

# ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ КАК ЭТАП ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар

ГУ «Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины», Харьков

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, хроническая сердечная недостаточность, эффективность, безопасность лекарственных средств.

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем мире принимает масштабы эпидемии. Значение ХСН для здравоохранения и в дальнейшем будет неуклонно возрастать, что обусловлено улучшением профилактики, ранней диагностики и усовершенствованием методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. «Постарение» человечества неминуемо будет сопровождаться увеличением количества атипичных форм заболевания, и прежде всего, асимптомной дисфункцией левого желудочка, а также форм с сохраненной систолической функцией сердца.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) позволяет снизить риск смерти больных с ХСН в среднем только на 23 %. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное применение эналаприла на протяжении четырех лет у больных с ХСН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16 %. Подобные данные выявлены и при исследовании эффективности применения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) при ХСН. Одним из объяснений этого феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение лекарственных средств.

Для лечения при ХСН применяют такие группы лекарственных средств, как диуретики, иАПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (сартаны),  $\beta$ -АБ, сердечные гликозиды (дигоксин). Каждый из представителей этих групп лекарственных средств могут по разному действовать у пациентов, что обусловлено их фармакогенетическим профилем.

Так, дигоксин широко используют в клинической практике более двухсот лет. Препарат, будучи представителем лекарственных средств узкого терапевтического действия, в 10—30 % случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции (R. Kerb, 2006) в виде гликозидной интоксикации. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находя-

щихся в тяжелом состоянии (В.Г. Кукес, 2004). Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации (С.Б. Середенин, 2004). Именно такими факторами является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р. Гликопротеин Р обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он активно секретирует дигоксин в желчь и мочу (Д.А. Сычев, 2006; S.S. Rathore, 2002).

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер С3435Т гена MDR1, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин (Y. Kurata, 2002). В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей ТТ генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в ряде органов: двенадцатиперстной кишке (Y. Kurata, 2002; V. Stephen, 2004), лимфоцитах (T. Nakamura, 2002), почках и печени (S. Hoffmeyer, 2000). Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к уменьшению количества гликопротеина Р в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина Р (Y. Kurata, 2000).

В исследовании, проведенном Сычевым Д.А. и соавт. (2006), чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с ТТ генотипом. Кроме того, именно в этой группе регистрировали более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG. Hoffmeyer et al. (2000), Kurata et al. (2002), Verstuyft et al. (2003), анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация дигоксина в плазме крови, а также площадь под фармакокинетичес-

кой кривой (AUC) достоверно больше у лиц с ТТ генотипом по сравнению с теми, кто имеет СС генотип. John et al. (2002) наблюдали более высокие значения минимальных равновесных концентраций ( $C_{min,ss}$ ) дигоксина у здоровых добровольцев с ТТ генотипом при его длительном применении.

Механизм действия иАПФ при ХСН обусловлен блокадой ангиотензинпревращающего фермента. Доказано, что уровень АСЕ примерно на 50 % находится под генетическим контролем и зависит от полиморфизма гена АСЕ, структура которого определена в 1988 году. Вскоре после этого был идентифицирован insertion/deletion (I/D) полиморфизм, который заключается в наличии (insertion) или отсутствии (deletion) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена АСЕ. На основании распределения I- и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: гомозиготные — I/I, D/D, а также гетерозиготный I/D. Во многих исследованиях доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска сердечно-сосудистых поражений, в то время как I-аллель и II-генотип относятся к протективным факторам. Проведено большое количество работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и дилатационной кардиомиопатией — главными причинами развития ХСН, отмечена высокая частота встречаемости D-аллеля и DD-генотипа (С.А. Бойцов, 2006).

Сартаны блокируют рецепторы 1-го типа ангиотензина II. Ген сосудистого рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATR1) расположен на хромосоме 3q21-q25. Описано шестнадцать его полиморфных состояний, из них клинически наиболее полно охарактеризована мутация в положении 1166, приводящая к замене аденина (A) на цитозин (C). Таким образом, возможны следующие варианты генотипов гена ATR1: AA, AC, CC (С.А. Бойцов, 2006).

От типа полиморфизма указанных генов зависит эффективность иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Для лечения больных с ХСН рекомендовано применение четырех  $\beta$ -АБ: метопролола сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола. Препараты связываются с  $\beta_1$ -адренорецепторами ( $\beta_1$ -АР) кардиомиоцитов. В проведенных раньше исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -АР сопоставимо с трехкратным повышением уровня изопротеренололстимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly 389. Полиморфизм  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза (L. Colovo, 2004). Однако в этом исследовании не было выявлено никаких расхождений в частоте появления полиморфизмов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР и их комбинации в группе пациентов с ХСН и в группе здоровых добровольцев.

