

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

*О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова*

*Институт терапии имени Л.Т. Малої АМН Украины, Харьков*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность, фармакогенетика, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты, диуретики, дигоксин.

Рост сердечно-сосудистых заболеваний в развитых и развивающихся странах — актуальная проблема медицины. В настоящее время возрастает значение выявления пациентов, адекватно реагирующих на лекарственную терапию, а также лиц с риском развития побочных эффектов. Индивидуальная реакция на лекарственные препараты в некоторой степени определяется генетическими факторами. Это направление изучает фармакогенетика и фармакогеномика. Различные гены, имеющие отношение к транспорту, абсорбции, метаболизму, выведению лекарственного препарата и гены, отвечающие за способ его действия, являются потенциальными маркерами, определяющими вариативность индивидуального ответа на препарат [19, 35, 40].

Классические исследования по фармакогенетике предусматривают проведение идентификации вариантов генов, которые влияют на метаболизм фармакологических препаратов. К ним в первую очередь относятся гены семейства цитохрома P450, причастные к первой и второй фазам метаболизма препаратов. Эти гены оказывают основной эффект на фармакокинетический профиль таких антигипертензивных препаратов, как метопролол (ген CYP2D6), гидралазин (ген NAT2), верапамил (CYP3A4) [19, 35, 40]. Метаболизм статинов осуществляется, главным образом, цитохромом CYP3A4, флавоустатин — преимущественно CYP2C8. Полиморфизм других генов связан с влиянием на давление крови в ответ на диуретики (ADD1, GNB3, NOS3 и АПФ),  $\beta$ -блокаторы (ген GNAS1 и ADRB1), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (гены AGT, FCT и AGTR1), блокаторы рецепторов ангиотензина (АТII) первого типа (ген ACE и CYP11B2) и клонидин (ген GNB3) [19, 35, 40].

## **Бета-адреноблокаторы**

### *Фармакотерапия при гипертензии*

Описаны два полиморфных маркера гена  $\beta$ -адренорецептора, оказывающих значительное влияние на степень снижения артериального давления

(АД) препаратами ряда  $\beta$ -блокаторов: Arg389Ser и Gly49Arg [19].

У 60% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) применение  $\beta$ -блокаторов в монотерапии не вызывает адекватного ответа на гипотензивную терапию. Предполагают, что причина этого может заключаться в генетических вариантах  $\beta$ -адренергических рецепторов. Мутация Arg389 этого гена была связана с более высоким базальным и опосредованным агонистами повышением активности аденилатциклазы по сравнению с аллелем Gly389 рецептора [32]. Гомозиготы Arg389 характеризовались более длительной сердечной паузой и повышенным показателем (АД  $\times$  размер сердца) по сравнению с гетерозиготами [20].

В то же время пациенты с Arg389 формой рецептора в большей степени отвечали на антагонисты  $\beta$ -адренергических рецепторов. При терапии ателололом в дозе 50 мг/сут или биспролол фумаратом 5 мг/сут на протяжении 4 нед у лиц европейского происхождения с гипертензией давление крови и размер сердца при разных генотипах (Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly) снижались в равной степени [36]. Эти результаты не согласовывались с другими исследованиями, что вероятно объясняется небольшой выборкой, ретроспективностью, разными дозами препаратов, сроками исследований. Дальнейшие исследования, возможно, смогут внести ясность в решение вопроса детерминированности генотипом гипотензивного ответа на  $\beta$ -блокаторы.

Связь этих типов полиморфизма с эффективностью снижения давления метопрололом в дозах от 5 до 200 мг 2 раза/сут в течение недели исследовали на 40 пациентах с гипертонической болезнью (ГБ) [21]. Гипотензивный эффект оценивали по данным мониторинга АД. У гомозигот Arg389 отмечено более эффективное снижение АД (в 3 раза) по сравнению с носителями 369Gly: (13,3  $\pm$  8,4) против (4,5  $\pm$  8,2) %. Более значимый эффект снижения АД получен при сочетании двух

аллелей — Ser49Arg389/Ser49Arg389 (14,7 мм рт. ст. по сравнению с 0,5 мм рт. ст. при Gly49Arg389/Ser49Gly389 генотипе). В другом исследовании изучали зависимость гипотензивного эффекта атенолола в покое и при физической нагрузке (по данным парного нагрузочного теста) от полиморфизма Gly389Arg гена  $\beta$ -адренорецептора. Снижение систолического АД в покое оказалось более значимым у носителей аллеля 389Arg: ( $8,7 \pm 1,4$ ) против ( $0,2 \pm 1,7$ ) мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ). Аналогичной была также реакция среднего АД: ( $7,2 \pm 1,0$ ) против ( $20 \pm 1,7$ ) мм рт. ст. Реакция АД при физической нагрузке до и после приема препарата достоверно не отличалась [41].

