

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных гипертонической болезнью и мерцательной аритмией

Л.О.Минушкина, Е.С.Горшкова, Б.Б.Манхаева**, Е.Г.Савельева**,
М.С.Кочкина, А.Н.Бровкин*, А.Г.Никитин*, А.А.Затейщикова**,
В.В.Носиков*, Д.А.Затейщиков

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
*ФГУП «ГосНИИ генетика», **Городская клиническая больница №51

Целью исследования было проанализировать взаимосвязь эффективности бетаксолола при лечении больных ГБ с полиморфизмом генов, кодирующих бета-адренорецепторы и ферменты системы цитохромов P450. Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров Ser49Gly в гене ADRB1, T(-47)C гена ADRB2, Trp64Arg гена ADRB3, Ile462Val гена CYP1A1, A(-163)C гена CYP1A2 и Pro34Ser гена CYP2D6 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Обследован 81 больной ГБ (35 мужчин и 46 женщин), средний возраст составил 52,2±1.22 года, 39 имели артериальную гипертонию 1 степени тяжести и 42 – 2 степени тяжести, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование 6,8±1.21 лет. Терапия бетаксололом в дозе 10 мг/сут проводилась в течение 28 дней. Исходно и на 28-й день терапии проводилось измерение артериального давления, суточное мониторирование АД и выполнялся нагрузочный тест.

При изучении эффективности бетаксолола у больных МА обследовано 55 пациентов, из них 31 мужчина и 24 женщины, средний возраст – 67,9 ± 1,34 лет. Бетаксолол назначался в дозе 10 мг в сутки в течение не менее 5 дней. Выявлено, что применение бетаксолола у больных мерцательной аритмией является эффективным в отношении контроля ЧСС, однако имеется выраженная вариабельность эффекта. При лечении ГБ антигипертензивная эффективность бетаксолола и его отрицательный хронотропный эффект также отличается значимой вариабельностью. Для этих двух заболеваний показана ассоциация эффективности бетаксолола с носительством генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2. Высокая эффективность бетаксолола у этих больных может быть связана со снижением скорости метаболизма препарата. Выявленные ассоциации показаны на сравнительно небольшой группе больных, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь.

The purpose of the present study was to analyze correlation between Betaxolol effectiveness and polymorphisms of genes coding β -adrenoreceptors and enzymes in the cytochrome system P450 in patients with hypertensive disease. Alleles and genotypes of polymorphous markers Ser49Gly in gene ADRB1, T(-47)C of gene ADRB2, Trp64Arg of gene ADRB3, Ile462Val of gene CYP1A1, A(-163)C of gene CYP1A2 and Pro34Ser of gene CYP2D6 were determined using the polymerase chain reaction. 81 patient (35 men and 46 women) with hypertensive disease, aged 52.2±1.22, were examined. 39 of them had arterial hypertension of stage I; 42 –stage II; average course of the disease at the moment of recruitment into the study was 6.8±1.21 years. Betaxolol was prescribed at the dosage 10 mg/day during 28 days. Arterial blood pressure (AP) measurements, day-round AP monitoring and load-tests were done initially and on the 28th day of treatment.

To study Betaxolol effectiveness in patients with ciliary arrhythmia 55 patients (31 men and 24 women with average age 67.9 ± 1.34) were recruited into the study. Betaxolol was prescribed for them at the dosage 10mg per day for not less than 5 days. It has been found out that Betaxolol prescribed for patients with ciliary arrhythmia was effective for controlling heart rate though this effectiveness was variable. In treating hypertensive disease with Betaxolol one can see that its antihypertensive effect and its negative chronotropic effect were also variable. Correlation between Betaxolol effectiveness and genotype CC of polymorphous marker A(-163)C of gene CYP1A2 for these two diseases has been shown as well. High effectiveness of Betaxolol in these patients may be explained by the decreased rate of preparation metabolism. These above mentioned correlations were revealed at a relatively small group of patients; thus, further researches should be made to confirm conclusions.

Key words: ciliary arrhythmia, hypertensive disease.

Исследование ассоциации генетического полиморфизма с эффективностью медикаментозной терапии – один из путей индивидуализации подхода к подбору терапии и профилактике осложнений и побочных эффектов [1].

Индивидуальная чувствительность к бета-адреноблокаторам может определяться как полиморфизмом генов, кодирующих основные типы адренорецепторов, так и полиморфизмом генов, обеспечивающих их метаболизм [2, 3].

