

# 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

# 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

\*\*Putala 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 рассчитывали 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)
<b>Артериальная гипертензия</b>	✓ 60 (67,4; 57,7-77,1)
<b>Гиперхолестеринемия</b>	✓ 35 (39,3; 29,2-49,5)
<b>Сахарный диабет</b>	4 (4,5 (0,19-8,8)
<b>Ожирение</b>	13 (14,6; 7,2-21,9)
<b>Алкоголь</b>	12 (13,5; 6,4-20,6)
<b>Курение</b>	19,9 (14,23-25,6)
<b>Атеросклероз ЭИКА</b>	✓ 20 (22,5; 13,8-31,4)
<b>ИБС</b>	✓ 19 (21,3; 12,8-29,9)
<b>Фибрилляция предсердий</b>	4 (4,5 (0,19-8,8)
<b>Мигрень</b>	2 (2,2; -0,83-5,3)
<b>Предшествующие и хронические инфекции</b>	✓ 26,7 (20,43-32,98)
<b>Прием оральных контрацептивов в подгруппе женщин</b>	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
- Применение 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 мелко 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

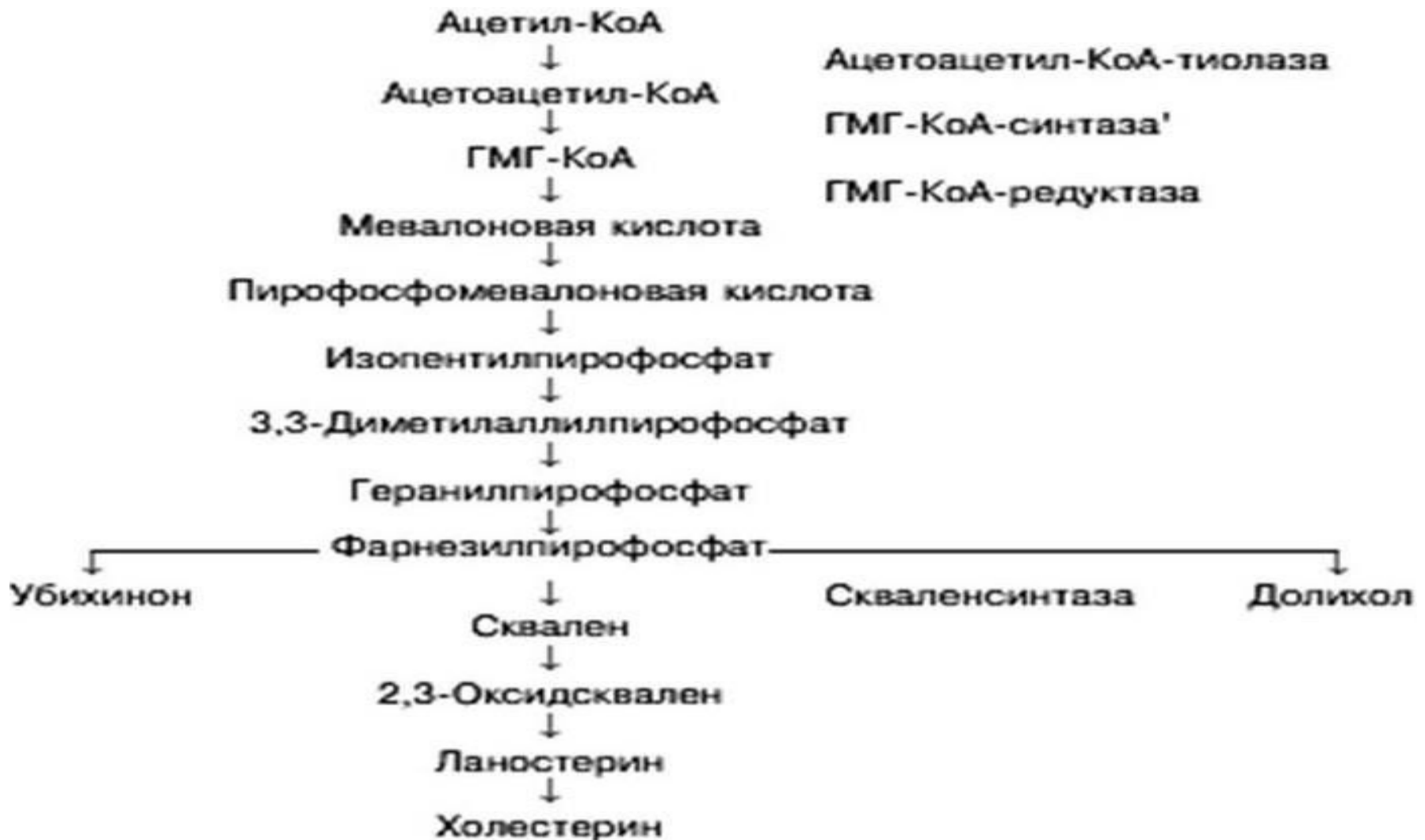
- **Инсульт неопределённой этиологии:** инфаркт у которого могут быть две или более вероятной этиологии, а также этиология не установлена при полном обследовании или обусловленная недостаточным обследованием=%
- **Криптогенный = %**
- **\*ESUS - эмболический инсульт из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source) с 2014 года**