Метопролол метаболизируется цитохромом CYP2D6. Полиморфизм этого гена значительно влияет на скорость метаболизма препарата. В группе пациентов, у которых на фоне приема метопролола отмечены побочные эффекты, распространенность генотипа, ассоциированного с медленной скоростью метаболизма, была почти в 5 раз выше по сравнению с группой без побочных эффектов, а концентрация препарата в плазме крови — в 3 раза выше по отношению к промежуточной скорости метаболизма, а самый быстрый метаболизм сочетался с минимальным уровнем метопролола [50, 37]. В последней группе для достижения гипотензивного эффекта достаточной была минимальная доза препарата. На концентрацию и экспрессию фермента CYP2D6 оказывают влияние половые гормоны. Уровень тестостерона регулирует экспрессию гена, что обеспечивает ускоренный клиренс препарата у мужчин. Уровень метопролола в плазме женщин был на 80—100% выше по сравнению с мужчинами [28, 46].

#### *Фармакотерапия при сердечной недостаточности*

В рамках двойного рандомизированного проспективного исследования MERIT-HF ( $n = 600$ ) изучали влияние этих же полиморфных локусов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на выживаемость при терапии метопрололом. Не установлено влияния полиморфизма на случаи госпитализации и на смертность [49].

Проведены также исследования ( $n = 80$ ) другого типа полиморфизма (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецептора при СН в связи с применением целипролола. Срок наблюдения был достаточно продолжительным — более 5 месяцев. По окончании курса лечения больные были разделены на две группы — с хорошим и недостаточным терапевтическим эффектом. Хорошим эффектом терапии считали увеличение фракции выброса более чем на 10% или подъем фракции укорочения на 5%. Оказалось, что среди пациентов с хорошим эффектом лечения доля гомозигот по аллелю 27Gln была значительно ниже (27 против 63%) [26].

При лечении СН  $\beta$ -блокаторы рекомендуют сочетать с иАПФ. Ответ на терапию  $\beta$ -блокаторами при СН был связан с I/D полиморфизмом гена АПФ. Увеличение концентрации АПФ при DD ге-

нотипе может быть причиной повышения активности симпатической нервной системы, и пациенты с D аллелем лучше реагируют на фармакотерапию, снижающую активность симпатической нервной системы (то есть терапию  $\beta$ -блокаторами). Исследованиями SILVHIA установлено, что гипотензивный эффект атенолола зависит от полиморфизма гена ангиотензиногена G(-6)A и 235T аллеля. Оба эти аллеля оказались связаны с меньшей реакцией систолического АД в ответ на терапию атенололом. Степень снижения диастолического АД была достоверно большей у гомозигот по инсерции гена АПФ [24].

Полиморфизм гена CYP2D6, изоформы которого катализируют метаболизм таких  $\beta$ -блокаторов, как карведилол, тимолол и пропранолол также влияет на эффект  $\beta$ -блокаторов. Идентифицировано более 50 аллелей гена. Эти генетические варианты разделены по скорости метаболизма  $\beta$ -блокаторов на три фенотипа: медленно метаболизирующие, экстенсивно и быстро. 5—10% белых и только 2—3% афроамериканцев и 1% азиатов составляют группы с замедленным метаболизмом. Клиренс R(+) энантиомера карведилола был на 66% ниже, а область кривой концентрация—время — на 156% выше при замедленном метаболизме по сравнению с экстенсивным. Возможно, полиморфизм гена CYP2D6 находится в неравновесии с мутантным аллелем гена  $\beta$ -рецептора (мишени препарата) или полиморфизмом гена, вовлеченного в патофизиологию (например, АПФ), что обуславливает сверхответ на  $\beta$ -блокаторы [3].

#### *Тиазидные диуретики*

При гипертензии, наряду с  $\beta$ -блокаторами, диуретики также относятся к препаратам первой необходимости. Генетические факторы не только играют интегральную роль в развитии эссенциальной гипертензии, но и оказывают влияние на ответ при фармакотерапии. В двух независимых исследованиях изучены генетические варианты, причастные к солечувствительным формам гипертензии. Замена одного нуклеотида в гене  $\alpha$ -аддукцина, приводящего к замене Gly на Trp в позиции 460 в молекуле белка (Gly460Trp полиморфизм), вызывает изменения реабсорбции ионов в почечных канальцах [12]. У экспериментальных животных генетические варианты  $\alpha$ -аддукцина обуславливают 50% вариабельности давления крови [7]. В клинических исследованиях пациенты с генотипом Trp/Trp, принимавшие гидрохлортиазидные препараты на протяжении 2 мес, отличались более значительным снижением среднего АД по сравнению с гомозиготами по Gly (14,7 мм рт. ст. против 6,8 мм рт. ст.). У гетерозигот также отмечено более значимое снижение давления крови после теста на солечувствительность, что подтверждает важность определения присутствия Trp аллеля для идентификации пациентов, которым необходимо ограничивать потребление соли [3].

Клиническими исследованиями доказана роль однонуклеотидной замены в  $\beta 3$  субъединице гена

G-белка (825 С/Т) в предопределении чувствительности АД к соли [44]. При обследовании 197 афроамериканцев и 190 европейцев с эссенциальной гипертензией, принимавших гидрохлортиазид (25 мг/сут) в течение 1 мес установлено, что снижение систолического АД при СС генотипе составило 10,2 мм рт. ст., диастолического — 5,9, при СТ генотипе — 13,6 и 7,8, а при ТТ генотипе — 16,4 и 10,5. Таким образом, более существенное снижение как систолического, так и диастолического давления происходит при ТТ генотипе. Более значимый гипотензивный эффект диуретиков отмечен у афроамериканцев. Отличия обусловлены разной степенью распространенности мутаций среди представителей разных этнических групп и рас [44].

