

increase of brachial artery diameter was observed. However, the L- carnitine vasodilator effect was more pronounced and persistent as compared to group II. In the dynamics, CRP levels and plasma fibrinogen were more pronounced in the Ist group.

**Key words:** endothelial dysfunction, C-reactive protein, fibrinogen, L-carnitine, nonQ-wave IM.

Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of  
Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent, Uzbekistan)  
TashPMI (Uzbekistan)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Илашук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 3-7

Надійшла до редакції 10.12.2013 року

© Б.А. Аляви, Ш.А. Исаков, Ш.К. Муминов, А.К. Турсунбаев,  
Р.М. Толипов, М.Г. Мухамедова, 2014

УДК 616.12-008.1

*Б.А. Аляви, Р.Р. Турсунов, Ш.А. Исаков, М.А. Бабаев, М.Г. Мухамедова*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА ADRB-1

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Терапии и  
Медицинской Реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

**Резюме.** На сегодняшний день для эффективного воздействия на показатели глобальной сократимости левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо учитывать генетические особенности строения рецепторов, в частности адренорецепторов, отвечающих за симпатoadреналовую активность. Разделение пациентов в зависимости от типа полиморфизма дает предпосылки к созданию новых эффективных алгоритмов по индивидуальному подбору

медикаментов, в том числе и  $\beta$ -адреноблокаторов. Учитывая тип полиморфного маркера рецептора ADRB-1, появляется возможность максимизации  $\beta$ -адреноблокирующего эффекта, тем самым эффективно воздействовать на патогенетический механизм заболевания.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокатор, полиморфизм гена ADRB-1, ишемическая болезнь сердца.

**Введение.** В настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ИБС и ХСН [1, 2]. Клинический ответ пациентов с ИБС и ХСН на лечение  $\beta$ -БАБ отличается значительной вариабельностью. В настоящее время не известны какие либо биомаркеры, которые позволили бы предсказать фармакологический ответ пациента на подобранный для лечения  $\beta$ -адреноблокатор. Индивидуальный режим приема и дозирования препарата устанавливается врачом методом проб и ошибок, но подобный подход чреват опасностью возникновения серьезных побочных реакций. В этой связи рациональный подход к назначению препаратов может быть обеспечен путем изучения взаимоотношения лекарственных реакций и генетических особенностей конкретного пациента.

Генетическую зависимость действия лекарств в научном аспекте начали изучать задолго до раскрытия генома. Накопленные данные позволили рационализировать применение многих лекарств с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Чем больше узнавали о геноме человека, тем становилось яснее, что в основе индивидуальной

реакции на лекарственные средства может лежать полиморфизм одного нуклеотида (SNP – single nucleotide polymorphism) [5, 12].

В течение последних десятилетий было выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль их генетических маркеров, ассоциированных с ИБС и ХСН. Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов развития ИБС и ХСН до настоящего времени не определена.

Особое внимание привлекает полиморфизм генов, которые влияют на семейство  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) [3, 4, 7]. Появились новые возможности для ответа на вопрос о том, все ли пациенты с ИБС и ХСН для улучшения своего прогноза нуждаются в обязательном достижении целевых доз  $\beta$ -АБ. На сегодняшний день остается неясным, в каких клинических ситуациях лучше применять тот или иной  $\beta$ -АБ. Предполагается, что существует популяция, в той или иной степени резистентных к применению  $\beta$ -АБ, что, очевидно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих  $\beta$ -АР [10, 11].

По данным общегеномного исследования ассоциаций (Genomic wide association study),  $\beta_1$ -

AP имеют двенадцать различных полиморфизмов в кодируемом участке, два из них являются клинически наиболее значимыми: Ser49Gly и Arg389Gly. Предполагается, что эти полиморфные варианты  $\beta_1$ -AP могут играть важную роль в клиническом течении ИБС и ХСН. При изучении культуры клеток полиморфизм Gly49 обладал более высокой базальной и агонист стимулирующей активностью аденилатциклазы. При полиморфизме Gly49 также отмечалось сильное ингибирующее действие метопролола [6, 14]. В другом исследовании базальная и агонист стимулирующая активность аденилатциклазы была одинакова для данных полиморфизмов. Однако в этом эксперименте было подтверждено снижение чувствительности для Gly49 после ассоциации изопротеренолом [7, 13]. Обнаружена ассоциация полиморфизма Ser49Gly и ЧСС – у гомозигот Gly49 наблюдалась наиболее низкая величина ЧСС, и каждая аллель Ser увеличивала значение ЧСС [8].

