

СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Манешина О. А., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии

Резюме

Несмотря на успехи современной фармакологии в усовершенствовании новых форм лекарственных препаратов, сохраняется часть пациентов, не отвечающих на лечение. Обзор посвящен проблеме состояния и функционирования β -адренорецепторов и их модификации на фоне лечения β -адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией и с хронической сердечной недостаточностью. Рассматриваются возможные причины неэффективности терапии β -адреноблокаторами на уровне как взаимодействия рецептора с лекарственным препаратом, так и полиморфизма β -адренорецепторов.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, полиморфизм β -адренорецепторов, хроническая сердечная недостаточность.

Несмотря на широкий спектр фармакологических препаратов в арсенале современной медицины, направленный на коррекцию артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), достичь адекватного контроля за течением заболевания и предотвращением его осложнений удается далеко не всегда. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в экономически развитых странах [1, 2].

Одной из наиболее изученных групп препаратов, рекомендованных ВОЗ в качестве антигипертензивной терапии первой линии и, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2001), выборочно рекомендованных для лечения больных ХСН, являются антагонисты β -адренергических рецепторов [3, 4, 5].

Примерно в 60% случаев лечение β -блокатором в качестве монотерапии не позволяет достичь адекватного снижения артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией [6]. И, несмотря на увеличение продолжительности жизни на фоне терапии β -адреноблокаторами у больных с ХСН, процент смертности от сердечной недостаточности за последние годы неуклонно растет [7, 8, 9].

Вектор развития современной медицины постепенно сдвигается в сторону индивидуализации фармакотерапии, к учету механизмов индивидуальной чувствительности и изучению факторов предикции ответа на препарат. Невозможность объяснения неэффективности медикаментозной терапии исключительно фармакокинетическими параметрами подтолкнуло исследователей искать ответ в молекулярно-генетических аспектах фармакологических реакций и заставило анализировать причины резистентности к проводимой тера-

пии и возможные пути их преодоления на уровне взаимодействий лекарственного средства с рецептором.

Однако фармакодинамические аспекты применения β -блокаторов и их связь с фармакокинетическими характеристиками у больных с артериальной гипертензией и с хронической сердечной недостаточностью являются малоизученными, так же, как и механизмы резистентности к проводимой терапии и возможность ее коррекции.

Неопределенным остается вопрос о состоянии β -адренорецепции и возможностях ее модификации на фоне медикаментозной терапии β -блокаторами у больных с артериальной гипертензией и с хронической сердечной недостаточностью.

Рецепторная теория, строение β -адренорецептора, основные характеристики

Впервые идея о наличии в клетке рецепторной субстанции, которая селективно связывает препарат на клеточной поверхности, была высказана Langley (1878) в работе по влиянию пилокарпина и атропина на секрецию слюнных желез и Erlich (1909) в исследованиях на змеиных токсинах. «Corpora non agunt nisi fixata» (Лекарства не действуют, пока не свяжутся), — этот постулат Эрлиха лег в основу современной рецептологии. И действительно, в настоящий момент известно, что эффекты подавляющего большинства лекарственных средств (ЛС) связаны с физико-химическими взаимодействиями между молекулами лекарственного вещества (ЛВ) и специфическими молекулами, их частями или молекулярными комплексами живого организма, т. е. узнающими частями рецепторов [10].

Достижения современной генетики и молекулярной биохимии по клонированию специфических

Таблица 2

Механизмы антигипертензивного действия β -адреноблокаторов (по Appleton, Lange, East Norwalk, CT, USA)

Снижение сердечного выброса
Центральное действие на симпатoadреналовую систему
Ингибирование выработки ренина
Уменьшение венозного возврата и объема плазмы
Уменьшение периферического сосудистого сопротивления
Восстановление чувствительности барорецепторов
Эффекты на пресинаптические β -адренорецепторы, уменьшение высвобождения норадреналина
Предотвращение прессорного ответа на катехоламины при физической нагрузке и стрессе

мРНК и связыванию радиолигандов позволяют анализировать состояние целого класса рецепторов, связанных с активацией G-протеина, в том числе состояние β -адренорецепции в организме больного, а синтез меченных радиоактивной и фотоаффинной метками адренергических соединений позволяет изучать физико-химические свойства рецепторных молекул [11]. О клонировании генов β -адренорецепторов было сообщено еще в 1986 году английским ученым Dixon et al., что позволило расшифровать аминокислотную последовательность и провести ее полный структурный анализ.

