

Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность β_1 -адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью

СЫЧЕВ Д.А.^{1, 2}, РАМЕНСКАЯ Г.В.^{1, 2}, ИГНАТЬЕВ И.В.¹, АНДРЕЕВ Д.А.², КУКЕС В.Г.^{1, 2}

¹ — Институт клинической фармакологии ФГУ "НЦ ЭСМП" Министерства здравоохранения и социального развития РФ

² — Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Изучено влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность β_1 -адреноблокатора метопролола у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

*У 30 больных с ХСН II—III функционального класса (ФК) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35 %, получающих в течение 6 мес. метопролол, определяли наличие "медленных" аллелей CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5. Также проводили острый лекарственный тест (ОЛТ) с метопрололом в дозе 50 мг, при этом определяли максимальную концентрацию метопролола и его метаболита (О-деметилметопролола) в плазме крови.*

*Из 30 больных у 22 был установлен генотип CYP2D6*1/CYP2D6*1, у четырех — CYP2D6*1/CYP2D6*4, у четырех — CYP2D6*4/CYP2D6*4. "Оттитрованная" доза метопролола у больных с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*1 составила 102 ± 12 мг/сутки, с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*4 — 88 ± 12 мг/сутки, с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4 — 47 ± 8 мг/сутки. При проведении ОЛТ с метопрололом в дозе 50 мг максимальная концентрации метопролола составила у больных с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*1 $45,6 \pm 8,9$ нг/мл, с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*4 — $52,1 \pm 12,1$ нг/мл, с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4 — $109,4 \pm 13,1$ нг/мл. Максимальная концентрации О-деметилметопролола составила у больных с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*1 $16,3,6 \pm 5,2$ нг/мл, с генотипом CYP2D6*1/CYP2D6*4 — $14,5,1 \pm 3,4$ нг/мл, с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4 — $5,6 \pm 2,1$ нг/мл.*

*"Оттитрованная" доза метопролола у больных с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4 была низкой, что связано с генетически детерминированным снижением скорости биотрансформации метопролола изоферментом цитохрома P-450 2D6.*

Введение

Современной концепцией патогенеза ХСН является нейрогормональная модель, в основе которой лежит длительная активация нейрогормональных систем и, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) [15]. Развитие этой концепции послужило толчком к внедрению в клиническую практику целого ряда нейрогормональных антагонистов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты альдостерона) в том числе β -адреноблокаторов (карведилола, бисопролола, метопролола), эффективность которых доказана в ряде многоцентровых контролируемых исследований [3].

Метопролол является кардиоселективным липофильным β -адреноблокатором [2]. Показано, что применение метопролола у больных ХСН снижает смертность, улучшает качество жизни, увеличивает переносимость физической нагрузки, улучшает гемодинамику, в том числе и систолическую функцию

сердца [3, 15]. Самым крупным подобным исследованием является исследование MERIT-HF. Однако у ряда пациентов применение метопролола может быть ограничено нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) или невозможностью достигнуть "целевых" доз препарата [8]. Ряд авторов полагает, что это может быть связано с межиндивидуальными различиями в фармакокинетики метопролола вследствие изменений процессов его биотрансформации изоферментом цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6) [2, 3, 8]. При этом CYP2D6 является наиболее генетически полиморфным изоферментом цитохрома P-450 [6, 7]. Известно, что у носителей "медленных" аллелей CYP2D6 (CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5) площадь под фармакокинетической кривой, период полувыведения, время наступления максимальной концентрации лекарственных средств (ЛС), являющихся субстратами этого изофермента, достоверно выше, чем у носителей исходного аллеля. Это сопровождается повышением частоты НЛР [1, 2, 7]. Сведения о влия-

нии генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность метопролола у больных ХСН вообще отсутствуют.

Целью работы являлось изучение влияния генетического полиморфизма гена цитохрома P-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность β_1 -адреноблокатора метопролола у больных ИБС, осложненной ХСН.

