

# Клиническая фармакогенетика $\beta$ -адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии

Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Смирнихина С. И., Максимов М. Л., Кукуес В. Г.,

ГОУ ВПО ММА имени И. М. Сеченова Росздрава, Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора

## Резюме

В настоящее время очевидно, что одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) являются генетические особенности пациентов. При этом за безопасность применения БАБ «ответственны» полиморфизм гена CYP2D6, а за эффективность – полиморфизм гена ADRB1. Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к назначению БАБ и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что безусловно должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Обзор посвящен полиморфизму генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику БАБ, а также клиническому значению его выявления для индивидуализации терапии данными лекарственными средствами (ЛС) на основе генотипа пациентов.

## Summary

It is presently obvious that genetic peculiarities of patients are a major reason for individual differences in pharmacological responses to  $\beta$ -adrenoblockers (BAB). Furthermore CYP2D6 gene polymorphism is responsible for safety of BAB whereas ADRB1 gene polymorphism is responsible for their efficacy. Thus, a real prospect exists for an individualized approach to administration of BAB and selection of dosing based on patient's genotype, which would undoubtedly increase efficacy and safety of the administered therapy. Review focuses on gene polymorphism responsible for BAB pharmacokinetics and pharmacodynamics and on the clinical significance of the polymorphism detection to individualize drug therapy based on patient's genotype.

**Ф**армакогенетика – относительно молодая наука, которая возникла на стыке фармакологии и генетики. Бурное развитие фармакогенетики получила благодаря реализации программы «Геном человека». В последние 10 лет фармакогенетические исследования уже начали применяться в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии пациентов с психическими, онкологическими, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3].

Предметом изучения фармакогенетики являются генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [1, 4]. Эти генетические особенности зачастую представлены однонуклеотидными заменами в генах белков, принимающих участие в фармакокинетики или фармакодинамике ЛС (рис. 1). Очевидно, что выявление таких замен позволяет прогнозировать ответ на ЛС, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и режима его дозирования [3, 4]. Применение подобного подхода должно повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и лежит в основе так называемой персонализированной медицины.

Представленный обзор посвящен полиморфизму генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику БАБ, а также клиническому значению его выявления для индивидуализации терапии данными ЛС на основе генотипа пациентов.

БАБ прочно вошли в практику кардиолога, как высокоэффективные ЛС для лечения всех форм ИБС, АГ, ХСН. Однако ответная реакция БАБ характеризуется значительной межин-

дивидуальной вариабельностью [5]. В настоящее время активно изучается влияние генетических факторов на эффективность и безопасность БАБ. Так, известно, что на фармакокинетику БАБ могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных ЛС, тогда как непосредственно на фармакодинамику БАБ могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы ЛС –  $\beta_1$ -адренорецепторов.

## Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику БАБ

Очевидно, что носительство функционально измененных в результате однонуклеотидных замен аллелей генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, может приводить к изменению концентраций БАБ в плазме крови, а следовательно, и к изменению фармакологического ответа у пациентов. Клиническое значение аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, для терапии БАБ во многом зависит от особенностей фармакокинетики различных представителей этой группы ЛС.

## Особенности фармакокинетики БАБ

Особенности фармакокинетики различных БАБ в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы БАБ: липофильные, гидрофильные и липофильно-гидрофильные.

- Липофильные БАБ (бетаксоллол, карведилол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол, талинолол) быстро и полностью (около 90%) всасываются. Некоторые липофильные БАБ (карведилол, талинолол) являются субстратами для гликопротеина-Р<sup>1</sup>. Все липофильные БАБ подвергаются биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P4502D6 (CYP2D6), причем пресистемный метабо-

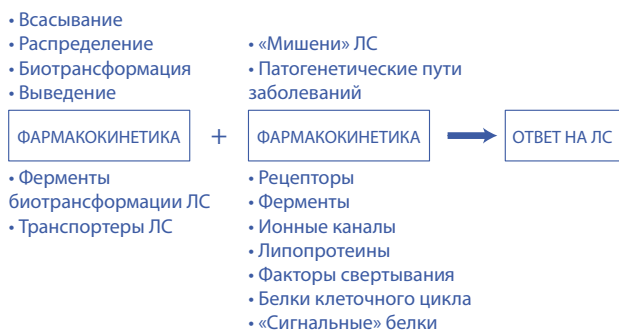
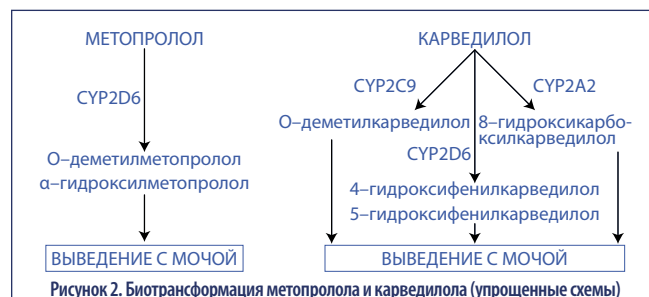