Бетаксолол – один из селективных бета-адреноблокаторов, использующийся в лечении гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца, при мерцательной аритмии (МА) для контроля ЧСС, а также в офтальмологической практике. В выполненном нами ранее

исследовании мы сопоставили эффективность бетаксолола в лечении гипертонической болезни с полиморфизмом гена CYP2D6 и гена ADRB1. Ассоциацию эффективности бетаксолола с генотипами полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 выявлено нами не получено. Было показано, что отрицательный хронотропный и гипотензивный эффекты бетаксолола более выражены у носителей аллеля *Pro* полиморфного маркера *Pro34Ser* гена *CYP2D6*. Настоящее исследование является продолжением выполненного нами ранее [4]. На этом этапе исследования мы продолжили анализ эффективности бетаксолола при ГБ и провели изучение эффективности бетаксолола у больных мерцательной аритмией как средства для контроля ЧСС. Целью этой части работы было проанализировать возможную ассоциацию эффек-

тивности бетаксолола у больных ГБ и МА с генотипами генов, кодирующих бета-адренорецепторы и ферменты системы цитохрома P450.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование эффективности бетаксолола у больных ГБ был включен 81 больной (35 мужчин и 46 женщин), средний возраст составил $52,2 \pm 1,22$ года, 39 имели артериальную гипертонию 1 степени тяжести и 42 – 2 степени тяжести, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование $6,8 \pm 1,21$ лет. 71,9% больных имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$), средний ИМТ составил $28,5 \pm 0,64 \text{ кг/м}^2$. 35 больных получали гипотензивную терапию до включения в исследование: 19 больных получали ингибиторы АПФ и 12 больных – другие бета-адреноблокаторы, 6 – антагонисты кальция, 1 – блокатор ангиотензиновых рецепторов. В исследование не включали больных, имевших ишемическую болезнь сердца, мозга или атеросклероз периферических сосудов, а также и сахарный диабет.

Включению в исследование предшествовал период «отмывки», составлявший не менее 5 периодов полувыведения принимавшихся ранее гипотензивных препаратов. Все больные получали бетаксолол в начальной дозе 10 мг/сут, при неэффективности (сохранении АД выше 140/90 мм.рт.ст.) через 2 недели доза препарата удваивалась. Общая продолжительность лечения составила 28 дней.

Исходно и на 28-й день терапии проводилось измерение артериального давления и суточное мониторирование ЭКГ.

В исследование эффективности бетаксолола при МА включали больных с постоянной и персистирующей формой МА и трепетанием предсердий. Длительность МА на момент включения в исследование была не менее трех недель.

Всего обследовано 55 пациентов, из них 31 мужчина и 24 женщины, средний возраст – $67,9 \pm 1,34$ лет. ГБ выявлена у 94,5% больных: АГ 3 степени – у 63,4%, 2 степени – у 30,8% и 1 степени – у 5,8%. Ишемическая болезнь сердца – у 43,6% больных, сахарный диабет II типа у 12,7%, сердечная недостаточность – у 52,7%. У 27 больных (60%) у 48 обследованных (7,3%) диагностирована фибрилляция предсердий, а у 7 (12,7%) – трепетание предсердий. Курили 14 больных (25,5%) больных. Большинство пациентов имели избыточную массу тела (51 больной (92,7%)), средний индекс массы тела составил $30,7 \pm 0,84$.

В период исследования все пациенты принимали сопутствующую терапию, 75,6% больных лечились аспирином, 6,7% – блокаторами кальциевых каналов, 100,0% – ингибиторами АПФ, 57,8% – варфарином и 68,9% – диуретиками. Во время исследования сопутствующая терапия не менялась.

Бетаксолол назначался в дозе 10 мг в сутки в течение не менее 5 дней. Если ранее больной принимал бета-адреноблокаторы, они отменялись. При этом исследование начиналось не ранее чем через 36 часов после последнего приема бета-адреноблокаторов, что во всех случаях превышало пять периодов их полувыведения.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью монитора «Cardioclip24» (Венгрия).

Исследование выполнялось дважды: первое – до начала лечения бетаксололом (по истечении пяти периодов полувыведения) и второе – не менее чем через пять дней после начала приема препарата. Продолжительность записи ЭКГ составляла 24 часа у всех больных. Перед постановкой холтеровского монитора проводилась регистрация обычной ЭКГ в 12 отведениях. При мониторинге рассчитывались средние величины ЧСС за сутки, утренний период, день, ночь из усреднения 30-секундных интервалов. Оценивались минимальные и максимальные значения ЧСС за сутки.

Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов кандидатов

Определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Ser49Gly* в гене *ADRB1*, *T(-47)C* гена *ADRB2*, *Trp64Arg* гена *ADRB3*, *Ile462Val* гена *CYP1A1*, *A(-163)C* гена *CYP1A2* и *Pro34Ser* гена *CYP2D6* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Для выделения геномной ДНК из венозной крови обследуемых использовался метод фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК – Технология», Москва). Полиакриламидные гели окрашивали нитратом серебра, агарозные – бромистым этидием. При определении генотипов этих полиморфных маркеров использовались праймеры и рестриктазы, представленные в таблице 1.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением статистического пакета программ SPSS 16.0. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1 степенью свободы (2x2). Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Fisher, указывали величину p для двухстороннего его варианта. Оценка влияния клинических и генетических показателей на степень отрицательного хронотропного эффекта при лечении бетаксололом проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь которых с эффективностью бетаксолола носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе ($p < 0,05$), включали в многофакторный регрессионный анализ. В качестве многофакторного анализа

Таблица 1

Последовательность праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3*

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' – 3')	Рестриктаза
Pro34Ser в гене CYP2D6	5' – tgc agc agg ttg ccc agc cc –3' 5' – ggg ctc ctc tgg aca cac ctg g –3'	HphI
Ile462Val в гене CYP1A1	5' – tcc acc ttc acg ccc agt gg –3' 5' – ttc tga gcc ctg aac tgc ca –3'	Bse3DI
A(-163)C в гене CYP1A2	5' – tga gat gat gtg tgg agg aga g –3' 5' – gtt ctg tgc ttg gct ccc ag –3'	HaeIII
Trp64Arg в гене ADRB3	5' – cag ggg ttc cgt ggg agg cg –3' 5' – cgg cca gcg aag tca cga ac –3'	Bst2UI
Ser49Gly в гене ADRB1	5' – ctc gtt gct gcc tcc cgc ca –3' 5' – agc aca ttg ccc gcc acg at –3'	HaeIII
T(-47)C в гене ADRB2	5' – aat gag gct tcc agg cgt cc –3' 5' – cca ttg ggt gcc agc aag aa –3'	MspII

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров у больных ГБ с разной чувствительностью к терапии бетаксололом

	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n=40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n=41)	p	OR
Полиморфный маркер C(-47)T в гене ADRB2				
Генотипы: CC	7(13.2%)	8(19.5%)	Нд	1.57[0.48–5.15]
CT	31(81.6%)	25(61.0%)	0,085	0.47[0.18–1.18]
TT	2(5.2%)	8(19.5%)	0,047	3.56[1,08–14.01]
Аллели				
C	45(53.9%)	41(50%)	Нд	0,85[0.45–1.59]
T	35(46.1%)	41(50%)	нд	1,17[0.62–2.18]
Полиморфный маркер A(-163)C в гене CYP1A2				
Генотипы: AA	28(68.4%)	18(43.9%)	0.015	0.37[0.15–0.90]
AC	9(23.7%)	12(29.2%)	Нд	1.32[0.49–3.57]
CC	3(7.9%)	11(26.9%)	0.021	3.60[1.14–11.36]
Аллели				
A	61(80.3%)	48(58.5%)	0.0025	0.36[0.18–0.71]
C	15(19.7%)	34(41.5%)	0.0025	2.74[1.40–5.37]
Полиморфный маркер Pro34Ser в гене CYP2D6				
Генотипы: Ser/Ser	39(97,5%)	34(82,9%)	0.003	0.19[0.04–0,84]
Ser/Pro	1(2,5%)	7(17,2%)	0.003	5,03[1,18–21.49]
Аллели				
Ser	79(98,8%)	75(91,4%)	0.034	0.21[0.05–0,88]
Pro	1(1,2%)	7(8,6%)	0.034	4.76[1,17–19.29]
Полиморфный маркер Arg398Gly в гене ADRB1				
Генотипы: Arg/Arg	27(65,7%)	30(73,2%)	Нд	1.31[0.51–3,37]
Arg/Gly	11(27,5%)	8(19,5%)	нд	0.64[0.27–1,74]
Gly/Gly	2(5,0%)	3(7,3%)	нд	1,48[0,24–8,96]
Аллели				
Arg	65(81,3%)	68(82,9%)	Нд	1,12[0.50–2,49]
Gly	15(18,7%)	14(17,1%)	нд	0,89[0.40–1,98]

использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Wilks.

Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$

Результаты исследования

Фармакогенетические аспекты эффективности бетаксолола у больных ГБ

Бетаксолол в виде монотерапии был эффективен (т.е. позволил снизить АД ниже 140/90 мм рт.ст.) у 68 больных. В конце лечения 56 больных продолжали принимать препарат в дозе 10 мг/сут., 25 больных принимали бетаксолол в дозе 20 мг/сут.

Обращает на себя внимание большая дисперсия индивидуального ответа на прием бетаксолола. При среднем снижении САД на $11,8 \pm 2,47$ мм рт.ст., у 19 больных не отмечено снижения САД на фоне терапии, у 5 больных, наоборот, отмечено очень выраженное снижение САД – на 30 и более мм рт.ст. Снижение ДАД в покое варьировало от +15 мм.рт.ст. до –50 мм.рт.ст. Среднее снижение ЧСС $19,8 \pm 1,96$ уд/мин. В то же время у 5 больных ЧСС на фоне приема бетаксолола не уменьшалась, а у 11 больных отмечалось выраженное уменьшение ЧСС на фоне лечения (на 30 и более уд/мин).

Все обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от степени уменьшения ЧСС на фоне терапии бетаксололом (больше и меньше 19 уд/мин). Частоты генотипов двух исследованных генов-кандидатов, а также полиморфных маркеров Pro34Ser гена CYP2D6 и Gly398Arg гена ADRB1, изучавшиеся нами ранее [4] в группах больных с различной эффективностью бетаксолола представлены в таблице 2.

Для полиморфного маркера C(-47)T в гене ADRB2 выявлены только достоверные различия в частоте генотипа TT – у больных с хорошей реакцией на препарат доля носителей этого генотипа оказалась достоверно большей. Для полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 достоверно отличались частоты и аллелей и генотипов. Носительство генотипа CC и аллеля C оказалось ассоциировано с хорошей реакцией на препарат.

Ранее нами было показано, что эффективность бетаксолола ассоциирована с полиморфизмом гена, кодирующего цитохром 2D6. У больных, имеющих в генотипе аллель Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6, терапия бетаксололом была более эффективна, особенно по влиянию на ЧСС. Для оценки независимости влияния носительства генотипов Pro/Ser полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6, генотипа TT полиморфного маркера C(-47)T и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 был проведен регрессионный анализ. При проведении однофакторной бинарной регрессии было

выявлено, что более выраженный отрицательный хронотропный эффект бетаксолола может быть связан с возрастом больных, тяжестью АГ, исходной ЧСС, мужским полом и носительством генотипа Ser/Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6 и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2. Все факторы, достоверно связанные со снижением ЧСС на фоне лечения бетаксололом, были включены в многофакторный анализ (таблица 3). Достоверно связанными с влиянием бетаксолола на ЧСС оказались исходная ЧСС и генотип CC полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2.

Фармакогенетические аспекты эффективности бетаксолола у больных МА

У больных мерцательной аритмией на фоне приема бетаксолола частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшилась в среднем на $19,4 \pm 2,67$ ударов в минуту, $p < 0,0001$, демонстрируя значительную вариабельность эффекта препарата (максимально на 69, минимально на 13 ударов в минуту).

При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ было выявлено, что на фоне лечения бетаксололом уменьшилась средняя ЧСС: среднесуточная на $16,8 \pm 1,80$ уд/мин, за день на $17,8 \pm 2,12$ уд/мин, за ночь на $10,7 \pm 2,85$ уд/мин и утренняя на $17,0 \pm 2,24$ уд/мин. При этом отмечалась высокая вариабельность отрицательно-хронотропного эффекта бетаксолола (рис. 1).