Для изучения полиморфизма Arg389Gly выполнялось исследование культуры клеток с помощью односторонне направленного мутагенеза. Исследователи обнаружили, что клетки, «зараженные» Arg389 рецепторами, обладают значительным базальным уровнем активности аденилатциклазы и троекратным повышением при стимуляции изопротеренолом по сравнению с носителями Gly389. Эффект буциндолола отмечен только у носителей Arg389, но не у Gly389. Действие карведилола не зависело от типа полиморфизма  $\beta_1$ -AP [9]. Гемодинамическое влияние пропранолола было сильнее при генотипе Arg389 [10].

Если верно предположение о связи генотипа с патогенезом ИБС и ХСН, то должна существовать различная частота встречаемости типов полиморфизмов  $\beta_1$ -AP у пациентов с указанной патологией и лиц без нее.

Результаты многих исследований позволяют предположить, что индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов исследования генетического полиморфизма и их сопоставлении с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволит осуществить раннюю диагностику генетически детерминированного риска развития сердечно-сосудистого заболевания, его прогрессирования и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность селективного  $\beta$ -блокатора бисопролола на показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень артериального давления (АД) у пациентов ИБС в зависимости от типа полиморфизма гена ADRB1.

**Материал и методы.** В исследование включены 90 пациентов в возрасте 48-65 ( $58,3 \pm 3,4$ ) лет с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия наприя-

жения ФК II-III; длительность заболевания –  $4,95 \pm 0,93$  лет. Верификация диагноза ИБС проводилась с учетом современных рекомендаций ESC Guidelines 2013. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $> 40\%$ ; стабильное состояние больного в течение  $> 2$  нед. на фоне базисной терапии ИБС; письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись первичные поражения клапанов сердца; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес. до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертония; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению  $\beta$ -АБ.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, весу и получаемой базисной терапии, которая включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, антиагреганты, статины. В качестве селективного  $\beta$ -блокатора был назначен бисопролол в дозе 5 мг/сут.

В момент поступления у всех больных проводился забор крови для молекулярно-генетического исследования гена ADRB1 полиморфизма Ser49Gly. Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов Diatom<sup>TM</sup> DNA Prep 200 (Россия). Полученные рестрицированные фрагментативные продукты генотипировали путем присутствия тех или иных фрагментов. Присутствие трех фрагментов весом = 306 bp, 197 bp и 109 bp – говорит о том, что данный образец носитель гетерозиготного генотипа A/G (Ser/Gly), присутствие двух фрагментов весом = 197 bp и 109 bp – образец носитель гомозиготного генотипа G/G (Gly/Gly) (табл. 1).

На основании результатов генетического анализа (рис.) все пациенты были разделены с учетом аллелей на две группы: I группа с генотипом Gly/Gly ( $n=65$ ), II группа с генотипом Ser/Gly ( $n=25$ ).

В 1-й день исследования и через три месяца терапии у всех пациентов определяли показатели глобальной сократимости ЛЖ, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и суточные колебания артериального давления (АД). Эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в В и М режимах лежа на левом боку. Проводили измерение левого предсердия (ЛП, см), ударного объема (УО, мл), конечно-диастолического (КДР, см) и конечно-систолического размеров (КСР, см) левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗС, см) и межжелудочковой перегородки (МЖП, см). По формуле Л.Е. Teinichholz рассчитывали конечно-систолический (КСО, мл) и конечно-диастолический (КДО, мл) объемы левого желудочка (ЛЖ, мл) и фракцию выброса (ФВ, %). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле R.Devereux. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) определяли как отношение

ММЛЖ к площади поверхности тела. Оценка хронотропной функции сердца и уровня АД проводилась при помощи холтеровского ЭКГ и СМАД мониторинга (MT-210, MT-300, Schiller). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

На фоне 3-месячного лечения бисопрололом в группах больных с генотипами Gly/Gly и Ser/Gly отмечалась достоверная нормализация эхокардиографических показателей глобальной сократимости

левого желудочка, снижение частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления. Хочется отметить, что выраженность клинического эффекта на терапию бисопрололом была более присуща группе с полиморфным маркером Gly/Gly.