Существенное влияние на гипотензивную терапию отмечено при исследовании сочетания I/D полиморфизма гена АПФ и гена аддуцина. Гомозиготы по D аллелю гена АПФ и Gly460 гена аддуцина практически были невосприимчивы к терапии диуретиками [39].

### Статины

Терапевтический эффект статинов, который заключается в снижении коронарных и цереброваскулярных событий, при первичном и вторичном предупреждении ишемической болезни сердца (ИБС), связан с его способностью ингибировать гидроксиметилглутарил КоА-редуктазу [48]. Идентифицирован полиморфизм отдельных генов, влияющих на эффективность статинов [8, 14, 27, 29, 30]. Все эти исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебоконтролируемыми. В исследовании Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRES) изучалась возможность правастатина замедлять прогрессирование атеросклероза (АС) у мужчин с симптоматической ИБС и гиперхолестеринемией (ГХС) [23]. REGRES включал три фармакогенетических исследования [27, 29, 30]. Изучено влияние полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР) на метаболизм холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [27]. Мутация гена СЕТР была обозначена как В1, а отсутствие — как В2. Пациентов, согласно генотипу, разделили на три группы: В1В1, В2В2, В1В2. Частота генотипа В2В2 составляла 16%. Изначально при генотипе В1В1 отмечен более высокий уровень СЕТР и более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению с В2В2. В группе плацебо у пациентов с В1В1 генотипом прогрессирование коронарного АС было максимальным, В1В2 занимали среднее положение, а у В2В2 наблюдалось минимальное прогрессирование АС. После терапии правастатином у пациентов с генотипом В1В1 или В1В2 прогрессирование АС было выражено в значительно меньшей степени по сравнению с группой плацебо, а в группе В2В2 применение правастатина не оказывало ожидаемого эффекта (не установлено изменения среднего диаметра просвета коронарной артерии) (таблица).

Исследован полиморфизм -1612 5А/6А промоторной области гена стромелизина-1, который участвует в ремоделировании соединительной ткани и заживлении ран [29]. Аллель 6А связан со снижением экспрессии стромелизина-1, что может способствовать прогрессированию АС повреждений. Отличий в базальном уровне белка, тяжести заболевания, липидном профиле между различными генотипами не установлено. Не отмечено также влияния этого полиморфизма на липидный профиль при лечении правастатином. В группе плацебо носители хотя бы одного аллеля 6А характеризовались большим количеством клинических событий (преимущественно рестеноза после коронарной ангиопластики). Наиболее эффективное снижение клинических событий на фоне терапии правастатином отмечено у носителей аллеля 6А.

Для носителей аллеля -455А гена  $\beta$ -фибриногена (полиморфизм промоторного участка -455 G/A) характерен повышенный уровень фибриногена — протромботического фактора, связанного с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [30]. Степень прогрессирования АС была максимальной при генотипе -455АА, и в этой же группе при терапии правастатином отмечен позитивный эффект, в то время как в группе плацебо наблюдалось прогрессирование АС (таблица).

В пятилетнем исследовании Cholesterol and Recurrent Events (CARE) у пациентов с ИМ и ГХС на фоне терапии правастатином проанализирован эффект сочетанного влияния двух типов полиморфизма (I/D полиморфизма гена АПФ и  $PI^{A1/A2}$  гена гликопротеина IIIa) [8, 38]. Максимальный эффект правастатина выявлен у пациентов с D аллелем гена АПФ и  $PI^{A1/A2}$  гена гликопротеина IIIa.

В работе Hagberg J.M. и др. дан всесторонний анализ влияния полиморфизма гена аполипопротеина Е (АРОЕ) на эффективность применения статинов [16]. В пяти исследованиях показано достоверное снижение уровня липидов у носителей аллелей  $\epsilon 2$  и  $\epsilon 3$  гена АРОЕ по сравнению с  $\epsilon 4$ . Еще в двух отмечена такая же тенденция. В трех остальных работах не зарегистрировано влияние генотипа, что может объясняться тем, что исследовались лица с ГХС семейной или невыясненной этиологии, в их патогенезе первостепенное значение имеют другие генетические факторы [16].

Сочетанный эффект статинов и полиморфизма гена АРОЕ на развитие АС и смертность при сердечно-сосудистой патологии не ограничивается влиянием только на уровень липидов. Менее выраженный эффект на липидный профиль у носителей аллеля  $\epsilon 4$  сочетался со снижением смертности от ИМ [14]. В исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study изучалось влияние  $\epsilon 4$  аллеля гена АРОЕ на прогноз и эффективность применения симвастатина у пациентов с ИМ в анамнезе [14]. В исследование были включены 713 датчан и 868 финнов. У носителей аллеля  $\epsilon 4$  риск летального исхода в течение 5,5 лет после ИМ был в 2 раза выше. В группе пациентов с одним или двумя ал-

лелями  $\epsilon 4$ , принимавших плацебо, относительный риск (ОР) смерти от всех причин составлял 1,9. Патогенный эффект этого аллеля в группе больных, получавших симвастатин, нивелировался (ОР = 0,33) (таблица). Этот эффект не связан с влиянием АРОЕ на липидный профиль.

#### Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы

Известно, что не у всех гипертоников, принимавших гипотензивные препараты, наблюдается лечебный эффект. Одним из наиболее изучаемых видов полиморфизма, связанных с сердечно-сосудистой патологией, является I/D полиморфизм гена АПФ. Проведен обширный анализ влияния этого полиморфизма на эффективность лечения иАПФ и блокаторами рецепторов к АТII [1]. В работе Mooser и др. отмечено, что только у 25—50% пациентов, получавших в качестве монотерапии иАПФ или блокаторы кальциевых каналов, были достигнуты целевые уровни АД. У остальных 50—75% больных АД не нормализовалось, более того, развивались побочные эффекты. Многочисленные исследования относительно связи эффективности ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с ее полиморфизмом генов свидетельствуют о том, что I/D полиморфизм гена АПФ связан с эффективностью применения иАПФ, блокаторов рецепторов АТII. В то же время проведены единичные исследования на малочисленных выборках относительно влияния сочетанного полиморфизма нескольких генов на клинические фенотипы и адекватность ответа на терапию. Поскольку причиной развития патологии, как правило, являются сочетание нескольких мутаций, а моногенные заболевания встречаются довольно редко, то исследование аддитивного влияния генов на этот процесс и

дифференцированный ответ на терапию имеют большое практическое значение [1].

Результаты исследования эффективности I/D полиморфизма гена АПФ на регрессию гипертрофии левого желудочка на фоне применения иАПФ, полученные при изучении различных популяций, крайне противоречивы. Лечение эналаприлом пациентов с АГ (популяция Японии) в течение 12 мес снижало индекс массы левого желудочка у лиц с DD генотипом в большей степени по сравнению с II (24 и 7%, соответственно) [1].

Не Н. обследовано 157 лиц китайской популяции с АГ и гипертрофией левого желудочка и показано, что при DD генотипе применение иАПФ бензеприла было более эффективным в регрессии гипертрофии левого желудочка [1].

В исследованиях Stavroulakis G.A. и др. греческой популяции применение фозиноприла в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес у пациентов с АГ вызвало снижение систолического и диастолического давления, которое было более выражено при DD генотипе [1]. В то же время при исследовании Ohnishi и др. эффекта имидаприла в дозе 5 мг/сут в течение 6 нед у гипертоников была отмечена тенденция к более значительному снижению диастолического АД при II генотипе [1]. В исследовании Kurland и др. носители этого генотипа также характеризовались более значительным снижением диастолического АД ирбесартаном [1].

Winkelmann B.R. и др. показали, что полиморфизм ангиотензиногена 235 Met/Thr или M235T влияет на уровень предшественника АТII — ангиотензиногена — в сыворотке крови. Присутствие аллеля Thr/Thr связано с более высоким уровнем ангиотензиногена [1]. Обследовано 125 пациентов с эссенциальной гипертензией. При монотерапии иАПФ лучший ре-

Таблица. Влияние полиморфизма генов на эффективность лечения статинами

Статины	Ген, полиморфизм	Исследуемый показатель	Генотип	Изменения исследуемых показателей		P
				Плацебо	Статины	
Правастатин (n = 807)	СЕТР (B1, B2)	Уменьшение диаметра коронарной артерии	B1B1 B1B2 B2B2	0,14 мм 0,10 мм 0,05 мм	0,05 мм 0,07 мм 0,09 мм	0,01
Правастатин (n = 496)	Стромелизин-1 (-16112 5A/6A)	Клинические осложнения	5A5A 5A6A 6A6A	12% 26% 26%	17% 9% 14%	0,038
Правастатин (n = 682)	$\beta$ -фибриноген (-455G/A)	Снижение сегментного диаметра	G/G G/A G/G	0,09 мм 0,10 мм 0,24 мм	0,07 мм 0,05 мм 0,06 мм	0,024
Правастатин (n = 767)	Гликопротеин IIIa (P1 <sup>1A/2A</sup> )	Смертность, нефатальный ИМ	P11A/2A	ОР = 1,32	ОР = 0,69	Нет данных
Симвастатин (n = 966)	Аро E ( $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ )	Смертность	$\epsilon 4$	ОР = 1,9	ОР = 0,33	Нет данных

Примечание. ОР — относительный риск.

зультат достигался у носителей аллеля Thr. Schunkert H. и др. в исследовании, которое включало 634 пациента, показано, что систолическое и диастолическое АД у носителей этого аллеля было изначально выше, а эффективность применения двух или более гипотензивных препаратов в 2,1 раза выше по сравнению с носителями Met аллеля [1].

По данным Venetos A. и др., полиморфизм A1166C гена рецепторов к АТII первого типа связан с повышением чувствительности сосудов к АТII у пациентов с ИБС и увеличением жесткости аорты при АГ [1]. На фоне лечения иАПФ было отмечено, что у носителей С аллеля снижение жесткости аорты было в 3 раза выше по сравнению с гомозиготами 1166А. Исследования, проведенные Miller J.A. и др. на 66 здоровых добровольцах европейского происхождения, показали, что однократный прием лозартана вызывал значительно большее снижение АД у носителей С аллеля по сравнению с гомозиготами по аллелю А [1].

