

Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой

Мошетьева Л. К., Сошина М. М., Туркина К. И.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Россия, Москва

Резюме. В настоящее время, с учётом широкого применения достижений фармакогенетики во всех отраслях медицины, стало возможным проведения таких исследований и в офтальмологии. В настоящий момент, уже были проведены исследования самых часто применяемых препаратов для лечения глаукомы. Были найдены закономерности между генотипами пациентов и частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций. Изучение фармакогенетики антиглаукомных препаратов и внедрение фармакогенетического тестирования позволит офтальмологам подобрать рациональное, безопасное и эффективное лечение в короткие сроки, что позволит существенно улучшить качество оказываемой помощи.

Ключевые слова: глаукома; фармакогенетика; тимолол; латанопрост; CYP2D6; бринзоламид; бримонидин

Для цитирования:

Мошетьева Л.К., Сошина М.М., Туркина К.И. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):26–34. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-26-34

Practical pharmacogenetics for personalized management of glaucoma patients

Moshetova LK, Soshina MM, Turkina KI

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. At present, taking into account the widespread application of pharmacogenetics' achievements to all branches of medicine, it has become possible to conduct such research in ophthalmology. At the moment, the studies on the most broadly used glaucoma medications have been carried out. The correlations between patients' genotypes and the frequency of occurrence of adverse side effects have been found. The further exploration of the pharmacogenetics of the glaucoma medications and the introduction of pharmacogenetic testing will enable ophthalmologists to assign a rational, safe, and effective treatment in the short time, which will considerably improve the quality of provided aid.

Keywords: glaucoma; pharmacogenetics; timolol; latanoprost; CYP2D6; brinzolamide; brimonidine

For citations:

Moshetova LK, Soshina MM, Turkina KI. Practical pharmacogenetics for personalized management of glaucoma patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):26–34. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-26-34

Введение

Глаукома — одно из наиболее распространённых глазных заболеваний, которое может привести к серьёзным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [1, 2]. Среди всех форм заболевания наиболее распространена первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), для которой характерны непрерывный, хронически прогрессирующий патологический процесс и постепенное снижение эффективности всех методов лечения [2–4].

Общая заболеваемость глаукомой увеличивается с возрастом: глаукома встречается у 0,1 % больных в возрасте 40–49 лет, 2,8 % — в возрасте 60–69 лет, 14,3 % — в возрасте старше 80 лет [5, 6]. Из этого следует, что глаукомой чаще всего страдают люди в возрасте 80 лет и старше [5].

Все основные клинические исследования доказали, что снижение внутриглазного давления (ВГД) замедляет прогрессирование глаукомы [2, 7]. Консервативное

лечение глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня ВГД [2, 6]. Безопасность и хорошая переносимость гипотензивных лекарственных средств имеют важное значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача, режима применения данных препаратов и, как следствие, поддержания зрительных функций больных глаукомой [2, 6, 8].

В настоящее время используются пять основных классов лекарств: блокаторы β -адренорецепторов, агонисты рецепторов $F2\alpha$ простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, агонисты α -адренорецепторов и м-холиномиметики. Механизм действия этих препаратов направлен либо на увеличение оттока водянистой влаги через трабекулярный и увеосклеральный пути, либо на уменьшение продукции влаги в цилиарном теле [2].

Эти препараты назначают, учитывая сопутствующие заболевания, эффективность, стоимость и побочные эффекты.

1. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы, используемые в офтальмологической практике, включают неселективные, тимолола малеат, и β_1 -селективные препараты, бетаксолол. Неселективные бета-адреноблокаторы имеют достоверно большую эффективность, по сравнению с β_1 -селективными препаратами [10]. Блокируя β_1 - и β_2 -адренорецепторы цилиарного тела, препараты снижают уровень ВГД за счёт уменьшения продукции внутриглазной жидкости [1, 9].

