

М.Х.Мустафина, О.А.Цветкова

## Фармакогенетический эффект полиморфизма гена ADRB2 на терапию хронической обструктивной болезни легких

ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

М. Kh. Mustafina, O. A. Tsvetkova

## Pharmacogenetic effect of ADRB2 gene polymorphism on therapeutic response in chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The purpose of this study was to evaluate effect of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms on therapeutic response to  $\beta_2$ -agonists and inhaled corticosteroids during 6-month therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In 146 patients with stable COPD, polymorphisms of the amino acid positions 16 (Arg16/Gly16) and 27 (Gln27/Glu27) in the ADRB2 gene were assessed by allele-specific polymerase chain reaction. Gly16-Glu27-haplotype was associated with improvements in lung function, quality of life, and exercise tolerance after 6 months of combined treatment with long-acting  $\beta_2$ -agonists and inhaled corticosteroids.

**Key words:** pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease, ADRB2 polymorphism,  $\beta_2$ -adrenergic receptor, therapeutic response, formoterol.

### Резюме

Целью исследования было изучить влияние полиморфизмов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора на терапевтический ответ  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при 6-месячной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). У 146 пациентов, страдающих ХОБЛ, вне обострения были исследованы полиморфизмы гена ADRB2 в положении 16 и 27 методом полимеразной цепной реакции. Gly16-Glu27-гаплотип был ассоциирован с улучшением легочной функции, качества жизни, толерантности к физической нагрузке после 6-месячной терапии длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами в комбинации с иГКС.

**Ключевые слова:** фармакогенетика хронической обструктивной болезни легких, полиморфизм гена ADRB2,  $\beta_2$ -адренергический рецептор, ответ на терапию при ХОБЛ, формотерол.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших социально-экономических проблем здравоохранения в мире. Летальность при ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [1]. По прогнозам, к 2020 г. ХОБЛ переместится на 3-е место среди причин смерти [2]. В России около 11 млн человек страдают ХОБЛ [3]. Это заболевание приводит к инвалидности в среднем через 10 лет после установления диагноза. Согласно результатам фармакоэкономических исследований, по величине затрат на лечение ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. По данным Европейского респираторного общества, только в 25 % случаев заболевание диагностируется своевременно. В настоящее время полный контроль над заболеванием недостижим, несмотря на разработанный комплекс терапии ХОБЛ [4].

Программы лечения ХОБЛ определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, сопутствующими заболеваниями, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений. На всех стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключению факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным

мероприятиям. Бронходилататоры являются основной симптоматической терапией при стабильном течении ХОБЛ. Предпочтительно их ингаляционное применение [5].

$\beta_2$ -Агонисты — одна из групп препаратов для лечения обструктивных легочных заболеваний, включая ХОБЛ. Индивидуальные различия терапевтического ответа на применение  $\beta_2$ -агонистов могут быть обусловлены рядом факторов: исходная степень обструкции, статус курения, возраст, генетические факторы [6].

Клиническая эффективность фармакологических препаратов может зависеть от экспрессии генов, определяющих функцию рецепторов — мишеней этих препаратов. Ответ на лекарственный препарат определяется совокупностью генетических факторов, но при этом факторы внешней среды модифицируют генетически зависимые механизмы [7].

Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут оказывать генетические варианты клеточных рецепторов. Вариантные последовательности с прямым влиянием на ответ обнаружены в гене  $\beta_2$ -адренергического рецептора (ADRB2). Стимуляция этого рецептора  $\beta_2$ -агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. Было выявлено, что некоторые аллельные варианты гена ADRB2 изменяют

функцию рецептора. Большая часть исследований полиморфизма гена ADRB2 проводилась с участием пациентов с бронхиальной астмой (БА), и лишь небольшая часть – пациентов с ХОБЛ [8].

Целью данного исследования было изучить влияние полиморфизмов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора на терапевтический ответ  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при терапии ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 146 больных ХОБЛ – 132 (90,4 %) мужчины и 14 (9,6 %) женщин в возрасте от 40 до 82 лет. Средний возраст составил 63,7 ± 10,0 года. Все пациенты, включенные в исследование, были курильщиками или курили ранее. Средний стаж курения составил 41,4 ± 22,8 пачко-лет. У большинства больных ХОБЛ отмечалась тяжелая бронхиальная обструкция: средний постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составлял 44,2 ± 17,7 %<sub>долж.</sub>, средняя постбронходилатационная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 72,4 ± 20,9 %<sub>долж.</sub>. Все пациенты закончили исследование. Продолжительность исследования составила 6 мес.

