

Прикладное значение фармакогенетики в лечении больных с сердечной недостаточностью

Ключевые слова:

полиморфизм генов, фармакогенетика, биотрансформация, сердечная недостаточность.

Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в третье тысячелетие, явилась расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины во всех областях исследований. В первую очередь возникает необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния — от биохимических до психологических. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию факторы предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза. И на этой основе, безусловно, должны совершенствоваться методы лечения, прежде всего фармакотерапия [8].

Стандартный подход к организации медицинской помощи пациентам, которые лечатся современными лекарственными препаратами, не всегда эффективен. Это связано с тем, что системы биотрансформации лекарственных препаратов имеют индивидуальные особенности. И эти особенности привязаны к этносу, а также к полиморфизму генов, развившемуся в результате случайных точечных мутаций. Для врача это имеет не теоретическое, а сугубо практическое значение. Есть такой тип метаболизма, как ацетилирование. Ацетируется в организме такой препарат, как изониазид, он даже используется как тест-препарат для проверки: быстрый или медленный «ацетилатор» конкретный пациент. Изониазид по-прежнему остается одним из основных препаратов для лечения туберкулеза. И если человек является быстрым ацетилатором, у него препарат, принятый в стандартной дозе, очень быстро метаболизируется и выводится. Имеются данные, убедительно свидетельствующие о том, что быстрые ацетилаторы, т. е. люди, у которых разрушение изониазида происходит чрезвычайно быстро, получают недостаточно эффективную терапию [2, 8, 10].

Отсюда необходимость в разработке «индивидуального подхода» к лечению людей с особенностями полиморфизма гена изофермента системы цитохрома [2, 8, 10].

Генетическую зависимость действия лекарств в научном аспекте начали изучать задолго до раскрытия генома. Накопленные данные позволили рационализировать применение многих лекарств с учетом индивидуальной чувствительности.

Научная, медицинская и экономическая целесообразность фармакогенетических разработок сегодня не вызывает сомнений, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий, что сокращает обусловленные болезнями трудопотери, занятость госпитального фонда, расход лекарств.



**Ю.С. Рудик,
С.Н. Пивовар**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Рудик Юрій Степанович
д. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу клінічної фармакології та фармакотерапії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
E-mail: ys-r@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції
12 вересня 2012 р.

Новейшим направлением фармакогенетики является изыскание оригинальных фармакологических средств, направленных на определенные фенотипы патологических состояний и чувствительности к лекарствам. Имея конечной целью также индивидуализацию фармакотерапии, такие разработки возможны при использовании в едином комплексе молекулярно-генетических, биохимических, фармакологических исследований, совмещенных с медико-генетическими и популяционными подходами. Создание подобных средств, вплоть до индивидуальных препаратов для конкретного больного — дело недалекого будущего. Именно на этом пути следует ожидать прорыв в лечении распространенных мультифакториальных заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые [3, 6, 7].

Клинические испытания находятся на стыке науки и реальной жизни. Производители лекарств отслеживают результаты испытаний в надежде получить новые лекарственные средства. Ученые и врачи ищут ответы на вопросы, которые могут привести к лечению конкретного заболевания и расширить знания о болезни. Для больных участие в клиническом испытании нередко является последней возможностью исцелиться или, по крайней мере, получить доступ к современной медицинской помощи [5].

Дорога нового лекарства к рынку длинна и не всегда заканчивается успешно. По оценкам специалистов, лишь одно из 20 лекарств, проходящих клинические испытания, получает разрешение на практическое применение. Однако лет через пятнадцать процент успешных испытаний увеличится, поскольку уже сейчас все больше лекарств разрабатывается с помощью фармакогеномики [5].

Фармакогеномика — новая наука о том, как генетика влияет на индивидуальную реакцию на конкретное лекарство, — поможет более эффективно решать множество медицинских проблем с наименьшим числом побочных реакций. Суть заключается в ДНК каждого человека. В настоящее время лекарства эффективны в 30–60 % случаев. Фармакогенетическое тестирование позволит выявить тех больных, которым они помогут или у которых они вызовут побочные эффекты, делающие прием лекарств опасным.