Материалы и методы

В исследование включили 30 больных ИБС, осложненной ХСН II–III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению сердца NYHA). Критериями включения в исследование являлись: продолжительность ХСН не менее 6 мес., стабильность состояния в течение не менее 4 недель перед включением в исследование, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 40% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие синусового ритма, стандартная терапия ХСН с включением ингибиторов АПФ, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения являлись: пороки сердца (кроме относительной митральной и/или трикуспидальной недостаточности, но не более 2-й степени), острые коронарные синдромы в предшествующие 3 мес., тяжелые сопутствующие заболевания, сахарный диабет, наличие противопоказаний к назначению метопролола.

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

На момент включения в исследование средняя ФВ ЛЖ составила $25 \pm 5\%$. Все больные принимали периндоприл в дозе 4 мг/сутки, спиронолактон в дозе 25 мг/сутки, ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг/сутки, средняя доза фуросемида составляла 101 ± 20 мг в неделю; 14 больных (47%) принимали дигоксин 0,25 мг/сутки, 16 больных (53%) — нитраты.

После включения в исследование всем больным назначался метопролола тартрат (ЭГИЛОК, Эгис, Венгрия). Исследование включало 2 периода: ти-

рование дозы метопролола и поддерживающая терапия метопрололом. Продолжительность первого периода составляла в среднем 35,7 дня. Конечной целью титрования было достижение максимально переносимой дозы метопролола тартрата для каждого пациента. Подбор дозы осуществляли путем медленного титрования с интервалом в 7–10 дней между последующими дозами (6,25 — 12,5 — 25 — 50 — 75 — 100 мг 2 раза в сутки). Целевая доза метопролола тартрата составляла 200 мг/сутки. Критериями остановки повышения дозы являлись: частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 в 1 мин, снижение систолического артериального давления (АД) менее 90 мм рт. ст., прогрессирование ХСН, не коррегируемое увеличением дозы диуретиков и/или ингибиторов АПФ. Продолжительность второго периода составляла 6 мес. Контроль состояния пациентов осуществлялся 1 раз в 2 недели, при этом проводилось физикальное обследование, регистрировалась ЭКГ. Общая продолжительность исследования составляла 24–26 недель.

Определение "медленных" аллелей CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 проводили на момент включения в исследование.

ОЛТ с метопрололом тартратом в дозе 50 мг внутрь проводили через 6 мес. приема препарата в "оттитрованной" дозе. ОЛТ проводили утром натощак, при этом отбирали пробы крови для определения концентрации метопролола и его метаболита (О-деметилметопролола) через 1, 2 и 3 ч после приема 50 мг метопролола тартрата. До приема метопролола тартрата, а также через 1, 2 и 3 ч после приема препарата регистрировали ЧСС и АД.

ЭхоКГ и 6-минутный тест с ходьбой проводили до назначения метопролола тартрата и через 6 мес. после приема его в "оттитрованной" дозе.

ЭхоКГ проводили на ультразвуковом аппарате Sonos-5500 (Hewlett Packard) по стандартной методике. В работе использовался датчик с несущей частотой 2,4 МГц. В М-режиме определяли следующие показатели: конечный диастолический объем левого желу-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число больных	30
• мужчины	18 (60%)
• женщины	12 (40%)
Возраст, годы	$59,6 \pm 6,9$
Длительность ХСН, годы	$2,4 \pm 1,0$
Длительность ИБС, годы	$5,2 \pm 3,1$
Число больных с сопутствующей артериальной гипертензией	6 (20%)
Число больных со стенокардией напряжения	16 (53%)
Количество перенесенных инфарктов миокарда	1,5
Средний функциональный класс ХСН	$2,5 \pm 0,5$
ХСН II функционального класса	14 (47%)
ХСН III функционального класса	16 (53%)

дочка (КДО ЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ). Рассчитывались ударный объем (УО) и ФВ ЛЖ. Показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО пересчитывали на площадь поверхности тела и представляли в виде КДОи, КСОи, УОи.

