

В.А. Шумков, К.А. Загородникова, С.А. Болдуева

Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены вопросы полиморфизма генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику бета-адреноблокаторов (метопролола), а также клинического значения его выявления для индивидуализации терапии метопролола на основе генотипа пациентов. Установлено, что использование бета-адреноблокаторов рекомендуется на всех этапах лечения ишемической болезни сердца (уровень доказательности А, класс I). Наиболее эффективными и безопасными являются селективные бета-адреноблокаторы, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью, такие как метопролол. В то же время в клинической практике дозы метопролола широко варьируют. При этом в ряде случаев с низкими дозами метопролола связывают увеличение смертности после острого инфаркта миокарда, а с высокими дозами – развитие побочных эффектов терапии. Это связано с тем, что системы биотрансформации лекарственных препаратов имеют индивидуальные особенности, которые определяются полиморфизмом генов, развившимся в результате случайных точечных мутаций. Одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на бета-адреноблокаторы являются генетические особенности пациентов – полиморфизм гена CYP2D6. Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализованного подхода к назначению бета-адреноблокаторов и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, метопролол, персонализированная терапия, полиморфизм генов, фармакогенетика, цитохром P450, фармакокинетику, фармакодинамика.

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. Фармакогенетика в целом относится к изучению изменений в одном гене, в то время как фармакогеномика является изучением изменений в множестве генов. Это комбинированное понятие, включающее роль генетики в фармакологии. Завершение программы «Геном человека» послужило быстрому развитию фармакогенетики. В последнее десятилетие фармакогенетические исследования начали широко применяться в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 11, 27].

Предметом изучения фармакогенетики являются генетические особенности пациента, обуславливающие фармакологический ответ [3, 13]. Данные генетических особенностей в большинстве случаев представлены однонуклеотидными заменами в генах белков, принимающих участие в фармакокинетику

или фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) [5]. Выявляя такие замены, можно прогнозировать ответ на ЛС, следовательно, индивидуализованно подобрать ЛС и режим его дозирования [16, 27]. Данный подход должен повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и лежит в основе персонализированной терапии [11].

В кардиологии для лечения всех форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) широко используются бета-адреноблокаторы (БАБ) [1, 7, 8, 14, 15, 18, 24, 29, 32, 33]. Однако реакция на прием БАБ характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью [10]. В настоящее время изучается влияние генетических факторов на эффективность и безопасность применения БАБ в практической медицине. Известно, что на фармакокинетику БАБ влияют полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных ЛС, тогда как на фармакодинамику БАБ могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы ЛС – бета-адренорецепторов.

Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику БАБ. Изучение генетических особенностей человека, определяющих индивидуальный фармакологический ответ, является первостепенной задачей

клинической фармакогенетики. Учет таких особенностей позволяет в ряде случаев индивидуализированно подойти к выбору ЛС и режимов их дозирования, что способствует повышению эффективности и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В первую очередь перспективными объектами исследования являются гены, контролирующие синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома P450, и других ферментов I и II фаз биотрансформации [4, 6, 9, 11].

Очевидно, что носительство функционально измененных в результате однонуклеотидных замен аллелей генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, может приводить к изменению концентраций БАБ в плазме крови, а следовательно, и к изменению фармакологического ответа у пациентов [20, 35, 31].

Клиническое значение аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, для терапии БАБ во многом зависит от особенностей фармакокинетики различных представителей этой группы ЛС.

Полиморфизм гена CYP2D6. Скорость биотрансформации БАБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена CYP2D6 [23]. Метопролол метаболизируется цитохромом CYP2D6. Полиморфизм этого гена значительно влияет на скорость метаболизма препарата. R.H. Levy et al. [23] указывают на то, что у «медленных» метаболизаторов замедлен метаболизм метопролола.

Известно, что пациенты, у которых на фоне приема метопролола отмечены побочные эффекты, распространенность генотипа, ассоциированного с медленной скоростью метаболизма, почти в 5 раз выше по сравнению с группой без побочных эффектов, концентрация препарата в плазме крови – в 3 раза выше по отношению к промежуточной скорости метаболизма, а самый быстрый метаболизм сочетается с минимальным уровнем метопролола [28, 34].

«Медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 [4]. Результатом этих вариантов является: отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5), синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20) или синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36) [4]. Saxena [30] указывает на то, что 95% всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5. Отсюда необходимость в разработке «индивидуального подхода» к лечению людей с особенностями полиморфизма гена изофермента системы цитохрома [2, 11, 12].

В последнее время большое внимание в литературе уделяется варианту CYP2D6*10, который

практически не встречается у европейцев, однако частота встречаемости этого варианта в азиатских популяциях крайне высока. Например, в Малайзии 43% населения являются носителями аллельного варианта CYP2D6*10. У носителей CYP2D6*10 (как гомозигот, так и гетерозигот) замедлен метаболизм метопролола. При этом носительство варианта CYP2D6*10 не влияет на метаболизм других субстратов CYP2D6, таких как трамадол, галоперидол, кломипрамин [4]. В настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 уже используется для выбора доз ряда ЛС, например: трициклических антидепрессантов и нейролептиков [27].

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику БАБ. За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику БАБ метопролола. Одним из первых подобных исследований была работа J. Huang и соавт. [19], в которой сравнивались фармакокинетика метопролола и мочевая экскреция его метаболита (альфа-гидроксиметопролол) у здоровых китайских добровольцев в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Показано, что у лиц с генотипом CYP2D6*1/*10 максимальная концентрация S-метопролола была достоверно выше, а мочевая экскреция S-альфа-гидроксиметопролола ниже по сравнению с лицами, имеющими генотип CYP2D6*1/*1.

В исследовании J. Kirchheiner и соавт. [21], выполненном на здоровых немецких добровольцах, показано, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови, площади под фармакокинетической кривой, а также более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации препарата. При применении метопролола в дозе 100 мг в сутки у участников исследования наблюдалось более выраженное снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Подобные изменения фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 справедливы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных [22]. Результаты исследований на здоровых добровольцах подтвердились в исследованиях у пациентов с ССЗ. T. Rau и соавт. [28] изучали равновесную концентрацию метопролола у пациентов с ССЗ, принимающих данный препарат в течение 12 месяцев. Оказалось, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 равновесная концентрация метопролола была в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов. В исследовании T. Nozawa и соавт. [26], в котором участвовали пациенты, дли-

тельно принимающие метопролол, было показано, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*14 отмечались более высокие значения максимальной равновесной концентрации его. Следовательно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 высокая равновесная концентрация метопролола в плазме приводит к более «сильной» бета-адреноблокаде. Очевидно, что подобные изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 должны приводить к нежелательным реакциям при применении данного препарата. И действительно, Н. Wuttke и соавт. [34], опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада III степени) и показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола.

Р. Fux [17] обследовал 121 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающих метопролол. По результатам генотипирования все пациенты были разделены на 4 группы: быстрые метаболизаторы, несущие более двух функционально активных аллелей (5 пациентов); распространенные метаболизаторы, несущие 2 функционально активных аллеля (89 пациентов); промежуточные метаболизаторы, несущие 1 из функционально дефектных аллелей CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*8 или 2 из функционально дефектных аллелей CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 (21 пациент); медленные метаболизаторы, несущие 2 из функционально дефектных аллелей CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*8 (5 пациентов). НЛР метопролола (головная боль, головокружение, нарушения сна, бронхоспазм, похолодание конечностей, сексуальная дисфункция) развивались у 16% пациентов, являющихся медленными и промежуточными метаболизаторами, и только у 4% распространенных и быстрых метаболизаторов достоверность различий приближалась к статистически значимым значениям ($p=0,056$) [17]. Также у гомозигот по функционально дефектному аллелю наблюдалась выраженная брадикардия (менее 56), что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот [13].

