

Дюбокова, Т.П. Генетический полиморфизм β_2 -адренорецептора как одна из причин неэффективности β_2 -агонистов короткого действия при приступе бронхиальной астмы у детей / Т.П. Дюбокова, В.Ф. Жерносек // Наши сердца – детям [Электронный ресурс] : материалы IX съезда педиатров Респ. Беларусь, г. Минск, 17–18 ноября 2011 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь; В.И. Жарко (отв. ред.) [и др.]. – Электрон. дан. (2,63 Мб). – Минск, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Дюбокова Т. П., Жерносек В. Ф.
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА
КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ β_2 -АГОНИСТОВ
КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРИСТУПЕ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Белорусский государственный университет,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», г. Минск, Беларусь*

Индивидуальный фармакологический ответ в педиатрической практике определяется многими факторами — возрастом ребенка, его массой тела, полом, особенностями питания, совместным приемом лекарственных средств и др. Однако почти в 50 % случаев причиной развития нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности терапии являются генетические особенности пациента [1]. Эти особенности генотипа представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты I и II фаз биотрансформации, и гены транспортеров лекарственных средств, участвующих в их всасывании, распределении и элиминации. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени лекарственных средств (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенез болезни. Экспрессия различных аллельных вариантов генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может быть причиной замедления или ускорения метаболизма лекарственных средств. Это влияет, в свою очередь, на эффективность фармакотерапии и обуславливает частоту нежелательных лекарственных реакций у детей [2]. Выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, определяющих фармакологический ответ при их применении, лежит в основе фармакогенетического тестирования пациентов (генотипирование). Исследование позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный лекарственный препарат для каждого ребенка с учетом особенностей его генотипа. Тесты требуют наличия оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Биологическим материалом для исследования является кровь или соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки.

Причиной изменения фармакодинамики определенных лекарственных средств могут быть мутации генов белков, являющихся фармакологическими мишенями для них. Так, результатом мутации гена β_2 -адренорецептора является замена в аминокислотной последовательности рецептора в 16-м положении аргинина на глицин (мутация ARG16GLY) [3]. Клиническое значение мутации состоит в отсутствии бронхорасширяющего эффекта β_2 -агонистов короткого действия при приступе бронхиальной астмы у пациентов-носителей данной мутации. Фармакологический ответ отсутствует даже при применении салбутамола, обладающего максимальной активностью по отношению к β_2 -адренорецепторам среди известных в настоящее время короткодействующих препаратов (коэффициент селективности в сравнении с изопреналином составляет 1375) и признанного эталонным представителем данной группы лекарственных средств. В связи с этим приобретает особую актуальность проблема оказания неотложной помощи детям, являющимся носителями мутантного гена, при приступе бронхиальной астмы.

Распространенность гомозигот по мутации гена β_2 -адренорецептора ARG16GLY достигает в европейской популяции 40 %. Обращает на себя внимание тот факт, что у них бронхолитическое действие салбутамола отсутствует в 5 раз чаще, а у гетерозигот — в 2 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих данной мутации. Согласно существующей точке зрения, носители мутации ARG16GLY предрасположены к снижению плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах на фоне применения β_2 -агонистов короткого действия (в литературе феномен известен под названием «down»-регуляция). Это определяет отсутствие фармакологического эффекта β_2 -агонистов короткого действия при приступе бронхиальной астмы. Но носительство мутации гена β_2 -адренорецептора ARG16GLY не оказывает влияния на бронхолитический эффект β_2 -агонистов пролонгированного действия, таких как сальметерол и формотерол. Коэффициент селективности сальметерола (в сравнении с изопреналином) составляет 85000, формотерола — 400. После ингаляции одной дозы сальметерол и формотерол обеспечивают эффективную бронходилатацию в течение 12 часов в отличие от салбутамола, протективный эффект которого длится в течение 3 часов. На сегодняшний день оба β_2 -агониста пролонгированного действия — сальметерол и формотерол — являются препаратами выбора для купирования обструкции бронхов при бронхиальной астме у пациентов-носителей мутации гена β_2 -адренорецептора ARG16GLY.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? / Д. А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 5. — С. 77–83.
2. Бочков, Н. П. Фармакогенетика в педиатрии / Н. П. Бочков // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 4–7.
3. Клиническая фармакогенетика : учеб. пособие / Д. А. Сычев [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.