Шестиминутный тест проводили путем измерения расстояния, которое способен пройти пациент в течение 6 мин. При этом до и после нагрузки регистрировали ЧСС, АД, ЧДД. Пациентов, преодолевших от 426 до 550 м, относили к I ФК ХСН; преодолевших от 300 до 425 м — к II ФК ХСН; преодолевших от 150 до 300 м — к III ФК ХСН; преодолевших менее 150 м — к IV ФК ХСН.

Определение концентрации метопролола и О-деметилметопролола в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [4].

Определение "медленных" аллелей *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). С этой целью из лейкоцитов образцов крови больных проводили выделение ДНК по стандартной методике с использованием протеиназы К и последующей очисткой фенол-хлороформом:

1) к 300 мкл крови добавляли 300 мкл лизирующего буфера и 15 мкл водного раствора протеиназы К в концентрации 20 мг/мл, перемешивали и инкубировали 12 ч при температуре +37°C;

2) проводили стандартную очистку по стандартной методике фенолом и хлороформом по Миниатису;

3) добавляли 2 объема этанола и 0,1 объема 3М ацетата натрия, выдерживали 30 мин при температуре -30°C, центрифугировали 15 мин при 13 000 об/мин;

4) супернатант осторожно сливали, добавляли 1 мл 80%-ного этанола, центрифугировали 10 мин при 13 000 об/мин;

5) супернатант сливали, осадок подсушивали 20 мин при температуре 65°C и растворяли в 200 мкл деионизированной воды.

Для ПЦР брали 2—5 мкл полученного раствора в зависимости от свежести крови и качества ее консервации (консервация проводилась EDTA — Na₂ из расчета 20 мкл 0,5М раствора EDTA — Na₂ (рН=8,0) на 500 мкл крови). Условия хранения выделенной ДНК: до 2 мес. при температуре +4°C или неограниченно долго при температуре -70°C.

В состав лизирующего буфера входили:

- 1) Трис-НСl — 20 мМ (рН=7,6);
- 2) EDTA — Na₂ — 10 мМ (рН=8,0);
- 3) NaCl — 150 мМ;
- 4) дитиотрейтол (ДТТ) — 40 мМ;
- 5) тритон-Х-100 — 1 %;
- 6) ДСН (диэтилсульфат) — 0,5 %.

Аллель-специфическую амплификацию проводили с помощью набора синтезированных специфических праймеров (фирмы "Синтол", Москва). В работе использованы рестриктазы фирм "СибЭн-

зим", Новосибирск и "МВІ Fermentas", Литва. Праймеры для амплификации были подобраны таким образом, что одна пара праймеров позволяла синтезировать фрагмент ДНК, несущий одновременно два полиморфных маркера. Таким образом, в работе использовано две пары праймеров вместо трех. Приводим состав праймеров:

1. C2D6-1-F1 3'- cgg gag acc agg ggg agc ata gg -5';
2. C2D6-1-R1 3'- gac cgt tgg ggc gaa agg ggg gtc -5';
3. C2D6-4-F1 3'- ccc cgt tct gtc tgg tgt agg t -5';
4. C2D6-4-R1 3'- tgg gct ggg tcc cag ggc atc -5'.

Статистический анализ проводился с помощью статистических пакетов программ Statistica v.5.5A, Wo-istat. Использовались непараметрический метод Манна—Уитни, критерий Уилкоксона.

Результаты

Средний срок периода титрования метопролола тартрата составил 35,7 дня. При этом средняя доза метопролола составила 90,0±14,6 мг/сутки. Исследования закончили 30 чел. (100%).

На фоне лечения метопрололом тартратом наблюдались статистически достоверные улучшения функционального класса ХСН, увеличение пройденного расстояния по данным 6-минутного теста, снижение ЧСС, повышение ФВ ЛЖ, снижение КСОи ЛЖ.