Результаты исследований Takahashi T. и др. и Ye R.J. и др. показали, что индуцированный применением иАПФ кашель связан с I аллелем [1]. В обследовании 127 пациентов АГ (97 принимали цилазаприл и 30 — беназиприлгидрохлорид в течение 8 нед) установлено, что у 48 из них прием иАПФ вызывал кашель. Среди пациентов, у которых в ответ на прием иАПФ возникал кашель, II генотип встречался у 56,3%, а без кашля — у 23,3%. Уровень АПФ в группе с кашлем до начала лечения был достоверно ниже по сравнению с группой без кашля. Такие же данные получили японские исследователи, изучавшими влияние применения иАПФ на появление кашля в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ. Подобный побочный эффект применения иАПФ наблюдался Мукае S. и др. также у пациентов с мутацией гена рецептора брадикинина B2 [1].

Частота возникновения побочного эффекта в значительной степени детерминирована полом. Случаи появления кашля у женщин встречались в 1,5—2 раза чаще по сравнению с мужчинами [22].

Таким образом, на фоне приема иАПФ не только II генотип является фактором риска появления кашля, что связано с изменением тканевого уровня брадикинина, но и женский пол [22]. Еще одним фактором, влияющим на связь I/D полиморфизма гена АПФ с развитием сердечно-сосудистой патологии, является чувствительность к соли, которая редко учитывается в интерпретации результатов исследования [2].

#### **Антитромбоцитарные препараты**

Препараты этого ряда применяют для предупреждения сердечно-сосудистых тромбозов. Замена одного нуклеотида (С/Т) в гене белка IIIa, эспрессирующегося в тромбоцитах, приводит к появлению двух аллелей: P1A1 и P1A2. Вариант P1A2 составляет 15% и связан с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов [13,15]. Исследования *in vitro* показали ассоциацию этого полиморфизма с эффективностью ан-

титромбоцитарных препаратов [6, 11, 33, 45]. Чувствительность к аспирину у пациентов с P1A2 генотипом была выше по сравнению с гомозиготами P1A1A1 [6]. В другом исследовании средняя концентрация аспирина, которая требовалась для 50% агрегации тромбоцитов, у лиц с аллелем P1A2 составляла  $2,7 \pm 0,6$  мкМ/л, в то время как у лиц с P1A1 —  $23,4 \pm 3,3$  мкМ/л. Эти данные были подтверждены другими и эти цифры составляли 2,3 и 22,8 мкМ/л соответственно [10]. P1A2 аллель ассоциировался с более значимым ингибиторным эффектом на агрегацию тромбоцитов при экспозиции с терапевтическими дозами (1,25—1,50 мкг/мл) антагониста тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa абцисимаба. В отличие от результатов, полученных *in vitro*, исследованиями *in vivo* установлен неадекватный ответ на аспирин при P1A2 генотипе. После 7 дней терапии аспирином у здоровых добровольцев концентрация фрагментов протромбина плазмы в тесте продолжительности кровотечения была снижена у 23 из 25 носителей P1A1A1 генотипа по сравнению с 9 из 15 при P1A2 генотипе [45]. Другими исследованиями изучалась связь этого типа полиморфизма с подострым тромбозом после коронарной ангиопластики [4, 47, 25]. Установлено, что у лиц с ИБС носителей P1A2 аллеля отмечен повышенный риск подострого тромбоза. При ангиопластике и стентировании у больных ИБС носителей P1A2, несмотря на одинаковую терапию (аспирин + диклофенид), риск подострого тромбоза был в 2 раза выше по сравнению с гомозиготами по P1A1 [47]. Таким образом, результаты, полученные *in vivo* отличались от данных при условиях *in vitro*. Большинство клиницистов склоняются к мнению, что противоречивость результатов относительно ответа на антитромбоцитарные препараты *in vivo* связана с взаимодействием нескольких типов полиморфизма, с одной стороны, и факторами окружающей среды, с другой. При дальнейшем изучении, нацеленном на выяснение индивидуального ответа на антитромботическую терапию, внимание должно быть сосредоточено на определении сочетанного влияния комбинаций факторов. Учет этих факторов может быть использован для предвидения ответа при антитромботической терапии с целью предотвращения тромбозоэмболических осложнений.

#### **Антикоагулянты**

Варфарин — препарат, который широко используется для предупреждения тромбозоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, при протезировании сердечного клапана и цереброваскулярных осложнениях. Подбор дозировки, как правило, индивидуален. Необходима предварительная оценка антикоагулянтного статуса пациента для предупреждения или снижения до минимума геморрагических осложнений либо кровотечений. Терапия варфарином осложнена значительной вариабельностью дозы, которая необходима для достижения оптимального эффекта. При проведении фармакотерапии необходим постоянный контроль

антикоагулянтного статуса. В связи с этим идентификация факторов, влияющих на индивидуальный подбор дозы, имеет большое значение.

Препарат метаболизируется цитохромом CYP2C9 [17]. Показано значительное влияние отдельных видов полиморфизма этого гена на терапевтический эффект варфарина [5, 42, 43].