В настоящий момент известно, что, как и большинство рецепторных структур организма, по химическому строению β -адренорецепторы являются гликопротеинами. Их белковая цепь состоит из семи гидрофобных доменов, каждый из которых образует трансмембранную спираль с находящимися между ними гидрофильными петлями, расположенными попеременно по обе стороны клеточной мембраны. Концевая область белковой молекулы адренорецептора, содержащая аминокислотную группу, расположена внеклеточно, а содержащая карбоксильную группу – внутриклеточно [11, 12].

Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к конформационному изменению молекулы рецептора и связыванию комплекса лиганд-рецептор с гуанидинсвязывающим белком G. При этом происходит снижение сродства белка к ГДФ, высвобождение его из связи и образование новой связи гуанидинсвязывающего белка с ГТФ. При образовании новой связи белку сообщается заряд, вследствие чего уменьшается сродство лиганда к рецептору и лиганд-рецепторный комплекс распадается. Однако связывание ГТФ индуцирует взаимодействие белка с аденилатциклазой, которая катализирует образование цАМФ, которая, в свою очередь, через цАМФ-зависимую протеинкиназу индуцирует фосфорилирование субстратных белков и оказывает непосредственное влияние в органах и тканях. При этом синтез цАМФ происходит до тех пор, пока ГТФ не гидролизуется до ГДФ и не высвобождается из связи с G-протеином [11].

Применение антагонистов β -адренорецепторов приводит к уменьшению активности протеинкиназы,

что тормозит фосфорилирование кальциевых каналов с ограничением тока кальция внутрь клетки в период индуцированной деполяризации, кальций-индуцированное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и ограничивает уровень цитозольного кальция. Уменьшается частота и эффективность проведения импульса, сила сокращения, обеспечивая отрицательные хроно-, дромо-, батмо- и инотропные эффекты [13].

Столь подробный анализ рецепторного взаимодействия приведен потому, что при различных патологических состояниях происходит изменение количества и структуры рецепторов, и знание фармакологической точки приложения действия применяемого лекарственного средства на молекулярном уровне может помочь в решении проблемы выбора адекватной терапии и преодолении механизмов резистентности.

Состояние β -адренорецепторов при артериальной гипертензии, их модификация на фоне лечения

Предполагаемые механизмы действия β -адреноблокаторов, объясняющие их антигипертензивный эффект, представлены в табл. 2

Fitzgerald J.D. (1982) при объяснении антигипертензивного эффекта β -блокаторов отдает предпочтение способности β -блокаторов блокировать β -1-адренорецепторы сердца, приводящей к отрицательному инотропному эффекту, и подавлять β -1-адренорецепторы почек, модулирующих высвобождение ренина.

Однако точный механизм гипотензивного действия еще до конца не ясен. Ряд авторов указывает, что, помимо способности ЛВ снижать сердечный выброс и секрецию ренина, важная роль в поддержании гипотензивного действия заключается в обратных ауторегуляторных реакциях при приеме некоторых β -блокаторов, которые проявляются сначала в нарастании периферического сосудистого сопротивления на фоне лечения за счет усиления вазоконстрикторных влияний β -адренорецепторов вследствие блокады периферических β 2-адренорецепторов, а затем в падении сосудистого тонуса [12]. Важным является понимание особенностей действия селективных β 1-адреноблокаторов и их видимые преимущества.



