Особенности вторичной медицинской профилактики инфаркта мозга в молодом возрасте

Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Витковский Ф.А.

Актуальность

Инфаркт головного мозга (ИМ) остается одной из основных причин инвалидности и смертности населения несмотря на предпринимаемые усилия по совершенствованию оказания медицинской помощи

Хорошо бы обновить данные из более свежих публикаций!!!!!!

Ежегодно регистрируются **10,3 млн** случаев ИМ, из которых **6.5 млн** заканчиваются смертью. ИМ занимает **второе место** среди причин смертности - **11,9%** (данные международного проекта по изучению глобального бремени заболеваний - Global Burden Diseases-GBD, 2015 г)

Заболеваемость в странах Европы − 95-290 на 100 000, в РБ - до 292 на 100 000 (95%ДИ 282–304); **30 000 чел. в год**

Смертность в РБ остается на среднеевропейском уровне (157,6-167,9 на 100 000 жителей в год); **до 10 000 чел в год**

Зависимость в повседневной жизни – в РБ показатель первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста − 3,47 на 10 000 населения. **Высокий процент инвалидов I гр.** (17,3%)

Актуальность

- Согласно данным международных статистических исследований отмечается рост заболеваемости ИМ лиц молодого возраста (МВ) на 23%-53% в зависимости от возраста и пола пациентов*

- Увеличение частоты ИМ связана с ростом распространенности традиционных сосудистых факторов риска

Наиболее высокий 5-летний риск повторного инсульта связан:

- возраст старше 40 лет
- транзиторные ишемические атаки в анамнезе
- сахарный диабет
- артериальная гипертензия
- гиперхолестеринемия
- ожирение

* Kissela BM et al., 2012

Актуальность

- Несмотря на профилактику, в среднем в течение 2-х лет у 21% лиц, развивается повторный ИМ*.
- До 1/3 пациентов по разным причинам прекращают прием одного или нескольких препаратов для вторичной медицинской профилактики ИМ в течение 1 года после выписки из стационара**
- Действующие протоколы вторичной медицинской профилактики ИМ были разработаны применительно к общей группе пациентов с ИМ, среди которых преобладали пожилые люди

  (Приказ МЗ РБ №878 от 09.09.2011; Постановление МЗ РБ №8 от 18.01.2018 Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)».
- Учитывая то, что базу вторичной медицинской профилактики составляют антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), антикоагулянты (варфарин), статины (аторвастатин, розувастатин), каждый из которых может вызывать определенные нежелательные реакции, назрела необходимость фармакогенетического тестирования пациентов.

*J. Putaala., et al «Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry», 2009

**Bushnell CD. et al., 2011

Распространенность

ИМ часто считают болезнью пожилого человека, однако по данным исследования **INTERSTROKE** около **14%** составляют пациенты моложе 45 лет*

До 5 - 20% - ИМ в МВ (возраст в исследованиях: 18-49 лет, **18-45 лет**, 18-50-55 лет)**.

Частота ИМ в МВ в различных странах составляет от **2,5% до 20%**

Заболеваемость варьирует от 5,76 на 100 000 до 39,79 на 100 000 населения, что связывают с различием национальной принадлежности, пола и возрастной группы молодых пациентов

*Marini C. et al., 2011
**Putaala J et al., 2009

Прогноз инфаркта мозга у молодых *vs* пожилых пациентов

- ниже смертность
- ниже частота рецидивов
- лучше функциональное восстановление*

5-летняя выживаемость у молодых – **90%**
у пожилых – **40%****

*J. F.Varona et al. «Longterm prognosis of ischemic stroke in young adults: study of 272 cases», 2004
** G. J. Hankey et al. «Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study," 2000.

Нерешенные вопросы

- Не уточнена долгосрочность периода использования антитромботической, гиполипидемической, антигипертензивной терапии, если у лиц пожилого возраста после инсульта предполагается пожизненный прием ряда ЛС, то насколько длительным должен быть период постинсультной вторичной профилактики у лиц МВ не установлено

- Недостаточно изучены факторы, определяющие повышенный риск неблагоприятных исходов в краткосрочной и долгосрочной перспективе, позволяющие выделить пациентов, нуждающихся в «агрессивной» длительной вторичной профилактике ИМ.