1.1. Проблемы при применении бета-адреноблокаторов

Известно, что одна капля 0,5 % раствора тимолола малеата при закапывании в оба глаза эквивалентна 10 мг принятым перорально [2, 10]. Ещё в 1977 г. *Zimmerman TJ с соавт.* обратили внимание на то, что при закапывании 0,5 % тимолола малеата в один глаз, во втором глазу также отмечалось снижение ВГД [11]. При инстилляции препарат сначала поглощается через слёзные точки, затем проходит через слёзные каналы в слёзный мешок, а оттуда попадает в носослёзный канал. Далее тимолол проникает в системный кровоток через слизистую оболочку носа и желудочно-кишечный тракт (преимущественно через его верхние отделы). Тимолола малеат поступает в системный кровоток, минуя эффект первого прохождения через печень. Группа немецких учёных установила, что при инсталляции 0,5 % раствора тимолола в конъюнктивную полость, биодоступность равна 78 %. При пероральном же применении биодоступность равняется 60 % [10].

Местные побочные реакции при применении β -блокаторов встречаются относительно редко, однако существенные системные нежелательные явления довольно распространены [12]. Влияние антиглаукомных препаратов, содержащих тимолол малеат, на частоту сердечных сокращений было известно давно. В систематическом обзоре подобных исследований показано, что офтальмологический тимолол снижал ЧСС как в покое, так и уменьшал нарастание ЧСС при физической нагрузке (велоэргометрические пробы). Причём ЧСС в большей степени снижалась у здоровых лиц, чем у пациентов с глаукомой. В среднем тимолол снижает ЧСС в покое у пациентов с глаукомой на 4–6 ударов в минуту [2, 13]. Установлено, что частота сердечных сокращений достоверно коррелирует с концентрацией тимолола в крови [13].

Большинство неселективных β -адреноблокаторов обладают потенциальным свойством повышать уровень холестерина в крови, что может увеличить риск развития заболевания коронарных сосудов [2, 12, 14].

Что касается ЦНС, то β -блокаторы после длительного применения у больных глаукомой могут вызвать состояние депрессии [2, 12, 14]. Это связано с блокадой

передачи нервных импульсов в ЦНС и снижением концентрации катехоламинов и серотонина [2, 14]. Данные изменения также приводят к эмоциональной лабильности, появлению чувства страха, развитию усталости, нарушению ориентации в пространстве, сна и сексуальным расстройствам [12, 13, 16].

Тимолола малеат следует с осторожностью назначать больным со склонностью к гипогликемии, т. к. эти препараты могут маскировать симптомы острой гипогликемии (возбуждение, сердцебиение) [14, 16], а также симптомы гипертиреозидизма (например: тахикардию). У пациентов с подозрением на тиреотоксикоз не следует резко отменять β -адреноблокаторы, т. к. это может вызвать усиление симптомов [14]. Кроме того, бета-адреноблокаторы имеют целый ряд абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма, атриовентрикулярная блокада, синусовая брадикардия и др.), которые существенно ограничивают их применение.

Концентрация тимолола в крови напрямую зависит от скорости его метаболизма в печени. После абсорбции в системный кровоток, тимолол на 90 % метаболизируется изоферментом *CYP2D6* и на 10 % изоферментом *CYP2C19*, которые локализуются в микросомах печени человека [17]. Транспортная РНК (тРНК) *CYP2D6* и *CYP2C19* были обнаружены в различных тканях глаза, таких как роговица и беспигментный эпителий цилиарного тела [2, 18, 19]. Особенность *CYP2D6* — значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности — генетический полиморфизм, то есть существование различных форм (аллелей) гена *CYP2D6* в результате мутаций. На сегодняшний день известны около 100 аллельных вариантов гена. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена [2, 20]. В зависимости от функционального уровня, выделяют 4 основные группы аллелей: с нормальной, сниженной, промежуточной и повышенной активностью [2, 21]. Согласно ферментативной активности, людей можно разделить на четыре группы (фенотипа): «медленные», «средние», «быстрые» и «ультрабыстрые» метаболизаторы. Для лиц со сниженной активностью *CYP2D6* требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений [2, 23].

Совместное применение субстратов *CYP2D6*, таких как тимолол, с ингибиторами *CYP2D6* приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть повышение концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, что приводит к возникновению побочных эффектов. В исследованиях на микросомах печени человека было показано, что хинидин (антиаритмическое средство), флуоксетин и пароксетин (антидепрессанты) являются ингибиторами *CYP2D6*, то есть эти вещества замедляют метаболизм тимолола малеата в печени [2, 19].