Рис. Дефекты клеточной поверхности рецепторной системы в некоторых органах при различных заболеваниях [12].

В настоящий момент хорошо известно, что изменение состояния и функционирования органа сопровождается изменением плотности и чувствительности рецепторов к гормонам и нейротрансмиттерам. Причем, в организме, как саморегулирующейся физиологической системе, избыточная стимуляция приводит к снижению сигнальной трансдукции, а отсутствие стимулов – к гиперчувствительности. Существуют 3 основные структуры на поверхности клетки, которые могут подвергаться физиологической и патологической модуляции под действием гормонов, нейротрансмиттеров и лекарственных препаратов: сам рецептор, рецептор-связывающие белки (G-протеины) и бислоиная липидная мембрана [12]. Известно, что плотность рецепторов и рецептор-связывающих белков меняется в процессе эмбрионального развития (Blair et al. 1989) и с возрастом (Lakkata&Yin, 1982), а также при развитии патологических состояний (рис.).

Так, в работах по изучению клинического значения изменений β -адренорецепторов на периферических лимфоцитах у пациентов с эссенциальной гипертензией изучались взаимоотношения между плотностью β -адренорецепторов и их функционированием в зависимости от стадии заболевания.

Известно, что существует корреляция между степенью нарушения функции левого желудочка и изменением плотности β -адренорецепторов лимфоцитов [15, 16, 17].

Определение плотности β -адренорецепторов на лимфоцитах *in vitro* с определением количества максимально связанных β -адренорецепторов при применении (-)-[125 I]йодоцианопиндолола (ICYP) используется в качестве маркера плотности миокардиальных рецепторов [18, 19].

С помощью метода радиоактивных лигандов, определив сродство между связанной (В) и свободной

(С) концентрациями ЛВ, можно найти величину сродства ЛВ к рецептору (равновесная константа диссоциации) через следующее уравнение зависимости между эффектом и концентрацией лекарственного вещества [10]:

Уравнение 1:

$$V = \frac{V_{\max} \times C}{C + K_d}$$

Количество максимально связанных β -адренорецепторов (V_{\max}) на периферических лимфоцитах в исследованиях измерялось 3Н-дигидроалprenололовым коэффициентом связывания лиганда (3Н-DNA). Реактивность β -адренорецепторов определялась инъекционным салбутамоловым тестом. Итогом работы стал

вывод о том, что изменение плотности β -адренорецепторов и их функционирования коррелировало со степенью эссенциальной гипертензии, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка и сердечной недостаточности. У больных с 1-2 стадией эссенциальной гипертензии было выявлено увеличение плотности β -адренорецепторов лимфоцитов по сравнению с группой здоровых нормотензивных добровольцев, в то время как при 3-й стадии эссенциальной гипертензии плотность β -адренорецепторов снижалась параллельно снижению их функционирования. Наличие у больных с эссенциальной гипертензией сердечной недостаточности приводило к снижению показателя максимального связывания β -адренорецепторов и их функции в отличие от пациентов с эссенциальной гипертензией без сердечной недостаточности [17, 21].

Однако никакой корреляции между плотностью β -адренорецепторов лимфоцитов, гипертрофией левого желудочка и частотой осложнений артериальной гипертензии – таких, как инсульт, сердечная недостаточность, не было получено при 7-9 летнем наблюдении за пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией 2-й стадии. Хотя авторами подчеркивается необходимость проведения расширенных исследований с включением значительного количества больных для более четкого понимания прогностического значения плотности β -адренорецепторов лимфоцитов [21].

Лекарственные препараты, гормоны и нейротрансмиттеры по-разному влияют на состояние и функционирование β -адренорецепторов. Известно, что агонисты β -адренорецепторов способны приводить к явлению десенситизации, для которой характерно снижение числа β -адренорецепторов и способности агонистов активировать аденилатциклазу [12].