В исследовании BEST изучена роль полиморфизма  $\beta_1$ -АР в клинической эффективности примене-

ния  $\beta$ -АБ при ХСН. Проведенное ранее экспериментальное исследование ХСН на линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии  $\beta$ -АБ обнаружило роль Arg 389 генотипа в ответ на антагонизм  $\beta$ -АР. После исследования буциндолола у больных с ХСН I—III класса NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого установлено отсутствие расхождений в базовых характеристиках больных с генотипом Arg 389 и носителей Gly 389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg/Gly 389). Терапевтическая эффективность буциндолола не проявилась в группе Gly 389-носителей, что доказывает роль полиморфизма  $\beta_1$ -АР в фармакологическом действии этого препарата (Stephen B., 2004).

Ряд исследований продемонстрировали более яркие фармакологические эффекты  $\beta$ -АБ у носителей аллельных вариантов этого гена. В работе H. Bruck et al. (2005) показано, что бисопролол блокировал влияние агониста  $\beta$ -АР добутамина на гемодинамику и гуморальный статус (повышение активности ренина) в большей мере у носителей варианта Arg389, чем у носителей Gly389 (42 % в белой популяции).

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин неэффективности приводит к созданию качественно новых классов лекарственных средств ингибиторов мРНК рецепторов (Середенин С.Б., 2004).

В исследовании Y.C. Zhang et al. (2000) апробирована способность ингибитора мРНК  $\beta_1$ -АР олигонуклеотида оказывать гипотензивный эффект и ингибировать кардиальные  $\beta_1$ -АР линии гипертензивных крыс. Однократное введение препарата снижало плотность  $\beta_1$ -АР на 30—50 % без влияния на  $\beta_2$ -АР. Липофильные  $\beta$ -АБ (карведилол и метопролол) быстро и полностью (около 90 %) всасываются в пищеварительном канале, проходят через гематоэнцефалический барьер. Карведилол является субстратом для гликопротеина Р. Все липофильные  $\beta$ -АБ биотрансформируются путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм этих лекарственных средств во время первого прохождения через печень составляет до 80 %. Необходимо учитывать, что метаболизм  $\beta$ -АБ с эффектом «первого прохождения» через печень может изменяться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные  $\beta$ -АБ, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол — на 30 %), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинять период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при продолжительном применении. Так, при длительном назначении  $T_{1/2}$  пропранолола может увеличиться в 2—3 раза в сравнении с одноразовым приемом. Пропранолол, как и другие липофильные  $\beta_1$ -АБ, может замедлять выведение из крови других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени (например, лидокаин, гидралазин, теофиллин).

Скорость биотрансформации  $\beta$ -АБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, так называемые медленные метаболизаторы по CYP2D6, в популяции могут составлять от 0,7 % (китайцы), до 6 % — среди белого населения США, и даже 20 % — среди жителей Гонконга. При этом 95 % всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 — носители вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, другие варианты (CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8 и другие) встречаются намного реже (В.Г. Кукес, 2004). Накопилось много данных, которые свидетельствуют о том, что полиморфизм гена CYP2D6 влияет на фармакокинетику  $\beta$ -АБ, что проявляется замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным реакциям.

Сегодня врачи имеют ложное предубеждение о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом нужен всего лишь 1 мл крови из вены больного. Многие врачи даже и не подозревают, что фармакогенетический тест выполняется 1 раз и на всю жизнь. При этом не имеет никакого значения, когда взят материал — при обострении заболевания или в период ремиссии, до еды или после.

Стоимость выявления одного полиморфизма не превышает стоимости одного анализа, который выполняется с помощью ПЦР (например, на ВИЧ-инфекцию).

Кроме того, в настоящее время активно разрабатывают так называемые ДНК-чипы, с помощью которых у 1 больного быстро можно узнать несколько

десятков генетических полиморфизмов, определяющих чувствительность тех или иных лекарственных средств. Уже один такой фармакогенетический ДНК-чип разрешен к применению в Европе (ампличип Р-450), он создан для выбора нейрореплетиков и антидепрессантов и режимов дозирования. Также существует фармакогенетический чип в Российской Федерации (НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта, В.С. Баранов и соавторы). Вероятно, в скором времени будут созданы кардиологические, пульмонологические, гастроэнтерологические, онкологические, психиатрические чипы и т. д. В будущем речь пойдет о создании фармакогенетического паспорта пациента. При этом врач, даже видя пациента впервые, посмотрев в его фармакогенетический паспорт, может выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе. Здесь уже речь идет не о фармакогенетике, а о фармакогеномике (Verstuyft С., 2003).