Исследования по фармакогеномике в настоящее время применяются для назначения лекарств при таких заболеваниях, как рак молочной железы, ВИЧ и лейкемия. Однако в будущем доля фармакогеномики в клинических испытаниях будет неуклонно расти. Тщательный отбор добровольцев, участвующих в клинических испытаниях для

выявления генетических вариаций, позволит устранить от участия тех, у кого велика вероятность неудачи либо вследствие неэффективности лекарства, либо из-за тяжелых побочных эффектов. Это значит, что большее количество лекарств, прошедших клинические испытания, получит одобрение, а это позволит сэкономить миллиарды долларов, которые тратятся сейчас на неэффективные испытания или на лечение побочных эффектов.

Исследованию нового лекарственного средства с участием людей предшествует несколько лет (от двух до десяти) его изучения: на этом этапе моделируются молекулы, и изучается их потенциальный эффект, затем компоненты проверяются на животных. Если доклинические испытания обнадеживают, то ученые переходят к исследованиям с участием человека. Клинические исследования проходят три фазы. В первой фазе на 20–80 здоровых добровольцах определяется безопасность и дозировка. Во второй фазе число добровольцев увеличивается от 100 до 300 для определения эффективности и безопасности лекарства. Третья фаза используется для дальнейшего исследования эффективности и отслеживания побочных реакций при длительном приеме препарата. Исследования в этой фазе требуют наибольшего числа добровольцев — в среднем от тысячи до пяти тысяч. После регистрации препарата часто проводятся испытания четвертой фазы, или постмаркетинговое исследование, для анализа безопасности и эффективности в долгосрочном плане.

Для обеспечения научной достоверности клинических испытаний лицензирующие органы требуют результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, которые ясно свидетельствовали бы, что новый продукт не приносит вреда и значительно более эффективен, чем назначение плацебо. В то время как эта неопределенность отпугивает некоторых потенциальных добровольцев, более ста тысяч больных ежегодно участвуют в испытаниях, финансируемых Национальным институтом здоровья США.

Даже когда лекарство попадает на рынок, нет никакой гарантии, что оно там останется, поскольку клинические испытания не позволяют выявить все побочные эффекты, а современная наука еще не может охватить все виды больных с данной болезнью. Клинические исследования должны дать статистически значимые доказательства безопасности и эффективности препарата, следовательно, чем больше число людей, пораженных данным заболеванием, тем больше больных требуется. Чтобы выявить побочные

эффекты препаратов, рассчитанных на большие группы больных, как, например, в случаях артериальной гипертонии или высокого уровня холестерина в крови, необходимо проверять препараты на 30–50 тыс. человек. Это нецелесообразно, а потому, как заявляет директор отдела FDA по медицинской политике Роберт Темпл, задача заключается в выявлении побочных эффектов или проблем, которые возникают у одного из тысячи человек. Директор центра фармакогеномики Калифорнийского университета в Сан-Франциско Кэтлин Джакомини в интервью, опубликованном в электронном университетском журнале *Impact*, говорит: «Если трое из тысячи умрут во время клинического испытания из-за реакции на лекарство, то такой препарат не попадет на рынок. Даже если лекарство эффективно для большинства людей, его слишком опасно назначать, поскольку мы не знаем, кто попадет в число тех, кто его не переносит» [5].

Это означает, что побочные эффекты новых лекарств, обнаруженные после их запуска в производство, могут привести к изъятию этих самых лекарств с фармацевтического рынка — даже тех, которые могли бы помочь многим людям. За последние годы из продажи было изъято множество лекарств, включая «Ризулин» (троглитазон) для лечения диабета, «Посикор» (мибефрадил) — препарат для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и «Пропульсид» (цисаприд) для лечения кислотного рефлюкса (желудочно-кишечного расстройства). В каждом из этих случаев побочный эффект, не выявленный во время клинических испытаний, обнаружился при широком применении лекарства. Также было много больных, у которых отрицательные побочные эффекты отсутствуют. К примеру, «Пропульсид» продолжали назначать больным, участвовавшим в специальной программе, которая позволяет ограниченное использование не получивших одобрение лекарств в тех случаях, когда потребность в них высока и отсутствует реальная альтернатива (*Investigational New Drug Program*) [5].