Последнее время исследователи всё чаще отмечают такое явление, как модификационная (фенотипическая) изменчивость. Крупномасштабное исследование по оценке модификационной изменчивости с выборкой из 900 пациентов, которых лечили от депрессии, провели *Sheldon H Preskorn* и его коллеги [23]. На первом этапе исследования, по результатам тестов генотипирования, пациенты были классифицированы на генотипы «медленных» метаболизаторов (35/900 или 3,9 %), «немедленных» (т. е. «распространённых», «быстрых» и «ультрабыстрых») метаболизаторов (865/900 или 96,1 %). На втором этапе, после определения фенотипа пациентов, было получено, что к «медленным» метаболизаторам относится 243/900 или 27 % пациентов, а к «немедленным» 657/900 или 67 %. Эти результаты показывают, что методы генотипирования в клинической практике значительно недооценивают активность метаболизма у пациентов, которым назначают несколько препаратов. Они подчёркивают важное ограничение генотипирования: генотипирование устанавливает генетический потенциал индивида, но не обязательно функциональные возможности в любой момент времени [24].

1.2. Гены-кандидаты и ассоциации с индивидуальными особенностями фармакокинетики (влияние полиморфизма гена CYP2D6)

— CYP2D6*3 (*rs35742686*), CYP2D6*4 (*rs3892097*), CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (*rs5030655*), CYP2D6*7 (*rs5030867*), CYP2D6*9 (*rs5030656*), CYP2D6*10 (*rs1065852*), CYP2D6*41 (*rs28371725*) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2D6 (кодирует фермент биотрансформации метопролола), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации бета-адреноблокаторов: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы. Полиморфизм CYP2D6*4 (*rs3892097*) — является самым часто встречающийся «медленным» аллелем у европеоидов, а CYP2D6*10 (*rs1065852*) — у монголоидов [25].

— Дупликация функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 (*rs16947(A)*, *rs35840(C)*), ассоциированных с высокой скоростью биотрансформации метопролола: быстрые метаболизаторы [25].

Yang Yu соавт. в своём исследовании изучили ассоциацию между полиморфизмом *rs16947* гена CYP2D6 и эффективностью (снижение ВГД) и безопасностью тимолола. Этими учёными было доказано, что люди с генотипом CC по аллелю гена CYP2D6, которые являются «быстрыми» метаболизаторами, имели достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии, по сравнению с пациентами, имевшими генотип TT. Также было установлено, что пациенты с генотипом TT, «медленные метаболизаторы», демонстрировали низкую чувствительность к

тимололу, что проявлялось в плохом снижении ВГД [26, 27]. Данная группа исследователей в 2010 году провела повторное исследование, в котором было подтверждено их предыдущие заключение [27, 28].

Nieminen Tu соавт. опубликовали результаты своего исследования, где было отмечено, что после применения капель наиболее высокие концентрации тимолола в плазме, наблюдаются у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 [13, 38]. Они сделали вывод, что медленные метаболизаторы имеют повышенный риск развития побочных реакций, таких как развитие брадикардии. Но исследование было не слишком показательным ввиду того, что в нем участвовали всего 38 человек [27, 29].

Тимолол используется при лечении глаукомы у беременных. Тимолол малеат является липофильным соединением, и он проникает через плацентарный барьер достаточно свободно [30]. В двух ретроспективных исследованиях не было установлено никаких изменений со стороны беременных или их плодов [31, 32]. *Wagenvoort AM с соавт.* [33] сообщили о беременной женщине, которая использовала офтальмологический 0,5 % тимолол малеат. Она не практиковала окклюзию слёзных канальцев после инстилляций тимолола. У плода, как сообщается, развилась брадикардия в 74 ударов в минуту (нормальная ЧСС 130 ударов в минуту) на 21-й неделе беременности. После чего концентрация тимолола малеата была снижена до 0,25 %, затем препарат был отменён, и частота сердечных сокращений плода нормализовалась. Новорождённому было проведено генотипирование по гену CYP2D6, он оказался «активным» метаболизатором. Тем не менее, авторы предполагают, что способность плода к метаболизму β -адреноблокаторов может происходить только в течение последнего триместра беременности [2, 33].

Частота носительства аллельного варианта CYP2D6*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30 %, в других европейских этнических группах — до 10 % [25, 34]. Частота дупликаций функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 в российской популяции составляет до 3,4 %, в других европейских этнических группах — до 4,3 % [25, 34].