Заключение. Очевидно, что одной из основных причин индивидуальных реакций в фармакологическом ответе на БАБ являются генетические особенности пациентов. При этом эффективность и безопасность приема БАБ напрямую зависит от полиморфизма гена CYP2D6. Сегодня накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм гена CYP2D6 оказывает существенное влияние на фармакокинетику некоторых БАБ

(метопролол, карведилол, небиволол), что связано с замедлением их биотрансформации, а это в свою очередь, может приводить к нежелательным лекарственным реакциям. Клиническое значение этого феномена заключается прежде всего в том, что при обнаружении у пациента функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 необходимо либо отказаться от назначения БАБ, либо проводить лечение, начиная с минимальных доз. С другой стороны, в случаях, когда БАБ назначаются путем медленного титрования дозы (при ХСН), у пациентов, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6, целевая доза БАБ должна быть в 2–4 раза ниже рекомендованной. Применение подобного подхода повысит безопасность терапии БАБ.

Таким образом, весьма реалистична перспектива индивидуализированного (персонализированного) подхода к назначению БАБ и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность БАБ при традиционном подходе и с учетом генотипа. Немаловажным аспектом является экономическая целесообразность фармакогенетических разработок, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий, что сокращает обусловленные болезнями трудопотери, занятость госпитального фонда, расход лекарств.

Литература

1. Андреев, Д.А. Клиническая фармакология бета-адреноблокаторов / Д.А. Андреев [и др.] // Русск. мед. журн. – 2005. – № 13. – С. 14.
2. Воробьев, П.А. Фармакогенетика далекая и близкая / П.А. Воробьев // Вестн. моск. научн. общ. терапевтов «Московский доктор». – 2007. – № 2 (43). – С. 3–4.
3. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2004. – 944 с.
4. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес – М.: Реафарм, 2004. – С. 18–27, 40–47.
5. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес [и др.] – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 304 с.
6. Кукес, В.Г. Основы клинической фармакогенетики / В.Г. Кукес, А.П. Дрожжин, Д.А. Сычев // Введение в молекулярную медицину. – М.: Медицина, 2004. – С. 191–233.
7. Козиолова, Н.А. Эффективность, безопасность и фармако-экономический анализ лечения метопрололом больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н.А. Козиолова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 183–186.
8. Лупанов, В.П. Роль бета-адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца / В.П. Лупанов // Росс. мед. журн. – 2002. – Т. 10 – № 10 – С. 450–457.
9. Ляхович, В.В. Фармакогенетика и современная медицина / В.В. Ляхович [и др.] // Вестн. РАМН – 2004. – № 3. – С. 40–45.
10. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 2-е изд.