Гепарин используют для предупреждения тромбозомболических осложнений. Одной из наиболее значимых реакций на гепарин является иммунообусловленная тромбоцитопения. Индуцированная гепарином тромбоцитопения (ГИТ) может приводить к серьезным тромбозомболическим осложнениям и смерти. Индуцированные гепарином антигены связываются с комплексами гепарин-тромбоцитарным фактором 4 и, таким образом, активируют тромбоциты через Fc  $\gamma$ -рецепторы. Замена Arg на His в позиции 131 этого гена, по видимому, влияет на агрегацию тромбоцитов [9]. Некоторыми исследованиями подтверждено влияние этого типа полиморфизма на агрегацию тромбоцитов, в то время как другими такой ассоциации не установлено. Заслуживают внимания результаты исследований, включающих значительное количество лиц (389 пациентов с ГИТ, 351 — с тромбозом или тромбоцитопенией, вызванных другими причинами и 256 здоровых доноров) [9]. Гомозиготы Arg/Arg значительно чаще встречались среди пациентов с ГИТ по сравнению с двумя другими группами. У 37% пациентов с ГИТ при этом генотипе развивались тромбозомболические осложнения, в то время как у лиц с изолированной тромбоцитопенией — только у 17%. Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизм Arg/Arg может влиять на риск ГИТ или ухудшать его клиническое течение.

#### **Антиаритмические препараты**

Применение антиаритмических препаратов в последнее десятилетие снизилось из-за серьезных побочных эффектов, преимущественно аритмий. Риск обычно связан с накоплением препарата. Метаболизм антиаритмических препаратов (пропафенон, мексилетин, флекаинид) осуществляется цитохромом CYP2D6. Полиморфизм гена этого фермента приводит к замедленному или усиленному метаболизму препарата [31].

Прокаинамид метаболизируется N-ацетилтрансферазой-2, превращаясь в активную форму. Некоторые виды полиморфизма гена этого фермента связаны с медленным, быстрым или средним уровнем метаболизма препарата. Высокая активность фермента сопряжена с накоплением препарата и развитием побочных эффектов в виде угрожающих жизни желудочковых аритмий. Другой вариант накопления препарата может быть связан с медленным его ацетилированием и предшествовать развитию синдрома, сходного по проявлениям с волчанкой.

Таким образом, проведение генотипирования может стать основой для индивидуального подбора дозы антиаритмических препаратов.

#### **Дигоксин**

Дигоксин является субстратом для P-гликопротеина (P-gp), который кодируется геном резистентности ко многим лекарственным препаратам MDR-1. Идентифицировано 17 полиморфизмов этого гена. Полиморфизм 3435C/T влияет на экспрессию P-gp [34]. У лиц с TT генотипом отмечено двукратное снижение экспрессии белка и повышение на 38% уровня дигоксина по сравнению с CC генотипом [18]. Таким образом, пациенты с TT генотипом для достижения терапевтического эффекта требуют более низких доз препарата, а у носителей CC генотипа при этих дозах не будет наблюдаться терапевтического эффекта.

Показано, что в разных этнических группах частота встречаемости 3435C/T аллелей существенно отличается [20]. Частота T аллеля составляла 0,16 у афроамериканцев, 0,52 — у европейцев и 0,47 — у китайцев. У афроамериканцев отмечено более низкое содержание другого, метаболизирующегося P-gp препарата, циклоспорина по сравнению с европейцами при использовании одинаковой дозы препарата [34]. Таким образом, определение генотипа позволит избежать негативных эффектов дигоксина.

#### **Заключение**

Современные клинические исследования по фармакотерапии предусматривают идентификацию вариантов генов, которые оказывают существенное влияние на метаболизм препаратов (фармакокинетику и фармакодинамику), а также генов-мишеней. Признано, что значительное влияние на эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов оказывают два типа полиморфизма гена  $\beta$ -адренорецептора: Arg389Gly и Ser49Arg, которые обуславливают трое кратное отличие в снижении АД. Существенно влияет на увеличение фракции выброса и фракции укорочения при СН аллель 27Gln гена  $\beta$ -адренорецептора. Gly460Trp полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуцина действует на степень снижения АД (14,7 мм рт. ст. против 6,8), а гомозиготы по делеции (DD генотип) гена АПФ и Gly460  $\alpha$ -аддуцина не чувствительны к диуретикам. P1A1/A2 полиморфизм гена гликопротеина IIIa тромбоцитов существенно влияет на эффективность фармакотерапии аспирином и абцисимабом. При терапии статинами наиболее эффективное уменьшение клинических осложнений отмечено при (-1612 5A/6A) полиморфизме, у носителей 6A аллеля и у пациентов гомозиготных по аллелю A гена  $\beta$ -фибриногена (-455A полиморфизм) прогрессирование АС было значительно снижено. Присутствие аллеля  $\epsilon$ 4 гена АРОЕ влияет на прогноз прогрессирования АС. Возникновение побочных эффектов также обусловлено полиморфными локусами генов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Накопление данных относительно специфической дифференциации генетически обусловленных индивидуальных реакций на фармакотерапию в последнее время вынуждают к систематизации и разработ-

ке основних стратегічних напрямів в підході к выбору и дозировке препарата. Новые технологии, сканирующие большое количество генов, позволяют

идентифицировать гены или сочетание определенных генотипов (фармакогеном), оказывающих существенное влияние на эффективность терапии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Эффективность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в снижении риска развития диабета второго типа. Фармакогенетика // Укр. терапевт. журнал.— 2006 (в печати).