Рисунок 1. Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику



<sup>1</sup> – Гликопротеин-Р, кодирующийся геном MDR1, представляет собой АТФ-зависимый-белок переносчик, локализованный на апикальной мембране клеток слизистой кишечника (энтероцитах), гепатоцитов, эпителиоцитов почечных канальцев, эндотелиоцитов гистогематических барьеров. Гликопротеин-Р осуществляет «выброс» ЛС-субстратов из клетки (так называемый эффлюкс). В кишечнике гликопротеин-Р препятствует всасыванию ЛС, в почках и в печени – способствует активной секреции в мочу и в желчь, соответственно, а в эндотелиоцитах гистогематических барьеров – препятствует проникновению ЛС в ткани.

лизм БАБ при первом прохождении через печень составляет до 80% (рис. 2). Следует отметить, что биотрансформация липофильных БАБ под действием CYP2D6 имеет стереоселективный характер: CYP2D6 в большей степени метаболизирует R-энантиомеры БАБ, чем S-энантиомеры. В биотрансформации карведилола, кроме CYP2D6, принимают участие изоферменты цитохрома P-4501A2 (CYP1A2) и 2C9 (CYP2C9) (рис. 2). В биотрансформации пропранолола, кроме CYP2D6 участвуют изоферменты цитохрома P-4502C18 (CYP2C18), 2C19 (CYP2C19), 3A4 (CYP3A4), а также CYP1A2. Большинство метаболитов липофильных БАБ сохраняют свою активность, однако она значительно уступает исходным ЛС [6, 7].

- Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол) не полностью всасываются в ЖКТ (на 30–70%) и практически не подвергаются биотрансформации в печени. Они выводятся почками в неизменном виде [5–7].
- Липофильно-гидрофильные БАБ, растворимые как в липидах, так и в воде (бисопролол, пиндолол, целипролол) частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60%) под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизменном виде [5–7].

В настоящее время наиболее активно изучается влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику липофильных и липофильно-гидрофильных БАБ, влияние замен в других генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C9, CYP2C19), а также в генах транспортеров (гликопротеина-P)

#### Полиморфизм гена CYP2D6

Ген CYP2D6 обладает полиморфизмом [7]. Еще в 1977 году Iddle и Mahgoub обратили внимание на различие гипотензивного эффекта у больных АГ, применявших дебризохин – препарат из группы  $\alpha$ -адреноблокаторов [8]. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У «медленных» метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого препарата был наиболее выражен. Позднее было показано, что у «медленных» метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе фенацетина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаирида, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина [7, 8].

Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 [6]. Результатом этих вариантов является: отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6\*5), синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8, CYP2D6\*11, CYP2D6\*12, CYP2D6\*14, CYP2D6\*15, CYP2D6\*19, CYP2D6\*20) или синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18, CYP2D6\*36) [6]. Saxena (1994) указывает на то, что 95% всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, остальные варианты встречаются гораздо реже (табл. 1) [9].

В последнее время большое внимание в литературе уделяется варианту CYP2D6\*10, который практически не встречается у европейцев, однако частота встречаемости этого варианта в азиатских популяциях высока. Например, в Малайзии 43% населения являются носителями аллельного варианта CYP2D6\*10. Есть данные, что у носителей CYP2D6\*10 (как гомозигот, так и гетерозигот) замедлен метаболизм метопролола, мекселетина, нейролептиков. При этом носительство варианта CYP2D6\*10 не влияет на метаболизм других субстратов CYP2D6, таких как трамадол, галоперидол, кломипрамин [6].

Следует отметить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков [3].

#### Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику БАБ

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефект-

**Таблица 1. Наиболее распространенные клинически значимые функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6**

Аллельный вариант	Изменение нуклеотидной последовательности гена	Изменение аминокислотной последовательности белка	Активность фермента
CYP2D6*3	A2549del	Отсутствие синтеза белка	Отсутствует
CYP2D6*4	C100T	Pro34Ser	Снижена
CYP2D6*5	Выпадение гена	Отсутствие синтеза белка	Отсутствует
CYP2D6*10	G1661C	Ser486Trp	Снижена

ных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику БАБ метопролола. Одним из первых подобных исследований была работа Huang J и соавт. (1999), в которой сравнивались фармакокинетика метопролола и мочевого экскреция его метаболита (альфа-гидрокси-метопролол) у здоровых китайских добровольцев в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Показано, что у лиц с генотипом CYP2D6\*1/\*1 максимальная концентрация S-метопролола была достоверно выше, а мочевого экскреция S-альфа-гидрокси-метопролола ниже по сравнению с лицами, имеющими генотип CYP2D6\*1/\*1 [10].

В исследовании Kirchheiner J и соавт. (2004), выполненном на здоровых немецких добровольцах, показано, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови, площади под фармакокинетической кривой (AUC), а также более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации препарата. При применении метопролола в дозе 100 мг/сутки у участников исследования в течение 6 месяцев авторы наблюдали более выраженное снижение ЧСС и АД именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. [11]. Подобные изменения фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 были продемонстрированы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных [12]. Результаты исследований на здоровых добровольцах подтвердились в исследованиях у пациентов с ССЗ. Rau T. и соавт. (2002) изучали равновесную концентрацию метопролола у пациентов с ССЗ, принимающих данный препарат в течение 12 месяцев. Оказалось, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 равновесная концентрация метопролола была в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов [13]. В исследовании Nozawa T и соавт. (2005), в котором участвовали пациенты, длительно принимающие метопролол, было показано, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6\*4, CYP2D6\*10, CYP2D6\*14 отмечались более высокие значения максимальной равновесной концентрации метопролола. Кроме того, у пациентов-носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, длительно принимающих метопролол, обнаружено менее выраженное повышение ЧСС в ответ на введение изопроterenолола по сравнению с пациентами, не несущими таковых (38% vs 58%, p=0,001). Авторы приходят к выводу, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 высокая равновесная концентрация метопролола в плазме приводит к более «сильной»  $\beta$ -адреноблокаде [14].

Очевидно, что подобные изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 должны приводить к нежелательным реакциям при применении данного препарата. И действительно, Wootke и соавт. (2002), опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ блокады III степени) и показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [15]. С другой стороны, в исследовании Zineh I и соавт. (2004), в которое было включено 50 пациентов АГ, было показано отсутствие различий в частоте нежелательных реакций метопролола у пациентов, в зависимости от генотипа CYP2D6. Кроме того, не было найдено корреляции

между возникновением нежелательных реакций и AUC метопролола. Однако необходимо отметить, что среди проанализированных нежелательных реакций метопролола не было отмечено серьезных реакций [16]. В исследование Fux R. (2005) был включен 121 пациент с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающий метопролол. По результатам генотипирования все пациенты были разделены на 4 группы: быстрые метаболиты (UM), несущие более двух функционально активных аллелей (5 пациентов); распространенные метаболиты (EM), несущие 2 функционально активных аллеля (89 пациентов); промежуточные метаболиты (IM), несущие 1 из функционально дефектных аллелей CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*8 или 2 из функционально дефектных аллелей CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*41 (21 пациент); медленные метаболиты, несущие 2 из функционально дефектных аллелей CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*8 (5 пациентов). Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) метопролола (головная боль, головокружение, нарушения сна, бронхоспазм, похолодание конечностей, сексуальная дисфункция) развивались у 16% пациентов, являющихся медленными и промежуточными метаболитами, и только у 4% распространенных и быстрых метаболитов достоверность различий приближалась к статистически значимым значениям ( $p=0,056$ ) [17].

Таким образом, данные об ассоциации носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и нежелательных реакций метопролола противоречивы, хотя больше данных за то, что у носителей функционально дефектных аллелей гена CYP2D6 чаще развиваются НЛР при применении метопролола.