Все больные были разделены в 2 группы в зависимости от уменьшения среднесуточной ЧСС на фоне лечения

Таблица 3

Влияние клинических и генетических факторов на отрицательный хронотропный эффект бетаксолола у больных ГБ

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR[95%CI]	p	OR[95%CI]	p
Возраст	1,086 [1,018–1,159]	0,013	0,97 [0,94–1,06]	нд
Тяжесть АГ	3,072 [1,11–8,48]	0,030	2,802 [0,565–13,90]	НД
Исходная ЧСС	1,20 [1,085–1,328]	0,001	1,14 [1,05–1,43]	0,001
Индекс Кетле	1,075 [0,941–1,229]	НД		
Женский пол	3,455 [1,119–10,66]	0,031	4,394 [0,566–34,11]	НД
Длительность АГ	1,022 [0,964–1,084]	НД		
Генотип Ser/ Pro гена полиморфного маркера CYP2D6	1,990 [1,234–3,209]	0,037	2,64 [0,89–6,76]	НД (p=0,079)
Генотип CC полиморфного маркера A(-163)C гена Cyp1A2	3,12[1,12–5,24]	0,033	4,64[1,83–15,86]	0,047
Генотип TT полиморфного маркера C(-47)T гена ADRB2	1,45[0,76–3,98]	НД		

бетаксололом по данным суточного мониторирования ЭКГ (разделение по медиане показателя – 15,5 уд/мин). Проведено сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов-кандидатов в этих группах (таблица 4).

Достоверные различия показаны только для полиморфного маркера A(-163)C в гене CYP1A2 – в группе больных с хорошей реакцией на лечение бетаксололом была достоверно выше частота генотипа CC этого полиморфного маркера.

С использованием бинарного регрессионного анализа были проанализированы ассоциации эффективности бетаксолола не только с генетическими, но и с основными клиническими характеристиками больных. При анализе клинических факторов на эффективность бетаксолола влияли исходная ЧСС и курение (табли-

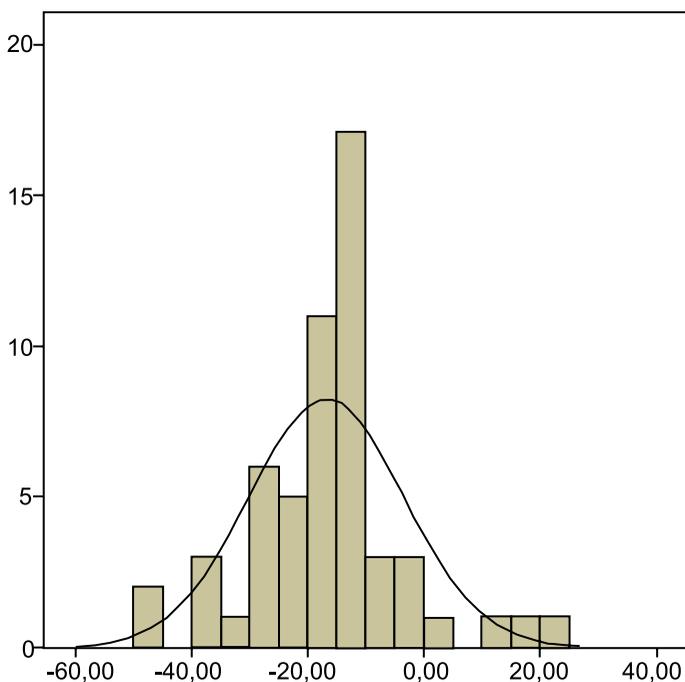


Рисунок. Гистограмма уменьшения ЧСС у больных мерцательной аритмией под влиянием терапии бетаксололом.

ца 5). При этом в группе больных с плохой реакцией на прием бетаксолола доля курильщиков была больше (32,0%), чем у больных с хорошей реакцией на прием бетаксолола (16,7%). Для оценки независимости ассоциации клинических и генетических факторов с выраженностью отрицательного хронотропного эффекта бетаксолола был проведен многофакторный регрессионный анализ. Независимая ассоциация с эффективностью бетаксолола была выявлена для исходной ЧСС (OR[95%CI] 1,04 [1,01–1,08], p=0,001) и генотипа CC полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2 (OR[95%CI] 4,08[1,29–7,62], p=0,02).

