

УДК 616.12+616.127+612.015.372

ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА КЛИНИКУ, ПРОГНОЗ, ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

© 2010 Д.А. Габидуллова¹, П.Ф.Панин², Н.В. Богатырёва¹,
Н.Г. Емельянова¹, А.А. Симаков²

¹ ММУ МСЧ № 2 г. Самара

² Самарский военно-медицинский институт МО РФ

Поступила в редакцию 14.07.2010

В статье представлен материал научного исследования по индивидуализации лечения кардиологических больных. В основе стратификационного критерия у больных с острым коронарным синдромом была использована степень активности N-ацетилтрансферазы. С учетом активности данного фермента разработаны рекомендации по применению в клинической практике препарата Симдакс. Ключевые слова: N-ацетилтрансфераза, острый коронарный синдром, стратификация больных, индивидуализация лечения.

Наиболее значимое и опасное проявление ишемической болезни сердца (ИБС) – острый коронарный синдром. Он преобладает в структуре смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний, и в структуре частоты госпитализаций, связанных с ИБС. Для повышения качества диагностики, лечения и прогнозирования течения ОКС необходимо выявлять генетически детерминированные факты, влияющие на его исход и определяющие индивидуальный подход к лечению каждого больного. При индивидуальном подходе к лечению больного врач обязан учитывать метаболизм фармпрепаратов. По данным литературных источников установлено, что степень активности N-ацетилтрансферазы является генетически детерминированным для каждого человека, а сам фермент участвует в метаболизме ксенобиотиков. В практической деятельности кардиолога с 2003 года разрешено применение “сенситизатора кальция” со свойствами вазодиллятора – Симдакса (левосимендана), для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности, метаболизм которого в организме человека осуществляется только N-ацетилтрансферазой с образованием активного метаболита – OR-1896. Активный метаболит OR-

1896 образуется в течение 24 часов постоянной инфузии препарата и дает схожие с левосименданом гемодинамические эффекты, сохраняющиеся до 9 дней. Такого эффекта нет у применяющегося многие года другого препарата инотропной поддержки миокарда – Добутамина.

Целью работы было изучение взаимосвязи ацетиляторного фенотипа с особенностями клинического течения ОКС для разработки прогностических критериев развития осложнений и показаний к применению Симдакса в зависимости от степени активности N-ацетилтрансферазы. В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи**: изучить особенности статистических закономерностей распределения больных по степени активности N-ацетилтрансферазы при ОКС; установить существует ли зависимость между особенностями клинического течения, тяжестью заболевания и скоростью N-ацетилирования у больных ОКС; оценить роль ацетиляторного фенотипа как маркера предрасположенности к развитию осложнений ОКС. Для достижения цели исследования была создана база данных, в которую за время выполнения работы с 2005 по 2009гг. включено 495 больных ОКС, госпитализированных по экстренным показаниям в МСЧ № 2 г. Самара. Всем больным проводилось обследование и лечение согласно руководящим документам, а также определялась степень активности N-ацетилтрансферазы. Статистическую обработку результатов осуществляли в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием пакетов прикладных программ “Statistica 6.0 for Windows”. Согласно требованиям доказательной медицины были сформировали группы

Габидуллова Диана Акремовна, врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением.

E-mail: msc2-stc@sama.ru.

Панин Павел Фёдорович, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры организации медицинского обеспечения.

Богатырёва Нина Васильевна, врач-кардиолог.

Емельянова Нина Григорьевна, врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением.

Симаков Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-полевой терапии.

с различной степенью активности NAT2. В первую группу с модой активности NAT2 в 37% вошли пациенты, имеющие активность данного фермента от 22 до 47 процентов - медленные ацетиляторы. Во вторую группу с модой 69% вошли пациенты с активностью ацетилтрансферазы от 58 до 83% - быстрые ацетиляторы. Группа медленных ацетиляторов (интервал 22%-47%, мода 37%) была представлена 121 больным с верифицированным диагнозом – ИМ СПСТ. В группу быстрых ацетиляторов (интервал 58%-83%, мода 69%) вошли 283 больных с диагнозом ИС и 91 пациент с диагнозом ИМ БПСТ, в том числе и ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по ЭКГ-признакам.

