

Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда

О.В. Замахина¹, профессор С.С. Бунова², профессор Н.А. Николаев¹,
к.м.н. А.В. Нелидова¹

¹ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

² НИУ «БелГУ», Белгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы: в исследование были включены 107 пациентов, из них 14 (13%) мужчин и 93 (86,9%) женщины (средний возраст — 54,7±6,2 года) со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда не ранее 6 мес. от точки включения. Все пациенты регулярно получали бисопролол в оптимальной максимально переносимой дозе. Оценивали клиническую картину заболевания, определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и по показателям суточного мониторирования ЭКГ и специального исследования — 5-минутной вариабельности сердечного ритма (BCP). Анализ полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты исследования: распределение частот генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 в обследованных группах показало преобладание гомозиготного генотипа Arg389Arg; вторым по частоте встречаемости был гетерозиготный генотип Arg389Gly; реже — гомозиготный генотип Gly389Gly. По частоте встречаемости аллелей этого полиморфизма преобладал аллель Arg. Распределение частот генотипов полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 у респондентов было следующим: преобладал гомозиготный генотип Ser49Ser, реже — гетерозиготный генотип Ser49Gly, наиболее редкий — гомозиготный генотип Gly49Gly; преобладал аллель Ser.

У 46 исследуемых (43%) была достигнута целевая ЧСС (55–60 в 1 минуту), у 61 человека (57%) — не достигнута. Среди пациентов, достигших целевой ЧСС, носителей полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly было больше ($p=0,0001$), а среди не достигших целевой ЧСС чаще встречался полиморфный аллель Gly полиморфизма Ser49Gly ($p=0,03$). У пациентов, носителей полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly, ЧСС в покое оказалась достоверно ниже ($p=0,002$), у них также достоверно чаще достигались целевые показатели ЧСС, в т. ч. по данным пробы BCP ($p=0,02$).

Заключение: более выраженный пульсурежающий эффект бисопролола наблюдался у пациентов — носителей аллеля Gly полиморфизмов Arg389Gly гена ADRB1.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, эффективность, бисопролол, полиморфизм генов.

Для цитирования: Замахина О.В., Бунова С.С., Николаев Н.А., Нелидова А.В. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 11. С. 30–34.

ABSTRACT

Effect of Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of treatment with bisoprolol in patients with stable angina after myocardial infarction

O.V. Zamakhina¹, S.S. Bunova², N.A. Nikolaev¹, A.V. Nelidova¹

¹ Omsk State Medical University

² Belgorod State National Research University

Aim: to study an effect of Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of treatment with bisoprolol in patients with stable angina after myocardial infarction.

Patients and Methods: the study included 107 patients (14 (13%) men and 93 (86.9%) women, mean age 54.7±6.2 years) with stable angina, who had a myocardial infarction, not earlier than 6 months from the inclusion point. All patients regularly received bisoprolol at the optimum maximum tolerable dose. A clinical picture of the disease was assessed. Heart rate (HR) at rest and by daily ECG monitoring and special study — a 5-minute heart rate variability (HRV), were determined. Analysis of the Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene was conducted by the method of polymerase chain reaction.

Results: the frequency distribution of the Arg389Gly polymorphism genotypes of the ADRB1 gene in the examined groups showed a predominance of a homozygous Arg389Arg genotype; a heterozygous Arg389Gly genotype was the second most

common; less commonly — a homozygous Gly389Gly genotype. The Arg allele dominated the frequency of the alleles of this polymorphism. The frequency distribution of the Ser49Gly polymorphism genotypes of the ADRB1 gene in respondents was as follows: a homozygous Ser49Ser genotype prevailed, less often — a heterozygous Ser49Gly genotype, and the rarest — a homozygous Gly49Gly genotype; a Ser allele prevailed.

In 46 patients (43%), the target HR was achieved (55–60 bpm), in 61 patients (57%), it was not achieved. Among patients who reached the target HR, there were more polymorphic Gly allele carriers of Arg389Gly polymorphism ($p=0.0001$), and among those that did not reach the target HR, the polymorphic Gly allele of Ser49Gly polymorphism ($p=0.03$) was more common. In patients who carry the polymorphic Gly allele of the Arg389Gly polymorphism, the HR at rest was significantly lower ($p=0.002$), their HR targets were also significantly more often achieved, including data on the HRV sample ($p=0.02$).