1.3. Гены-кандидаты и ассоциации с индивидуальными особенностями фармакодинамики.

Влияние полиморфизмов генов

β_1 - и β_2 -рецепторов

Была замечена широкая вариабельность фармакологического ответа пациентов при применении бета-адреноблокаторов при лечении гипертонической болезни, что способствовало началу исследований для изучения фармакологического ответа пациентов с глаукомой при применении бета-блокаторов [27, 29]. Для понимания вариабельности ответа на данную группу препаратов, необходимо знать полиморфизмы адренорецепторов β_1 и β_2 , которые могут быть ответ-

ственны за индивидуальные особенности восприимчивости пациентов к проводимому лечению [27, 29]. В настоящее время активно изучается связь генетических факторов с фармакодинамикой β -адреноблокаторов, а именно — полиморфизма генов, отвечающих за синтез молекул-мишеней — β_1 -адренорецепторов (β_1 -AP) [35].

Ген, кодирующий β_1 -адренорецептор, содержит два наиболее значимых в клиническом плане однонуклеотидных полиморфизма, локализованном на 10 хромосоме (локус 10q25.3) [36]:

A145G (Ser49Gly) — это замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 аденина на гуанин (A→G) в положении 145, что приводит к замене в аминокислотной последовательности β_1 -адренорецептора глицина на серин (Ser→Gly) в положении 49 (полиморфный маркер Gly49Ser, rs1801252) [36–38].

C1165G (Arg389Gly) — замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин (C→G) в положении 1165, что приводит к замене в аминокислотной последовательности бета1-адренорецептора глицина на аргинин (Arg→Gly) в положении 389 (полиморфный маркер Gly389Arg, rs1801253) [44,46]. Показано, что аллель 389Arg ассоциируется с более высокой активностью β_1 -адренорецепторов в ответ на взаимодействие с агонистами (норадреналин, адреналин). При этом активность аденилатциклазы в ответ на агонист в 3 раза выше, чем для варианта 389Gly [35, 39].

Полиморфный маркер Gly389Arg находится во внутриклеточной части β_1 -адренорецептора, в центре связывания с G-белком, а маркер Gly49Ser локализован во внеклеточной части рецептора [43, 45]. Частота аллеля 49Gly приблизительно равна 15 %, без расовых отличий, тогда как аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42 %), чем у представителей негроидной расы (27 %) [35, 38, 39].

Полиморфизм Ser49Gly не ассоциирован с АГ, в то же время генотип 49GlyGly связан с низкой частотой сердечных сокращений у больных АГ, независимо от терапии бета-адреноблокаторами. В небольшом исследовании было показано, что полиморфизм Ser49Gly не ассоциирован с изменением артериального давления (АД) при терапии метопрололом. Анализ гаплотипов по вариантам в кодонах 49 и 389 в том же самом исследовании показал, что пациенты с диплотидами 49Gly389Arg/49Ser389Gly были фактически индифферентны к метопрололу, тогда как самый большой гипотензивный ответ (снижение систолического артериального давления почти 15 мм рт. ст.) наблюдался у пациентов с диплотидами 49Ser389Arg/49Ser389Arg (другие диплотида были промежуточными). Аллели 49Gly и 389Gly у пациентов с гипертонией не ассоциированы с отрицательным хронотропным ответом после титрования концентрации S-метопролола в плазме крови [35, 40, 41].

Активно изучается ассоциация полиморфного маркера Gly389Arg с гипотензивным действием бета-адреноблокаторов у больных АГ. В исследованиях типа «случай–контроль» была выявлена связь аллеля

389Arg с АГ. В дисконкордантном исследовании было замечено, что диастолическое АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) были значительно выше у гомозигот 389ArgArg. В трёх исследованиях была продемонстрирована связь этого полиморфизма со снижением АД в ответ на бета-блокаду; одно исследование не смогло подтвердить этот эффект. Антигипертензивные эффекты метопролола и атенолола были значительно больше у гомозигот 389ArgArg [35, 42].

