gabriel, Faria-Costa. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor / F. Gabriel, A. Moreira, T. Henriques-Coelho // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* - 2014. - Vol. 33. - № 07. - P.439 – 449.

199. Georgescu, A. Effects of transplanted circulating endothelial progenitor cells and platelet microparticles in atherosclerosis development / A. Georgescu, N. Alexandru, E. Andrei [et al.] // *Biol Cell.* - 2015. - №107. – P. 189–204.

200. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet.* – 1994. - №343. – P.1115-22.

201. Gu, Z. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents / Z. Gu, Y. Zhang, G. Qiu // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. - №8(11). – P.15270-4.

202. Guimara, P. Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction: which one to choose? / P. Guimara, P. Tricoc // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2015. - Volume 16, Issue 13. P. 1983-1995.

203. Guimond, M. How does angiotensin AT2 receptor activation help neuronal differentiation and improve neuronal pathological situations? / M. Guimond, N.

- Gallo-Payet // *Frontiers in Endocrinology*. – 2012. - №3. - P.164.
204. Hamadeh, I.S. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy & tolerability of metoprolol tartrate / IS. Hamadeh, T.Y. Langaee, R. Dwivedi [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2014. - №96(2). – P.175-181.
205. Heran, B. S. Angiotensin receptor blockers for heart failure / B. S. Heran, V. M. Musini, K. Bassett [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 4. – CD003040.
206. Hinz, J. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery / J. Hinz // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2013. -№8. – P.199.
207. Horecka, A. Actylise treatment does not influence nitric oxide metabolites serum level / A. Horecka // *Pharmacol Rep*. – 2016. - №14;68(3). – P.598-600.
208. Huber, M. Role of the angiotensin II type 2 receptor gene (+1675G/A) polymorphism on left ventricular hypertrophy and geometry in treated hypertensive patients / M. Huber // *J Hypertens*. – 2010. - №28(6). - P.1221-9.
209. Ishiguro, S. Involvement of angiotensin II type 2 receptor (AT2R) signaling in human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a novel AT2R agonist effectively attenuates growth of PDAC grafts in mice / S. Ishiguro // *Cancer Biology & Therapy*. – 2015. -№ 16(2). - P.307-316.
210. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous step-tokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet*. - 1988. - №349. - P.60.
211. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistre-plase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. – 1992. - №339. - P.753-70.
212. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival)

Collaborative Group // Lancet. – 1995. - №345. - P.669-85.

213. Jacqueline, da C. E. P. Interaction Between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (-786T>C, 894G>T and Intron 4 a/b) and Cardiovascular Risk Factors in Acute Coronary Syndromes / C.E. Jacqueline // Archives of Medical Research. – 2012. - Volume 43, Issue 3. - Pages 205-211.

214. Jankovic, N. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project / N. Jankovic // Am J Clin Nutr. – 2015. - №102. – P. 745-756.

215. Jense, T.W. Angiotensin II during Experimentally Simulated Central Hypovolemia / T.W. Jense , N.V. Olsen // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2016. - №3. P. 3-6.

216. Jones, A. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension / A. Jones // Hypertension. – 2003. - №42(4). - P.500-506.

217. Jones, T.C. Genetic regulation of endothelial function / T.C. Jones, A.D. Hingorani // Heart. – 2005. – №91. – P. 1275–1277.

218. Kabadou, I.A. Lack of association between C3123A polymorphism of the angiotensin II type 2 receptor gene and hypertension in Tunisian population / I. A. Kabadou, H. Soualmiaa, R. Jema [et al.] // Tunis Med. – 2012. – Vol. 90 (8-9). – P. 619-624.

219. Kallel, A. Polymorphisms of the NOS3 gene and risk of myocardial infarction in the Tunisian population / A. Kallel // Cytokine. - 2013. - №64(3). – P.646-51.

220. Kang, MK. Interplay between polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and metabolic syndrome in determining the risk of ischemic stroke in Koreans / MK. Kang // J Neurol Sci. - 2014. - №344(1-2). – P. 55-9.

221. Katsuya, T. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors / T. Katsuya, R. Morishita // Curr Pharm Des. – 2013. - №19(17). – P. 2996-3001.

222. Katsuya, T. Genetic basis of hypertension for the development of tailored

medicine / T. Katsuya, R. Morishita, H. Rakugi, T. Ogihara // *Hypertens Res.* – 2009. - №32(8). - P.643-8.

223. Khokhlov, A. The Prevalence of eNOS and Agtr2 Gene Polymorphism in Patient With Coronary Artery Disease./ A. Khokhlov, A. Miroshnikov, N. Pozdnyakov [et al.] // *Clinical Therapeutics.* – 2015. - Volume 37, Issue 8, Supplement. - p. e69.