Критерии включения в исследование были следующими: подтвержденный диагноз ХОБЛ II–IV стадии, основанный на данных анамнеза, объективного и лабораторно-инструментального обследования; возраст > 40 лет; курение ≥ 10 пачко-лет; фаза ремиссии заболевания; согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: обострение ХОБЛ, наличие сопутствующих заболеваний (пневмония, бронхоэктатическая болезнь, БА, онкологические заболевания, острый коронарный синдром), прием системных глюкокортикостероидов на момент включения или в течение 1 мес. до включения в исследование, гиперчувствительность к любому компоненту препаратов из группы  $\beta_2$ -агонистов и иГКС.

До начала исследования больным проводилось комплексное обследование, включая сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование, проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД), изучение качества жизни (КЖ) по Респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия для оценки дыхательной функции (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ), проведение 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Части

пациентов была проведена бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких. Генетическое исследование для определения полиморфизма гена ADRB2 выполнялось в лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН "НИИ физико-химической медицины" ФМБА России. Через 6 мес. терапии у больных проводилось обследование, включающее физикальный осмотр, спирометрическое исследование, а также бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, оценку КЖ по опроснику SGRQ, проведение 6-МШТ. Дизайн исследования предполагал 6-месячную терапию формотеролом (12 мкг) в комбинации с будесонидом (Форадил комби 400 мкг) 2 раза в сутки. Пациенты получали также М-холинолитики (тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки), по потребности – бронхолитики короткого действия.

Критериями эффективности терапии являлось улучшение следующих показателей:

- ФВД (динамика показателей по данным спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких);
- КЖ (динамика количества баллов по опроснику SGRQ);
- толерантность к физической нагрузке – ТФН (динамика пройденной дистанции в метрах при 6-МШТ).

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи пакета программ *Statistica for Windows Release 6.1 (StatSoft, Inc.)*. Достоверность различий количественных показателей между 3 группами определяли при помощи критерия Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$  [9].

## Результаты и обсуждение

Был проведен анализ динамики показателей спирометрии ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ с различными полиморфными вариантами гена ADRB2 после 6-месячной терапии формотеролом в комбинации с будесонидом (результаты представлены в табл. 1).

Был также проведен анализ изменения показателей ФВД при различных аллельных вариантах Gln27Glu гена ADRB2; результаты представлены в табл. 2.

У больных с наличием аллелей Arg16 и Gln27 была отмечена отрицательная динамика показателей ФВД – ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, несмотря на терапию формотеролом в комбинации с будесонидом. В отноше-

**Таблица 1**  
**Изменение показателей ФВД у пациентов с разными генотипами Gly16Arg гена ADRB2**

Генотип	Изменение ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме (ИР)		Изменение ФЖЕЛ, %, Ме (ИР)	
Arg16/Arg16	-14 (-22-5)	$p_{1-2} > 0,05$	-10 (-23-0)	$p_{1-2} > 0,05$
Arg16/Gly16	-11 (-19-5)	$p_{2-3} = 0,01$	-9 (-19-12)	$p_{2-3} = 0,02$
Gly16/Gly16	0,4 (-16-25)	$p_{1-3} = 0,008$	3 (-15-24)	$p_{1-3} = 0,001$

Примечание: Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах;  $p_{1-2}$  – сравнение групп Arg16/Arg16 и Arg16/Gly16;  $p_{1-3}$  – Arg16/Arg16 и Gly16/Gly16;  $p_{2-3}$  – Arg16/Gly16 и Gly16/Gly16.

Изменение показателей ФВД у пациентов с разными генотипами Gln27Glu гена ADRB2

Генотип	Изменение ОФВ <sub>1</sub> , %, Me (ИР)		Изменение ФЖЕЛ, %, Me (ИР)	
Gln27/Gln27	-12 (-17-0)	$p_{1-2} > 0,05$	-7 (-12-0)	$p_{1-2} > 0,05$
Gln27/Glu27	-13 (-20-8)	$p_{2-3} = 0,03$	-9 (-21-12)	$p_{2-3} = 0,02$
Glu27/Glu27	2 (-18-53)	$p_{1-3} = 0,0001$	7 (-1-44)	$p_{1-3} = 0,02$

Примечание:  $p_{1-2}$  – сравнение групп Gln27/Gln27 и Gln27/Glu27;  $p_{1-3}$  – Gln27Gln27 и Glu27/Glu27;  $p_{2-3}$  – Gln27/Glu27 и Glu27/Glu27.

нии аллелей Gly16 и Glu27, напротив, отмечена положительная динамика показателей ФВД.