Увеличение плотности β -адренорецепторов на

лимфоцитах при артериальной гипертонии было выявлено и в работе Halawa В. [22]. Автором также было показано, что плотность α -адренергических рецепторов, измеренных на мембране тромбоцитов, не меняется при развитии артериальной гипертонии. Однако у пациентов с АГ не наблюдалось изменения плотности рецепторов обоих классов при инфузии катехоламинов в отличие от здоровых добровольцев, у которых регистрировалось выраженное снижение плотности как α -, так и β -адренорецепторов. Это позволило сделать вывод о нарушении α - и β -адренергической реакции на агонистическое воздействие у больных с артериальной гипертонией [22].

В исследовании по изучению влияния терапии карведилолом у больных с первичной легочной недостаточностью было выявлено, что месячный курс карведилола, помимо улучшения клинического статуса пациентов, приводил к восстановлению чувствительности β_2 -адренорецепторов [23].

Состояние β -адренорецепторов при хронической сердечной недостаточности, их модификация на фоне лечения

Как известно, у больных ХСН сердечный выброс снижен [24], и перераспределение кровотока является приспособительным механизмом поддержания адекватного кровообращения в сердце и головном мозге на более высоком и практически нормальном уровне. Этот механизм реализуется благодаря активации симпатической нервной системы и ангиотензину II [25].

При этом, уровень плазменного норадреналина в крови больных, страдающих ХСН, повышен [18, 19], но способность миокарда реагировать на медиаторы симпатической нервной системы снижена. В то же время, содержание норадреналина в ткани сердца у больных ХСН уменьшено, иногда в 10 раз. Это указывает на уменьшение роли β -адренорецепторов в слабеющем миокарде [25].

Плотность β_1 -рецепторов в миокарде снижается, вероятно, в результате устойчивой симпатической стимуляции, что имеет место у больных с хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией [12]. Также уменьшение плотности β -адренорецепторов и соответствующих мРНК выявлено при компенсированной гипертрофии миокарда, но в данном случае оно может быть расценено как относительное и связано с увеличением массы гипертрофированных кардиомиоцитов [25].

У больных с хронической сердечной недостаточностью значительно увеличен уровень Gi – протеина [26]. Наличие дефектов Gi-протеина было также выявлено при идиопатической дилатационной кардиомиопатии и гипертрофии в исследованиях, прове-

денных на экспериментальных животных [12].

Установлены нарушения в передаче β -адренергической стимуляции на уровне рецепторов, аденилатциклазы, G-протеина [25]. Кроме прямого влияния на плотность рецепторов и рецептор-связывающие белки, в настоящий момент доказано, что важным является и влияние патологического состояния на липидную структуру клеточной мембраны, так как она влияет как на состояние самого рецептора, так и на взаимодействие его с лекарственным препаратом. Например, липидный состав клеточной мембраны оказывает влияние на взаимодействие β -адренорецепторов с Gi-протеином. Холестерин, как известно, уменьшает флюидность мембраны и, таким образом, ингибирует глюкагонстимулированную активность аденилатциклазы. Существуют данные и о том, что длительный прием алкоголя может влиять на липидный матрикс мембран клеток и изменять действие лекарственных препаратов на рецепторы [12].

В настоящий момент предполагается, что основой благоприятного терапевтического эффекта при применении β -блокаторов у больных с ХСН является защита сердца от повреждающего действия катехоламинов, уровень которых в плазме крови повышается при хронической активации симпатической нервной системы [18]. Повышение уровня норадреналина в крови на фоне активации симпатической системы сопровождается повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ХСН. То есть, использование препаратов, снижающих ЧСС, должно приводить к снижению потребности миокарда в кислороде, удлинению диастолы, улучшению субэндокардиального кровообращения и, в конечном итоге, способствовать восстановлению систолической функции [19].