Conclusion: more pronounced heart-rate-lowering effect of bisoprolol was observed in patients carrying the Gly allele of Arg389Gly polymorphisms of the ADRB1 gene.

Key words: stable angina, myocardial infarction, effectiveness, bisoprolol, gene polymorphism.

For citation: Zamakhina O.V., Bunova S.S., Nikolaev N.A., Nelidova A.V. Effect of Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of treatment with bisoprolol in patients with stable angina after myocardial infarction // RMJ. Medical Review. 2018. № 11. P. 30–34.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности и качества жизни больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), является главной задачей профилактики у них повторных сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Одним из условий успешной профилактики повторных ИМ является снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до целевого уровня — 55–60 в 1 мин. Основными препаратами, уменьшающими ЧСС, у таких пациентов являются β -адреноблокаторы (БАБ) [2]. Эффективность лечения БАБ определяется выраженностью блокады β 1-адренорецепторов (β 1-АР). Чувствительность β 1-АР к различным БАБ в популяции неодинакова [3, 4] и зависит от их различной функциональной активности, которая, в свою очередь, может быть обусловлена полиморфизмами генов, кодирующих их синтез [5]. Бисопролол является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых высокоселективных БАБ, рекомендован к применению у пациентов, перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний [6, 7]. Известно, что на эффективность бисопролола могут влиять изменения в гене ADRB1, отвечающем за синтез β 1-АР. Имеются 2 наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизма этого гена — Gly49Ser и Arg389Gly. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1, находясь в центре связывания с белком, может изменять функциональную активность β 1-АР, в связи с чем возможна его ассоциация с различной чувствительностью к бисопрололу [5]. Полиморфизм Ser49Gly гена ADRB1 локализован во внеклеточной части β 1-АР, в N-концевом его фрагменте, который под действием различных лигандов может менять конформацию β 1-АР, чем может обуславливаться различная степень связывания бисопролола с ним [8]. Однако единого мнения о степени влияния этих полиморфизмов на активность бисопролола у больных после ИМ пока нет, что требует дальнейшего изучения и разработки на основе полученного материала решений, индивидуализирующих его прием.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое одноцентровое сравнительное исследование поперечного среза было выполнено на базе БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.» г. Омска в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice)

и принципами Хельсинкской декларации клинических центров, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, протокол № 63 от 9 октября 2014 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Все пациенты относились к европеоидной расе, были представителями российской популяции, проживали на территории г. Омска и Омской области и не состояли в кровном родстве.

Критерии включения: перенесенный ИМ со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении 6 мес., предшествующих точке включения в исследование, возраст — от 35 до 65 лет; устойчивый синусовый ритм; умеренная и высокая приверженность лечению, регулярный прием подобранной оптимальной максимально переносимой дозы бисопролола.

Критерии исключения: абсолютные противопоказания к назначению БАБ; чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование ранее 6 мес., предшествующих точке включения; сахарный диабет; тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз (декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дыхательная, печеночная, почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3 и более стадии)); острые заболевания на момент включения в исследование; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами; прием других пульсурежающих препаратов.

Постановка диагноза ИБС: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9]. Согласно стандартам обследования, всем пациентам после сбора жалоб и анамнеза, физикального обследования определяли функциональный класс стенокардии, наличие ХСН, осложнившей течение ИБС, опираясь при этом на рекомендации по диагностике и лечению стабильной ИБС и ХСН [9, 10]. В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании участвовали 107 больных с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз. Средний возраст пациентов составил $54,7 \pm 6,2$ года, среди них было 14 (13,1%) женщин и 93 (86,9%) мужчины.

В качестве БАБ все пациенты получали бисопролол. Наблюдение и лечение респондентов проводились амбулаторно в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. При динамическом наблюдении выполняли общеклиническое обследование: подсчет ЧСС покоя на верхушке сердца за 1 мин, измерение артериального давления (АД) (оно

у всех было в пределах допустимых значений), клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмма (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ)); специальное исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР): 5-минутная ВСР в фоновой и активной ортостатической (АОП) пробах, а также забор крови для исследования полиморфизмов гена ADRB1.