Еще одной неразрешенной проблемой является влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на режим титрования дозы метопролола у пациентов с ХСН. Целью нашей работы была оценка влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5 на режим дозирования и метаболизм метопролола у больных ХСН. У 30 больных (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте 43–75 лет с ХСН II–III ФК и ФВ менее 35%, принимавших в течение 6 месяцев и более метопролол, методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР–ПДРФ) определяли наличие функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5. Также проводили острый лекарственный тест (ОЛТ) с метопрололом в дозе 50 мг внутрь, при этом определяли максимальную концентрацию метопролола и его N–деметилированного метаболита в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В результате из 30 больных 22 являлись гомозиготами по так называемому аллелю «дикого типа» (генотип CYP2D6\*1/\*1), 4 больных – гомозиготами по функционально дефектному аллелю CYP2D6\*4 (генотип CYP2D6\*4/\*4), 4 больных – гетерозиготами по функционально дефектному аллелю CYP2D6\*4 (генотип CYP2D6\*1/\*4). «Оттитрованная» доза метопролола у гомозигот по аллелю «дикого типа» составила  $90,0 \pm 14,6$  мг/сутки, гетерозигот –  $88,0 \pm 12,1$  мг/сутки, в то время как у гомозигот по функционально дефектному аллелю «оттитрованная» доза была достоверно ниже –  $47,0 \pm 8,9$  мг/сутки ( $p < 0,05$ ). При проведении ОЛТ с метопрололом в дозе 50 мг максимальная концентрация метопролола была достоверно выше у гомозигот по функционально дефектному аллелю ( $109,4 \pm 11,3$  нг/мл) по сравнению с гомозиготами по аллелю «дикого типа» ( $45,1 \pm 8,9$  нг/мл) и гетерозиготами ( $52,1 \pm 8,5$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Максимальная концентрация N–деметилированного метаболита была достоверно ниже у гомозигот по функционально дефектному аллелю ( $5,6 \pm 2,3$  нг/мл) по сравнению с гомозиготами по аллелю «дикого типа» ( $16,3 \pm 5,0$  нг/мл) и гетерозиготами ( $14,5 \pm 2,5$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). При этом у гомозигот по функционально дефектному аллелю наблюдалась выраженная брадикардия (менее 56), что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот [18]. Таким образом, в нашем исследовании была показана связь интенсивности биотрансформации метопролола и, как следствие этого, фармакодинамики и режима дозирования данного препарата у больных ХСН с изменениями в гене CYP2D6. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что режим титрования дозы метопролола должен отличаться

у пациентов с ХСН, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6. В частности, целевая доза метопролола у этой группы пациентов должна составлять 50 мг/сутки, а не 150–200 мг/сутки, как у пациентов, не несущих функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Мы предположили, что применение такого подхода должно повысить безопасность терапии с включением метопролола у больных ХСН, а также приверженность к ней. Однако Terra SG и соавт. (2005), изучив генотипы CYP2D6 у пациентов с ХСН, длительно принимающих метопролол, не обнаружили различий в частоте декомпенсаций ХСН у пациентов, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6, и у пациентов, не несущих данные аллельные варианты [19].

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику других липофильных и липофильно–гидрофильных БАБ изучено не достаточно. Giessmann T. и соавт. (2004) показали, что у здоровых добровольцев, являющихся носителями функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*6 при однократном приеме карведилола в дозе 25 мг внутрь, AUC R–карведилола и, в меньшей степени, S–карведилола, была достоверно выше по сравнению с лицами, не несущими данных аллельных вариантов ( $230 \pm 72,6$  нг/ч/мл vs  $93,9 \pm 64,6$  нг/ч/мл и  $62,9 \pm 21,1$  нг/ч/мл vs  $32,7 \pm 14,5$  нг/ч/мл,  $p < 0,05$ ) [20]. Honda M. и соавт. (2005) обнаружили, что у добровольцев–носителей еще одного функционально дефектного аллельного варианта CYP2D6\*10, наиболее распространенного в азиатских этнических группах, также отмечается снижение клиренса как R–, так и S–карведилола [21].

Shaw A.A. и соавт. (2005) продемонстрировано, что при однократном приеме другого липофильного кардиоселективного БАБ – небиволола, AUC, максимальная концентрация и период полувыведения достоверно выше у здоровых добровольцев, являющихся носителями функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, по сравнению с лицами, не несущими данных аллельных вариантов [22]. Однако при изучении фармакокинетики пропранолола при его однократном приеме в различных дозах (10, 20 и 40 мг) у здоровых китайских добровольцев с генотипом CYP2D6\*1/\*1 и с генотипом CYP2D6\*1/\*10 не было найдено различий в значениях AUC, максимальной концентрации и периода полувыведения [23]. Taguchi M. и соавт. (2005) также не обнаружили влияния полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику липофильно–гидрофильного кардиоселективного БАБ бисопролола у японцев пожилого возраста [24]. Эти данные были подтверждены в уже упоминавшемся исследовании Nozawa T. и соавт. (2005), в котором сопоставляли не фармакокинетику бисопролола в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов (CYP2D6\*4, CYP2D6\*10, CYP2D6\*14), а реакцию ЧСС на введение изопротеренола на фоне применения бисопролола, что отражает «степень»  $\beta$ -адреноблокады. Оказалось, что повышение ЧСС на введение изопротеренола не зависело от носительства функционально дефектных аллелей гена CYP2D6 [14].