Эффективность применения β -блокаторов у больных с ХСН была подтверждена в ряде контролируемых исследований: MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure), RESOLVD (Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study), COMET (a multicentre randomised double-blind study to compare the effect of carvedilol and metoprolol on mortality and morbidity in patients with moderate or severe congestive heart failure) [26–28]. Было продемонстрировано, что β -блокаторы способны улучшать систолическую функцию у больных ХСН, снижать риск смерти от любых причин с уменьшением риска сердечно-сосудистой, внезапной смертности и смертности, обусловленной прогрессированием ХСН [26, 27].

В свете расширяющегося использования β -блокаторов при ХСН, особое значение приобретает способность фармакологических препаратов корре-

гировать имеющиеся изменения на рецепторном уровне.

Показано, что при применении метопролола тартрата у больных ХСН наблюдалось улучшение чувствительности и повышение экспрессии β_1 -рецепторов, что указывает на восстановление прохождения сигнала с улучшением функции миокарда [19]. В то же время, под влиянием другого β_1 -блокатора — карведилола изменения экспрессии β_1 -адренорецепторов и улучшение функции миокарда были практически не связаны [29]. Еще в одном исследовании по применению метопролола с немедленным высвобождением наблюдалась тенденция к нормализации плотности миокардиальных β -адренорецепторов, причем плотность β -адренорецепторов значительно повышалась в биоптатах из правого желудочка, взятых у пациентов, которым курс метопролола назначался на фоне длительной стандартной терапии ХСН. Но в биопсиях больных, продолжавших получать в этот период только стандартную терапию, этот показатель продолжал оставаться на базальном уровне. Нормализация плотности лимфоцитарных β -адренорецепторов в результате лечения метопрололом коррелировала с повышением фракции выброса левого желудочка еще в нескольких локальных исследованиях [19].

В исследовании, направленном на уточнение механизмов положительного влияния β -блокаторов на функцию сердца у больных с ХСН и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), тестировалась гипотеза о возможном влиянии терапии β -блокаторами метопрололом и карведилолом на экспрессию миокардиальных генов. Известно, что некоторые категории генов, модифицирующих контрактильность миокарда и его гипертрофию, могут быть вовлечены в процессы структурных и функциональных изменений при ДКМП.

В частности, эти изменения могут заключаться в способности генов изменять экспрессию β -адренергических рецепторов, кальций-связывающих протеинов и изоформ тяжелых цепей миозина [30]. Поэтому именно эти категории генов рассматриваются, в первую очередь, в качестве мишеней модифицирующего действия β -блокаторов.

В исследовании измерялись уровни мРНК этих генов и количество β -адренорецепторов в биоптатах, полученных из септального эндомиокарда правого желудочка. Измерения проводили до начала лечения и через 6 месяцев после начала активной терапии, изменения в экспрессии генов сравнивали с изменениями фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Пациенты с ДКМП имели сниженные уровни мРНК β_1 -адренорецепторов, тяжелых цепей β -миозина и кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула, по сравнению с группой контроля, и у

них наблюдался более высокий уровень мРНК предсердного натрийуретического пептида. Количество β_1 -адренорецепторов в пропорциональном отношении к общему уровню β -адренорецепторов было ниже у больных с ДКМП, чем в группе контроля.

Различий в нарастании ФВЛЖ, гемодинамических параметрах, экспрессии генов не было выявлено в подгруппах пациентов, получавших лечение метопрололом или карведилолом. У пациентов, ответивших на лечение β -блокатором, что определялось по нарастанию ФВЛЖ не менее чем на 5 единиц, отмечалось увеличение количества тяжелых цепей β -миозина и мРНК кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула (статистически значимые изменения), общего количества β -адренорецепторов и β_1 -подтипа, также наблюдалось снижение мРНК тяжелых цепей β -миозина. Среди пациентов, леченных β -блокаторами, вне зависимости от ответа на терапию, различия в изменениях мРНК или экспрессии белков β -адренорецепторов найдено не было.

Роль полиморфизма β_1 и β_2 -адренорецепторов в развитии АГ и ХСН и прогнозировании эффективности терапии β -адреноблокаторами

Недавние успехи современной генетики и молекулярной биологии в изучении структуры рецепторов создали предпосылки для выдвижения многочисленных гипотез о роли полиморфизма рецепторов как в развитии заболевания, так и в прогнозировании эффективности медикаментозной терапии.