К быстрым ацетиляторам относят лиц, у которых процент активности NAT2 по ацелированию сульфадимезина составляет более 50%. В контрольной группе, состоящей из 31 человека без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, быстрых ацетиляторов было – 48%, медленных – 52%. Такое соотношение между быстрыми и медленными ацетиляторами характерно для Российской Федерации. Среди больных ОКС выявлено 76% быстрых и 24% медленных ацетиляторов.

Среди быстрых ацетиляторов с ОКС преобладали мужчины, они были моложе и поступали в стационар после развития сердечного приступа позже, чем лица с медленным фенотипом. Также в группе быстрых ацетиляторов преобладали лица, имеющие в анамнезе стенокардию, гипертоническую болезнь, ожирение, хронический бронхит и колит. Первые госпитализации по поводу ОКС в группе больных с быстрым фенотипом NAT2 наблюдались в возрасте $46,3 \pm 2,4$ года, среди больных ОКС с медленным фенотипом NAT2 – $55,5 \pm 5,4$ года. В группе быстрых ацетиляторов основные жалобы при поступлении были на: кардиалгию, одышку и чувство нехватки воздуха, ощущение усиленного сердцебиения, аритмию. У медленных ацетиляторов при поступлении в стационар преобладали жалобы на головокружение, общую слабость, вялость, боли в эпигастрии, боли в правой половине грудной клетки с иррадиацией в правую руку, повышение артериального давления, чувство тошноты. Пароксизмы мерцательной аритмии при поступлении у быстрых ацетиляторов наблюдались чаще почти в 2,5 раза, чем у медленных ацетиляторов.

Было обращено внимание, что для купирования сердечного приступа у медленных ацетиляторов необходимо в 1,5-2 раза больше времени, даже с применением наркотических анальгетиков. В этой же группе больных неприятные болевые ощущения в области сердца и за грудной сохранялись в течение $2 \pm 0,5$ дней от момен-

та развития ОКС. В группе пациентов с быстрым фенотипом в 97% болевой синдром купировался полностью в первые сутки стационарного лечения и не рецидивировал.

ОКС осложнялся чаще в группе медленных ацетиляторов. У больных с быстрым типом ацелирования истинный кардиогенный шок встречался почти в два раза реже, чем при медленном типе ацелирования ($p=0,04$). Отек легких – II класс по Киллипу – у быстрых ацетиляторов встречался в 3,5 раза реже, чем у медленных. Но частота встречаемости ранней постинфарктной стенокардии ($p=0,045$), нарушений ритма и проводимости ($p=0,04$) преобладала у пациентов с быстрым фенотипом ацелирования. Постинфарктная аневризма ($p=0,03$), пристеночный тромбоз ($p=0,03$) и разрыв миокарда ($p=0,025$) чаще наблюдались у пациентов с медленным фенотипом ацелирования. Отмечено более медленное прогрессирование сердечной недостаточности у больных с быстрым фенотипом.

Был проведен анализ динамики кардиоспецифических ферментов - креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ фракции, лактатдегидрогеназы 1 (ЛДГ₁). Количественное определение тропонинов Т и I подтверждало или опровергало наличие ИМ. У «медленных» ацетиляторов показатели КФК и КФК-МВ характеризовались превалированием над показателями «быстрых» ацетиляторов. К 20 суткам лечения произошла нормализация показателей изучаемых ферментов в обеих группах. Динамика ферментов ЛДГ и ЛДГ₁ не отличалась от динамики ферментов КФК и КФК-МВ у пациентов с различным ацетиляторным фенотипом. Таким образом, нами были выявлены определенные особенности клинического течения и лабораторных показателей у больных ОКС с различным фенотипом ацелирования.