Обсуждение результатов

Фармакогенетические взаимодействия препаратов из группы бета-адреноблокаторов активно изучаются. В качестве основных генов-кандидатов рассматриваются гены ферментов системы цитохрома P450, из которых наиболее существенную роль играет цитохром 2D6, и гены бета-адренорецепторов. Накоплено достаточно много сведений о фармакогенетических свойствах метопролола, карведилола, пропранолола. В настоящее время работ, посвященных фармакогенетике бетаксолола, всего две. На 48 добровольцах было показано, что глазные капли бетаксолола более эффективно снижают внутриглазное давление у носителей генотипа 389Arg/Arg полиморфного маркера Glu389Arg гена ADRB1 [4]. Нами не было выявлено ассоциации эффективности бетаксолола у больных гипертонической болезнью с генотипами этого полиморфного маркера, но удалось показать, что отрицательных хронотропный и антигипертензивный эффекты бетаксолола ассоциированы с полиморфизмом гена цитохрома 2D6. У носителей аллеля Pro полиморфного маркера Pro34Ser гена CYP2D6 уменьшение ЧСС и АД при лечении бетаксололом было более выраженным, по сравнению с носителями генотипа Ser/Ser. Однако, цитохром 2D6 не единственный изофермент системы цитохромов, участвующий в метаболизме бетаксолола. Бетаксолол является субстратом цитохрома 1A2. Показано, что применение бетаксолола совместно с ингибитором цитохрома 1A2 тиобендазолом повышает его концентрацию в плазме и может привести к усилению токсичности препарата [5]. Таким образом, ген цитохрома 1A2 может рассматриваться как один из генов-кандидатов для бетаксолола.

Изофермент CYP1A2

Изофермент Cyp1A2 относится к числу самых распространенных и составляет около 15% от всех цитохромов печени. К субстратам изофермента относятся варфарин, верапамил, препараты из группы антиаритмиков (амодарон, пропафенон), бета-адреноблокаторы

Таблица 4

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров у больных МА с разной чувствительностью к терапии бетаксололом

	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 15,5 уд/мин (n=27)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 15,5 уд/мин (n=28)	p	OR
Полиморфный маркер C(-47)T в гене ADRB2				
Генотипы: CC	6(25,0%)	8(30,8%)	нд	1,32[0,38–4,42]
CT	12 (50,0%)	15(57,7%)	нд	1,35[0,44–4,07]
TT	6 (25,0%)	3(11,5%)	нд	0,41[0,09–1,07]
Аллели				
C	24(50,0%)	31(59,6%)	нд	1,65[0,76–359]
T	24(50,0%)	21(40,4%)	нд	0,68[0,33–1,49]
Полиморфный маркер A(-163)C в гене CYP1A2				
Генотипы: AA	11(52,4%)	10(45,5%)	нд	0,76[0,23–2,48]
AC	10(47,6%)	7(31,8%)	нд	0,52[0,15–1,78]
CC	0(0%)	5(22,7%)	0,027	8,67[1,37–54,81]
Аллели				
A	32(80,3%)	27(58,5%)	нд	0,51[0,20–1,25]
C	10(19,7%)	17(41,5%)	нд	1,97[0,79–4,88]
Полиморфный маркер Pro34Ser в гене CYP2D6				
Генотипы: Ser/Ser	19(90,5%)	22(100%)	нд	8,14[0,49–134,78]
Ser/Pro	2(9,5%)	0(0%)	нд	0,12[0,007–2,03]
Аллели				
Ser	40(95,2%)	44(100%)	нд	7,94[0,48–129,2]
Pro	2(4,8%)	0(0%)	нд	0,12[0,007–2,04]
Полиморфный маркер Trp64Arg в гене ADRB3				
Генотипы: Trp/Trp	22 (81,5%)	19 (67,9%)	нд	0,64[0,19–1,64]
Trp/Arg	4 (14,8%)	9(32,1%)	нд	2,56[0,74–8,81]
Arg/Arg	1 (3,7%)	0 (0%)	нд	0,13[0,002–6,57]
Аллели				
Trp	48 (88,8%)	47 (83,9%)	нд	2,20[1,11–4,74]
Arg	6 (11,2%)	9 (16,1%)	нд	0,43[0,23–0,89]
Полиморфный маркер Ser49Gly в гене ADRB1				
Генотипы: Ser/Ser	23 (95,8%)	22 (84,6%)	нд	0,29[0,04–1,83]
Ser/Gly	1(4,2%)	4 (15,4%)	нд	3,39[0,54–21,16]
Gly/Gly				
Аллели				
Ser	47 (97,9%)	48 (92,3%)	нд	0,31[0,05–1,86]
Gly	1 (2,1%)	4 (7,7%)	нд	3,21[0,53–19,29]

(пропранолол, бетаксолол). «Маркерным» субстратом, по скорости метаболизма которого судят об активности фермента, является фенацетин.