У пациентов с генотипом Gly/Gly по сравнению с генотипом Ser/Gly происходило достоверно более значительное уменьшение КДР левого желудочка (4 % против 2 %), увеличение ФВ левого желудочка (7 % против 4,5 %,  $p < 0,05$ ), достоверное уменьшение КДО левого желудочка (6 % против 4 %,  $p < 0,05$ ) и ИММЛЖ (6 % против 4 %,  $p < 0,05$ ). Результаты динамического наблюдения за показателями функционального состояния левых отделов сердца в группах с различным типом полиморфизма гена ADRB1 представлены в таблице 2.



Рис. Тип полиморфизма гена ADRB1 у пациентов ИБС, n=90

Таблица 1

#### Вес фрагментированных продуктов ПДФ- анализа гена ADRB1

ADRB1	
A/G (Ser/Gly), bp	G/G (Gly/Gly), bp
306	-----
197	197
109	109

Таблица 2

#### Оценка сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне 3-месячной терапии бисопрололом в зависимости от типа полиморфного маркера гена ADRB1

Показатель	Генотип			
	Gly/Gly (n=65)		Ser/Gly (n=25)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
ЛП (см)	3,65±0,21	3,63±0,15	3,71±0,18	3,68±0,14
КСР (см)	3,45±0,45	3,47±0,51	3,42±0,37	3,41±0,28
КДР (см)	5,04±0,14	4,83±0,08*	4,98±0,11	4,9±0,1
КСО (мл)	48,78±2,5	50,13±1,4	46,84±3,5	47,22±3,1
КДО (мл)	94,33±5,5	89,01±2,5*	91,27±4,0	87,83±3,5*
УО (мл)	78,5±4,5	77,8±5,21	81,2±3,1	80,4±1,2
ФВ (%)	44,17±1,50	47,5±1,0*	45,01±2,5	46,87±2,0
ЗСЛЖ (см)	1,1±0,07	0,91±0,12	0,92±0,14	1,0±0,08
МЖП (см)	0,99±0,21	1,0±0,07	1,0±0,09	1,0±0,02
ИММЛЖ (г/м2)	128,7±3,1	120,67±2,5*	126,67±2,5	122,31±2,4

Примечание. \* - Достоверность различий с исходными данными при  $p < 0,05$

Таблиця 3

**Влияние бисопролола на сердечный ритм и уровень артериального давления у больных ИБС с различным типом полиморфизма гена ADRB1**

Показатель	Генотип			
	Gly/Gly (n=65)		Ser/Gly (n=25)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
САД, мм рт.ст.	137,6±8,41	110,3±10,12*	135,4±11,02	109,3±7,60*
ДАД, мм рт.ст.	84,9±7,72	75,1±6,33	83,9±8,24	76,2±7,38
ЧСС, уд/мин	92,8±6,42	73,6±5,80*	94,3±7,12	82,2±6,41*

Примечание. \* Достоверность различий с исходными данными при  $p < 0,05$

По результатам холтеровского ЭКГ мониторинга исходно среднее значение частоты сердечных сокращений превалировало в группе Ser/Gly (94,3 и 92,8 соответственно), однако разница полученных результатов между группами недостоверна. На фоне аденоблолирующего влияния бисопролола показатель частоты сердечных сокращений в процентном соотношении достоверно снижался в обеих группах, однако более выраженное влияние прослеживалось у пациентов с полиморфным маркером Gly/Gly (22 % против 15 %).

По результатам СМАД все пациенты имели схожий профиль суточного артериального давления и относились к группе “dipper” или “non-dipper”.

При сопоставлении влияния бисопролола на степень снижения систолического и диастолического артериального давления от того или иного генотипа прямой корреляции выявлено не было (табл. 3).