Нами были изучены особенности применения Симдакса в зависимости от степени активности NAT2 с учетом конкретных цифр активности N-ацетилтрансферазы. Лекарственное средство использовалось только в отделении реанимации и интенсивной терапии кардиологического стационара. В нашем исследовании по показаниям «Симдакс» был применен у 19 пациента с быстрым фенотипом ацелирования (степень активности NAT2- $75,8 \pm 2,5\%$) и у 28 – с медленным (степень активности N-ацетилтрансферазы – $37,9 \pm 1,5\%$). Обе группы больных были сопоставимы по половозрастным показателям. Нужно отметить, что если возникали осложнения (тахикардия, артериальная гипотония или резкое повышение АД), то скорость введения препарата уменьшали или совсем прекращали его введение. При инфузии препарата осуществлялся мониторинг ЭКГ, ЧСС, АД, диуреза, тя-

жести СН, уровня калия и гемоглобина в крови. В нашем исследовании препаратом сравнения был Добутамин.

У больных с быстрым фенотипом ацетилирования ответная реакция (подъем АД и его стабилизация на заданных цифрах) на введение Симдакса отмечалась на 1-й минуте лечения. У больных с медленным фенотипом подъем АД и его стабилизация на заданных цифрах происходила к исходу второй минуты лечения, но данные различия статистически не достоверны ($p=0,1$). Значимые различия по эффекту лечения больных ОКС Симдаксом были отмечены при дальнейшем введении препарата. Так у больных с быстрым фенотипом ацетилирования для поддержания уровня АД и ЧСС приходилось применять дозу Симдакса 0,2 мкг/кг/мин. в течении 4-5 часов, а затем, вследствие стойкой стабилизации АД в течении оставшегося периода времени (19-20 часов) переходили на поддерживающую инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. При медленном фенотипе для достижения заданных

параметров АД Симдакс применяли в дозе 0,2 мкг/кг/мин. в течение 10 часов, а в оставшиеся 14 часов переходили на поддерживающую инфузию со скоростью 0,05 мкг/кг/мин. Побочные эффекты при данной схеме введения Симдакса возникли у 3 пациентов с быстрым фенотипом и у 5 – медленных ацетиляторов. В группе больных, где применялся Добутамин, осложнения возникли у 9 пациентов. Таким образом, в процессе стационарного лечения больных ОКС, осложнившегося острой левожелудочковой недостаточностью, применение Симдакса в большей степени стабилизирует артериальное давление и ЧСС чем применение Добутамина.

В своей работе мы показали, что применение лекарственных средств с учетом их метаболизма приводит к повышению качества лечения кардиологических больных. Полученные результаты взаимосвязи клинических проявлений ОКС и эффективности его фармакотерапии с учетом активности N-ацетилирования позволяют разработать новые подходы к индивидуализированной терапии.

CONNECTION OF SERUM N-ACETYLTRANSFERASE ACTIVITY WITH CLINICAL AND PROGNOSTIC AND TREATMENT OF PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

© 2010 D.A. Gabidullova¹, P.F. Panin², N.V. Bogatyreva¹,
N.G. Emelyanova¹, A.A. Simakov²

¹Samara Medical Clinic № 2

²Samara Military Medical Institute

The paper presents research material on the individualization of treatment of cardiac patients.

N-acetyltransferase activity in serum of patient with acute coronary syndrome may help to stratificate them into group according the severity of disease.

Key words: N-acetyltransferase, acute coronary syndrome, the stratification of patients, individualization of treatment.

*Diana Gabidullova, the Doctor-Cardiologist, Managing
Cardiological Branch. E-mail: msc2-stc@sama.ru.*

*Pavel Panin, the Candidate of Medical Sciences, the Associate
Professor, the Deputy Chief of Faculty of the Organization
of Medical Maintenance.*

Nina Bogatireva, the Doctor-Cardiologist.

*Nina Emeljanova, the Doctor-Cardiologist, Managing
Cardiological Branch.*

*Alexander Simakov, the Doctor Of Medical Sciences, The
Professor Of Faculty Of Field Therapy.*