

Влияние полиморфизма гена $\beta 1$ -адренорецептора Arg389Gly на снижение ЧСС у пациентов с ХСН на фоне лечения метопрололом CR/XL

О.А.Манешина*, М.В.Леонова*, Ю.Б. Белоусов*, И.К.Гоголевская**, С.Б.Ерофеева*

*Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва;

**Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта, Москва

Ключевые слова: : В-адренорецепторы, полиморфизм, хроническая сердечная недостаточность, метопролол CR/XL.

Одним из новых направлений современной фармакологии является фармакогенетика, цель которой заключается в изучении роли полиморфных маркеров в эффективности и безопасности проводимой терапии [1,2]. В последние годы были выявлены полиморфные маркеры генов β -адренорецепторов (β -АР), которые способны оказывать влияние на фармакодинамику β -адреноблокаторов (БАБ). В частности, было показано, что эффективность БАБ ассоциируется с полиморфизмом гена $\beta 1$ -АР Arg389Gly[3]. Результаты проведенных исследований на различных популяциях противоречивы, поэтому вопрос о роли полиморфных маркеров в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и эффективности терапии БАБ у пациентов с АГ и ХСН, остается предметом научных дискуссий. В настоящий момент в России не было проведено ни одного фармакогенетического исследования, посвященного выявлению

включено 33 пациента с ХСН в возрасте 35-68 лет с П-III ФК по NYHA. После 2-недельного отмывочного периода на фоне базисной терапии ХСН пациентам назначался метопролол Беталок ЗОК 12,5 мг с последующим удвоением дозы каждые 2 недели до достижения (при переносимости) 200 мг/сутки. Завершили исследование 30 пациентов. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике клинического состояния (ФК), показателям сердечной гемодинамики по данным эхокардиографического исследования (ФВ, КСР, КДР), толерантности к физической нагрузке по результатам 6-минутного теста, качества жизни при использовании минисотского опросника качества жизни пациентов с ХСН и динамике снижения ЧСС по результатам офисных измерений и суточного мониторинга АД через 3 месяца и 6 месяцев терапии. Генетический полиморфизм гена $\beta 1$ -адренорецептора определялся методом полимераз-

Динамика ЧСС у пациентов у больных с различными генотипами полиморфного маркера Arg389Gly на фоне терапии метопрололом CR/XL по данным офисного измерения АД

Таблица 1

Генотип	ЧСС (0) ¹ (уд/мин)	ЧСС(3) ² (уд/мин)	ЧСС (6) ³ (уд/мин)	Δ ЧСС ² (%)	Δ ЧСС ³ (%)
ArgArg	82,3 $\pm$ 4,0	69,4 $\pm$ 3,5#	69,4 $\pm$ 2,6#	16,7 $\pm$ 2,8	19 $\pm$ 3,2
ArgGly	76,5 $\pm$ 2,7	66,8 $\pm$ 1,9*	65,6 $\pm$ 2,2*	15,3 $\pm$ 2,6	18,6 $\pm$ 3,4
GlyGly	77,4 $\pm$ 2,6	70 $\pm$ 4,2*	72 $\pm$ 3,4*	6 $\pm$ 2,7	6,4 $\pm$ 3,1
В целом по группе	81,4 $\pm$ 2,0	69,4 $\pm$ 1,7♦	67,8 $\pm$ 1,9♦	14,0 $\pm$ 1,8	16,2 $\pm$ 2,2

1 - до начала лечения; 2 – через 3 месяца терапии метопрололом CR/XL;

3 – через 6 месяцев терапии метопрололом CR/XL;

* - $p < 0,05$; # - $p < 0,01$; ♦ - $p < 0,00001$ по сравнению с исходным;

нию частоты встречаемости полиморфных аллелей гена $\beta 1$ -АР у пациентов с ХСН и изучению их роли в терапии БАБ.

Целью работы являлась оценка влияния генетического полиморфизма $\beta 1$ -адренорецептора (Arg389Gly) на эффективность проводимой терапии метопрололом CR/XL (Беталоком ЗОК) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование было

ной цепной реакции.

Результаты. Частота встречаемости генотипов полиморфных аллелей Arg389 и Gly389 в случайной выборке пациентов с ХСН составила: Arg389Arg – 40%, Arg389Gly – 43%, и Gly389Gly – 16,7%.