Рядом ученых предпринимались попытки оценить роль полиморфизма β_1 - и β_2 -адренорецепторов в развитии эссенциальной гипертонии, гипертрофии левого желудочка и соотношении с индексом массы тела [31, 32]. Не было выявлено зависимости между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов, индексом массы тела и артериальным давлением при обследовании взрослых мужчин европеоидной расы [33]. Хотя была выявлена достоверная корреляция более выраженной венодилатации после назначения изопроterenолола и полиморфизма гомозиготного аллеля по Glu в кодоне 27 [34]. При исследовании полиморфизма β_1 -адренорецепторов в 389 положении аминокислотной последовательности по наличию Arg или Gly было выявлена ассоциация полиморфизма R389G с гипертензивным статусом при обследовании добровольцев мужского пола [33].

Группой итальянских ученых была выдвинута гипотеза о том, что полиморфизм, ассоциированный с увеличением адренергической стимуляции сердца, увеличивает риск прогрессирования сердечной недостаточности [32]. В проведенных ранее исследованиях *in vitro* было показано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности рецептора, соотносится с трехкратно превышенными

уровнями изопротеренолол-стимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly 389. Полиморфизм $\beta 1$ – и $\beta 2$ -адренорецепторов также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [32]. Однако в этом исследовании не было выявлено никаких различий в частоте встречаемости полиморфизмов $\beta 1$ – и $\beta 2$ -адренорецепторов и их комбинации в группе пациентов с ХСН и в контрольной группе здоровых добровольцев.

Полиморфизм не является ни мишенью действия препарата, ни вовлекается в процессы распределения лекарственного средства в органах и тканях, однако, даже в немногочисленных фармакогенетических исследованиях уже было показано влияние генотипа на эффективность применяемой терапии и возможность прогнозирования ответа на препарат. Генотип пациента за исключением редких соматических мутаций не меняется в течение жизни, что объясняет возможность его однократного определения [34].

Существование значительной межличудивуальной вариабельности антигипертензивного эффекта при применении $\beta 1$ -адреноблокаторов в монотерапии побудило группу американских ученых изучить влияние двух основных полиморфизмов $\beta 1$ -адренорецепторов на антигипертензивный эффект при применении метопролола у больных с неосложненной гипертензией [35]. Исследовались 49 и 389 кодоны $\beta 1$ -адренорецепторов. У пациентов, гомозиготных по аллелю Arg в положении 389, наблюдалось трехкратно более выраженное снижение суточного диастолического артериального давления (ДАД), чем у пациентов – носителей вариантного аллеля. Диплотип $\beta 1$ -адренорецептора также являлся проностически-достоверным предиктором ответа у пациентов с генотипом Ser49Arg389/Ser49Arg389. Артериальное давление у этих пациентов снизилось на 14,7 мм рт.ст. по сравнению с 0,5 мм рт.ст. у пациентов с Gly49Arg389/ Ser49Gly389 генотипом. Эти данные позволили заключить, что полиморфизм $\beta 1$ -адренорецептора является важным фактором прогнозирования антигипертензивной эффективности метопролола при применении у больных с артериальной гипертензией [35].

В исследовании BEST была предпринята попытка изучить роль полиморфизма $\beta 1$ -адренергических рецепторов в предикции клинической эффективности при применении β -блокаторов у больных с ХСН. Цель исследования заключалась в возможности объяснения вероятных причин неэффективности лечения у ряда пациентов.