По результатам генотипирования *CYP2D6* больные были разделены на 3 группы:

- гомозиготы по исходному аллелю *CYP2D6*1* (*CYP2D6*1/CYP2D6*1*) — 22 чел.;

- гетерозиготы по "медленному" аллелю *CYP2D6*4* (*CYP2D6*1/CYP2D6*4*) — 4 чел.;

- гомозиготы по "медленному" аллелю *CYP2D6*4* (*CYP2D6*4/CYP2D6*4*) — 4 чел.

Носителей "медленных" аллелей *CYP2D6*3* и *CYP2D6*5* среди пациентов найдено не было.

При этом статистически достоверных различий в клинико-гемодинамических показателях у пациентов трех групп до начала лечения метопрололом тартратом не отмечалось. Группы были также сопоставимы по терапии до начала лечения метопрололом тартратом.

Мы проанализировали динамику клинико-гемодинамических показателей на фоне лечения метопрололом тартратом у больных в зависимости от генотипа по *CYP2D6* (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 2, метопролол тартрат в группах больных с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* и *CYP2D6*4/CYP2D6*4* статистически достоверно улучшил функциональный класс ХСН, увеличилось пройденное расстояние по данным 6-минутного теста, снизилась ЧСС, увеличилась ФВ ЛЖ, уменьшился КСОи, увеличился УОи. Аналогичные изменения наблюдались и при сравнении клинических и гемодинамических показателей у больных с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* и *CYP2D6*1/CYP2D6*4* (табл. 3).

Таблица 2

Динамика клинических и гемодинамических показателей на фоне лечения метопрололом тартратом у больных с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* и *CYP2D6*4/CYP2D6*4*

Показатель	<i>CYP2D6*1/CYP2D6*1</i> n=22			<i>CYP2D6*1/CYP2D6*4</i> n=4		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ФКХСН	2,4±0,5	1,3±0,05	<0,05	2,5±0,5	1,4±0,5	<0,05
Пройденное расстояние (м)	287±77	382±70	<0,05	297±59	379±63	<0,05
ЧСС (уд/мин)	84,3±9,1	60,0±4,2	<0,02	79,5±7,3	62,2±4,1	<0,02
ФВ ЛЖ (%)	26±6	34±7	<0,05	24±5	33±6	<0,05
КДОи ЛЖ (мл/м ²)	141±18	140±12	нд	163±12	158±11	нд
КСОи ЛЖ (мл/м ²)	100±8	93±6	<0,05	123±12	100±12	<0,05
УОи ЛЖ (мл/м ²)	40±10	53±11	<0,05	39±8	50±7	<0,05

Примечание: НД — недостоверно

Таблица 3

Динамика клинических и гемодинамических показателей на фоне лечения метопрололом тартратом у больных *CYP2D6*1/CYP2D6*1* и *CYP2D6*1/CYP2D6*4*

Показатель	<i>CYP2D6*1/CYP2D6*1</i> n=22			<i>CYP2D6*1/CYP2D6*4</i> n=4		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ФКХСН	2,4±0,5	1,3±0,05	<0,05	2,5±0,5	1,6±0,4	<0,05
Пройденное расстояние (м)	1 287±77	382±70	<0,05	301±52	381±60	<0,05
ЧСС (уд/мин)	84,3±9,1	60,0±4,2	<0,02	78,3±8,0	63,1±3,8	<0,02
ФВ ЛЖ (%)	26±6	34±7	<0,05	24±6	34±4	<0,05
КДОи ЛЖ (мл/м ²)	141±18	140±12	НД	162±11	159±12	НД
КСОи ЛЖ (мл/м ²)	100±8	93±6	<0,05	125±14	102±10	<0,05
УОи ЛЖ (мл/м ²)	40±10	53±11	<0,05	38±8	53±10	<0,05

Примечание. НД — недостоверно

При сравнении поддерживающей "оттитрованной" дозы метопролола тартрата у больных в зависимости от генотипа *CYP2D6* оказалось, что она статистически достоверно ниже у больных с генотипом *CYP2D6*4/CYP2D6*4* по сравнению с больными с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* (47±8 мг/сутки против 102±11 мг/сутки, p<0,05) и *CYP2D6*1/CYP2D6*4* (47±8 мг/сутки против 88±12 мг/сутки, p<0,05) (рис. 1).