- перераб. и доп. / В.И. Метелица. – М.–СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2002. – 926 с.
11. Середенин, С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середин. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
 12. Середенин, С.Б. Фармакологическая защита генома / С.Б. Середин, А.Д. Дурнев. – М.: ВИНТИ, 1992. – 162 с.
 13. Сычев, Д.А. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность β 1-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Сычев [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4., № 2 – С. 76–81.
 14. Документ о соглашении экспертов по блокаторам бета-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 1. – С. 99–124.
 15. Christ, M. beta-blocking agents in patients with coronary artery disease and myocardial infarction. Hypertension to heart failure / M. Christ [et al.] – 1998. – P. 91–126.
 16. Evans, W.E. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. / W.E. Evans [et al.] // N. Engl. j. med. – 2003. – Vol. 348 (6). – P. 538–549.
 17. Fux, R. Rationale and methods of the UNAMET study (dose- and CYP2D6-genotype-dependent adverse drug reactions of metoprolol) – a contribution to quality improvement in pharmacotherapy. / R. Fux [et al.] // Z Arztl Fortbild Qualitatssich. – 2004. – Vol. 98 (8). – P. 689–694.
 18. Hjalmarson, A. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. / A. Hjalmarson [et al.], // Circulation. – 1983. – Vol. 67, 6 Pt. 2. – P. 126–132.
 19. Huang, J. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. / J. Huang [et al.] // Clin. pharmacol. ther. – 1999. – Vol. 65 (4). – P. 402–407.
 20. Humma, L.M. Pharmacogenetics and cardio vascular disease: impact on drug response and applications to disease management / L.M. Humma [et al.] // Am. j. health syst. pharm. – 2002. – Vol. 59. – P. 1241–1252.
 21. Kirchheiner, J. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. / J. Kirchheiner [et al.] // Clin. pharmacol. ther. – 2004. – Vol. 76 (4). – P. 302–312.
 22. Koytchev, R. Influence of the cytochrome P450 2D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol / R. Koytchev. [et al.] // Eur. j. clin pharmacol. – 1998. – Vol. 54 (6). – P. 469–474.
 23. Levy, R.H. Metabolic Drug Interactions / R.H. Levy [et al.]. – 2000. – 793 p.
 24. Mancia, G. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of / G. Mancia [et al.] // Cardiology (ESC). – Eur. heart j. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
 25. Mooser, V. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Mooser [et al.] // J. thromb. haemost. – 2003. – Vol. 1, Is. 7. – P. 1398–1402.
 26. Nozawa, T. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol / T. Nozawa [et al.] // J. cardiovasc. pharmacol. – 2005. – 46 (5). – P. 713–720.
 27. Pharmacogenomics / edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. – New Jersey, 2003. – 368 p.
 28. Rau, T. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment / T. Rau [et al.] // Pharmacogenetics. – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 465–472.
 29. Rich, M.W. Heart failure in the elderly: strategies to optimize outpatient control and reduce hospitalizations / M.W. Rich // Am. j. geriatr. cardiol. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 19–27.
 30. Saxena, R. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single based deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype / R. Saxena [et al.] // Hum. mol. genet. – 1994. – 3 (6). – P. 923–926.
 31. Siest, G. Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders / G. Siest [et al.] // Pharmacogenomics. – 2004. – Vol. 5, № 7. – P. 779–802.
 32. Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment Heart Failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis European society of cardiology / K. Swedberg, [et al.] // Eur. heart j. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.
 33. Wikstrand, J. Antiatherosclerotic effects of beta-blockers / J. Wikstrand [et al.] // Am. j. cardiol. – 2003. – Vol. 91, Suppl. – P. 25–29.
 34. Wuttke, H. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. / H. Wuttke [et al.] // Clin. pharmacol. ther. – 2002. – Vol. 72 (4). – P. 429–437.
 35. Zineh, I. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension / I. Zineh [et al.] – Clin. pharmacol. ther. – 2004. – Vol. 76 (6). – P. 536–544.

V.A. Shumkov, K.A. Zagorodnikova, S.A. Boldueva

Influence of CYP2D6 genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-blockers in patients in early postinfarction period

Abstract. *The problems of polymorphism of genes responsible for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-blockers (metoprolol), as well as the clinical significance of its detection to individualize metoprolol therapy based on genotype patients. Use of beta-blockers is recommended at all stages of the treatment of coronary heart disease (Grade A, Class I). The most effective and safe are selective beta-blockers, has no intrinsic sympathomimetic activity – such as metoprolol. However, in clinical practice, dose metoprolol vary widely. Thus in some cases, with low doses of metoprolol associated increase in mortality following acute myocardial infarction, higher doses and with – the development of side effects of the therapy. This is due to the fact that the biotransformation of drugs has individual features. And these features are determined by gene polymorphism, which developed as a result of random point mutations. One of the main causes of individual differences in the pharmacological response to beta-blockers is the genetic characteristics of patients – polymorphism of CYP2D6. Thus, there is a real prospect of an individualized approach to the appointment of beta-blockers and their choice of dosing regimen based on patient's genotype, which certainly should improve the efficiency and safety of the therapy.*

Key words: *acute myocardial infarction, metoprolol, personalized therapy, gene polymorphism, pharmacogenetics, cytochrome P450, pharmacokinetics, pharmacodynamics.*

Контактный телефон: 8-921-975-05-60; e-mail: vladimirshumkov@inbox.ru