224. Kincl, V. Association of the eNOS 4a/b and -786T/C polymorphisms with coronary artery disease, obesity and diabetes mellitus / V. Kincl // *Folia Biol (Praha).* – 2009. - №55(5). – P.187-91.

225. Kincl, V. The Relation between eNOS -786 C/T, 4 a/b, MMP-13 rs640198 G/T, Eotaxin 426 C/T, -384 A/G, and 67 G/A Polymorphisms and Long-Term Outcome in Patients with Coronary Artery Disease / V. Kincl // *DisMarkers.* – 2015. - №23. – P.2048.

226. Klein, W. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease / W. Klein // *Circulation.* – 1997. - № 96. – P.61-68.

227. Koytchev, R. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol / R. Koytchev, RG. Alken, V. Vlahov [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1998. - № 54 (6). – P.469–474.

228. Kumar, SS. Effect of eNOS polymorphisms on salbutamol evoked endothelium dependent vasodilation in South Indian healthy subjects / SS. Kumar, ASA. Kumar, R. Padmapriya, A. Chandrasekaran // *Indian Journal of Pharmacology.* – 2013. - №45(1). – P.9-12.

229. Kurdyak, PA. Antidepressants, metoprolol and the risk of bradycardia / PA Kurdyak, M Manno, T Gomes, MM Mamdani // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* – 2012. - №2(2). – P.43-49.

230. Larochelle, P. β -Blockers in Hypertension: Studies and Meta-analyses Over the Years / P. Larochelle, W.S. Tobe, Y. Lacourcière // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2014. - Volume 30, Issue 5. – P. 16–22.

231. Lemarié, CA. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. /

CA Lemarié, EL Schiffrin // Sage Journals Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2010. - Volume 11. №1. – P.19-31.

232. Li, J. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. / J. Li, Y. Cun, W.R. Tang [et al.] // Genet Mol Res. - 2011. - №10(3). - P.2202-12.

233. Li, J. The relationship between three X-linked genes and the risk for hypertension among northeastern Han Chinese / J Li, Y Wang, Y Li [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. - №16(4). – P.1321-8.

234. Li, YY. Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of venous thromboembolism in Chinese population / Y.Y. Li, Z.G. Zhai, Y.H. Yang [et al.] // Thromb Res. – 2011. - №127(4). - P.324-7.

235. Liu, D. Association between the - 786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai [et al.] // Gene. – 2014. - №545(1). - P.175-83.

236. Liu, YP. Are retinal microvascular phenotypes associated with the 1675G/A polymorphism in the angiotensin II type-2 receptor gene?/ YP. Liu, T. Kuznetsova, L. Thijs [et al.] // Am J Hypertens. 2011 Dec;24(12):1300-5.

237. Luo, J-Q. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene G894T Polymorphism and Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 34 Studies Involving 21068 Subjects / J-Q Luo, J-G Wen, H-H Zhou [et al.] // Miao X, ed. PLoS ONE. – 2014. - №9(1). - P. 1-9.

238. Mackawy, AMH. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia—A pilot study / AM.H. Mackawy, A.A Khan, ME-S Badawy // Meta Gene. – 2014. - №2. - P.392-402.

239. Mancia, G. The effect of nifedipine GITS on out-comes in patients with previous myocardial infarction: a subgroup analysis of the INSIGHT study/ G. Mancia, L. Ruilope, M. Brown [et al.] //Br. J. Cardiol. – 2002. - № 9. - P.401–

405.

240. Mark, E. The G894-T894 Polymorphism in the Gene for Endothelial Nitric Oxide Synthase and Blood Pressure in Lead-Exposed Workers From Korea / E. L. Mark // JOEM. – 2004. - Volume 46. - №6. - P: 584-590.

241. Matavelli, L.C. AT2 Receptor Activities and Pathophysiological Implications / L.C. Matavelli, H.M. Siragy // Journal of Cardiovascular Pharmacology. - 2015 - Volume 65 - Issue 3 – p. 226–232.

242. Menown, IB. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: where do we currently stand? / IB. Menown // Cardiovasc Ther. – 2013. - №31(4). – P.215-23.

243. Napoli, C. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights / C. Napoli, G. Paolisso, A. Casamassimi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013 – Vol. 9, N 62 (2). – P. 89-95.

244. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institutes. Morbidity & Mortality. 2012. Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood diseases, Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institutes. 2012.

245. Nicholls, S.J. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study) / S.J. Nicholls, E.M. Tuzcu, I. Sipahi [et al.] // Am J Cardiol. – 2006. - №97(11). – P.1553-7.

246. Nostramo, R. Regulation of Angiotensin II Type 2 Receptor Gene Expression in the Adrenal Medulla by Acute and Repeated Immobilization Stress / R. Nostramo, A. Tillinger, JM. Saavedra[et al.] // The Journal of endocrinology. – 2012. - №215(2). – P.291-301.

