ВЛИЯНИЕ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА (ADRB1) НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДЕЛОЛА

*С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, А.В. Ефремов, М.Г. Пустоветова, И.Д. Сафронов,
Е.Н. Самсонова, И.А. Голубева*

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

Цель. Изучить влияние полиморфных вариантов гена β_1 -адренорецептора на эффективность терапии β -адреноблокатором карведилолом. **Материалы и методы.** В исследовании наблюдались 68 больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии карведилолом. **Результаты:** лечение карведилолом обеспечивало уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, благоприятно влияло на исходно нарушенную глобальную сократительную функцию левого желудочка. **Заключение:** у больных с генотипом Arg/Arg β_1 -адренорецептора применение карведилола будет особенно эффективным.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, генетический полиморфизм, карведилол.

Шилов Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Березикова Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Ефремов Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедры патологической физиологии и клинической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Пустоветова Мария Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Сафронов Игорь Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Самсонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 3 (383) 225-39-78

Голубева Ирина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, декан фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, контактный телефон: 8 (383) 236-09-02

История применения β -адреноблокаторов (БАБ) при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) насчитывает более 30 лет. Крупномасштабные международные исследования подтвердили безопасность и эффективность БАБ при лечении таких больных. Доказано, что БАБ способствуют улучшению течения ХСН, показателей качества жизни и снижают риск смерти больных ХСН до 35 %. БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами (карведилол) может применяться также и у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН).

Уже более 10 лет существует такое направление как генетическая кардиология, которая интегрирует концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии, патогенеза и механизмов клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека [4–5].

Установлено, что ген β_1 -адренорецептора картирован в 10-й хромосоме. Описаны два его полиморфных маркера Ser49Gly и Arg389Gly. В исследовании K. Bengtsson полиморфизм Arg389Gly связан с артериальной гипертонией [3]. Гомозиготы по Arg389-аллелю ассоциируются с повышенным артериальным давлением (АД) и большей частотой сердечных сокращений (ЧСС). В российском исследовании носители генотипа Arg/Arg имели более высокие уровни как систолического, так и диастолического АД [1].

Цель работы. Учитывая современные достижения в изучении патогенеза ХСН, целью нашей работы было изучить влияние полиморфных вариантов гена β_1 -адренорецептора на эффективность терапии БАБ карведилолом.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) со стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК) (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте $55,9 \pm 5,8$ года) с ХСН I–IV по NYHA. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка колебалась в пределах 63–30 % по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Обследовали пациентов, состояние которых сохранялось стабильным в течение не менее 2–3-х недель на постоянной базовой терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретик, при необходимости антагонист альдостерона, дигоксин, в качестве БАБ использовался карведилол. Продолжительность терапии карведилолом составила 24 недели (начальная доза 3,125 мг 2 раза в сутки с последующей титрацией дозы до индивидуально переносимой — 6,25; 12,5; 25 мг/2 раза в сутки).

Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 месяцев с анализом частоты комбинированной конечной точки, включающей летальность,

повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН.

У всех пациентов забирался генетический материал (букальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена β_1 -адренорецептора (ADRB1) — полиморфный маркер Gly389Arg. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции [2]. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН).

Результаты. В результате проведенного исследования было выявлено, что распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Gly389Arg гена β_1 -адренорецептора в группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

На фоне 24-недельного лечения карведилолом в группах больных с генотипами Arg/Arg и Gly/Arg отмечается снижение ЧСС, систолического и диастолического АД, однако по данным показателям различия между группами не достоверны. Реверсия клинической манифестации ХСН в группах больных с генотипами Arg/Arg и Gly/Arg проявлялась уменьшением ФК СН (по NYHA) (на 40,2 и 29,8 % соответственно, $p < 0,05$). При этом в группе с генотипом Arg/Arg данное уменьшение было достоверно ($p < 0,05$) более выраженное по сравнению с группой с генотипом Gly/Arg.

Также в группе больных с генотипом Arg/Arg по сравнению с генотипом Gly/Arg происходило достоверно более значительное увеличение ФВ левого желудочка (7,4 % против 3,5 %, $p < 0,05$) и более значительное достоверное уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (5,1 % против 2,1 %, $p < 0,05$) и конечного систолического размера левого желудочка (2,2 % против 0,7 %, $p < 0,05$).