Подобные исследования были проведены и в офтальмологии. В нерандомизированном клиническом исследовании было проведено испытание влияния бетаксолола (селективного β_1 -адреноблокатора) на здоровых волонтерах. Они принимали препарат на протяжении 6 недель. Было установлено, что люди, гомозиготные по кодону Arg389, достоверно имеют более высокий изначальный уровень ВГД и более восприимчивы к бетаксололу, что проявляется стабильным снижением ВГД. Для кодона 49 не было выявлено статистически значимых различий. 19 больных с глаукомой и 18 здоровых волонтеров принимали участие в проспективном исследовании, в ходе которого было установлено, что у гомозигот Ser49 проявлялась брадикардия, низкое систолическое давление и высокое диастолическое давление, в отличие от индивидов с Gly49, при применении тимолола [27, 29]. *Inagaki Yu соавт.* провели исследование, в котором принимали участие 211 пациентов с открытоугольной глаукомой, 294 с нормотензивной глаукомой и 240 человек для контроля. Ими была выявлена ассоциация между нормотензивной глаукомой и полиморфизмом Arg389Gly [43]. Изучая ассоциацию между данными полиморфизмами гена β_1 -адренорецептора и клинической эффективностью бетаксолола у 48 здоровых добровольцев, *Swartz Su соавт.* выявили ассоциацию между Arg389 и повышенной восприимчивостью к бетаксололу, но не выявили влияние полиморфизма Gly49 на уровень снижения ВГД [44].

Ген, кодирующий β_2 -адренорецептор, содержит четыре известных однонуклеотидных полиморфизма [45]:

T47C (Cys19Arg) — характеризуется заменой 47-ого нуклеотида, при котором происходит замена тимина на цитозин (T→C), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, цистеин заменяется на аргинин (Cys→Arg) в положении 19 [46].

G46A (Gly16Arg) — характеризуется заменой 46-ого нуклеотида, при которой происходит замена гуанина на аденин (G→A), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, глицин заменяется аргинином (Gly→Arg) в положении 16 [47].

C79G (Glu27Glu) — характеризуется заменой 79-ого нуклеотида, при которой происходит замена цитозина на гуанин (C→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, глутамин заменяется на глутаминовую кислоту (Gln→Glu) в положении 27 [47].

C491T (Thr164Ile) — характеризуется заменой 491-ого нуклеотида, при которой происходит замена ци-

тозина на тимин (C→T), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, треонин заменяется изолейцином (Thr→Ile) в положении 164 [47].

McCarty CA и соавт. провели исследование, в которое было включено 210 пациентов. Ими было установлено, что пациенты, гомозиготные по Gln 27, при лечении местными бета-блокаторами имели достоверно лучший фармакологический ответ, который проявлялся снижением ВГД [27, 48]. Однако другие исследователи пришли к заключению, что нет ассоциаций между полиморфизмами гена β_2 -адренорецептора и клинической эффективностью проводимого лечения [49, 50]. Более того, *Inagaki Yu и соавт.* были опубликованы данные, согласно которым полиморфизм Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора играет роль в патогенезе ПОУГ. Полиморфизмы гена β_2 -адренорецептора, такие как Gly16 и Gly27, играют роль в регуляции уровня внутриглазного давления [43].

ЕМА и FDA — не регламентировано. Однако другой бета-адреноблокатор (метопролол) был регламентирован в FDA, включён в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции [51].

2. Аналоги простагландинов

Первым препаратом группы простагландинов, который появился в клинической практике в 1996 году, был латанопрост 0,005 % (название оригинального препарата «Ксалатан»), разработанный в Швеции группой учёных университета г. Уппсалы, которую возглавляли Johan Stjernschantz, Bahram Resul и Albert Alm [53, 54]. Латанопрост представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира — аналога простагландина F2 α , обладающего высокой селективностью по отношению к FP-подтипу простаноидных рецепторов. После попадания в ткань роговицы латанопрост полностью гидролизруется эстеразами (считается, что никакими иными способами препарат в глазу не метаболизируется). Вслед за этим кислота латанопроста поступает в переднюю камеру глаза. Латанопрост не обладает биологической активностью до тех пор, пока не подвергнется гидролизу в роговице и не превратится в свободную гидрофильную кислоту латанопроста [51]. Среди зарегистрированных в Российской Федерации глазных капель с простагландинами для снижения ВГД, три (латанопрост, травопрост и тафлупрост) являются производными изопропилового эфира простагландина F2 α и один (биматопрост) является простамидом (содержит амидную группу и стимулирует «простамидные» рецепторы, многие из которых пока неизвестны) [51].