При проведении ОЛТ с метопрололом тартратом в дозе 50 мг внутрь оказалось, что наиболее выраженное снижение ЧСС отмечалось в группе больных с генотипом *CYP2D6*4/CYP2D6*4* по сравнению с больными с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* (15,4±3,1 против 8,2±2,4, p<0,05) и *CYP2D6*1/CYP2D6*4* (15,4±3,1 против 10,3±2,1, p<0,05) (рис. 2). Уровень как систолического, так и диастолического АД в ходе ОЛТ во всех группах больных не менялись.

При этом максимальная концентрация метопролола была достоверно выше у больных с генотипом *CYP2D6*4/CYP2D6*4* по сравнению с больными с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* (109,4±13,1 нг/мл против 45,6±8,9 нг/мл, p<0,05) и *CYP2D6*1/CYP2D6*4* (109,4±13,1 нг/мл против 52,1±12,1 нг/мл, p<0,05) (рис. 3).

В то же время максимальная концентрация О-деметилметопролола была достоверно ниже у больных с генотипом *CYP2D6*4/CYP2D6*4* по сравнению с больными с генотипами *CYP2D6*1/CYP2D6*1* (5,6±2,1 нг/мл против 16,3±5,2 нг/мл, p<0,05) и *CYP2D6*1/CYP2D6*4* (5,6±2,1 нг/мл против 14,5±3,4 нг/мл, p<0,05) (рис. 4).

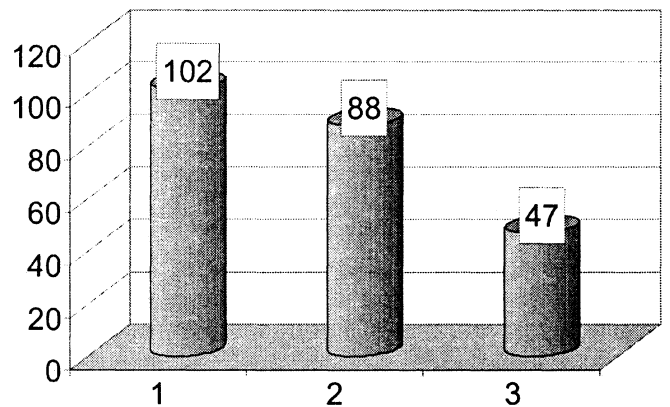


Рис. 1. Поддерживающая "оттитрованная" доза метопролола тартрата (мг/сут.) в зависимости от генотипа *CYP2D6*: 1 - *CYP2D6*1/CYP2D6*1*; 2 - *CYP2D6*1/CYP2D6*4*; 3 - *CYP2D6*4/CYP2D6*4*

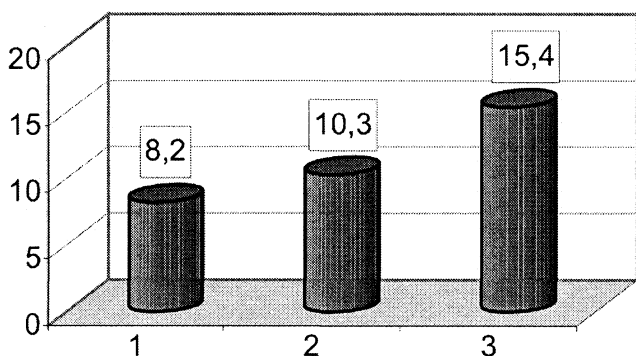


Рис. 2. Максимальное снижение ЧСС (%) у больных ХСН с различным генотипом CYP2D6 после однократного приема метопролола 50 мг: 1 — CYP2D6*1/CYP2D6*1; 2 — CYP2D6*1/CYP2D6*4; 3 — CYP2D6*4/CYP2D6*4