### Влияние полиморфизмов гена ADRB2 на динамику КЖ на фоне терапии формотеролом в комбинации с будесонидом

В данном исследовании была проведена оценка динамики КЖ у пациентов с различными генотипами гена ADRB2 на фоне терапии. Изменение суммарного количества баллов по опроснику SGRQ у пациентов с полиморфизмом гена ADRB2 представлено на рис. 1.

Положительный ответ на терапию был отмечен у пациентов с генотипом Gly16/Gly16: Me составила -7,0 балла (ИР = -10,0-3,0); улучшение общей оценки SGRQ на  $\geq 4$  балла. При наличии аллели Arg16 положительной динамики не отмечено: Arg16/Arg16 – Me составила 4,25 балла (ИР = 0,0-8,5); Arg16/Gly16 – 1,0 балла (ИР = -5,0-7,0);  $p = 0,02$ .

Схожие изменения были выявлены и при оценке генотипов полиморфизма Gln27Glu: положительный ответ на терапию был отмечен у пациентов с генотипом Glu27/Glu27 – Me составила -4,31 балла (ИР = -11,5-(-2,0)); улучшение общей оценки SGRQ на  $\geq 4$  балла. При наличии аллели Gln27 положительной динамики не отмечено: Gln27/Gln27 – Me составила 7,5 балла (ИР = -2,5-12,0); Gln27/Glu27 – 3,25 балла (ИР = -6,5-12,0);  $p = 0,04$ .

Таким образом, аллели Arg16 и Gln27 были ассоциированы с ухудшением КЖ, несмотря на терапию. У пациентов гомозигот по аллелям Gly16 и Glu27, напротив, отмечалось улучшение КЖ на фоне терапии.

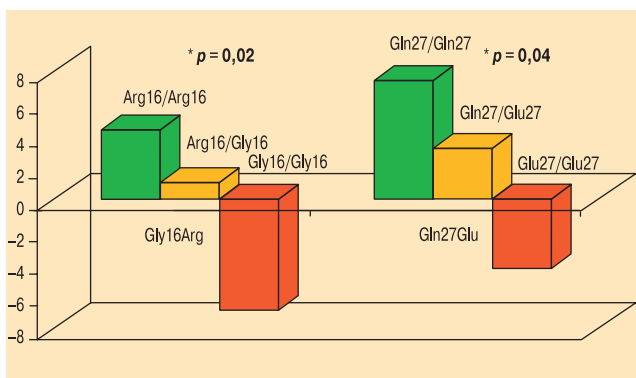


Рис. 1. Изменение общей оценки SGRQ на фоне терапии формотеролом в комбинации с будесонидом у пациентов с различными генотипами ADRB2

Примечание: \* – различия между группами по критерию Крускала–Уоллиса достоверны,  $p < 0,05$ .

### Влияние полиморфизмов гена ADRB2 на динамику ТФН на фоне терапии формотеролом в комбинации с будесонидом

В данном исследовании была проведена оценка динамики ТФН у пациентов с различными генотипами гена ADRB2 на фоне терапии при помощи 6-МШТ. Изменения пройденной дистанции (в метрах) у пациентов с ХОБЛ с различными генотипами гена ADRB2 представлены на рис. 2.

У пациентов с генотипом Arg16/Arg16 отмечена отрицательная динамика пройденной дистанции за 6 мин, в то время как у пациентов с аллелью Gly16 отмечен прирост пройденного за 6 м расстояния после 6 мес. лечения: Arg16/Arg16 – Me составила -7,0 м (ИР = -20,0-1,0); Arg16/Gly16 – 10,5 м (ИР = -3,5-24,0); Gly16/Gly16 – 21,0 м (ИР = 12,0-25,0).

Схожие результаты получены в отношении полиморфных вариантов Gln27Glu. У пациентов с генотипом Gln27/Gln27 отмечена отрицательная динамика пройденной дистанции за 6 мин, в то время как у пациентов с аллелью Glu27 отмечен прирост пройденного за 6 мин расстояния после 6 мес. лечения: Gln27/Gln27 – Me -10,0 м (ИР = -21,0-9,0); Gln27/Glu27 – 15,0 м (ИР = 4,0-21,0); Glu27/Glu27 – 21,0 м (ИР = 1,0-41,0).