В отдаленной перспективе разработка лекарств с учетом фармакогеномики может привести к тому, что препараты придется реже отменять, поскольку исследователи и врачи будут заранее знать, кому лекарство поможет, а у кого оно вызовет тяжелые побочные реакции. Хотя идея эта не нова, она, как считают ряд экспертов, приобрела реальные очертания в связи с идентификацией 30–35 тыс. генов в рамках проекта по изучению генома человека. Оправданы усилия и по созданию больших генетических баз данных, таких как британский «Биобанк». Это обеспечит

доступ к большому количеству генетической информации, которая может быть проанализирована и смоделирована таким образом, чтобы предсказать влияние на конкретного больного не только лекарственной терапии, но и любого медицинского вмешательства, такого как диета, физические упражнения или программы профилактики [5].

Некоторые эксперты считают, что ситуация, когда не все лекарства положительно действуют на всех больных, является нормальной. Это подобно тому, как некоторые люди более склонны к диабету или гипертонии вследствие своей генетической предрасположенности, не все страдающие гипертонией и диабетом будут одинаково реагировать на лекарственные средства.

Есть два ключевых момента для понимания поведения назначаемых лекарств. Это нашло отражение в двух разных терминах — фармакогеноетика и фармакогеномика, толкование которых предложено Консорциумом по фармакогеномике. Фармакогеноетика — изучение влияния индивидуальных генетических различий на безопасность и эффективность препарата. Фармакогеномика занимается изучением всего генома человека, инфекционного агента или опухоли. Гены индивида в целом или отдельной его ткани (включая опухолевую) могут определять эффективность лекарства при той или иной болезни. Если оно эффективно, то данное сочетание генов позволит определить степень его эффективности и вероятность развития у данного больного опасных побочных реакций или взаимодействий с другим лекарством. Зная генетический «рисунок» конкретного человека, можно будет назначать лекарство только тем, кому оно принесет пользу, и не назначать его тем, у кого могут возникнуть побочные реакции. Это уже происходит при лечении некоторых видов рака и ВИЧ/СПИДа. В качестве примера можно привести лечение острой лимфобластной лейкемии у детей с помощью методики генетического скрининга. В каждом случае определялось, имеются ли генетические мутации, которые препятствовали бы метаболизму распространенного противоракового препарата для лечения заболевания. Если у детей выявляется мутация, то у них развиваются жизнеугрожающие побочные реакции при назначении нормальных доз препарата. Дозировка меняется в зависимости от генетического набора. Данная методика используется в ведущих исследовательских противораковых центрах для лечения детей с данным заболеванием [5].

Развитие фармакогеноетики и фармакогеномики имеет значение не только для лечения известными препаратами, но и для создания новых.

Допустим, у нас имеется доведенное до стадии клинических испытаний лекарственное средство, которое может вызвать побочные эффекты у определенного числа испытуемых. Как только будут собраны ДНК у всех потенциальных участников, будет возможно разработать тест, благодаря которому от участия в клиническом испытании будут отстранены те больные, у которых могут возникнуть побочные эффекты. Это позволит получить одобрение на применение препарата у тех больных, которым он принесет пользу. Для некоторых вышеупомянутых лекарств это может означать возвращение на рынок. Недавно FDA разрешило повторную регистрацию в США «Лотронекса» — препарат компании GlaxoSmithKline для лечения синдрома раздраженного кишечника — при условии, что будут проведены фармакогеномные исследования для определения больных, которые получают наибольшую пользу от его применения. По прогнозам специалистов, пройдет не менее 15 лет, прежде чем генетические тесты, проводимые перед включением препарата в программу клинических испытаний или его назначением, станут обычным делом. Прежде чем широкое применение фармакогеномики станет реальностью, необходимо собрать и сохранить большое число образцов ДНК. Затем нужно установить связь безопасности или эффективности препарата с различными вариациями генов. На следующем этапе исследователи должны будут проанализировать образцы ДНК, чтобы выявить прогностические маркеры. Если результаты окажутся воспроизводимыми, то тест может быть использован на группе испытуемых и отработан для широкого применения на практике. Это означает, что добровольцев для клинических испытаний будут тестировать, прежде чем включить в испытания. Если доброволец подходит по своим показателям, он будет включен в испытание. А те, кто генетически предрасположен к побочным реакциям, не будут участвовать в испытаниях. В результате больше новых лекарств будут чаще получать одобрение, побочные реакции будут отмечаться реже, а врачам удастся вылечить больше людей [5].