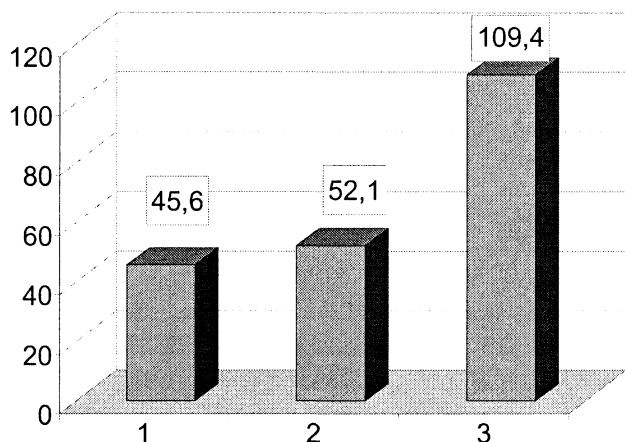


Рис. 3. Максимальная концентрация метопролола в плазме крови (нг/мл) у больных ХСН с различным генотипом CYP2D6 после однократного приема метопролола 50 мг: 1 — CYP2D6*1/CYP2D6*1; 2 — CYP2D6*1/CYP2D6*4; 3 — CYP2D6*4/CYP2D6*4

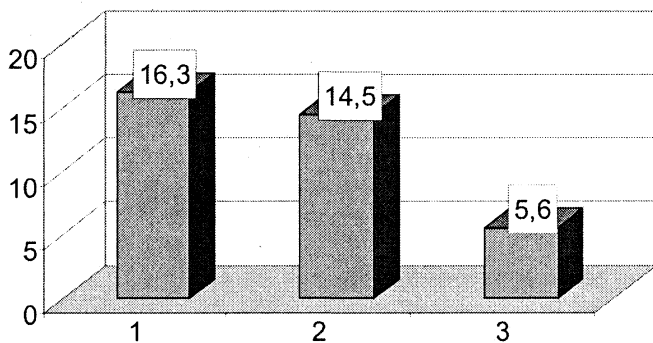


Рис. 4. Максимальная концентрация О-деметилметопролола в плазме крови (нг/мл) у больных ХСН с различным генотипом CYP2D6 после однократного приема метопролола 50 мг: 1 — CYP2D6*1/CYP2D6*1; 2 — CYP2D6*1/CYP2D6*4; 3 — CYP2D6*4/CYP2D6*4

Обсуждение

CYP2D6 участвует в биотрансформации более 20% всех известных ЛС, в том числе нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, кодеина, а также β -адреноблокаторов [1, 16]. Наиболее важным свойством CYP2D6 является его генетический полиморфизм [5, 7]. Еще в 1977 г. Iddle с соавт. обратили внимание на различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин, препарат из группы α -адреноблокаторов [12]. Тогда же было

сформулировано предположение о различии в скорости биотрансформации (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов, при этом у "медленных" метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого препарата был наиболее выражен [12]. Позднее было показано, что у "медленных" метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, являющихся субстратами для CYP2D6, в том числе фенаcetина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаирида, гуаноксана, амитриптилина, пропранолола, метопролола [1, 5, 7, 16]. Дальнейшие исследования показали, что "медленные" метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями "медленных" мутантных аллелей гена CYP2D6, которых сейчас выявлено уже более 30. Однако, по данным Saxena с соавт., 95% всех "медленных" метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями "медленных" аллелей CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 [18]. Распространенность генотипа "медленного" метаболизма по CYP2D6 значительно отличается в различных этнических группах: у европейцев — 5–10%, афроамериканцев — 1,8%, китайцев — 1% [7, 10, 18].