Таким образом, лечение карведилолом обеспечивало уменьшение ФК СН, благоприятно влияло на исходно нарушенную глобальную сократительную функцию левого желудочка. Однако результаты проведенного исследования показывают, что данные благоприятные изменения были более выражены в группе больных с генотипом Arg/Arg β_1 -адренорецептора. Следовательно, у больных с данным генотипом применение карведилола будет особенно эффективным.

Список литературы

1. Бражник В. А. Изучение ассоциации полиморфизма генов бета-адренорецепторов с уровнем артериального давления и развитием гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, Д. А. Затеищikov // Рос. мед. журн. — 2010. — № 5. — С. 11–16.
2. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. — М. : " Мир", 1984. — 480 с.
3. Bengtsson K. Polymorphism in the β_1 -adrenergic receptor gene and hypertension / K. Bengtsson, O. Melander, M. Orho-Melander [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 187–190.
4. Cambien F. Genetics of cardiovascular diseases / F. Cambien, L. Tiret // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1714–1724.
5. Schwartz K. On the pulse of genetic cardiology / K. Schwartz // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 110–111.

INFLUENCE OF β_1 -ADRENERGIC RECEPTOR (ADRB1) GENE POLYMORPHISM ON EFFICIENCY OF CARVEDILOL APPLICATION

*S.N. Shilov, E.N. Berezikova, A.V. Efremov, M.G. Pustovetova, I.D. Safronov, E.N. Samsonova,
I.A. Golubeva*

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

The purpose is to study the influence of β_1 -adrenoreceptor gene polymorphic variants on efficiency of β — adrenoblocker carvedilol therapy. **Materials and methods.** 68 patients with chronic cardiac failure against carvedilol therapy were observed in research. **Results:** carvedilol treatment provided reduction of cardiac failure functional class, favorably influenced on initially broken global retractive function of heart aortic ventricle. **The conclusion:** carvedilol application will be especially effective at patients with genotype Arg/Arg of β_1 -adrenoreceptor.

Keywords: chronic cardiac failure, genetic polymorphism, carvedilol.

About authors:

Shilov Sergey Nikolaevich — candidate of medical sciences, assistant of pathological physiology and clinical physiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 3(383) 225-39-78

Berezikova Ekaterina Nikolaevna — candidate of medical sciences, assistant of pathological physiology and clinical physiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 3(383) 225-39-78

Efremov Anatoly Vasilievich — doctor of medical sciences, professor, the corresponding member of the RAMS, head of pathological physiology and clinical physiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 3(383) 225-39-78

Pustovetova Maria Gennadievna — doctor of medical sciences, professor of pathological physiology chair, head of Central research laboratory SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: patophysiolog@mail.ru

Safronov Igor Dmitrievich — doctor of medical sciences, professor of pathological physiology and clinical physiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 3(383) 225-39-78

Samsonova Elena Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of pathological physiology and clinical physiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 3(383) 225-39-78

Golubeva Irina Aleksandrovna —doctor of medical sciences, professor, dean of pharmaceutical faculty at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8(383) 236-09-02

List of the Literature:

1. Brazhnik V. A. Studying of association of beta adrenoreceptors genes polymorphism with arterial pressure level and development of myocardium hypertrophy at patients with idiopathic hypertension / V. A. Brazhnik, L. O. Minushkina, D. A. Zateyshchikov// Russian Medical Magazine. — 2010. — № 5. — P. 11–16.
2. Maniatis T. Molecular cloning / T. Maniatis, E. Fritch, J. Sembrook. — М: «World», 1984. — 480 P. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. — М. : " Мир", 1984. — 480 с.
3. Bengtsson K. Polymorphism in the β 1-adrenergic receptor gene and hypertension / K. Bengtsson, O. Melander, M. Orho-Melander [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 187–190.
4. Cambien F. Genetics of cardiovascular diseases / F. Cambien, L. Tiret // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1714–1724.
5. Schwartz K. On the pulse of genetic cardiology / K. Schwartz // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 110–111.