Как видно и таблиц 1 и 2 максимальное снижение ЧСС отмечалось в группе пациентов с генотипом Arg389Arg, в то время как при увеличении доли Gly 389 аллеля в генотипе, степень снижения ЧСС

Динамика ЧСС у пациентов у больных с различными генотипами
 полиморфного маркера Arg389Gly гена β 1-АР на фоне терапии
 метопрололом CR/XL по данным СМАД

Таблица 2

Генотип	ЧСС (0) ¹ (уд/мин)	ЧСС(3) ² (уд/мин)	ЧСС (6) ³ (уд/мин)	Δ ЧСС ² (%)	Δ ЧСС ³ (%)
ArgArg	85,8 $\pm$ 3,8	71,3 $\pm$ 3,6	69,4 $\pm$ 3,4#	17,8 $\pm$ 3,1	20 $\pm$ 3,2
ArgGly	78,9 $\pm$ 3,1	65,8 $\pm$ 1,5#	63,4 $\pm$ 2,1♦	13 $\pm$ 2,8	14 $\pm$ 2,7
GlyGly	78,8 $\pm$ 2,9	74,2 $\pm$ 3,3	75,4 $\pm$ 4,0	7,5 $\pm$ 4,7	7 $\pm$ 2,9
В целом по группе	78,4 $\pm$ 2,0	68,7 $\pm$ 1,7♦	66,4 $\pm$ 1,5♦	11,8 $\pm$ 2,5	15,2 $\pm$ 2,0

1 – до начала лечения; 2 – через 3 месяца терапии метопрололом CR/XL;

3 – через 6 месяцев терапии метопрололом CR/XL;

* - $p < 0,05$; # - $p < 0,01$; ♦ - $p < 0,001$ по сравнению с исходным

уменьшалась, и приводила к достоверным различиям между группами Arg389Arg и Gly389Gly генотипов ($p < 0,05$).

Были выявлены достоверные корреляции между генетическим полиморфизмом и степенью снижения ЧСС (%) по данным офисных измерений ($R=0,37$; $p < 0,05$) и СМАД ($R=0,42$; $p < 0,05$). Не было выявлено влияния полиморфизма гена β 1-АР на динамику ФК, ФВ, КСР, КДР, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с ХСН.

Выводы. В случайной выборке пациентов с ХСН московского региона выявлена более высокая частота встречаемости гомозиготного носительства «неактивного» аллеля Gly389 (16,7%) в сравнении с данными американской популяции – исследование BEST (9%) [3] и датско-английской популяции пациентов с ХСН – исследование MERIT-HF (8,2%) [4]. Полиморфизм гена β 1-АР Arg389Gly является предиктором отрицательного

хронотропного ответа пациентов с ХСН на фоне терапии метопрололом Беталоком ЗОК.

Литература

1. Mancinelli L, Cronin M, Sadee W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci* 2000. 2:E4
2. Roses A.D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405:857-65
3. Stephen B. Liggett BEST Substudy: Beta1-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.
4. White HL, de Boer RA, Maqbool A et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a Merit-HF sub-study. *Eur J heart fail.* 2003 Aug;5(4): 463.

Polymorphism Arg389Gly of beta1-adrenoreceptor gene and efficacy of metoprolol CR/XL in patients with chronic heart failure

O.A.Maneshina*, M.V.Leonova*, Yu.B.Belousov*, I.C.Gogolevskaya**, S.B.Erofeeva*

Russian State Medical University, Moscow

Institute of molecular biology RAN

Key words: β -adrenoreceptor, polymorphism, chronic heart failure, metoprolol CR/XL.

Arg389Gly a common polymorphism of β 1-adrenoreceptor gene affects the reaction for beta-blockers treatment. A higher prevalence of non-active Gly389 allele carriers in patients with chronic heart failure in our population was found in comparison the results of BEST and MERIT-HF studies. A significant correlation was found between genotype variants and HR reduction: a significantly greater percentage of patients with the Gly389 homozygous genotype had the least degree of HR decrease, whereas a significantly greater percentage of patients with the Arg389 homozygous genotype had the maximum HR reduction during office HR measurements and ABPM. These data suggest that the Arg389Gly polymorphism of β (1)-AR affects the HR response of patients with CHF to chronic β 1-AR blockade after metoprolol CR/XL administration.