2. Кравченко Н.О., Львова А.Б., Виноградова С.В., Шуть І.В. Клінічні та біохімічні особливості прояву солечутливої та резистентної гіпертензії в залежності від поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту // Медична хімія.— 2004.— № 3.— С. 69—71.

3. Минушкіна Л.О., Затеїщиков Д.А., Сигоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты // Кардиол.— 2005.— № 7.— С. 58—65.

4. Abbate R., Marcucci R., Camacho-Vanegas O. et al. Role of platelet glycoprotein PL(A1/A2) polymorphism in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 82.— P. 524—525.

5. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J. et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 717—719.

6. Andrioli G., Minuz P., Solero P. et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A(2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa) // Br. J. Haematol.— 2000.— Vol. 110.— P. 911—918.

7. Bianchi G., Tripodi G., Casari G. et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol. 91.— P. 3999—4003.

8. Bray P.F., Cannon C.P., Goldschmidt-Clermont P. et al. The platelet P1(A2) and angiotensin-converting enzyme (ACE) D allele polymorphisms and the risk of recurrent events after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 88.— P. 347—352.

9. Burgess J.K., Lindeman R., Chesterman C.N. et al. Single amino acid mutation of Fc gamma receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia // Br. J. Haematol.— 1995.— Vol. 91.— P. 761—766.

10. Cascorbi I., Gerloff T., John A. et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects // Clin. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 69.— P. 169—174.

11. Cooke G.E., Bray P.F., Hamlington J.D. et al. P1A2 polymorphism and efficacy of aspirin // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 1253.

12. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1353—1357.

13. Feng D., Lindpainter K., Larson M.G. et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1A2 polymorphism: the Framingham Offspring Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1999.— Vol. 19.— P. 1142—1147.

14. Gerdes L.U., Gerdes C., Kervinen K. et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study // Circulation.— 2000.— Vol. 101.— P. 1366—1371.

15. Goodall A.H., Curzen N., Panesar M. et al. Increased binding of fibrinogen to glycoprotein IIIa-proline33 (HPA-1b,

P1A2, Zwb) positive platelets in patients with cardiovascular disease // Eur. Heart J.— 1999.— Vol. 20.— P. 742—747.

16. Hagberg J.M., Kennet K.R., Ferrell R.E. APOE gene and gene-environmental effects on plasma lipoprotein-lipid levels // Physiol. Genomics.— 2004.— Vol. 4.— P. 101—108.

17. Hirsh J., Dalen J., Anderson D.R. et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range // Chest.— 2001.— Vol. 119.— 8S—21S.

18. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of the allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2000.— Vol. 97.— P. 3473—3478.

19. Humma L.M., Terra S. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management // Am. J. Health Syst. Pharm.— 2002.— Vol. 59.— P. 1241—1252.

20. Humma L.M., Puckett B.J., Richardson H.E. et al. Effects of beta1-adrenergic receptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 88.— P. 1034—1037.

21. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J. et al. Beta 1-adrenergic receptor gene polymorphism and antihypertensive response to metoprolol // Clin. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 74.— N 4.— P. 299—302.

22. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 1585—1595.

23. Jukema J.W., Bruschke A.V., van Boven A.J. et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // Circulation.— 1995.— Vol. 91.— P. 2528—2540.

24. Karlsson J., Lind L., Hallberg P. et al. Beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension // Clin. Cardiol.— 2004.— Vol. 27.— P. 347—350.

25. Kastrati A., Koch W., Gawaz M. et al. P1A polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 36.— P. 84—89.

26. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-adrenergic receptor genotype influence the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // Pharmacogenetics.— 2003.— Vol. 13.— P. 379—382.

27. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al. The role of common variant of the cholesterol ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 338.— P. 86—93.

28. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // Clin. Pharmacol. Ther.— 1999.— Vol. 66.— P. 594—601.

29. de Maat M.P., Jukema J.W., Ye S. et al. Effect of stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis // Am. J. Cardiol.— 1999.— Vol. 83.— P. 852—856.

30. de Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. et al. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction

pattern of fibrinogen. REGRESS Group // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1998.— Vol. 18.— P. 265—271.