Что касается влияния полиморфизма генов других изоферментов цитохрома P–450 на фармакокинетику БАБ, то существует только одно подобное исследование. Это уже упомянутая работа Taguchi M. и соавт. (2005), в которой было показано, что замены в гене CYP2C19 не влияют на фармакокинетику бисопролола [24].

Как указывалось выше, во всасывании и выведении карведилола принимает участие гликопротеин–P. Известно, что существует несколько аллельных вариантов гена, кодирующего гликопротеин–P (MDR1), приводящих к снижению экспрессии. Очевидно, что носительство данных вариантов может значительно изменять фармакокинетику карведилола. Однако в настоящее время проведено только одно исследование, в котором было изучено влияние полиморфизма гена MDR1 на экспрессию гликопротеина–P в кишечнике и на фармакокинетику карведилола у здоровых добровольцев. Показано, что у носителей измененных аллельных вариантов гена MDR1 экспрессия гликопротеина–P в кишечнике повышена, что сопровождается увеличением биодоступности карведилола. Авторы не описывают, наблюдались ли различия в фармакодинамике карведилола (АД, ЧСС) у носителей измененных аллельных вари-

антов гена MDR1 и у лиц без таковых. Можно предположить, что полиморфизм гена MDR1 может иметь клиническое значение при применении карведилола у пациентов [20].

### Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику БАБ

Полиморфизм гена, кодирующего  $\beta_1$ -адренорецепторы (ADRB1), способен влиять непосредственно на фармакодинамику БАБ. В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с АГ и ХСН.

#### Полиморфизмы гена ADRB1

Существуют 2 несинонимичные замены в кодирующем регионе гена ADRB1:

- Замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 аденина на гуанин в положении 145, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора глицина на серин в положении 49 (полиморфный маркер Gly49Ser).
- Замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин в положении 1165, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора глицина на аргинин в положении 389 (полиморфный маркер Gly389Arg).

Полиморфный маркер Gly49Ser локализован во внеклеточной части  $\beta_1$ -адренорецептора, а полиморфный маркер Gly389Arg – во внутриклеточной части – в центре связывания с G-белком. Частота аллеля 49Gly приблизительно равна 15%, без расовых отличий (европеоидная и негроидная), тогда как аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%) [25].

Показано, что у носителей аллеля 389Arg наблюдается более высокая активность  $\beta_1$ -адренорецепторов в ответ на его взаимодействие с агонистами (норадреналин, адреналин). При этом активность аденилатциклазы в ответ на агонист в 3 раза выше, чем в варианте 389Gly [25].

#### Влияние полиморфизма гена ADRB1 на фармакодинамику БАБ у больных хронической АГ

Активно изучается влияние носительства полиморфного маркера Gly389Arg на гипотензивное действие БАБ у больных АГ. Так, у пациентов, несущих аллель Arg389, отмечается более интенсивное снижение АД при однократном приеме атенолола [26]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с генотипом ArgArg отмечалось в 3 раза большее снижение ДАД при однократном приеме метопролола, по сравнению с лицами с генотипом GlyGly [27]. Этот феномен был продемонстрирован и при длительном применении метопролола. Причем в этом исследовании было показано, что метопролол при длительном применении был наиболее эффективен у больных с АГ, которые являются одновременно гомозиготами ArgArg и SerSer (снижение ДАД на 14,7 мм рт. ст.).

#### Влияние полиморфизма гена ADRB1 на фармакодинамику БАБ у больных ХСН

В мультицентровом исследовании MERIT-HF изучалось влияние полиморфного маркера Gly389Arg на эффективность метопролола у больных ХСН. У носителей аллеля 389Arg метопролол в большей степени снижал смертность больных ХСН по сравнению с лицами, не несущими этот аллель [28]. Кроме того, в исследовании Terra S.G. и соавт. (2005) было показано, что наибольшее повышение ФВ, а также снижение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) у больных ХСН на фоне длительной терапии метопрололом наблюдались у пациентов с генотипом ArgArg. [19]. В этом же исследовании изучалось влияние и другого полиморфного маркера Gly49Ser на эффективность метопролола у больных ХСН. Так, у пациентов, несущих аллель 49Gly, наблюдалось более выраженное снижение КДО на фоне длительного применения метопролола.