Генотипирование проводили на базе лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск), где определяли аллельные варианты Arg389Gly гена ADRB1 (rs1801253) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами. Для генотипирования Ser49Gly гена ADRB1 (rs1801252) выделяли ДНК набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (Россия). Полученные рестрицированные фрагментативные продукты генотипировали путем присутствия тех или иных фрагментов.

Оценку ЧСС респондентов выполняли как в покое, так и при анализе ХМ-ЭКГ и ВСР. При проведении ХМ-ЭКГ и регистрации ЭКГ в течение 22–24 ч в условиях свободной активности пациента, в модифицированных грудных отведениях V1 и V5, анализировались следующие показатели: ЧСС минимальное, максимальное, среднее. Исследование ВСР 5-минутных записей ЭКГ в покое (фоновая проба) и в ортостазе (АОП) проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-микро» (Россия). Анализ ритмограмм осуществлялся с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии [11], оценивали ЧСС в фоновой пробе и прирост ЧСС в АОП.

Лечение биспрололом принято расценивать как достаточно эффективное при достижении целевой ЧСС покоя (55–60 в 1 мин) [9]. Все исследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от достижения целевой ЧСС в покое: пациенты, достигшие целевой ЧСС, — 46 человек (43%) и пациенты, не достигшие целевой ЧСС, — 61 человек (57%). Группы были сопоставимы по полу и возрасту: в группе достигших целевой ЧСС было 4 (8,7%) мужчины, а в группе не достигших целевой ЧСС — 10 (16,4%), $p=0,24$; женщин соответственно — 42 (91,3%) и 51 (83,6%), $p=0,24$; средний возраст соответственно — $54,48 \pm 5,95$ и $54,48 \pm 5,95$ года, $p=0,61$. Также изучаемые группы пациентов были сопоставимы по принимаемой средней суточной дозе биспролола: $5,76 \pm 3,96$ мг в группе достигших целевой ЧСС и $4,55 \pm 3,15$ мг

в группе не достигших целевой ЧСС, $p=0,16$. Индекс массы тела составил $29,24 \pm 3,33$ кг/м² и $29,37 \pm 4,32$ кг/м² в 1-й и 2-й группах соответственно, $p=0,99$.

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и редактора электронных таблиц Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro — Wilk. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов (Me (25; 75)). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования n (%). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Mann — Whitney U-test, для номинальных данных — Fisher test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Так как у большинства исследуемых целевые значения ЧСС не были достигнуты, и это не было связано с получаемой дозой биспролола, было проведено исследование генетических полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1. Исследование распределения частот генотипов изучаемых полиморфизмов показало их соответствие общероссийским и европейским данным [12–14]. Так, распределение частот генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 в исследуемых группах выявило преобладание гомозиготного генотипа Arg389Arg, его частота составила 58,9%; вторым по частоте встречаемости был гетерозиготный генотип Arg389Gly — 36%; наиболее редким был гомозиготный генотип Gly389Gly — 4,7%. По частоте встречаемости аллелей преобладал аллель Arg, его частота составила 77,1%, аллель Gly встречался реже — в 22,9%. Распределение частот генотипов полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 у респондентов было следующим: 84,1% — носители гомозиготного генотипа Ser49Ser, 14% — носители гетерозиготного генотипа Ser49Gly, 1,9% — носители гомозиготного генотипа Gly49Gly. По частоте встречаемости аллелей этого полиморфизма преобладал аллель Ser — его частота составила 91,1%, аллель Gly встречался реже — 8,9%.

Были проанализированы генотипы и аллели изучаемых полиморфизмов в группах пациентов, перенесших ИМ, с достигнутой и недостигнутой целевой ЧСС покоя (табл. 1).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 у пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС в покое

Параметры	Пациенты, достигшие целевой ЧСС (n=46)			Пациенты, не достигшие целевой ЧСС (n=61)			p (Fisher test)
	Arg/Arg	Gly/Arg	Gly/Gly	Arg/Arg	Gly/Arg	Gly/Gly	
Полиморфизм Arg389Gly							
Генотип	Arg/Arg	Gly/Arg	Gly/Gly	Arg/Arg	Gly/Arg	Gly/Gly	—
Количество пациентов	17	25	4	46	14	1	—
Частота встречаемости аллеля Arg	59 (64,1%)			106 (86,9%)			0,001
Частота встречаемости аллеля Gly	33 (35,9%)			16 (13,1%)			0,0001
Полиморфизм Ser49Gly							
Генотип	Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly	Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly	—
Количество пациентов	42 (91,3%)	4 (8,7%)	0	48 (78,7%)	11 (18,0%)	2 (3,3%)	—
Частота встречаемости аллеля Ser	88 (95,7%)			107 (87,7%)			0,15
Частота встречаемости аллеля Gly	4 (8,7%)			15 (24,6%)			0,03