Многочисленные фармакокинетические исследования здоровых добровольцев и больных артериальной гипертензией показали, что носительство "медленных" аллелей гена CYP2D6 приводит к замедлению биотрансформации метопролола и накоплению его в высоких концентрациях в плазме крови [9, 11, 13, 14, 17, 20]. Клинически это проявляется появлением НЛР метопролола. Wuttke с соавт. (2002 г.), изучив распределение генотипов CYP2D6 у 26 пациентов с тяжелыми НЛР метопролола (коллапс, брадикардия, А-V блокады I и II степеней), показали, что 38% из них были гомозиготами по "медленным" аллелям гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались НЛР при применении метопролола [19].

В нашем исследовании было показано, что длительная фармакотерапия с включением метопролола была одинаково эффективна у больных ИБС, осложненной ХСН с генотипами CYP2D6*1/CYP2D6*1, CYP2D6*1/CYP2D6*4, CYP2D6*4/CYP2D6*4. Однако подобранная "оттитрованная" доза метопролола у больных с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4 была достоверно ниже, что было связано с замедлением биотрансформации метопролола, так как у этой группы больных применение даже низкой дозы препарата "обеспечивает" его терапевтическую концентрацию в плазме крови. Это подтверждается результатами ОЛТ: максимальная концентрация метопролола была достоверно выше, а его метаболита (О-деметилметопролола) достоверно ниже именно у больных с генотипом CYP2D6*4/CYP2D6*4. При этом у больных отмечалось наиболее выраженное снижение ЧСС.

В настоящее время β -адреноблокаторы (метопролол, карведилол, бисопролол) показаны всем больным ХСН в стадии компенсации при отсутствии противопоказаний к ним [3]. При этом для дости-

жения максимальной эффективности рекомендуется достижение целевых доз β -адреноблокаторов (для метопролола — 100—150 мг/сутки) [8]. Однако на практике врачи редко применяют эти высокоэффективные ЛС для лечения больных ХСН, что объясняется сложностями при подборе дозы β -адреноблокатора: частое возникновение брадикардии, гипотонии и даже усиление симптомов ХСН [8]. Эти явления носят, как правило, временный и дозозависимый характер. Результаты нашего исследования показывают, что применение "целевых" доз метопролола зависит от генетически детерминированной скорости биотрансформации метопролола. Таким образом, выявление "медленных" аллелей *CYP2D6* может прогнозировать "целевые" дозы метопролола еще до назначения этого препарата. Применение этого подхода в реальной клинической практике позволит повысить безопасность применения β -адреноблокаторов у больных ХСН.