Проведенное ранее экспериментальное исследование по моделированию сердечной недостаточности у линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии β -адреноблокатором выявило

роль Arg 389 генотипа в ответе на антагонист β -адренергических рецепторов. После проведения исследования по применению буциндолола у больных с ХСН III-IV класса по NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого было установлено отсутствие различий в базовых характеристиках больных с генотипом Arg 389 и носителях Gly 389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg/Gly 389). Но было выявлено, что терапевтическая эффективность при применении буциндолола отсутствовала в группе Gly 389-носителей, что доказывает роль полиморфизма β -адренорецепторов в фармакологическом эффекте буциндолола. Автор исследования считает, что эта зависимость является классовой характеристикой всей группы β -адреноблокаторов [36].

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин их неэффективности приводят к созданию качественно новых классов ЛС, ингибиторов мРНК рецепторов.

В исследовании Zhang et al. [37] тестировалась способность ингибитора мРНК $\beta 1$ -адренергических рецепторов олигонуклеотида оказывать антигипертензивный эффект и ингибировать кардиальные $\beta 1$ -адренорецепторы линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводило к значительному снижению плотности $\beta 1$ -адренорецепторов на 30-50% без влияния на $\beta 2$ -адренорецепторы. Артериальное давление снизилось к 20 дню с максимальным снижением на 38 мм рт.ст. Интересен и тот факт, что при значительном снижении $\beta 1$ -адренорецепторов в сердце и почках никаких изменений $\beta 1$ -адренорецепторов головного мозга не произошло. Частота сердечных сокращений также не менялась в эксперименте. В группе сравнения, получавшей β -блокатор атенолол, отмечалось снижение артериального давления на 10 мм рт.ст. с развитием выраженной брадикардии [37].

Ограниченность и противоречивость данных, полученных в различных исследованиях, требуют дальнейшего изучения вопроса об изменении структуры и функции рецепторного аппарата на фоне артериальной гипертензии и ХСН и возможностях его модификации под действием лекарственных препаратов группы $\beta 1$ -адреноблокаторов.

Дальнейший прогресс фармакологии в изучении механизма взаимодействий лекарственных веществ и рецепторов и изучения роли предикторов эффективности предполагаемой медикаментозной терапии должен не только способствовать созданию качественно новых классов препаратов, но и повышать качество лечения уже известными и проверенными лекарственными средствами с использованием полного потенциала их возможностей.