При сравнении в таблице 1 частот аллелей в группах, достигших и не достигших целевых значений ЧСС, было выявлено достоверно большее количество полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 у пациентов, достигших целевой ЧСС на фоне приема бисопролола ($p=0,0001$), и достоверно меньшее количество полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly в этой же группе.

Таким образом, складывается впечатление, что эффективность пульсурежающего действия бисопролола зависит от изучаемых полиморфизмов, причем наличие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly, возможно, является предиктором эффективности бисопролола, тогда как наличие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly может свидетельствовать о его неэффективности.

Чтобы проверить данную гипотезу и определить различия в ответе на лечение бисопрололом у пациентов в зависимости от генной структуры, всех больных разделили на 4 группы в зависимости от носительства аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly (группа G389 и группа A389) и полиморфизма Ser49Gly (группа S49 и группа G49). В группу G389 вошли пациенты, у которых в генотипе присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (44 человека — 39 гетерозигот Arg389Gly и 5 гомозигот Gly389Gly). Группу A389 составили носители гомозиготного генотипа Arg389Arg (63 человека). В группу S49 вошли носители гомозиготного генотипа Ser49Ser (90 человек). Группу G49 представляли пациенты, у которых в генотипе присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (17 человек — 15 гетерозигот Ser49Gly и 2 гомозиготы Gly49Gly). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и дозам принимаемого бисопролола (табл. 2).

Для оценки влияния изучаемых полиморфизмов на эффективность лечения бисопрололом были исследованы показатели ЧСС покоя, ХМ-ЭКГ, ВСП в группах A389, G389, S49, G49 (табл. 3). В группе G389 ЧСС покоя оказалась статистически значимо ниже, чем в группе A389. У пациентов из группы G389 (носителей полиморфного аллеля)

достоверно чаще достигаются целевые показатели ЧСС также и по показателям фоновой 5-минутной пробы ВСП. Имеется тенденция ($p=0,06$) к более низкой среднесуточной ЧСС по ХМ-ЭКГ именно в группе G389 (см. табл. 3). Следовательно, носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly может служить благоприятным прогностическим признаком в достижении целевой ЧСС при приеме бисопролола.

Несмотря на статистически значимое различие в носительстве полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly у респондентов, достигших и не достигших целевой ЧСС покоя (см. табл. 1), достоверных различий в показателях эффективности бисопролола в зависимости от носительства данного полиморфизма выявлено не было (см. табл. 3). Следовательно, эффективность пульсурежающего действия бисопролола у исследуемых пациентов не зависит от полиморфизма Ser49Gly.

Полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 встречались в исследовании в следующих комбинациях:

1. Наличие носительства полиморфного аллеля Gly сразу в двух полиморфизмах в гомо- или гетерозиготной форме — у 3,7% (4 человека).
2. Отсутствие полиморфного аллеля Gly в обоих полиморфизмах — у 47,7% (51 человек).
3. Наличие полиморфного аллеля Gly Arg389Gly полиморфизма в гомо- или гетерозиготной форме и его отсутствие у Ser49Gly полиморфизма — у 36,4% (39 человек).
4. Наличие полиморфного аллеля Gly Ser49Gly полиморфизма в гомо- или гетерозиготной форме и отсутствие его у Arg389Gly полиморфизма — у 12,2% (13 человек).

С учетом литературных данных по возможному влиянию комбинаций этих полиморфизмов на эффективность лечения [15, 16] было изучено распределение этих комбинаций в зависимости от достижения целевой ЧСС в покое (рис. 1).