Установление факторов риска*

- **Объектом исследования**
- **откуда 406 , ведь инсульт=356 , а 235 это что ?????**
- **Разберитесь с объектом!!!! Там есть две группы по разным годам. Ретроспективно и проспективны**
- **ФР риссчитывали видимо по общей группе**
- были **406 пациентов**, среди них **356** - с ИМ: 233 мужчины, 123 женщины в возрасте **от 18 до 45 лет** (40,0 [34,0; 43,5]), обследованных на клинических базах неврологических отделений УЗ «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи», УЗ «5-ой городской клинической больницы г. Минска», ГУ «Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии», РНПЦ неврологии и нейрохирургии.
- **Основную группу ИМ составили 235 пациентов** (161 мужчина, 74 женщины), госпитализированных в неврологические отделения **в 2017-2018** гг.,
- **Группу контроля составили 50 человек** (26 мужчин, 24 женщины в возрасте 38,0 [33,0; 41,5] лет), не страдающие цереброваскулярными, онкологическими, инфекционными заболеваниями.

*НИР «Разработать и внедрить метод оценки риска неблагоприятных исходов инфаркта мозга у пациентов молодого возраста с учетом особенностей их фенотипа и генотипа».
в качестве проекта задания в государственную программу научных исследований ГПНИ «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Болезни системы кровообращения». Сроки выполнения НИР – 2017-2019 гг.».

Установлены ведущие факторы риска инфаркта мозга в молодом возрасте (н.о. 5 ГКБ, БСМП, МНПЦ трансплантологии и хирургии)

Модифицируемые факторы риска и ассоциированные заболевания	Частота (на 100 пациентов, 95% ДИ)
Артериальная гипертензия	✔ 60 (67,4; 57,7-77,1)
Гиперхолестеринемия	✔ 35 (39,3; 29,2-49,5)
Сахарный диабет	4 (4,5 (0,19-8,8)
Ожирение	13 (14.6; 7,2-21,9)
Алкоголь	12 (13,5; 6,4-20,6)
Курение	19,9 (14,23-25,6)
Атеросклероз ЭИКА	✔ 20 (22,5; 13,8-31,4)
ИБС	✔ 19 (21,3;12,8-29,9)
Фибрилляция предсердий	4 (4,5 (0,19-8,8)
Мигрень	2 (2,2;-0,83-5,3)
Предшествующие и хронические инфекции	✔ 26,7 (20,43-32,98)
Прием оральных контрацептивов в подгруппе женщин	В подгруппе женщин ✔30,0 (13,6-46,4)

Стратегия вторичной профилактики инфаркта мозга в молодом возрасте (не позднее 48 часов)

- Определение этиопатогенетического подтипа
- Коррекция факторов риска
- Применение антитромбоцитарных ЛС
- Пременение антикоагулянтов
- Применение гиполипидемических ЛС
- Каротидная эндартерэктомия

Классификация инсультов на основе патофизиологических признаков по критериям TOAST:

- Атеросклероз крупных артерий: инфаркт в бассейне внечерепных и внутричерепных артерий со стенозов выше 50% при отсутствии каких-либо других возможных причин инсульта (атеротромботический тип по классификации НИИ неврологии РАМН)= **%**
- Кардиальная эмболия: инфаркт при наличии как минимум одного сердечного заболевания, непосредственно связанного с инсультом, например предсердной фибрилляции (кардиоэмболический тип по классификации НИИ неврологии РАМН**)=%**
- Окклюзия мелких кровеносных сосудов: зона инфаркта диаметром меньше 1,5 см в бассейне мелкого пенетрирующего кровеносного сосуда (лакунарный тип по классификации НИИ неврологии РАМН**)=%**
- Инсульт другой этиологии: инсульт, вызванный васкулитом, ангиопатией, гиперкоагуляцией и др.= %???? Можно перечислить основные у нас
- Инсульт неопределённой этиологии: инфаркт у которого могут быть две или более вероятной этиологии, а также этиология не установлена при полном обследовании или обусловленная недостаточным обследованием=%
- Криптогенный = %
- *ESUS - эмболический инсульт из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source) с 2014 года

*Robert et al. «Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. The Lancet Neurology», 2014

- Варфарин
- Клопидогрел
- Статины

- Настоящий доклад посвящен особенностям фармако… статинов у лиц молодого возраста

Статины

- Статины или **ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы** (ГМГ-КоА – редуктаза) - основная группа препаратов, снижающих содержание липидов. Статины блокируют один из этапов синтеза холестерола, а именно – превращение ГМГ-КоА-редуктазы в мевалонат, из которого затем путем еще нескольких последовательных превращений образуется холестерол (35 биохимических реакций).