Персонализированная медицина, в частности и клиническая фармакогенетика, является перспективным направлением, которое только начинает реализовываться. Проблемы персонализированной медицины и клинической фармакогенетики постоянно обсуждают практически на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 году на Всемирном экономическом форуме в Давосе был организован семинар по этой теме. Кроме того, два года назад эксперты Еврокомиссии в своих «25 рекомендациях по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования» подчеркнули необходимость государственной поддержки активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и А/С полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т.4, № 2. — С. 98—102.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — С. 113—120.
3. Серегенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.
4. Сигоренко Б.А., Преображенский Д.В., Шарошина И.А. и др. Место сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I. Клиническая фармакология // Кардиология. — 2005. — № 4. — С. 36—44.
5. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Андреев Д.А. и др. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксинном: новый подход к старой проблеме // Рос. кардиол. журн. — 2006. — № 4 (<http://medi.ru/doc>).
6. Сычев Д. Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии // [www.zdrav.net/analysis/lechit](http://www.zdrav.net/analysis/lechit)

7. Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005 Dec. — Vol. 6, N 46(11). — P. 2111—2115.
8. Colovo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case — control study // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25 (17). — P. 1534—1548.
9. John A., Kopke K., Gerloff T. et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 72 (5). — P. 584—594.
10. Hitzl M., Drescher S., van der Kuip H et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56<sup>+</sup> natural killer cells // Pharmacogenetics. — 2001. — Vol. 1(4). — P. 293—298.
11. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 28, N 97 (7). — P. 3473—3478.
12. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // Cancer Letters. — 2006. — Vol. 234. — P. 4—33.
13. Kurata Y., Ieiri I., Kimura M. et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction

of digoxin, a substrate of P-glycoprotein // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 72(2).— P. 209—219.

14. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 75.— P. 13—33.

15. *Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M. et al.* Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 71(4).— P. 297—303.

16. *Siegmund M., Brinkmann U., Schaffeler E. et al.* Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2002.— Vol. 13 (7).— P. 1847—1854.

17. *Stephen B.* Liggett BEST Substudy: Beta 1-adrenergic

Receptor Polymorphism and the Prediction of Clinical Response in the beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; September 12—15, 2004; Toronto, Ontario, Canada.

18. *Rathore S. S., Wang Y., Krumholz H. M.* Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 1403—1411.

19. *Verstuyft C., Schwab M., Schaffeler E. et al.* Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 58(12).— P. 809—812.

20. *Zhang Y.C., Bui J.D., Shen L., Phillips M.I.* Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101(6).— P. 682—688.

## ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЯК ЕТАП ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар

Найбільшим досягненням науки, що ознаменувало перехід у III тисячоріччя, є розшифрування геному людини. Це відкриття визначає новий рівень розвитку медицини. Передусім виникає потреба в перегляді характеристик нормального фізіологічного стану: від біохімічних до психологічних. Здобувають матеріальну основу і підлягають розкриттю чинники схильності до певних хвороб, механізми патогенезу. На цій основі слід удосконалювати методи лікування, насамперед фармакотерапію. У короткій оглядовій статті наведено дані про значення поліморфізму генів у розвитку побічних реакцій на засоби, що застосовують для лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю, а також про взаємозв'язок з їхньою ефективністю.

## THE STUDY OF POLYMORPHISM OF GENES AS A STEP OF INDIVIDUALIZATION OF TREATING PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Yu.S. Rudyk, S.M. Pivovar

The greatest achievement of science which marked the transition to the III millennium is the decoding of a human's genome. This discovery defines a new level of the development of medicine in all areas of research. First of all there is a necessity to reconsider the characteristics of a normal physiological condition: from biochemical to psychological. Factors of susceptibility to certain illnesses, mechanisms of pathogenesis are gaining material foundation and are waiting for explanation. Methods of treatment, first of all pharmacotherapy, should be improved on this basis. The short review presents the data about the importance of polymorphism of genes for the development of side effects and efficacy of medications used for treating patients with chronic heart failure.