

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

«*15 мая*» 2016 г.

Регистрационный № *183-115*

**МЕТОД ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
АНТАГОНИСТОМ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: к.м.н, доцент Комиссарова С.М., к.б.н. Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Захарова Е.Ю.

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
28.10.2016
Регистрационный №189-1115

**МЕТОД ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОМ
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПАЦИЕНТОВ
С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. С.М. Комиссарова, канд. ,иол. наук Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Е.Ю. Захарова

Минск 2015

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод индивидуализированного лечения антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (спиронолактоном) пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Инструкция предназначена для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей лабораторной диагностики. Область применения: кардиология, терапия.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Эхокардиограф с возможностью исследования в режимах одномерного (МЭхоКГ), двухмерного (ВЭхоКГ), импульсного и непрерывного доплеровского (Д-ЭхоКГ) и тканевого доплеровского исследования (ТДИ).

Электрокардиограф.

Аппарат для суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) с анализом нарушений сердечного ритма, ишемических изменений миокарда.

Велоэргометрический комплекс или тредмил для проведения нагрузочной пробы, при наличии портативного эхокардиографического аппарата — проведение нагрузочной стресс-эхокардиографии.

Оборудование для генетических исследований: термостат, морозильная камера на -20°C , медицинская центрифуга, микроцентрифуга, спектрофотометр, амплификатор (термоциклер), камера для горизонтального электрофореза, трансиллюминатор, автоматические пипетки переменного объема.

Реактивы для генетических исследований: трис-гидрохлорид (Tris-HCl), хлорид натрия (NaCl), дигидрат динатриевой соли (Na_2EDTA), гидроксид натрия (NaOH), неионное поверхностно-активное вещество Triton X-100, хлорид магния (MgCl_2), сахароза, раствор SDS, протеиназа К, смесь фенол-хлороформ-изоамиловый спирт, хлороформ, этиловый спирт, деионизированная вода, смесь реагентов для ПЦР (Quick-Load Taq 2X Master Mix), праймеры, рестриктазы, агароза, бромистый этидий, краситель для нанесения продукта на гель.

Назначаемые лекарственные средства (ЛС): АМКР (спиронолактон) в таблетках, покрытых оболочкой 25–50 мг.

ЛС базовой терапии: β -адреноблокаторы, блокаторы ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гипертрофическая кардиомиопатия с наличием признаков сердечной недостаточности ФК II-III по классификации Стражеско-Василенко с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин), анурия, беременность (I триместр), период лактации.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Лекарственное средство спиронолактон назначают с учетом клинико-гемодинамических проявлений заболевания и генетических особенностей пациента, а именно структурных особенностей генов *CYP11B2* и *MMP3*, кодирующих альдостеронсинтазу и матриксную металлопротеиназу-3 соответственно. Дозу спиронолактона подбирают путем медленного титрования дозы ЛС с интервалом 7–10 дней между последующими дозами 25–50 мг/сут с учетом уровня артериального давления (АД), уровня калия и креатинина плазмы крови и скорости клубочковой фильтрации. В случае появления побочных реакций в ходе титрования дозы (гипотензия, гиперкалиемия >5,2 ммоль/л, креатинин сыворотки >130 мкмоль/л, гинекомастия или аменорея), «оттитрованная» доза лозартана должна быть в 2 раза ниже среднетерапевтической (например, 25 мг/сут).

Алгоритм определения чувствительности к лечению АМКР пациентов с ГКМП

I уровень определения чувствительности к лечению АМКР (по клиническим и структурно-функциональным показателям):

1. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Стражеско-Василенко (ФК ХСН II–III);
2. Установление формы систолической (по данным М-ЭхоКГ) и диастолической (по данным Д-ЭхоКГ и ТДИ) дисфункции.

Если у пациента с ГКМП обнаружены признаки сердечной недостаточности ФК II– III по классификации Стражеско-Василенко и сохраненная систолическая функция левого желудочка по данным эхокардиографии выполняется II уровень исследования.

II уровень определения чувствительности к лечению АМКР (молекулярно-генетическое тестирование):

1. Определение генотипа полиморфизма $-344C>T$ гена *CYP11B2*.
2. Определение генотипа полиморфизма $-1171\ 5A/6A$ гена *MMP-3*.

Пошаговое определение генотипа пациента:

1. Выделение ДНК из периферической крови или из клеток буккального эпителия по стандартной методике.

2. Определение генотипа полиморфизма $-344C>T$ (rs1799998) гена *CYP11B2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Определение полиморфизма гена *CYP11B2* включает три этапа:

- ПЦР для амплификации фрагмента гена *CYP11B2*;
- рестрикция амплифицированного фрагмента эндонуклеазой *HaeIII*;
- визуализация продуктов рестрикции (электрофорез) и интерпретация результатов.

3. Определение генотипа полиморфизма $-1171\ 5A/6A$ (rs3025058) гена *MMP3* методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Определение полиморфизма гена *MMP3* включает два этапа:

- ПЦР в режиме реального времени;
- интерпретация результатов.

Молекулярно-генетические критерии эффективности терапии АМР (интерпретация результатов генотипирования):

При определении у пациента с ГКМП комбинации генотипа 5А/6А гена *MMP3* с генотипом *CT* и, особенно, *CC* гена *CYP11B2*, при которых выявляется резистентность к терапии спиронолактоном, необходимо отказаться от назначения данного ЛС и подключить другие ЛС из группы АМКР (например, эплеренон), которые могут быть более эффективными для данной группы лиц.

При определении у пациента с ГКМП носительства комбинации генотипов 5А/6А гена *MMP3* с генотипом *TT* гена *CYP11B2* рекомендовано назначение в составе комплексной терапии спиронолактона в дозе 50 мг/сут на длительный срок (не менее 1 года).

При определении у пациента с ГКМП иной комбинации генотипов, ему назначают спиронолактон в дозе 50 мг/сут на более короткий срок (6 мес.) с последующим контролем АД уровня, калия, креатинина плазмы и скорости клубочковой фильтрации.

Клинические и структурно-функциональные критерии эффективности терапии:

1. Улучшение клинических показателей: уменьшение выраженности одышки, кардиалгии и частоты аритмий по данным СМ ЭКГ; отсутствие синкопальных и пресинкопальных состояний, уменьшение степени тяжести ХСН.

2. Снижение уровня САД и ДАД на 10–15% от исходного по данным офисного измерения АД.

3. Выявленное по результатам эхокардиографии уменьшение показателей, характеризующих гипертрофию ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки, индекс массы миокарда; размер левого предсердия, снижение или отсутствие повышения систолического градиента давления в выносящем тракте ЛЖ; нормализация диастолической дисфункции или ее улучшение: увеличение времени изоволюмического расслабления или замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ по данным импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и уменьшение отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в латеральном отделе митрального кольца (Е') — Е/Е' (по данным ТДИ).

4. Уменьшение частоты желудочковых и наджелудочковых аритмий по данным СМ ЭКГ.

5. Отсутствие побочных явлений: тошноты, рвоты, диареи, головокружения, повышения концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты.

**ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ
ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Ошибки	Причины	Пути устранения
Ложноположительные/ложноотрицательные	1.Загрязнение исследуемых образцов инородным биологическим материалом	Соблюдение принципов зонирования лаборатории для молекулярно-генетических исследований Использование стерильной одноразовой посуды, расходных материалов и растворов Отрицательный контроль (пробы, не содержащие ДНК) в каждой серии исследований Проведение повторного анализа положительных проб
	2.Снижение активности рестриктаз	Использование контрольных образцов ДНК (с известной последовательностью нуклеотидов)