Литература

1. Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности/ Москва, «Русский врач», 2002: 6-7.
2. Аронов Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний//Consilium Medicum 2001, 36: (10) , 456-463.
3. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure// Am. J. Cardiol. 1999;83(suppl. 2A):A1-38.
4. The 6th of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure/ NIH Publication 1997;98:1080.
5. Обрезан А.Г., Вологодина И. В. Хроническая сердечная недостаточность//«Вита-Нова», Санкт-Петербург. 2002:178.
6. Humma L.M., Terra S.G. Pharmacogenetics and Cardiovascular Disease. Am. J. Health-Syst. Pharm. 59(13):1241-1252.
7. Wilhelmssen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart Failure in the general population of men – morbidity, risk factors and prognosis//J. Int. med. 2001;249:253-61.
8. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure// J. Clin. Epidemiol. 2000;229-35.
9. Adams KF. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure//Am. J. Med. 2001;110:6S-13S.
10. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. «Очерки биохимической фармакологии» РЦ «Фармединфо», Москва. 1996.
11. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. «Рецепторы» Москва – Волгоград, 1999.
12. Kenakin T. Drugs and Receptors Drugs, 1990 40 (5): 666-687.
13. Егорова Н.А., Манешина О.А. Применение метопролола при стенокардии// Фарматека №8. 2004.
14. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. //Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва, «Универсум Паблишинг» 2000.
15. Yamada S, Ohkura T, Uchida S et al. A sustained increase in beta-adrenoreceptors during long-term therapy with metoprolol and bisoprolol in patients with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy//Life Sci. 1996; 58: 1737-44.
16. Ishida S, Makino N, Masutomo K et al. Effect of metoprolol on the beta-adrenoceptor density of lymphocytes in patients with dilated cardiomyopathy//Am. Heart J. 1993; 125(5 Pt 1): 1311-5.
17. Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q et al. Changes and significance of subtype function of beta-adrenoreceptors in left ventricular remodeling of hypertension//Jpn. Heart J. 2003 Nov; 44(6): 933-42.
18. Prakash A., Markham A. Metoprolol : A Review of its Use in Chronic Heart failure//Drugs 2000 Sep ; 60(3): 647-678.
19. Белоусов Ю.Б. Место метопролола в лечении хронической сердечной недостаточности// Фарматека № 4- 2002, 33-43.
20. Peng Y, Ma S, Zhang S et al. Clinical significance of changes in beta-adrenoreceptors in peripheral lymphocytes in patients with essential hypertension//Chin. med. 2000 Dec; 113 (12) : 1064 - 7.
21. Parfenova E.I., Krasnikova T.L., D'iakonova E.G. et al. Density of lymphocyte beta-2 adrenoreceptors in the course of hypertension// Klin. Med. (Mosk). 1995;73(5):38-40 [Abstracts].
22. Halawa B. Arterial hypertension. Density of alpha 1 and alpha 2 adrenergic receptors in blood platelets, beta adrenergic receptors in the lymphocytes and serum catecholamine levels// Kardiol. Pol. 1991;35(12):340-4.
23. Irodova N.L., Krasnikova T.L., Masenko V.P. et al. Carvedilol in treating primary pulmonary hypertension patients: effect on severity of cardiac failure, degree of pulmonary hypertension, concentration of catecholamines in blood plasma and dependence of cyclic AMP synthesis in lymphocytes on beta-adrenergic receptors//Ter. Arkh. 2002;74(8):30-4 [Abstracts].
24. Teerlink J.R., Massie B.M. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure// Am. J. Cardiol. 1999;84: R94-102.
25. Моисеев В. С. Сердечная недостаточность и достижения генетики// Сердечная недостаточность. 2000 Т. 1-№4, 121-130
26. Poole-Wilson P, Remme WJ. COMET: a multicentre randomized double-blind study to compare the effect of carvedilol and metoprolol on mortality and morbidity in patients with moderate or severe congestive heart failure (NYHA II-IV) [Abstract]//Cardiovasc. Drugs Ther. 1999; 13:24.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)//Lancet 1999; 353: 2001-7.
28. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study// Circulation 2000; 101: 378-8.
29. Sigmund M, Jacob H, Becker H, et al. Effect of metoprolol on myocardial beta-adrenoreceptors and G-proteins in patients with congestive heart failure// Eur. J. Clin. Pharmacol 1996; 51: 127-32.
30. Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W. T. et al. Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with beta-Blocking Agents Pharmacol 2002, May; 3469180:1357-1365.
31. Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with beta-Blocking Agents Pharmacol 2002, May; 3469180:1357-1365.
32. Colovo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of β 1- and β 2-adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case – control study//Eur. Heart J. 2004 Sep,25(17) 1534-154.
33. Shioji K, Kokubo Y, Mannami T et al. Association between hypertension and alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein Beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study hypertens //Res. 2004 Jan;27(1):31-7.
34. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects // N. Engl. J. Med. 348:538-49 Feb 6, 2003 №6.
35. Johnson J.A., Zineh I, Puckett B.J. et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol//Clin-Pharmacol-Ther. 2003 Jul; 44-52.
36. Stephen B Liggett BEST Substudy: Beta1-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.
37. Zhang YC, Bui JD, Shen L, Phillips MI 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;101(6):682-8.

Abstract

Despite modern pharmacology's advances in developing new medication forms, some patients still are therapy-resistant. This review is devoted to beta-adrenoreceptor status, function, and modification during beta-adrenoblocker treatment in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Possible causes of beta-blocker resistance are described, including receptor-medication interaction, and beta-adrenoreceptor polymorphism.

Keywords: beta-adrenoblockers, beta-adrenoreceptor polymorphism, chronic heart failure.

Поступила 17/05-2005