247. Olsson, A.G., Schwartz G.G., Szarek M. et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study) / A.G. Olsson, G.G. Schwartz, M. Szarek [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. -№99(5). – P. 632-5.

248. Orłowska-Baranowska, E. Can angiotensin II +1675 G/A type 2 receptor

gene polymorphism be a marker of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis? / E. Orłowska-Baranowska, G. Placha, R. Baranowski [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2007. - №16(5). - P.495-503.

249. Panchenko, E.P. Mekhanizmy razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma / E.P. Panchenko // *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2000;8 (109): 359-64. Russian (Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ. - 2000. - №8 (109). - P.359-64.

250. Pavlova, O. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / O. Pavlova, S. Ogurtsova, M. Liventseva [et al.] // *Journal of Hypertension.* - 2015. - №13. - P.24-44.

251. Pei, N. Gene Expression Profiling Associated with Angiotensin II Type 2 Receptor-Induced Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells. Qin G, ed. / N. Pei, F. Jie, J. Luo [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. - №21. – P.9.

252. Pitt, B. My approach to patients with heart failure and a normal ejection fraction / B. Pitt // *Trends in cardiovascular medicine.* – 2015. - Volume 25, Issue 2, - P. 164–165.

253. Pitt, B. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function / B. Pitt, B. O'Neill, R. Feldman [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2001. -№ 87. - P. 1058-1063.

254. Qiao, W.W. Relation between the angiotensin II type 2 receptor polymorphism and essential hypertension in men / WW. Qiao, KX. Zhang, TB. Liu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2005. - №33(7). - P.592-4.

255. Ragia, G. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms -786T > C and 894G > T in coronary artery bypass graft surgery patients / G. Ragia // *Hum Genomics.* – 2010. - №4(6). - P.375-83.

256. Rahimi, Z. AT2R -1332 G:A polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients / Z. Rahimi, O. Mansouri Zaveleh, A. Abbasi //

Journal of Renal Injury Prevention. – 2013. - №2(3). – P.97-101.

257. Rahimi, Z. AT2R -1332 G:A polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A:C, ACE I/D and MMP-9 -1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia / Z. Rahimi, A. Aghaei, A. Vaisi-Raygani // Gene. – 2014. - №15;538(1). - P.176-81.

258. Rahimi, Z. Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran / Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani, Z Rahimi, A. Parsian // Nephrology (Carlton). – 2012. - №17(2). – P.175-81.

259. Rahimi, Z. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4a/b and G894T Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia / Z. Rahimi, A. Aghaei, A. Vaisi-Raygani // J Reprod Infertil. – 2013. - №14(4). – P.184-9.

260. Rai, H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review / H Rai, F Parveen, S Kumar [et al.] // Ai J, ed. PLoS ONE. – 2014. - №9(11). – P. 1-19.

261. Rai, H. Lack of association between Glu298Asp polymorphism and coronary artery disease in North Indians. / H. Rai, J. Fitt, A.K. Sharma [et al.] // MolBiol Rep. - 2011. - №39(5). – P. 5995-6000.

262. Ramanathan, G. Role of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and hypertension-induced end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease / G. Ramanathan, R. Elumalai, S. Periyasamy, B. Lakkakula // Iran J Kidney Dis. – 2014. - №8(4). – P.265-77.

263. Rehuquist, N. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS) / N. Rehuquist , P. Hjeurdahl, E. Billings [et al.] // Eur HeartJ. - 1996. - № 17. – P. 76-81.

264. Richard, J. Sheppard. Inhibition of the renin–angiotensin system for lowering coronary artery disease risk / R.J. Sheppard, E.L. Schiffrin // Current Opinion in Pharmacology. – 2013. - Volume 13, Issue 2. – P.274-279.

265. Salvi, E. Target Sequencing, Cell Experiments, and a Population Study Establish Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene as Hypertension Susceptibility Gene / E. Salvi, T. Kuznetsova, L. Thijs [et al.] // *Hypertension*. – 2013. - №62. – P.844-852.
266. Savarese, G. Мета-анализ исследований, сообщавших об эффектах ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина у больных без сердечной недостаточности / G. Savarese, P. Costanzo, J.G.F. Cleland [et al.] // *РФК*. - 2013. - №2. – С.188-200.
267. Serebruany, V.L. Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or vorapaxar in patients with renal impairment: do we have a winner? / V.L. Serebruany, A. Tomek, A.N. Pokov, M.H. Kim // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2015. - №13(12). – P.1333-44.
268. Shazia, A. Pharmacoeconomics of Low molecular Weight Heparin in Unstable Angina: A Critical Review / A. Shazia, S. N. Baqir, B. Nusrat [et al.] // *IJBMS*. - 2013. - Vol. 3, No. 2. - P. 60-63.
269. Simes, PA. Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. The Norwegian Nifedipine Multicenter Trial / PA Simes, K Overskeid, TR Pedersen [et al.] // *Circulation*. – 1984. - №70. – P. 638-644.
270. Soualmia, H. Candidate Genes in Hypertension / H. Soualmia // *Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension*. 2012. Edited by Prof. Madhu Khullar. Hard cover, 236 pages.
271. Sung, J.H. Association between eNOS polymorphisms and risk of coronary artery disease in a Korean population: a meta-analysis / J.H. Sung, B.E. Lee, J.O. Kim [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2015. - №14(4). – P.16508-20.
272. Sunny, A. Risk-benefit analysis and risk minimization of quinapril: a review / A. Sunny, M. Arif Khan, D. Mahesh [et al.] // *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. – 2014. - №9 (1). - P. 68-74.
273. Swedberg, K. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New

- Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg, P. Held, J. Kjeksus [et al.] // *N Engl J Med.* – 1992. - №327(10). – P. 678–84.
274. Swen, J.J. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines / JJ Swen // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. - №89(5). – P.662-73.
275. Tenero L. Antioxidant supplementation and exhaled nitric oxide in children with asthma / L. Tenero, M. Piazza, L. Zanoni [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings.* - 2016. - Volume 37. - P.8-13.
276. The Danish Study Group Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT-II. *Am J Cardiol.* – 1990. - №66. – P. 779-785.
277. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* – 2003. - № 362. – P. 782-788.
278. The FRAXIS Study Group (1999) Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) // *Eur Heart J.* 1999. - №20. – P.1553-1562.
279. Thompson, A.M. Antihypertensive Treatment and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Events Among Persons Without Hypertension: A Meta-analysis / A.M. Thompson, T. Hu, C.L. Eshelbrenner [et al.] // *JAMA.* – 2011. - №305(9). – P.913-922.
280. Tousoulis, D. Genetic polymorphism on type 2 receptor of angiotensin II, modifies cardiovascular risk and systemic inflammation in hypertensive males / D Tousoulis, N Koumallos , C Antoniadis [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2010. - №23(3). – P. 237-42.
281. Veerasamy, M. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: A State of the Art Review / M. Veerasamy, A. Bagnall // *Cardiology in Review.* -

2014. - №3. – P. 442.

282. Wang, L. Association between single-nucleotide polymorphisms in six hypertensive candidate genes and hypertension among northern Han Chinese individuals / L. Wang, B. Zhang, M. Li // Hypertension Research. – 2014. - №37. – P.1068-1074

283. Wilcox, R. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction / R. Wilcox, J. Hampton, S. Banks [et al.] // The TRENT study. BMJ. – 1986. - №293. – P. 1204.

284. Wiviott, S.D. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes / S.D. Wiviott, P.G. Steg // Lancet. – 2015. - №386(9990). – P.292-302

285. Wu, Z. Association of polymorphisms in AGTR1 and AGTR2 genes with primary aldosteronism in the Chinese Han population / Z. Wu, C. Huang, T. Zhou [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Dec;16(4):880-7.

286. Yang, Y. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis / Y. Yang, K. Du, Z. Liu, X. Lu // International Journal of Molecular Sciences. – 2014. - №15(5). – P.7987-8003.

287. Yusuf, S. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials / S. Yusuf, J. Lessem, P. Jha [et al.] // J Hypertens. – 1993. - №11(Suppl4). – P.61-73.

288. Yusuf, S. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies / S. Yusuf, P. Held, C. Furberg // Am J Cardiol. – 1991. - №67. – P.1295-7.

289. Zhao, Y. Activation of intracellular angiotensin AT₂ receptors induces rapid cell death in human uterine leiomyosarcoma cells / Y. Zhao, U. Lützen, J. Fritsch [et al.] // Clin Sci (Lond). – 2015. - №128(9). – P.567-78.

290. Zhao, Yi. Activation of intracellular angiotensin AT₂ receptors induces rapid cell death in human uterine leiomyosarcoma cells / Yi. Zhao, U. Lützen, J.

Fritsch [et al.] // *Clinical Science*. - 2015. - № 128(9). - P. 567-578.

291. Zhu, L. Angiotensin II type 2 receptor-stimulated activation of plasma prekallikrein and bradykinin release: role of SHP-1 / L. Zhu, O. A. Carretero, J. Xu, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2012. – Vol. 302 (12). – P.2553-2559.

292. Zisaki, A. Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches / A. Zisaki, L. Miskovic, V. Hatzimanikatis // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. - №21(6). – P.806-822.

293. Zivković, M. X-linked angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism - 1332A/G in male patients with essential hypertension / M. Zivković, T. Djurić, O. Stancić [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2007. - №386(1-2). – P.110-3.