Синтез холестерина

Ацетил-КоА

↓ Ацетоацетил-КоА-тиолаза

Ацетоацетил-КоА

↓ ГМГ-КоА-синтаза'

ГМГ-КоА

↓ ГМГ-КоА-редуктаза

Мевалоновая кислота

↓

Пирофосфомевалоновая кислота

↓

Изопентилпирофосфат

↓

3,3-Диметилаллилпирофосфат

↓

Геранилпирофосфат

↓

Фарнезилпирофосфат

↓ Убихинон

↓ Сквален

↓ Скваленсинтаза

↓ Долихол

2,3-Оксидсквален

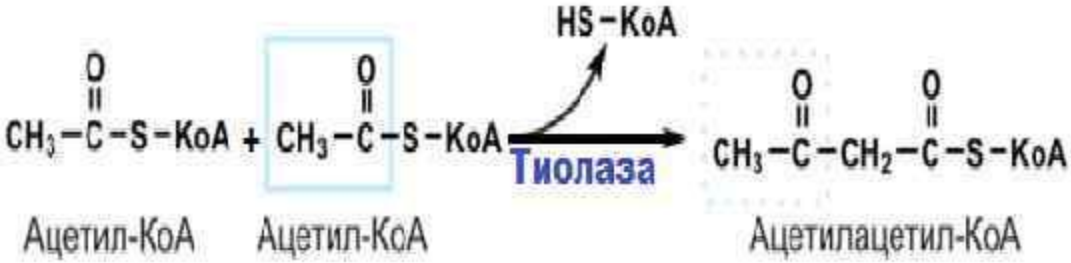
↓

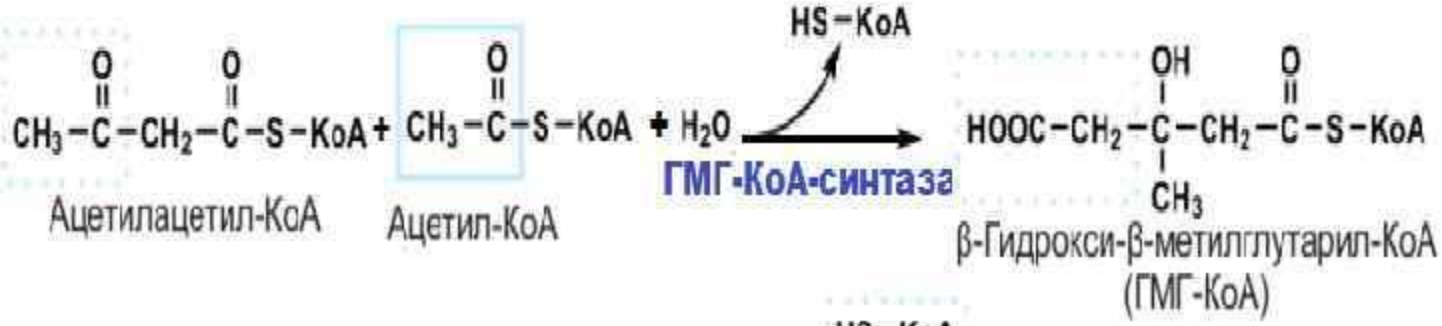
Ланостерин

↓

Холестерин

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА: ОБРАЗОВАНИЕ





Регуляторная реакция синтеза холестерина

Цель исследования:

Изучить частоту полиморфных аллелей генов SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 , ассоциированных с биотрансформацией и механизмом действия статинов во вторичной профилактике инфаркта мозга у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет

Цель исследования:

- Данное исследование направлено на выполнение трех практических целей:

1. Обеспечить выбор лекарственного средства и его *адекватную дозировку* каждому пациенту.
2. Минимизировать *побочные эффекты* приема статинов.
3. Выявить группы лиц, *не отвечающих* на терапию.

Побочные эффекты статинов

«Непереносимость статинов» - EAS (10-15%)*

- 1. Статин-индуцированная миопатия (СИМ): (7-29%)**

-Миалгия

-Миопатия

-Миозит

-Мионекроз

-Рабдомиолиз с миоглобинурией

-Статин-ассоциированную аутоимунная миопатия (может развиваться через несколько месяцев или лет)

Повышение уровня КФК:

-легкая степень (>3 ВГН)

-умеренная степень (>10 ВГН)

-тяжелая степень (>50 ВГН)