- 
- Варфарин
  - Клопидогрел
  - Статины
  
  - Настоящий доклад посвящен особенностям фармако... статинов у лиц молодого возраста

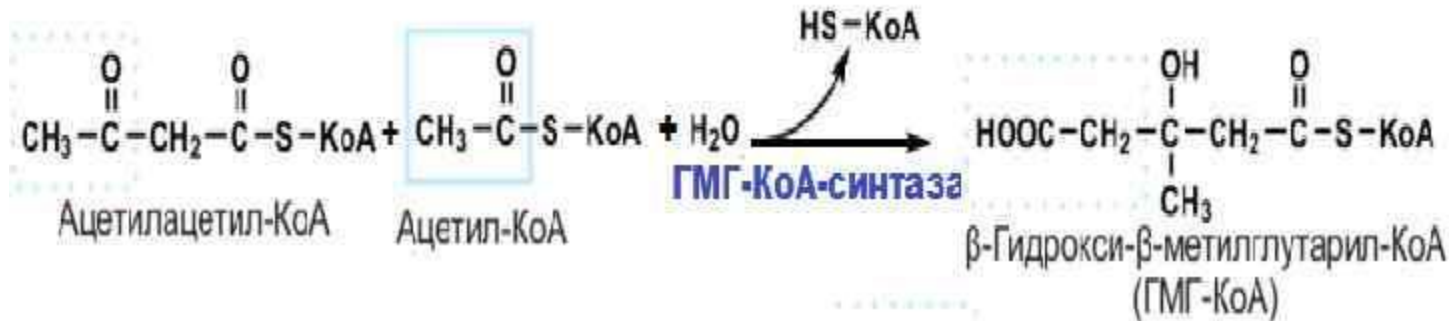
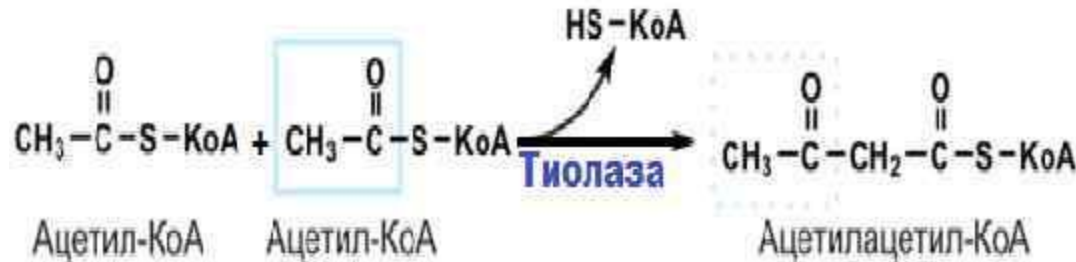
# Статины

- 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 холестерина, а именно – превращение ГМГ-КоА-редуктазы в мевалонат, из которого затем путем еще нескольких последовательных превращений образуется холестерол (**35** биохимических реакций).

# Синтез холестерина



## 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](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm)

\*\*Российские 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\*

## 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
<i>SLCO1B1</i>	OATP1B1	A388 <b>G</b> (rs2306283)	<b>G</b> аллель связан со снижением биодоступности аторвастатина, розувастатина и симвастатина и со снижением риска СИМ	Если G -1
		T521 <b>C</b> (rs4149056)	<b>C</b> аллель связан с увеличением биодоступности аторвастатина, розувастатина, симвастатина, повышением КК, более высоким риском СИМ (симвастатин, меньше – аторвастатин)	Если C +1
<i>ABCB1</i>	P-гликопротеин	C1236 <b>T</b> (rs1128503)	<b>T</b> аллель ассоциирован с повышением биодоступности симвастатина, аторвастатина и розувастатина, повышением риска розувастатин-индуцированной миопатии	Если T +1
		C3435 <b>T</b> (rs1045642)	<b>T</b> аллель ассоциирован с увеличением биодоступности симвастатина, аторвастатина и розувастатина, повышением риска аторвастатин-индуцированной миопатии	Если T +1
<i>ABCG2</i>	BCRP	C421 <b>A</b> (rs2231142)	<b>A</b> 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**<sup>1</sup>: -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 <b>SLCO1B1</b>	G388G; T521T	G388G; C521T	A388G; T521T	G388G; C521C	A388G; C521T	A388A; T521T	A388G; C521C	A388A; C521T	A388A; C521C
Баллы риска СИМ <sup>2</sup>	-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)

<sup>1</sup> баллы риска: - риск побочных эффектов снижен; + риск побочных эффектов повышен

<sup>2</sup> СИМ: статин-индуцированная миопатия\*



## 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 избежать 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!**