Список литературы

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — 144 с.
2. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Рейхарт Д.В. Метаболизм лекарственных препаратов / Под ред. академика РАМН, проф. Кукеса В.Г., чл.-кор. РАМН, проф. Фисенко В.П. — М.: Палей-М, 2001.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Бином, 2002. — 925 с.
4. Раменская Г.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография в оценке биотрансформации лекарственных средств (фармакокинетика и фармакогенетика): Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.фарм.н. — 2003.
5. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с.
6. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт: Изд. Академии наук Венгрии, 1984. — 248.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология / Под ред. академика РАМН, проф. Кукеса В.Г. — М.: GEOTAP-MED, 2004.
8. Терещенко С.Н. Как мы назначаем β -адреноблокаторы при ХСН // Хроническая сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 26, №4. — С. 123—124.
9. Damy T., Pousset F., Caplain H., Hulot J.S., Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2004 Feb. — Vol. 18, №1. — P. 113—23.
10. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiwicz P.M., Brockmoller J., Frotschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003 Aug. — Vol. 59, №4. — P. 303—12. Epub 2003 Jul 15.
11. Huang J., Chuang S.K., Cheng C.L., Lai M.L. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes // Clin. Pharmacol. Ther. — 1999 Apr. — Vol. 65, №4. — P. 402—7.
12. Idle J.R., Mahgoub A., Lancaster R., Smith R.L. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype // Life Sci. — 1978. — Vol. 22. — P. 979—984.
13. Kirchheiner J., Heesch C., Bauer S., Meisel C., Sringner A., Goldammer M., Tzvetkov M., Meineke I., Roots I., Brockmoller J. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacol. Ther. — 2004 Oct. — Vol. 76, №4. — P. 302—12.
14. Koytchev R., Alken R.G., Vlahov V., Kirkov V., Kaneva R., Thyroff-Friesinger U., Rehak E. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1998 Aug. — Vol. 54, №6. — P. 469—74.
15. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. — 1992. — Vol. 20. — P. 248—254.
16. Pharmacogenomics / edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey. 2003. — 368 p.
17. Rau T., Heide R., Bergmann K., Wuttke H., Werner U., Feifel N., Eschenhagen T. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment // Pharmacogenetics. — 2002 Aug. — Vol. 12, №6. — P. 465—72.
18. Saxena R., Shaw G.L., Relling M.V., Frame J.N., Moir D.T., Evans W.E., Caporaso N., Weiffenbach B. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype // Hum. Molec. Genet. — 1994. — Vol. 3. — P. 923—926.
19. Wuttke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Bohm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol. Ther. — 2002 Oct. — Vol. 72, №4. — P. 429—37.
20. Yoon Y.R., Cha I.J., Shon J.H., Kim K.A., Cha Y.N., Jang I.J., Park C.W., Shin S.G., Flockhart D.A., Shin J.G. Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects // Clin. Pharmacol. Ther. — 2000, May. — Vol. 67, №5. — P. 567—76.

INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISM CYP2D6 ON PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL EFFICIENCY METOPROLOL ON THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

SYCHEV D.A.^{1, 2}, RAMENSKAYA G.V.^{1, 2}, IGNATIEV I.V.¹, ANDREEV D.A.², KUKES V.G.^{1, 2}

¹ — Institute of clinical pharmacology

² — Department of clinical pharmacology Sechenov's Moscow medical academy

The influence of CYP2D6 genetic polymorphism on pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficiency of metoprolol on the patients with chronic heart failure was studied.

*In 30 patients with chronic heart failure of II-III functional class, and fraction of emission lower than 35 % receiving metoprolol during 6 months, the presence of "slow" allels CYP2D6*3, CYP2D6*4 and CYP2D6*5 was found. Acute test with metoprolol in a doze of 50 mg was also carried out, the maximal concentration of metoprolol and it's metabolite (O-demethylmetoprolol) in plasma was found.*

*22 of 30 patients had CYP2D6*1/CYP2D6*1, 4 — CYP2D6*1/CYP2D6*4, 4 — CYP2D6*4/CYP2D6*4 genotype. Supporting doze of metoprolol in patients with CYP2D6*1/CYP2D6*1 genotype was found to be 102±12 mg/day, with CYP2D6*1/CYP2D6*4 genotype — 88±12 mg/day, with CYP2D6*4/CYP2D6*4 genotype — 47±8 mg/day. Maximal concentration of metoprolol in patients with CYP2D6*1/CYP2D6*1 genotype was 45,6±8,9 ng/ml, with CYP2D6*1/CYP2D6*4 genotype — 52,1±12,1 ng/ml, with CYP2D6*4/CYP2D6*4 genotype — 109,4±13,1 ng/ml. Maximal concentration of demethylmetoprolol in patients with CYP2D6*1/CYP2D6*1 genotype was found to be 16,3,6±5,2 ng/ml, with CYP2D6*1/CYP2D6*4 genotype — 14,5,1±3,4 ng/ml, with CYP2D6*4/CYP2D6*4 genotype — 5,6±2,1 ng/ml.*

*Supporting doze of metoprolol in patients with CYP2D6*4/CYP2D6*4 genotype was low, which is due to genetically determined decrease in the rate of biotransformation of metoprolol by CYP2D6.*