В популяции активность изофермента вариабельна. Повышение его активности связано в основном с приемом индукторов, самым распространенным из которых является никотин. У курильщиков фиксируется увеличение активности CYP1A2 до 15% [6; 7]. К ингибиторам цитохрома относятся некоторые лекарственные препараты — антофлоксацин, карбамазепин, дигидралазин, изониазид, рофекоксиб и тиабендазол [8]. Кроме того, активность цитохрома в популяции в целом ниже у женщин, что связывают с применением оральных контрацептивов, которые также являются ингибиторами CYP1A2. В целом, считается, что 35–70% вариаций активности цитохрома 1A2 связано с его генетическим полиморфизмом.

Ген изофермента CYP1A2 картирован в 15 хромосоме, локус 15q22-q. Описан полиморфный маркер G(-2964)A гена CYP1A2. Показано, что носители аллеля А имеют более низкую скорость метаболизма теофиллина, чем больные гомозиготные носители аллеля G [9]. За-

мена C1545T CYP1A2 ассоциирована с эффективностью терапии антипсихотическими препаратами у больных шизофренией [10]. Полиморфный маркер C(-146)A ассоциирован с увеличением активности фермента. Носители аллеля А имеют более высокую активность фермента, а также более значимое возрастание его активности у курильщиков [11].

Полиморфный маркер A(-163)C гена CYP1A2 ассоциирован с развитием ревматоидного артрита. При этом оказалось, что аллель С мало индуцибилен, у носителей этого аллеля ниже активность цитохрома и выше риск развития заболевания [12].

В нашем исследовании носительство аллеля С оказалось ассоциировано с более выраженным отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола, что подтверждено данными холтеровского мониторирования ЭКГ. Возможно, это связано с меньшей степенью экспрессии гена, с более низкой активностью изофермента у этих больных и большей плазменной концентрацией препарата. В группе больных с хорошей реакцией на прием бетаксолола достоверно большей оказалась частота аллеля С и генотипа СС полиморфного маркера A(-163)C гена CYP1A2.

У больных с мерцательной аритмией также была показана ассоциация генотипа СС с более выраженным отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола.

При этом курение оказалось ассоциировано со снижением активности бетаксолола, что может быть связано с увеличением у этих больных экспрессии цитохрома 1A2. При многофакторном анализе носительство генотипа СС оказалось более сильным предиктором эффективности бетаксолола, чем факт курения.

В настоящем исследовании мы расширили набор генов-кандидатов. Были изучены полиморфные маркеры в генах beta1, beta2, и beta3-адренорецепторов (*ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3*).

Все основные сердечно-сосудистые эффекты симпатно-адреналовой системы опосредуются бета-адренорецепторами 1 типа. Они экспрессируются в миокарде, проводящей системе сердца, сосудах. С их стимуляцией связано влияние медиаторов симпатно-адреналовой системы на ЧСС, сократимость миокарда, сосудистый тонус. Это делает ген *ADRB1* одним из основных генов-кандидатов фармакогенетических исследований бета-адренорецепторов [13]. В нашем исследовании ассоциации генотипов полиморфного маркера *Ser49Gly* гена *ADRB1* с эффективностью бетаксолола ни у больных ГБ, ни у больных МА получено не было.

Влияние клинических и генетических факторов генотипа СС полиморфного маркера А(-163)С в гене СYP1A2 на отрицательный хронотропный эффект бетаксолола у больных МА

Таблица 5

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR[95%CI]	р	OR[95%CI]	р
Возраст	0,98 [0,94–1,03]	нд		
Тяжесть АГ	0,91 [0,42–2,07]	нд		
Исходная ЧСС	1,06 [1,01–1,11]	0,001	1,04 [1,01–1,08]	0,01
Индекс Кетле	0,96 [0,12–1,75]	НД		
Женский пол	1,22 [0,25–10,15]	нд		
Курение	0,37[0,09–0,86]	0,040		нд
Генотип СС полиморфного маркера А(-163)С гена Сyp1A2	5,98[1,76–20,47.]	0,024	4,08[1,29–7,62]	0,02

Известно, что бета2-адренорецепторы, как и бета1-адренорецепторы, локализируются в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узла, миокарде желудочков. Эффект их стимуляции совпадает с эффектами стимуляции рецепторов 1-го типа. Они участвуют в регуляции ЧСС, функции автоматизма сердца, а также проводимости и сократимости. Большинство бета-адреноблокаторов обладают селективностью в отношении бета2-адренорецепторов, однако при применении препаратов в высоких дозах селективность как правило снижается. Это позволяет рассматривать бета2-адренорецепторы как гены-кандидаты, ассоциированные с эффективностью бета-адреноблокаторов.