Сегодня фармакогенетика — это не просто теоретические размышления клинических фармакологов и биологов, это насущная практическая потребность. Учитывая, что огромное количество препаратов, которые создавались в прошлом веке, врачи применяют до сих пор, по ним многих данных нет [5].

Доказательная медицина предполагает, что все то, что не доказано, должно пройти соответствующую проверку. Сегодня медицина стоит в

начале этой длинной, интересной и очень важной цепочки проблем.

Особенность организма реагировать по-разному на лекарственные средства (тип ацетилирования) может влиять на клиническую картину и частоту встречаемости заболевания, на тяжесть его течения. Например, пневмония у детей — быстрых ацетиляторов: начало быстрое, если врач начинает лечить правильно, в соответствии со стандартами, как сейчас принято говорить, очень быстрое исчезновение симптоматики, в том числе восстановление лабораторных показателей. У медленных ацетиляторов начало медленное, затяжное и точно такое же медленное исчезновение симптоматики. В результате на 2–3 дня пребывание в стационаре для медленных ацетиляторов длиннее [2].

Историческими предпосылками фармакогенетики были следующие события. В 20-х годах прошлого столетия комиссией Лиги Наций были введены единицы ED_{50} и LD_{50} , до сих пор используемые в экспериментальных и клинических фармакологических исследованиях. Однако с их помощью невозможно прямо выделить влияние генетических факторов. Последнее требует применения методов оценки, принятых в медицинской, а сегодня и в молекулярной генетике, основанных на понимании того, что чувствительность больных к лекарствам не описывается нормальным распределением. Первые упоминания о роли наследственности в эффектах экзогенных соединений обнаруживаются в работах французского исследователя Lucien Guenot и английских ученых Archibald Garrod и William Bateson. В конце 90-х годов XIX века А. Garrod доказал роль ферментов в детоксикации чужеродных соединений и установил, что у одних индивидуумов эти ферменты работают в рамках определенной нормы, в то время как у других их активность может быть снижена либо отсутствует. Он предполагал, что на индивидуальную токсичность вещества влияет степень его биотрансформации. Была сформулирована гипотеза о том, что исходно нетоксичные продукты могут образовывать токсичные метаболиты. В 1914 г. А. Garrod сделал доклад в Британской медицинской ассоциации, посвященный детоксицирующим ферментам. В дальнейшем его идеи были развиты английским ученым W. Bateson, выявившим основные пути биотрансформации ксенобиотиков микросомальными ферментами печени и разделившим эти процессы на две фазы: 1 — окисление, восстановление, гидролиз; 2 — процессы конъюгации. Другая серия работ, предшествующих фармакогенетике, была проведена в 1920–1930-х годах Blakeslee на эксперимен-

тальной станции Carnegie. Изучалась способность индивидуумов определять запах розовой и красной вербены. Было установлено, что 2/3 обследованных могли чувствовать запах розового, но не красного растения, а остальные — наоборот. Несколько позже Fox, разрабатывавший подсластители в лаборатории Du Pont, наблюдал феномен «вкусовой слепоты». Он обнаружил, что 3/5 обследованных, пробовавших пара-этоксифенилмочевину, находили ее исключительно горькой, тогда как остальные безвкусной. Позже Snyder установил, что «вкусовая слепота» имеет аутомно-рецессивное менделевское наследование [8].