Таблица 2. Различия по полу, возрасту и дозе бисопролола в зависимости от носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1

Параметры	Группа A389, n=63	Группа G389, n=44	Группа S49, n=90	Группа G49, n=17	p^1	p^2
Пол: м/ж, n (%)	56(88,9)/7(11,1)	37(84,1)/7(15,9)	79(87,8)/11(12,2)	14(82,4)/3(17,6)	0,47	0,55
Возраст, лет	55,2±5,7	54,2±6,7	51±5,9	52,7±7,0	0,55	0,17
Доза бисопролола, мг/сут	4,76±2,8	4,72±2,5	5,0±3,4	5,4±3,4	0,9	0,55

Примечание: p^1 — достоверность различий (Mann — Whitney) между A389 и G389; p^2 — достоверность различий (Mann — Whitney) между S49 и G49.

Таблица 3. Показатели, характеризующие пульсурежающую эффективность бисопролола в зависимости от носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1

Параметры	Группа A389, n=63	Группа G389, n=44	Группа S49, n=90	Группа G49, n=17	p^1	p^2
ЧСС в 1 мин на приеме	65,9±6,3	62,5±7,0	64,1±6,7	66,7±7,1	0,002	0,13
Количество человек с достигнутой целевой ЧСС в покое (55–60 в 1 мин), n (%)	17 (26,9%)	29 (65,9%)	42 (46,7%)	4 (23,5%)	0,0001	0,08
ЧСС минимальная по данным ХМ-ЭКГ	52,4±6,7	51,4±5,9	51,9±6,3	54±6,8	0,6	0,15
ЧСС максимальная по данным ХМ-ЭКГ	115,1±16,5	116,5±19,7	115,7±8,1	115,1±16,8	0,9	0,97
ЧСС средняя по данным ХМ-ЭКГ	72,7±8,8	69,1±6,7	70,7±8,7	73,4±7,1	0,06	0,16
Количество человек с ЧСС 55–60 в фоновой пробе ВСП, n (%)	18 (28,6%)	22 (50%)	37 (41,1%)	3 (17,6%)	0,02	0,07

Примечание: p^1 — достоверность различий (Mann — Whitney) между A389 и G389; p^2 — достоверность различий (Mann — Whitney) между S49 и G49.

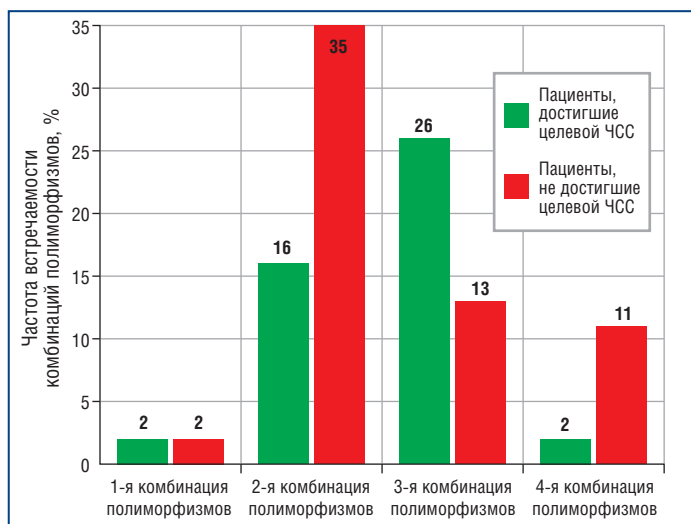


Рис. 1. Комбинации полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 у пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС ($p_1=1,0$, $p_2=0,028$, $p_3=0,09$, $p_4=0,07$; p_1 , p_2 , p_3 и p_4 – достоверность различий (Fisher test) в группе достигших и не достигших целевой ЧСС в 1, 2, 3 и 4-й комбинациях полиморфизмов)

На рисунке 1 показано, что у пациентов, не достигших целевой ЧСС, достоверно чаще встречается комбинация с отсутствием полиморфного аллеля Gly в обоих полиморфизмах, что не противоречит вышеприведенным данным по исследованию полиморфизма Arg389Gly. А наличие полиморфных аллелей Gly полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 в различных комбинациях не различалось в группах пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС.