Отмечалось, что латанопрост имеет очень низкую тропность к простаноидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции, и высокую тропность к тем простаноидным рецепторам, которые обеспечивают снижение внутриглазного давления (ВГД) [52, 54, 55].

Гипотензивный эффект латанопроста (как и других препаратов этой группы) достигается за счёт усиления в основном увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости (существование которого было подтверждено экспериментами на животных) [56, 57]. В исследованиях было показано, что стимуляция EP2- и EP4-рецепторов латанопростом приводит к повышению сократительной способности клеток трабекулярной сети и уменьшению сократимости клеток внутренней стенки шлеммова канала, что способствует усилению трабекулярного оттока [58]. Кроме того, простагландины также оказывают влияние на синтез матриксных металлопротеиназ и подавляют действие эндотелина-1, что в свою очередь может усиливать трабекулярный отток за счёт ремоделирования межклеточного матрикса [52, 59, 60]. Учитывая высокую гипотензивную активность (снижение ВГД на 30 %) и низкую частоту развития НЛР, препараты группы аналогов простагландинов являются препаратами первого выбора при лечении ПОУГ.

2.1. Проблема применения аналогов простагландинов

В 2002 году было проведено исследование, в котором *Scherer WJ и соавт.* доказали, что есть пациенты невосприимчивые к монотерапии латанопростом [62]. *Camras и соавт.* опубликовали данные, согласно которым частота невосприимчивости к латанопросту составляет 18 %. В их наблюдениях это проявлялось снижением ВГД меньше чем на 15 % от исходного уровня [62]. *Covert D и соавт.* в своём исследовании показали, что при применении аналогов простагландинов, доля пациентов, которым потребовалась дополнительная терапия уже в течение первого года использования, составила от 22,5 до 30,2 % (в зависимости от конкретного препарата) [2, 9].

Кроме того, аналоги простагландинов достаточно часто вызывают местные побочные эффекты, такие как изменение ресниц, гиперемия конъюнктивы, изменение пигментации радужки.

2.2. Гены-кандидаты и ассоциации с индивидуальными особенностями фармакодинамики аналогов простагландинов

Аналоги простагландинов реализуют свой гипотензивный эффект через F2 α рецептор. Следовательно, полиморфизмы в гене, который кодирует F2 α рецептор, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов. *Sakurai M и соавт.* провели исследование, в котором участвовало 100 здоровых волонтеров, все они получали латанопрост один раз в день. После 7 дней приёма, исследователями был оценен уровень снижения ВГД. В среднем ВГД снизилось на 18,1 % от исходного уровня. У 19 испытуемых ВГД снизилось не более чем на 10 % от исходного, они были отнесены

к слабо отвечающим на препарат. Было установлено, что два полиморфизма достоверно коррелируют с уровнем снижения ВГД. Один из них расположен в регионе промотора (*rs3753380*), второй — в интронной области [63].

В 2014 году теми же авторами было проведено повторное исследование, но уже с пациентами с глаукомой и внутриглазной гипертензией. Ими была установлена корреляция между полиморфизмом *rs1293097* и уровнем снижения ВГД. По его же данным, полиморфный маркер *rs3753380* ассоциирован с более низкой чувствительностью к латанопросту [64].

3. Ингибиторы карбоангидразы (ИКА)

В настоящий момент в офтальмологии применяются системные (Ацетозоламид 250 мг) и местные (Бринзоламид 1 % и Дорзоламид 2 %) ингибиторы карбоангидразы. Необходимо отметить, что применение системных ИКА в наши дни ограничено из-за серьёзных системных побочных реакций. Они в основном применяются для купирования острого приступа глаукомы, в комплексной терапии сложных случаев глаукомы и в предоперационном периоде [1].

Гипотензивный эффект ИКА достигается за счёт того, что, блокируя фермент карбоангидразу, который содержится в том числе и в отростках цилиарного тела, они снижают уровень ВГД за счёт уменьшения продукции внутриглазной жидкости [1]. Метаболизм бринзоламида происходит путём N-деалкилирования, O-деалкилирования и окисления N-пропиловой боковой цепи. Основным метаболит — N-деэтилбринзоламид — в присутствии бринзоламида связывается с карбоангидразой I и также накапливается в эритроцитах. За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома P450: *CYP3A4* (в основном), *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8* и *CYP2C9*. Следует с осторожностью назначать препараты, ингибирующие изофермент *CYP3A4*, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и трелеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента *CYP3A4* [11].