Появление фармакогенетики как науки связано с именами W. Kalow, выходца из Германии, работающего в Университете Торонто, американского генетика A. Motulsky и немецкого генетика F. Vogel. В 1948 г. в Берлине было зарегистрировано несколько пациентов с отравлениями в результате применения местного анестетика прокаина. W. Kalow стал изучать эстеразу, гидролизующую препарат. Им был создан доступный УФ-метод, которым была определена активность этого фермента — бутирилхолинэстеразы. W. Kalow выявил пациентов с высокой и низкой активностью фермента. Ученый обследовал больных с другим, более мощным побочным эффектом, вызываемым миорелаксантом сукцинилхолином. Первичные клинические испытания сукцинилхолина, выполненные на нескольких сотнях пациентов, показали, что препарат является миорелаксантом ультракороткого действия. По мере расширения его применения в клинике было выявлено, что у некоторых больных этот препарат вызывает длительную остановку дыхания. В норме сукцинилхолин распадается на неактивные продукты с участием бутирилхолинэстеразы. Установлено, что у больных с осложнениями фермент синтезируется в нормальном количестве. Однако его аффинность к субстрату была значительно снижена. Это могло быть обусловлено только нарушениями в структуре фермента вследствие мутации. Впервые была установлена связь между побочным действием лекарства и генетическим дефектом метаболизирующего его фермента [20].

Другой распространенный фармакогенетический феномен был выявлен в конце 1940-х годов группой Alf Alving. Было обнаружено, что примаксин вызывает гемолиз у некоторых мужчин африканского происхождения. Деструктивный эффект оказался связан с недостаточностью эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Следствием недостаточности Г6ФДГ является уменьшение уровня восстанов-

ленного глутатиона. При этом тиоловые ферменты теряют активность. Падает содержание АТФ, изменяется К-Na градиент, нарушается стабильность мембран эритроцитов. Генетические исследования показали, что дефицит Г6ФДГ сцеплен с X-хромосомой. Аномальные формы фермента имеют сниженную активность. Гемолитические осложнения возникают при действии не только примаксина, но и других лекарственных окислителей, продуцирующих пероксид водорода [10].

Третий открытый фармакогенетический феномен был связан с препаратами для лечения туберкулеза — изониазидом [10].

Перечисленные и некоторые другие фармакогенетические феномены, открытые в середине XX века, были обобщены в монографии A. Motulsky «Drug Reaction, Enzymes and Biochemical Genetics», выпущенной в 1957 г. при поддержке Совета FDA (США). В том же году F. Vogel предложил термин «фармакогенетика». Первая международная конференция по фармакогенетике была организована в Нью-Йорке в 1967 г. Фармакогенетические наблюдения суммированы W. Kalow в 1962 г. в монографии «Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs». В 1992 г. W. Kalow выпустил энциклопедическую монографию «Pharmacogenetics of Drug Metabolism», обобщающую все известные данные по фармакогенетике человека [10, 20].

Сотрудники отдела клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН України» работают над проблемой оптимизации терапии больных с сердечной недостаточностью (СН) с учетом их фармакогенетического профиля.

Актуальность проблемы заключается в том, что заболеваемость СН по всему миру принимает масштабы эпидемии. Эта концепция была «просчитана» на симуляционной модели развития заболевания до 2010 г. на примере Нидерландов. Данные говорят о снижении распространенности СН в популяции пациентов до 60 лет, которое с избытком «компенсируется» ростом этого показателя в старших возрастных группах. Значение СН для здравоохранения будет неуклонно возрастать, так как стимулируется улучшением профилактики, ранней диагностики и усовершенствования методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. «Старение» человечества неминуемое будет сопровождаться возрастанием количества атипичных форм заболевания, и в первую очередь с асимптомной дисфункцией левого желудочка, а также форм, которые имеют сохраненную систолическую функцию сердца.