### Выводы

1. Терапия бисопрололом положительно влияла на исходно нарушенную глобальную сократительную функцию левого желудочка и частоту сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца.

2. Результаты проведенного исследования показывают, что данные положительные изменения были более выражены в группе больных с генотипом Gly/Gly, нежели в группе Ser/Gly. Следовательно, у больных ишемической болезнью сердца с данным генотипом применение бисопролола будет более эффективным.

### Литература

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. ж. – 2010. – № 5. – С. 11-16.

- Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
- Минушкина Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Л.О. Минушкина. – М., 2008. – 48 с.
- Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С. Моисеев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 121-120.
- Сергеев П.В. Рецепторы / Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. – М., 1999. – 640 с.
- Клиническая фармакогенетика  $\beta$ -адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатьев [и др.] // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 162-165.
- Polymorphism in the 1-adrenergic receptor gene and hypertension / K. Bengtsson, O. Melander, M. Orholm-Melander [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 187-190.
- Cambien F. Genetics of cardiovascular diseases / F. Cambien, L. Tiret // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1714-1724.
- Elevation of B-adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration / R.D. Aarons, A.S. Nies, J. Gal [et al.] // J. Clin. Invest. – 1980. – Vol. 65. – P. 949-957.
- Brodde O.E. B1- and B2-adrenoreceptors in the human heart: properties, functions and alterations in chronic heart failure / O.E. Brodde // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 203-242.
- Expert consensus document on B-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
- Leukocyte B-receptor alterations in hypertensive subjects / R.D. Feldman, L.E. Limbird, J. Nadeau [et al.] // J. Clin. Invest. – 1984. – Vol. 73. – P. 648-653.
- Regulation of human leukocyte beta-receptors by endogenous catecholamines / J. Fraser, J. Nadeau, D. Robertson [et al.] // J. Clin. Invest. – 1981. – Vol. 67. – P. 1777-1784.
- An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-hF sub-study / D. Greenwood, D.J. Veldhuisen, R. Cuthbert R. [et al.] // The European Journal of Heart Failure. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 63-468.

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІСОПРОЛОЛУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПОЛІМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА ADRB-1

*Б.А. Аляві, Р.Р. Турсунов, Ш.А. Ісхаков, М.А. Бабаєв, М.Г. Мухамедова*

**Резюме.** На сьогоднішній день для ефективного впливу на показники глобального скорочення лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) необхідно враховувати генетичні особливості будови рецепторів,

зокрема адренорецепторів, які відповідають за симпатoadреналову активність. Розподіл пацієнтів залежно від типу поліморфізму є передумовою для створення нових ефективних алгоритмів щодо індивідуального підбору медикаментів, у тому числі й  $\beta$ -адреноблокаторів. Враховуючи тип поліморфного маркера рецептора ADRB-1, виникає можливість максимізації  $\beta$ -адреноблокуючого ефекту, тим самим ефективно впливати на патогенетичний механізм захворювання.

**Ключові слова:**  $\beta$ -адреноблокатор, поліморфізм гена ADRB-1, ішемічна хвороба серця.

### CLINICAL EFFICIENCY OF BISOPROLOL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON POLYMORPHOUS MARKER TYPE OF ADRB-1 GENE

*A.B. Alyavi, R.R. Tursunov, Sh.A. Iskhakov, M.A. Babaev, M.G. Muhamedova*

**Abstract.** At present, in order to influence the indices of the global contractions of the left ventricles in patients with coronary heart disease effectively, genetic characteristics in receptor structure and particularly adrenoreceptors responsible for sympathoadrenal activity should be considered. Patients division depending on the type of polymorphism gives prerequisites for new efficient algorithms for individual selection of medicines, including  $\beta$ -blockers. Taking into consideration the type of polymorphous marker of ADRB-1 receptor, it is possible to maximize the effect of  $\beta$ -adrenoceptor, thereby to influence effectively the pathogenic mechanism of the disease.

**Key words:**  $\beta$ -blocker, polymorphism ADRB-1, coronary heart disease.

Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of Therapy and  
Medical Rehabilitation (Tashkent, Uzbekistan)  
TashPMI (Uzbekistan)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 7-11

Надійшла до редакції 20.11.2013 року