### Заключение

В настоящее время очевидно, что одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на БАБ являются генетические особенности пациентов. При этом самым безопасным БАБ «ответственным» полиморфизм гена CYP2D6, а за эффективность – полиморфизм гена ADRB1.

Накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм гена CYP2D6 оказывает существенное влияние на фармакокинетику некоторых БАБ (метопролола, карведилола, небиволола), что связано с замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным лекарственным реакциям. Клиническое значение этого феномена заключается прежде всего в том, что при обнаружении у пациента функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 необходимо либо отказаться от назначения БАБ, либо проводить лечение, начиная с минимальных доз (а не среднетерапевтических). С другой стороны, в случаях, когда БАБ назначаются путем медленного титрования дозы (при ХСН), у пациентов, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6, целевая доза БАБ должна быть в 2–4 раза ниже рекомендованной. Применение подобного подхода в значительной степени повысит безопасность терапии и приверженность (комплаентность) к ней.

Полиморфизм гена ADRB1 влияет непосредственно на фармакодинамику БАБ. При этом у носителей аллелей Arg389 и Gly49 БАБ особенно эффективны, причем как при АГ, так и при ХСН. Поэтому у этой категории пациентов БАБ будут препаратами первого выбора.

Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к назначению БАБ и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность БАБ при традиционном подходе и с учетом генотипа. Немаловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения БАБ с учетом генотипа пациента.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. – М.: ГЭОТАР-МЭД, 2004. – 944 с.
2. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
3. Pharmacogenomics/edited by Rothstein M. A. Willy-Iss. New Jersey, 2003. 369p.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348 (6):538–549.
5. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: СПб: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2002. – 926 с.
6. Кукес В. И. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Рефарм, 2004. с. 18–27, с. 40–47.
7. Metabolic Drug Interactions/editors Levy R. H., Thummel K. E., Trager W. F., Hansten P. D., Eichelbaum M. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 793 p.
8. Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R et al. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci*. 1978;22 (11):979–983.
9. Saxena R, Shaw GL, Relling MV et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum Mol Genet*. 1994;3 (6):923–926.
10. Huang J, Chuang SK, Cheng CL et al. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65 (4):402–407.
11. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P4502D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76 (4):302–312.
12. Koytchev R, Alken RG, Vlahov V et al. Influence of the cytochrome P4502D6\*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54 (6):469–474.
13. Rau T, Heide R, Bergmann K et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics*. 2002;12 (6):465–472.
14. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-1-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46 (5):713–720.
15. Wuttke H, Rau T, Heide R et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72 (4):429–437.
16. Zineh J, Beitelshes AL, Gaedigk A et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76 (6):536–544.
17. Fux R, Meisner C, Schwab M et al. Rationale and methods of the UNAMET study (dose- and CYP2D6-genotype-dependent adverse drug reactions of metoprolol)—a contribution to quality improvement in pharmacotherapy. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2004;98 (8):689–694.
18. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатев И. В. и др. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P-4502D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность  $\beta_1$ -адренорецепторного метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью. Медицинская генетика. 2005;2:76–81.
19. Terra SG, Pauly DF, Lee CR et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77 (3):127–137.
20. Giessmann T, Modess C, Hecker U et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75 (3):213–222.
21. Honda M, Nozawa T, Igarashi N et al. Effect of CYP2D6\*10 on the pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in healthy Japanese volunteers. *Biol Pharm Bull*. 2005;28 (8):1476–1479.
22. Shaw AA, Ziemniak J, Liu S et al. Pharmacokinetic disposition of nebivolol in extensive and poor CYP2D6 metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77 (2):P77.
23. Huang CW, Lai ML, Lin MS et al. Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes. *J Chin Med Assoc*. 2003;66 (1):57–62.
24. Taguchi M, Nozawa T, Igawa A et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2005;28 (5):876–881.
25. Muszkat M, Stein CM. Pharmacogenetics and response to beta-1-adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77 (3):123–126.
26. Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M et al. A common beta-1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73 (4):366–371.
27. Johnson JA, Zineh J, Puckett BJ et al. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74 (1):44–52.
28. White HL, de Boer RA, Mahgoub A et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail*. 2003;5 (4):463–468.