Применение ингибиторов АПФ позволяет снизить риск смерти больных с СН в среднем только на 23 %. Согласно результатам исследования SOLVD, постоянное на протяжении 4 лет применение еналаприла у больных с СН приводило к снижению риска смерти в среднем на 16 %. Подобные данные установлены и при исследовании эффективности применения β -адреноблокаторов при СН.

Одним из объяснений данного феномена может быть высокая межиндивидуальная вариабельность ответа на применение данных классов препаратов.

Для лечения СН применяются такие группы лекарственных средств, как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (сартаны), β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды (дигоксин). Каждый из представителей данных групп лекарственных средств может по-разному действовать у больных, что обусловлено их фармакогенетическим профилем.

Так, например, дигоксин широко применяется в клинической практике более двухсот лет. Дигоксин, будучи представителем ЛС с узкой терапевтической широтой, в 10–30 % случаев вызывает нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [17] в виде гликозидной интоксикации [28]. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипокалиемией, находящихся в тяжелом состоянии [11, 22]. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации [8]. Именно такими факторами является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P. Гликопротеин-P обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в желчь и мочу [4, 8, 21, 23]. 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 [23]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у носителей ТТ генотипа отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в ряде органов: 12-перстной кишке [24, 29], лимфоцитах [17], почках и печени [18, 29]. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-P [23].

В исследовании, проведенном Д.А. Сычевым и соавт. (2006), чаще выявляли симптомы гликозидной интоксикации у больных с ТТ генотипом. Кроме того, именно у этой группы пациентов регистрировались более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ [13]. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG [28]. S. Hoffmeyer и соавт. (2010), Y. Kurata и соавт. (2002), C. Verstuft и соавт. (2008), анализируя фармакокинетику дигоксина после его однократного приема в исследованиях на здоровых добровольцах, показали, что максимальная концентрация дигоксина в плазме крови, а также площадь под фармакокинетической кривой (AUC) достоверно больше у лиц с ТТ генотипом по сравнению с индивидуумами, имеющими СС генотип [18, 22, 31]. A. Johne и соавт. (2002) выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций ($C_{min, ss}$) дигоксина у здоровых добровольцев с ТТ генотипом при его длительном применении [19].

Механизм действия иАПФ при СН обусловлен блокадой ангиотензинпревращающего фермента. Доказано, что уровень ACE примерно на 50 % находится под генетическим контролем и, соответственно, зависит от полиморфизма гена ACE, структура которого была определена в 1988 г. 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 ACE. На основании распределения I — и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма: гомозиготные — I/I, D/D, а также гетерозиготный I/D. Многими исследованиями доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска сердечно-сосудистых поражений, в то время как I-аллель и II-генотип являются протективными факторами. Проведено большое количество работ по изучению полиморфизма гена АПФ у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и дилатационной кардиомиопатией — основными причинами развития СН, где была выявлена высокая частота встречаемости D-аллеля и DD-генотипа [1].

Сартаны блокируют рецепторы I типа ангиотензина-II. Ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-II (ATR1) расположен на хромосоме 3q21-q25. Описано 16 его полиморфных состояний, из них клинически наиболее полно охарактеризована мутация в положении 1166,

приводящая к замене аденина (А) на цитозин (С). Таким образом, возможны следующие варианты генотипов гена ATR1: AA, AC, CC [1].

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

В лечении больных с СН в настоящее время рекомендовано применение четырех β -адреноблокаторов (β -АБ): метопролола-сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола. Препараты связываются с β_1 -рецепторами (β_1 -АР) кардиомиоцитов. В проведенных раньше исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности β_1 -АР сопоставимо с трехкратным повышением уровня изопротеренолол-стимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly 389. Полиморфизм β_1 - и β_2 -АР также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [16]. Однако в этом исследовании не было выявлено никаких расхождений в частоте появления полиморфизмов β_1 - и β_2 -АР и их комбинации в группе пациентов с СН и в группе здоровых добровольцев.