*Catapano A. Et al., EAS, 2016

**Rosenson R. Et al Clin. Lipidol.2014

Побочные эффекты статинов

- 2. Новые случаи сахарного диабета и инсулинорезистентность (Food and drug administration, США; European Medicines Agency, ЕС) риск повышения глюкозы натощак и уровня гликозилированного гемоглобина*.
- 3. Геморрагический инсульт
- 4. Изменения со стороны печени

📫 Повышение печеночных трансаминаз (0,5-2,0%) имеет дозозависимый характер, чаще в первые 12 недель терапии

Клинически значимое повышение АсАТ/АлАТ: трехкратное ВГН при 2-х последовательных измерениях с коротким интервалом между ними.**

- 5. Онкологические заболевания (канцерогенный/канцеропротективный эффект ???***)

*www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm
**Росийские рекомендации РКО,НОА,РосОКР. 6 пересмотр. Москва. 2017
***Kunzl et al, 2013

Объект исследования:

Основная группа ИМ – **148 пациентов** (92 мужчина, 56 женщины), обследованных на клинических базах неврологических отделений УЗ «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи», УЗ «5-ой городской клинической больницы г. Минска», ГУ «Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии», РНПЦ неврологии и нейрохирургии

Материалы и методы

- Для генотипирования пациентов были использованы методы **ПЦР-ПДРФ анализа** и **аллель-специфичной ПЦР** с линейными разрушаемыми пробами (TaqMan). Оба этих метода требуют небольшого количества нативной очищенной ДНК, освобожденной от белков
- для образцов ДНК был выбран неинвазивный способ сбора ткани - мазки из полости рта, содержащие буккальные клетки
- ДНК выделяли микромодификацией классического фенольного метода, предложенного Mathew
- генетические исследования проводились в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»)

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики

Показано, что наиболее существенный вклад в достижение адекватной терапии статинами вносит информация об аллельном состоянии генов *SLCO1B1, ABCB1, ABCG2* продукты которых оказывают наибольшее влияние на процессы захвата и выведения статинов из организма*

* Spence D.J. Et al Overcoming Challenges with statin therapy, 2016

Влияние полиморфных сайтов генов *SLCO1B1, ABCB1* и *ABCG2* на риск возникновения побочных эффектов при приеме определенных статинов

Ген	Белок-транспортер	Полиморфный сайт	Эффект статинов	Балл
SLCO1B1	OATP1B1	A388G(rs2306283)	**G** аллель связан со снижением биодо - ступности аторвастатина, розувастатина и симвастатина и со снижением риска СИМ	Если G -1
		T521C (rs4149056)	**C** аллель связан с увеличением биодо-ступности аторвастатина, розувастатина, симвастатина, повышением КК, более высоким риском СИМ (симвастатин, меньше – аторвастатин)	Если C +1
ABCB1	P-гликопроеин	C1236T(rs1128503)	**T** аллель ассоциирован с повышением биодоступности симвастатина, аторвастатина и розувастатина, повышением риска розувастатин-индуцированной миопатии	Если T +1
		C3435T(rs1045642)	**T** аллель ассоциирован с увеличением биодоступности симвастатина, аторвастатина и розувастатина, повышением риска аторвастатин-индуцированной миопатии	Если T +1
ABCG2	BCRP	C421A (rs2231142)	**A** аллель ассоциирован с увеличением биодоступности розувастатина, аторвастатина и симвастатина	Если A +1

2 полиморфных аллеля гена ***SLCO1B1***

A388G, *rs2306283* ***T521C***, *rs4149056*

G388G: снижение биодоступности аторва-, розува - и симва-статинов; снижение риска миопатии. Можно увеличивать дозу препарата

Баллы риска [1]: -1(*A388G*) ; -2 (*G388G*)

C521C: повышение биодоступности аторва-, розува - и симва-статинов; повышение креатинкиназы; увеличение риска симвастатин-индуцированной миопатии. Дозу увеличивать опасно

Баллы риска:+2 (C521C); +1 (T521C)

Генотип пациентов по ***SLCO1B1***	*G388G; T521T*	*G388G; C521T*	*A388G; T521T*	*G388G; C521C*	*A388G; C521T*	*A388A; T521T*	*A388G; C521C*	*A388A; C521T*	*A388A; C521C*
Баллы риска СИМ[2]	-2	-1	-1	0	0	0	+1	+1	+2

Генотип пациентов по ***ABCB1:***

C3435T, *rs1045642*

T3435T: увеличение биодоступности симва-, аторва- и розува- статинов, повышение риска аторвастатин-индуцированной миопатии.