Обсуждение

Ранее опубликованы противоречивые данные об ассоциации полиморфизмов гена ADRB1 с особенностями ответа на бисопролол при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [17–19].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 сопряжено с лучшим ответом на бисопролол в достижении целевой ЧСС у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ. Эти данные совпадают с данными исследования Н.У. Lee et al. (2016), где аналогичный эффект бисопролола описан у больных с застойной ХСН при наличии в генотипе аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly [17]. Полученные нами результаты схожи с результатами исследования С.М. Комиссаровой (2015), где у больных гипертрофической кардиомиопатией показано, что лечение бисопрололом эффективнее при носительстве генотипов Arg389Arg и Arg389Gly [19], однако мы в своей работе эффективность лечения бисопрололом оценивали в зависимости от носительства полиморфного аллеля, а не генотипа, что связано с малым количеством полиморфных гомозигот.

Информация о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность бисопролола противоречива: существуют данные об ассоциации генотипа Gly49Gly с лучшим эффектом бисопролола [20], в другом источнике, напротив, показан лучший эффект бисопролола у лиц с генотипом Ser49Ser [12]. Однако в нашем исследовании не получено данных о влиянии носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 на эффек-

тивность лечения бисопрололом. Результаты настоящего исследования совпадают с результатами похожего исследования, где не было выявлено влияния полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность бисопролола [21]. В выполненной работе также не было выявлено взаимосвязи эффективности бисопролола с наличием различных комбинаций изучаемых полиморфизмов.

Таким образом, наличие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, может служить прогностически благоприятным маркером в достижении целевой ЧСС при терапии бисопрололом. При его наличии и недостижении пациентом целевой ЧСС целесообразна дальнейшая титрация бисопролола, остальным пациентам необходимо рассмотреть альтернативные схемы лечения с применением ивабрадина или заменой на другие пульсурежающие препараты. Знание генотипа таких пациентов обеспечивает терапевту и кардиологу дополнительные возможности в разработке оптимальных схем лечения.

Выводы

1. Эффективность пульсурежающего действия бисопролола в достижении целевой ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших ИМ, выше при наличии полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1.
2. Эффективность пульсурежающего действия бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших ИМ, не зависит от полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 и от различных комбинаций полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1.

Литература

1. Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкробнева И.И., Возжаев А.В. Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 3. № 13. С. 317–322 [Fitilev S.B., Dimitrova D.A., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V. Osobennosti vtorichnoy profilaktiki serdechno-sosudisty'x zabolevanij sredi pacientov razny'x vozrastny'x grupp, perenesshix infarkt miokarda, na primere ambulatornogo kardiologicheskogo uchrezhdeniya // Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2017. T. 3. № 13. S. 317–322 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322.
2. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Ипатов П.В. и др. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. М., 2014. 112 с. [Bojczov S.A., Chuchalin A.G., Ipatov P.V. i dr. Dispansernoe nablyudenie bol'ny'x khronicheskimi neinfekcionny'mi zabolevanijami i pacientov s vy'sokim riskom ix razvitiya. Metodicheskie rekomendacii. M., 2014. 112 s. (in Russian)].
3. White H.L., de Boer R.A., Maqbool A. et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF substudy // Eur. J. Heart Failure. 2003. Vol. 5(4). P. 463–468.
4. Balode I., Mintāle I., Latkovskis G. et al. Insufficient control of heart rate in stable coronary artery disease patients in Latvia. CLARIFY Registry Investigators // Medicina (Kaunas). 2014. Vol. 50(5). P. 295–302. DOI: 10.1016/j.medic.2014.10.005.
5. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогеника: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. [Sy'chev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie. M.: GE OTAR-Media, 2007. 248 s. (in Russian)].
6. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Фомина В.М. Бисопролол — альтернативы нет // Справочник поликлинического врача. 2013. № 11. С. 13–17 [Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Fomina V.M. Bisoprolol — al'ternativy' net // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013. № 11. S. 13–17 (in Russian)].
7. Chen Y., Yang X., Nguyen Pham V. et al. Heart rate control is associated with reduced cardiovascular events in Asian patients with coronary artery disease treated with bisoprolol (BISO-CAD): results from a multi-national, real-world experience // Curr Med Res Opin. 2018. Vol. 34(2). P. 217–225. DOI: 10.1080/03007995.2017.1363729.
8. Hakalahti A.E., Khan H., Vierimaa M.M. et al. β -Adrenergic agonists mediate enhancement of β 1-adrenergic receptor N-terminal cleavage and stabilization in vivo and in vitro // Mol Pharmacol. 2013. Vol. 83(1). P. 129–141. DOI: 10.1124/mol.112.080440. Epub 2012 Oct 11.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>