Ген ADRB2 локализуется в регионе 5q31–q32 5 хромосомы. Для гена ADRB2 описано 12 замен в кодирующей части. 5 из этих полиморфных маркеров приводят к аминокислотным заменам: Gly16ARg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile и Ser220Cys. У кардиологических больных полиморфный маркер T(-47)C гена ADRB2 практически не изучен. Этот маркер локализуется в промотере гена и может влиять на его экспрессию. При исследовании уровня экспрессии рецептора оказалось, что у носительство аллеля С ассоциируется со снижением экспрессии в 3 раза [14]. При этом аллель Т ассоциирован с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе [15]. Ассоциации этого полиморфного маркера с развитием артериальной гипертонии в китайской популяции выявлено не было [16]. В нашем исследовании показано, что на фоне терапии бетаксололом у носителей аллеля Т полиморфного маркера T(-47)C гена ADRB2 выявлено более существенное уменьшение ЧСС, однако при многофакторном регрессионном анализе эта ассоциация не подтверждена.

Бета-адренорецепторы типа 3 мало изучены, в основном показана связь полиморфных маркеров гена ADRB3 с развитием ожирения у людей различной этнической принадлежности [17,18], а также с развитием инсулинорезистентности у этих больных [19, 20]. Бета3-адренорецептор участвует и в регуляции сократимости сердца. Показано, что стимуляция бета3-адренорецепторов уменьшает сократимость миокарда. В экспериментах на собаках было показано, что инфузия селективного агониста бета3-адренорецепторов приводит к укорочению интервала QT и уменьшению риска развития желудочковых аритмий [21]. Есть данные о функциональном взаи-

модействии бета3-адренорецептора и калиевого канала *KvLQT1/MinK*. Стимуляция адренорецептора приводит к увеличению экспрессии калиевого канала, что может сказываться на риске развития нарушений ритма сердца [22].

По результатам проведенного нами ранее исследования полиморфизм *Trp64Arg* гена *ADRB3* ассоциирован с риском развития МА у больных ГБ. В настоящем исследовании мы рассматривали ген бета3-адренорецептора в качестве гена-кандидата, возможно ассоциированного с эффективностью бетаксолола у больных МА, однако такой ассоциации выявить не удалось.

Таким образом, применение бетаксолола у больных мерцательной аритмией является эффективным в отношении контроля ЧСС, однако имеется выраженная вариабельность эффекта. При лечении ГБ антигипертензивная эффективность бетаксолола и его отрицательный хронотропный эффект также отличается значимой вариабельностью. Для этих двух заболеваний показана ассоциация эффективности бетаксолола с носительством генотипа СС полиморфного маркера А(-163)С гена СYP1A2. Высокая эффективность бетаксолола у этих больных может быть связана со снижением скорости метаболизма препарата. Выявленные ассоциации показаны на сравнительно небольшой группе больных, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Schwartz G.L., Turner S.T. *Pharmacogenetics of Antihypertensive Drug Responses Pharmacogenomics.* – 2004. Vol. 4. – P. 151–160.
2. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. *Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – Vol. 20. – P. 342–349.
3. Sciarrone M. T., Stella P., Barlassina C. *ACE and α -Adducin Polymorphism as Markers of Individual Response to Diuretic Therapy Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 398.
4. D.A. Zateyshchikov, L.O. Minushkina, A.N. Brovkin, E.G. Savel'eva, A.A. Zateyshchikova, B.B. Manchaeva, A.G. Nikitin, B.A. Sidorenko, and V.V. Nosikov. *Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. Fundam Clin Pharmacol, Aug.* – 2007. – Vol. 21(4). – P. 437–443.
5. Bapiro T.E., Sayi J., Hasler et al. *Artemisinin and thiabendazole are potent inhibitors of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity in humans. Eur J Clin Pharmacol.* – 2005. Nov; 61(10). – P. 755–761.
6. Sesardic D., Boobis A.R., Edwards R.J., Davies D.S. *A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. Brit. J. Clin. Pharm.* – 1988. – Vol. 26. – P. 363–372.

И др. авторы.