Баллы риска: +1(*C3435T*); +2 (*T3435T*)

Генотип пациентов по ***ABCG2:***

C421A, *rs1045642*

A421A: увеличение биодоступности розува-, аторва- и симва- статинов

Баллы риска:+1(*C421A*); +2(*A421A*)

[1] баллы риска: **-** риск побочных эффектов снижен; **+** риск побочных эффектов повышен

[2] СИМ: статин-индуцированная миопатия*

* Marco Ferrari et al, «Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLCO1B1, ABCB1 and ABCG2», 2016

Влияние полиморфных сайтов генов *SLCO1B1, ABCB1* и *ABCG2* на риск возникновения побочных эффектов при приеме определенных статинов

При следующих вариантах генотипов вероятность неблагоприятных исходов ИМ с развитием статин-индуцированной миопатии возрастает.

SLCOB1: C521/T521

SLCOB1: G388/G388; C521/C521

SLCOB1: A388/G388; C521/T521

SLCOB1: A388/G388; C521/C521

SLCOB1: A388/A388; C521/C521

ABCB1: C3435/T3435

ABCG2: C421/A421

ABCG2: A421/A421

Результаты

- Аллель **A388G** гена **SLCO1B1**, как показано в обзоре литературы, является благоприятным для его носителей при приеме статинов, как в плане улучшения концентрации ЛПВП, так и дающий минимальный риск мышечных осложнений – таких пациентов в нашей выборке почти четверть. Наряду с этим, у 48 пациентов выявлен генотип **SLCO1B1**/ **388AA** – данный генотип связан с меньшей эффективностью принимаемых статинов и большим риском СИМ.

Результаты

- У пациентов, несущих аллель риска **T521C**, значительно медленнее снижается титр липопротеинов низкой плотности, такие пациенты составили около 40% исследованной нами выборки.
- При анализе генотипа пациентов по аллелю **T521C**, определяющему увеличение риска миопатии при приеме симвастатина, выявлено 5 гомозиготных носителей **SLCO1B1/T521CC** генотипа риска;
- У 42 пациентов аллель риска находится в гетерозиготном состоянии. Рекомендуется таким пациентам, и прежде всего с гомозиготным генотипом **SLCO1B1/T521CC**, назначать статины других групп, так как, например, для аторвастатина повышенный риск миопатии при указанном генотипе не наблюдается.

Результаты

- 1.В зависимости от различия пациентов по полиморфным аллелям гена **SLCOB1** у 56 пациентов (40,9%) выявлен генотип минимального риска миопатии, этой группе пациентов при необходимости дозу статинов можно увеличивать без риска побочных эффектов; у 72 пациентов (52,5%) выявлен генотип умеренного риска миопатии, при необходимости можно незначительно увеличивать дозу статинов; у 9 (6,6%) пациентов выявлен генотип риска миопатии по аллельному статусу гена **SLCOB1**, пациентам этой группы дозу статинов увеличивать нецелесообразно из-за повышенного риска миопатии.
- 2.Выявлены 33 (23,9%) гомозиготных пациента **T3435T** по гену **ABCB1**, что повышает риск аторвастатин-индуцированной миопатии, этим пациентам рекомендуется при необходимости назначать розувастатин.
- 3.Выявлен 1 (0,7%) гомозиготный носитель **A421A** гена **ABCG2**, доза статина может быть снижена, т.к. выведение его из организма замедлено (для розувастатина – вдвое), увеличивается биодоступность в организме.

- У скольких пациентов применялось знание фармакогенетики
- Хотя бы знать, как ответить, если кто то спросит
- Надо также знать особенности вторичной профилактики ИМ у пациентов с отдельными редкими причинами
- Можно в презентацию не включать, но знать Хотя бы то, что есть в протоколе РФ
- Надо посмотреть по васкулитам, диссекции, беременности, ООО,

Выводы

- Знание генетического статуса конкретного пациента по определенным генам, определяющим во многом течение заболевания и эффективность применяемых фармакологических препаратов, нередко помогает избегать нежелательных побочных эффектов и вернуть пациента к нормальной жизни в максимально короткие сроки.
- Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС конкретного пациента (предсказать эффективность/резистентность, переносимость, предупредить развитие нежелательных реакций) и определять тактику вторичной медицинской профилактики.
- Необходимость длительного, а в ряде случаев пожизненного приема перечисленных ЛС у лиц, перенесших ИМ в МВ, определяет необходимость научной разработки и внедрения в клиническую практику методов фармакогенетического тестирования.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!