31. Marez D., Legrand M., Sabbagh N. et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterisation of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution // *Pharmacogenetics.*— 1997.— Vol. 7.— P. 193—202.
32. Mason D.A., Moore J.D., Green S.A. et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human  $\beta_1$ -adrenergic receptor // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274.— P. 12670—12674.
33. Michelson A.D., Furman M.I., Goldschmidt-Clermont P. et al. Platelet GP IIIa P1(a) polymorphisms display different sensitivities to agonists // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 1013—1018.
34. Min D.I., Lee M., Ku Y.M. et al. Gender-dependent racial difference in deposition of cyclosporine among healthy African American and white volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 68.— P. 478—486.
35. Mooser V., Waterworth D. M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 1, Is. 7.— P. 1398—1402.
36. O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C. et al. The gain-of-function G389R variant of the  $\beta_1$ -adrenoreceptor does not influence blood pressure or heart rate response to  $\beta$ -blockade in hypertensive subjects // *Clin. Sci. (Colch.)*— 2000.— Vol. 99.— P. 233—238.
37. Rau T., Heide R., Bergmann K. et al. Effects of CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment // *Pharmacogenetics.*— 2002.— Vol. 12.— P. 465—472.
38. Sacks F.M., Pfeiffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 335.— P. 1001—1009.
39. Sciarone M.T., Stella P., Barlassina C. ACE and a-Adducin polymorphism as marker of individual response to diuretic therapy // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 41.— P. 398.
40. Siest G., Jeannesson E., Berrahmoun H. et al. Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders // *Pharmacogenomics.*— 2004.— Vol. 5, N. 7.— P. 779—802.
41. Sofowora G.G., Dishy V., Muszkat M. et al. A common beta-1 adrenergic receptor gene polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 73.— N. 4.— P. 366—371.
42. Steward D.J., Haining R.L., Henne K.R. et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9\*3 // *Pharmacogenetics.*— 1997.— Vol. 7.— P. 361—367.
43. Taube J., Halsall D., Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment // *Blood.*— 2000.— Vol. 96.— P. 1816—1819.
44. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to thiazide diuretic // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 37.— P. 739—743.
45. Undas A., Sanak M., Musial J. et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation // *Lancet.*— 1999.— Vol. 353.— P. 982—983.
46. Walle T., Walle K., Mathur R.S. et al. Propranolol metabolism in normal subjects: association with steroid hormones // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1994.— Vol. 56.— P. 127—132.
47. Walter D.H., Schachinger V., Elsner M. et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis // *Lancet.*— 1997.— Vol. 350.— P. 1217—1219.
48. Waters D.D. What do statins trials tell us? // *Am. J. Manag. Care.*— 2001.— Vol. 7, Suppl. 5.— P. 138—143.
49. White H.L., Boer R.A., Maqbool A. et al. Mutation of the beta-1 adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // *Eur. J. Heart. Fail.*— 2003.— Vol. 5, N. 4.— P. 463—468.
50. Wuttke H., Rau T., Heide R. et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 72.— P. 429—437.

## ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

О.Я. Бабак, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова

Ідентифіковано поліморфізм генів, які впливають на ефективність терапії у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Суттєвий вплив на ефективність  $\beta$ -блокаторів здійснюють 2 типи поліморфізму гену  $\beta$ -адренорецептора: у гомозигот по алелі Arg389 зниження артеріального тиску було у 3 рази більше, ніж у носіїв алелі Gly389; алель 27Gln впливає на фракцію викиду при серцевій недостатності. Glu460Trp поліморфізм гену  $\alpha$ -аддуцина впливає на ефективність  $\beta$ -блокаторів. Гомозиготи по D алелі гену АПФ та Glu460 алелі гену аддуцина не чутливі до дії діуретиків. P1<sup>A1/A2</sup> поліморфізм гену глікопротеїну IIIa тромбоцитів суттєво впливає на ефективність терапії аспірином та абцисимабом. При терапії статинами найбільш ефективно зниження клінічних ускладнень визначено для носіїв алелі 6A гену стромелізину, а у носіїв алелі -455A гену  $\beta$ -фібриногену або алелі e4 гену АРОЕ прогресування атеросклерозу було значно зниженим. Сучасні клінічні дослідження з фармакогенетики передбачають також ідентифікацію варіантів генів, які суттєво впливають на метаболізм препаратів і розвиток побічних дій (зокрема генів цитохромів P450).

## GENETIC ASPECTS OF EFFICACY OF CARDIOVASCULAR DISEASES PHARMACOTHERAPY

O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

A number of gene polymorphisms has been identified that influence on efficacy of therapy in patients with cardiovascular pathology. It has been shown that two  $\beta$ -adrenoreceptors gene polymorphisms considerably influence on  $\beta$ -blockers efficacy: in patients homozygous for Arg389 the arterial blood pressure reduction was in 3 times more than in patients carriers of Gly389 allele; 27Gln allele of  $\beta_2$ -adrenoreceptors gene notably influence on ejection fraction in patients with heart failure. The Glu460Trp polymorphism of  $\alpha$ -adducin also influenced on efficacy of  $\beta$ -blockers. Patients homozygous for D allele of ACE gene or Gln 460 allele of a-adducin gene are not sensitive to diuretics. P1<sup>A1/A2</sup> polymorphism of platelet glycoprotein IIIa gene significantly influences on aspirin and abcisimab efficacy. In the course of statins therapy the most effective decrease of clinical complications was revealed in patients with 6A allele of stromelisin gene; atherosclerosis progression in patients with -455 A allele of  $\beta$ -fibrinogen gene or e4 allele of APOE gene was significantly decreased. Modern clinical investigations in the field of pharmacogenetics show the importance of identification of genes variants that influence on drugs metabolism and inverse effects (genes of cytochrome P450 for example).