

К вопросу значения исследования полиморфного маркера ARG16GLY гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецепторы при проведении токолитической терапии бета2-адреностимуляторами у беременных

Е.А.Сокова, А.В.Прилуцкий, О.И.Макулова¹

Институт клинической фармакологии, Москва

¹ *Женская консультация № 15, Москва*

Угроза прерывания беременности (УПБ) до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современном акушерстве. Самопроизвольными абортми заканчивается 10-15% беременностей. Преждевременные роды осложняют 6-10% всех беременностей и составляют 75% в структуре перинатальной смертности.

В медикаментозной терапии пациенток с угрозой преждевременных родов значимое место занимают бета2-адреностимуляторы. Они назначаются главным образом при преждевременной родовой деятельности, при угрозе самопроизвольного аборта (с 16 недель) и при гипертонусе матки, парентерально. В практической деятельности приходится сталкиваться с назначением беременным пероральных бета2-адреностимуляторов длительным курсом. В случае, если угроза прерывания беременности возникает после двадцатой недели и сохраняется до тридцать шестой, такая беременная мо-

жет получать бета2-адреностимуляторы все это время.

Оценка эффективности такой терапии вызывает затруднения, ввиду субъективности оценки наличия угрозы прерывания – «тонус матки при осмотре», служащей основой для продления курса или снижения дозировок с постепенной отменой бета2-адреномиметика.

С использованием β 2-адреномиметиков ассоциируется высокая частота развития серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР) [1]. Однако, несмотря на то, что бета2-адреностимуляторы пользуются репутацией не самых безопасных препаратов и для матери, и для плода, они все-таки применяются широко, в том числе и в России [2].

В последнее время обнаружено, что на эффективность и безопасность применения бета2-адреностимуляторов, в том числе у беременных, могут влиять генетические факторы, а именно полиморфизмы гена ADRB2, кодирующего β 2-АР.

Материалы и методы

Поиск выполнялся в базе данных MEDLINE. Ключевые слова: preterm birth, preterm delivery; β 2-agonists efficacy, safety; β 2AR, Arg16; genetic polymorphism.

Результаты и их обсуждение

К настоящему моменту уже получено достаточно данных о том, что полиморфизмы гена β 2-адренорецепторов (β 2-АР) способны ограничивать терапевтическое действие бета2-адреностимуляторов у пациентов с бронхиальной астмой. Так, ответ на ингаляцию салбутамола у гетерозигот Arg/Gly и гомозигот Gly/Gly в положении 16 значимо ниже, чем у гомозигот Arg/Arg. Вместе с тем, большинство исследователей отмечают более выраженную десенситизацию β 2-АР по отношению к салбутамолу у гомозигот Arg/Arg в положении 16 и соответственно быстрое угасание ответа на ингаляции. Также было показано, что молодые пациенты с бронхиальной астмой с генотипом 16 Arg/Arg имеют по сравнению с пациентами с генотипом 16 Gly/Gly, в два раза более высокий риск обострений – относительный риск 2,05 (95% при доверительном интервале 1,19-3,53; $p=0,01$) [3]. Большой риск обострений у гомозигот Arg/Arg в положении 16 наблюдали при любом лечении, но у больных, получавших салметерол, он был особенно значителен – относительный риск 3,40 (95% при доверительном интервале 1,19-9,40; $p=0,022$).

К сожалению, работы по изучению фармакогенетики β 2-АР при токолитической терапии β 2-агонистами малочисленны [4, 5]. Так, в единственной работе по изучению ассоциации полиморфного

маркера Arg16Gly гена ADRB2 с эффективностью и безопасностью гексопренилином у беременных с преждевременной родовой деятельностью было показано, что у женщин с генотипом Arg/Arg в положении 16, наблюдается пролонгирование беременности по сравнению с гомо- или гетерозиготными носительницами Gly в этом кодоне. В этой же группе были лучше и перинатальные исходы. При этом сами авторы считают, что эти результаты нельзя считать окончательными, в связи малым количеством беременных с генотипом Arg16Arg, необходимо проведение дальнейших исследований на больших выборках, а будущее токолитической терапии β 2-агонистами исследователи связывают с определением генотипа β 2-АР [5].

Выводы

Таким образом, в настоящее время существует мнение, что полиморфизм гена ADRB2, кодирующего β 2-АР, может быть фактором предрасположенности к ряду заболеваний и оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии β 2-агонистами. Считается, что на функцию β 2-АР определенное влияние может оказывать присутствие глицина в 16 и глутамина в 27 аминокислотных позициях. На сегодняшний день существует мнение, что генотип Arg/Arg кодона 16 может выявлять пациентов с риском побочных реакций регулярной терапии бета2-агонистами, а сами пациенты могут быть кандидатами для альтернативной терапии. Выявление этой категории пациентов крайне важно, особенно это касается беременных, которым проводится длительная терапия β 2-агонистами, учитывая, что с использованием β 2-адреномиметиков ассоциирует-

ся высокая частота развития НПР. Для повышения эффективности и безопасности применения β 2-адреномиметиков у женщин с УПБ необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфизма генов β 2-адренорецепторов с целью разработки индивидуализированных подходов их применения с учетом генетических особенностей пациента.

Список литературы

1. **De Heus R, Mol BW, Erwich J-JH, et al.** Adverse drug reactions tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study // *BMJ*. – 2009;338:b744.
2. **Серов В.Н., Тютюнник В.Л.** Тактика лечения угрожающих преждев-
- ременных родов // *PMЖ*. – 2008. – Том 16. – № 19.
3. **Palmer C.N.A., Lipworth B.J., Lee et al.** Arginine-16 β 2 adrenergic receptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol // *Thorax*. – 2006. – Vol.61. – p. 940-944.
4. **Landau R, Xie HG, Dishy V, Stein CM, et al.** Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol.187. – P.1294-1298.
5. **Landau R, Michel M.A, Stylianos A.E., Jean-Louis B., et al.** Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor // *Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol.78 (6). – P. 656-663.