Таким образом, у пациентов с аллелями Gly16 и Glu27 отмечалось улучшение ТФН, в то время как у пациентов гомозигот по Arg16 и Gln27 – ухудшение.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии формотеролом и будесонидом у больных ХОБЛ с генотипами Gly16/Gly16 и Glu27/Glu27 отмечено

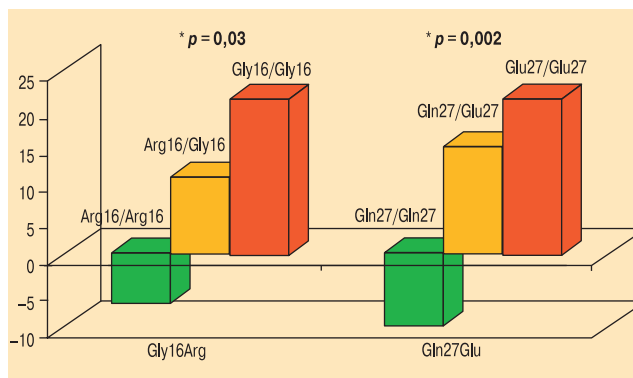


Рис. 2. Динамика пройденной дистанции в 6-МШТ у пациентов с разными генотипами ADRB2

Примечание: \* – различия между группами по критерию Крускала–Уоллиса достоверны,  $p < 0,05$ .

достоверное улучшение ( $p < 0,05$ ) респираторной функции (увеличение показателей  $ОФВ_1$  и  $ФЖЕЛ$ , снижение остаточного объема легких – ООЛ, общей емкости легких – ОЕЛ, функциональной остаточной емкости – ФОЕ). Кроме того, на фоне комбинированной терапии формотеролом и будесонидом у больных ХОБЛ с генотипами Gly16/Gly16 и Glu27/Glu27 гена ADRB2 отмечено достоверное улучшение клинических показателей: повышение ТФН (по 6-МШТ) ( $p < 0,05$ ) и улучшение КЖ по опроснику SGRQ ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

В нашем исследовании все пациенты с ХОБЛ получали формотерол в дозе 12 мкг 2 раза в сутки и будесонид в дозе 400 мкг 2 раза в сутки. Несмотря на 6-месячное лечение, у большинства больных отмечена отрицательная динамика респираторной функции: ухудшение бронхиальной проходимости (снижение показателей ФВД –  $ОФВ_1$  и  $ФЖЕЛ$ ), нарастание синдрома гиперинфляции, "воздушных ловушек" (увеличение ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ). Вероятно, этот факт обусловлен закономерным прогрессирующим заболеванием.

Однако у пациентов гомозигот по Gly16, Glu27 на фоне терапии респираторная функция улучшилась. У этих же пациентов по опроснику SGRQ улучшилось КЖ, а по данным 6-МШТ увеличилась ТФН, т. е. больные ХОБЛ с аллелями Gly16 и Glu27 оказались наиболее восприимчивыми к терапии. Полученные данные согласуются с данными крупного когортного исследования, проведенного в Японии: N.Hizawa (2007), обследовав 246 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, обнаружил, что аллель Arg16 ассоциирована с низким бронходилатационным ответом. Гаплотип Arg16-Gln27 был также ассоциирован со сниженным бронходилатационным ответом [10]. Однако в ряде европейских исследований не выявлено достоверного влияния полиморфных вариантов гена ADRB2 на динамику респираторной функции и КЖ у пациентов с ХОБЛ на фоне терапии [11, 12]. Возможно, полученные результаты характерны именно для российской популяции пациентов с ХОБЛ. Для уточнения результатов необходимы более крупные фармакогенетические исследования в этой области.

Таким образом, по результатам исследования генотипирование пациентов с ХОБЛ по полиморфным аллелям Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2 может использоваться в качестве маркера ответной

реакции пациента на терапию формотеролом в комбинации с будесонидом по показателям ФВД, ТФН, оценке КЖ.

## Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). [Электронный ресурс]. Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2010). <http://www.goldcopd.com> (Date last updated: November 2010).
2. Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349 (9063): 1436–1442.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей. М.: 2004.
4. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема. *Практ. Мед.* 2009; 3 (35): 22?24.
5. Нонинов В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. *Consilium Medicum* 2001; 3 (12): 584–587.
6. Hall I.P.  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms: are they clinically important? *Thorax* 1996; 51: 351–353.
7. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica* 2011; 1: 4–9.
8. Thomsen M., Nordestgaard B.G.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 558–566.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
10. Hizawa N., Makita H., Nashra Y. et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007; 132 (5): 1485–1486.
11. Bleecker E.R., Meyers D.A. ADRB2 Polymorphism and budesonide / formoterol response in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2012; 142 (2):320–328.
12. Kim W.J., Oh Y.M., Sung J. et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting  $\beta_2$ -agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008; 186 (6): 381–386.

## Информация об авторах

Мустафина Малика Харисовна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: +7 (916) 478-59-42; e-mail: malika\_mstf@mail.ru

Цветкова Ольга Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: +7 (916) 570-38-80; e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Поступила 16.04.13

© Цветкова О.А., Мустафина М.Х.  
УДК 616.24-036.12-056.7-085