В исследовании BEST была изучена роль полиморфизма β_1 -АР в клинической эффективности применения β -АБ у больных с СН. Проведенное ранее экспериментальное исследование СН на линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии β -АБ обнаружило роль Arg 389 генотипа в ответ на антагонизм β -АР. После проведения исследования буциндолола у больных с СН 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). Было выявлено, что терапевтическая эффективность применения буциндолола отсутствовала в группе Gly 389-носителей, что доказывает роль полиморфизма β_1 -АР в фармакологическом эффекте буциндолола [30].

Ряд исследований продемонстрировали более яркие фармакологические эффекты β -АБ у носителей аллельных вариантов данного гена. В исследовании H. Bruck и соавт. (2005) показано, что бисопролол блокировал влияние агониста β -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) [15].

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 [8].

В исследовании Y.C. Zhang и соавт. (2000) апробировалась способность ингибитора мРНК β_1 -АР олигонуклеотида оказывать гипотензивный эффект и ингибировать кардиальные β_1 -АР линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводило к снижению плотности β_1 -АР на 30–50 % без влияния на β_2 -АР [33]. Липофильные β -АБ (карведилол и метопролол) быстро и полностью (около 90 %) всасываются в желудочно-кишечном тракте, проходят через гематоэнцефалический барьер. Карведилол является субстратом для гликопротеина-P. Все липофильные β -АБ биотрансформируются путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм данных лекарственных средств во время первого прохождения через печень составляет до 80 %. Необходимо учитывать, что метаболизм β -АБ с эффектом «первого прохождения» через печень может изменяться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные β -АБ, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол, например, на 30 %), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинять период полувыведения ($T_{1/2}$) во время продолжительного применения. Так, при длительном назначении $T_{1/2}$ пропранолола может увеличиться в 2–3 раза в сравнении с одноразовым приемом. Пропранолол, как и другие липофильные β_1 -АБ, может замедлять вывод из крови других ЛС, которые метаболизируются в печени (например, лидокаин, гидралазин, теofilлин).

Скорость биотрансформации β -АБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6. Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, т. н. «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 др.) встречаются намного реже [4]. Накопилось большое количество данных, которые свидетельствуют о том, что полиморфизм гена CYP2D6 влияет на фармакокинетику β -АБ, что проявляется замедлением их

биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к нежелательным реакциям.

В настоящее время у врачей имеется ложное представление о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом от больного нужно всего лишь 1 мл крови из вены. Многие врачи даже и не подозревают, что фармакогенетический тест выполняется 1 раз и на всю жизнь. При этом не имеет никакого значения, когда берется материал для фармакогенетического тестирования (при обострении заболевания или в период ремиссии, до еды или после и т. д.).

Что касается стоимости, то стоимость выявления 1 полиморфизма не превышает стоимости 1 анализа, который выполняется с помощью ПЦР (например, на ВИЧ-инфекцию).

Кроме того, в настоящее время активно разрабатываются так называемые ДНК-чипы, с помощью которых у больного можно быстро определять несколько десятков генетических полиморфизмов, определяющих чувствительность тех или иных лекарственных средств. Уже один такой фармакогенетический ДНК-чип разрешен к применению в Европе (Ампличип P-450), он создан для выбора нейролептиков и

антидепрессантов и режимов дозирования. Также создан фармакогенетический чип в Российской Федерации (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, В.С. Баранов и соавт.). 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 в первый раз, 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 [12].

Таким образом, персонализированная медицина и, в частности, клиническая фармакогенетика является перспективным направлением, которое только начинает реализовываться на практике. Проблемы персонализированной медицины и клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются практически на всех крупных медицинских симпозиумах. 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

- Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и A/C 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.
- Воробьев П. Фармакогенетика далекая и близкая // *Вестник Московского научного общества терапевтов «Московский доктор»*.— 2007 (январь).— № 2 (43).— С. 3—4.
- Голубев Д. Фармакогенетика — новая наука (2002) [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.oss.ru.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты.— М.: Реафарм, 2004.— С. 113—120.
- Марро Э. Фармакогенетика: больше новых лекарств без побочных реакций [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.nizhparm.ru/press/about/6666.htm.
- Превентивное генетическое тестирование [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.unk.com.ua.
- Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропии и сердечно-сосудистый континуум // *Вестник ВОГиС*.— 2006.— Т. 10, № 3.— С. 479—191.
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике.— М.: Медицинское информационное агентство, 2004.— 303 с.
- Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Бадыштов Б.А. О роли наследственности в реакциях на лекарственные средства // *Итоги науки и техники, серия «Генетика человека»*.— 1982.— Т. 6.— С. 90—141.
- Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома.— М.: ВИНТИ, 1992.
- Сидоренко 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.
- Сычев Д. Лечить не болезнь, а болезнь у больного, или фармакогенетика в действии [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.zdrav.net/analysis/lechit.
- Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Андреев Д.А. и др. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-P для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме // *Российский кардиологический журнал*.— 2006.— № 4. (<http://medi.ru/doc>).
- Advances in Drug Metabolism in Man / G.M. Pacifi, G.N. Fracchia (Eds.).— Brussels: ECSC-EC-EAEC, 1995.
- 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; 46 (11).— P. 2111—2115.
- Colovo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of β_1 and β_2 -adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case — control study // *Eur. Heart J.*— 2004; Sep.— Vol. 25 (17).— P. 1534—1548.
- 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+ natural killer cells // *Pharmacogenetics*.— 2001.— Jun; 11 (4).— P. 293—298.
- 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*.— 2001; Mar.— Vol. 28; 97 (7).— P. 3473—3478.
- Johns 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; Nov.— Vol. 72 (5).— P. 584—594.
- Kalow W. *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*.— Philadelphia: W.B. Saunders, PA, 1962.

21. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // *Cancer Letters*.— 2010.— Vol. 234.— P. 4—33.
22. 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; Aug.— Vol. 72 (2).— P. 209—219.
23. Marzolini Paus, Buclin Kim. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 75.— P. 1.
24. 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; Apr.— Vol. 71 (4).— P. 297—303.
25. *Pharmacogenetics* / W. Kalow, U.A. Meyer, R. Tyndale (Eds.).— New York: Mercel Dekker, 2001.
26. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism* / W. Kalow (Ed.).— N.Y. Oxford, Seoul, Tokyo: Pergamon Press, 1992.
27. *Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies* / L. Licinio, M.L. Wong (Eds.).— Weinheim (Germany): WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002.
28. 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.*— 2009.— Vol. 347.— P. 1403—1411.
29. Siegsmond 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; Jul.— Vol. 13 (7).— P. 1847—1854.
30. 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.
31. Verstuift C., Schwab M., Schaeffeler E. et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2008; Apr.— Vol. 58 (12).— P. 809—812.
32. Weber W.W. *Pharmacogenetics*.— Oxford: Oxford University Press, 1997.
33. 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; Feb 15.— Vol. 101 (6).— P. 682—688.

Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар

Прикладне значення фармакогенетики в лікуванні хворих із серцевою недостатністю

У статті висвітлено деякі інноваційні відкриття в галузі генетики, які визначають новий рівень розвитку медицини. Виникає необхідність перегляду характеристик фізіологічного стану — від біохімічних до психологічних, тому що стандартний підхід до організації медичної допомоги пацієнтам не завжди ефективний. Це пов'язано з тим, що системи біотрансформації лікарських препаратів, а також їх рецепція мають індивідуальні особливості, взаємопов'язані з поліморфізмом генів. Персоналізована медицина, а саме клінічна фармакогенетика, є перспективним напрямком, що тільки починає реалізуватися на практиці.

Yu.S. Rudyk, S.N. Pyvovar

The applied value of pharmacogenetics in the treatment of patients with heart failure

The article highlights some innovative findings in the area of genetics which determine the new level in the development of medicine. The necessity arises to reframe the characteristics of physiological status, from biological to psychological, because the standard approach to the organization of patients' medical care is not always effective. This is connected with the fact that biotransformation of medicinal agents and their reception have the individual characteristics, associated with the gene polymorphism. The personalized medicine and, in particular, clinical pharmacogenetics, is a promising direction, which is just beginning to be realized in practice.