3.1. Проблемы применения Ингибиторов карбоангидразы

ИКА имеют низкий процент снижения ВГД (10–20 %) и требуют частых инстилляций.

3.2. Гены-кандидаты и ассоциации с индивидуальными особенностями фармакокинетики Ингибиторов карбоангидразы

Генетические факторы, влияющие на активность *CYP3A4*, изучены недостаточно, но, по некоторым данным, у носителей аллельного варианта *CYP3A4*4* и по-

лиморфного маркера A290G возможно генетически детерминированное снижение активности *CYP3A4* [65, 76].

В настоящий момент мы располагаем небольшим количеством данных о фармакогенетических исследованиях ИКА, возможно это связано с тем, что исследователи не отмечали снижения эффективности данной группы препаратов. Кроме того, в практике достаточно редко встречаются НЛР, такие как сердечно-сосудистая недостаточность, стенокардия, аритмия, тахикардия, повышение АД, описанные в инструкции. Это объясняется тем, что благодаря родству ИКА и его метаболита к эритроцитам и тканевой карбоангидразе их концентрация в плазме низкая.

4. Селективные α_2 -адреномиметиков

Бримонидин (0,15; 0,2 %) — селективный α_2 -адреномиметик, оказывающий стимулирующее действие на α_2 -адренорецепторы. Гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счёт снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути.

4.1. Проблемы при применении α_2 -адреномиметиков

Исходя из инструкции по медицинскому применению, бримонидин может вызвать брадикардию, вазовагальное синкопе, повышение АД (часто), снижение АД (нечасто). Однако он чаще вызывает другие НПР, такие как одышку, головокружение, сонливость [11, 67]. Кроме того, α -адреномиметики требуют частых инстилляций и снижают ВГД на 10–20 %.

4.2. Гены-кандидаты и ассоциации с индивидуальными особенностями фармакодинамики α_2 -адреномиметиков

Учитывая, что α_2 -адреномиметики реализуют свой гипотензивный эффект через α_2 -адренорецептор, полиморфизмы в гене, который кодирует α_2 -адренорецепторы, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к бримонидину. В настоящее время данная группа препаратов не изучалась с позиции фармакогенетики, хотя эффективность и безопасность бримонидина среди пациентов широко варьируется.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мошетова Л.К. — разработка модели, финальное утверждение рукописи; Сошина М.М. — разработка модели, сбор данных, анализ, написание текста; Мошетова Л.К., Туркина К.И. — разработка модели, правка, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мошетова Лариса Константиновна

ORCID ID: 0000-0001-5081-414X

SPIN-код: 5697-6825

д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой офтальмологии, президент ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сошина Мария Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: greenmaha@yadex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7886-7702

SPIN-код: 3177-3060

аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Туркина Ксения Ивановна

ORCID ID: 0000-0002-4989-7467

SPIN-код: 3187-4280

к. м. н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Moshetova Larisa K.

ORCID ID: 0000-0001-5081-414X

SPIN code: 5697-6825

MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmology, President of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Soshina Maria M.

Corresponding author

e-mail: greenmaha@yadex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7886-7702

SPIN code: 3177-3060

PhD student of the Department of ophthalmology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Turkina Ksenia I.

ORCID ID: 0000-0002-4989-7467

SPIN code: 3187-4280

Candidate of medical Sciences, docent of the Department of ophthalmology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 456 с. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei, 3-e izdanie. Pod red. EA Egorova, YuS Astakhova, VP Elicheva. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).].
2. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. Фармакогенетика тимолола // *Вестник офтальмологии*. 2019;135(3):137-143. [Moshetova LK, Soshina MM, Sychev DA, Turkina KI. Pharmacogenetics of timolol. *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(3):137-143 (In Russ).]. DOI: 10.17116/oftalma2019135031137.
3. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;(4):214-219. [Kuroyedov AV, Brezhnev AYU. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;(4):214-219. (In Russ).]. DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-214-219.
4. Нестеров А.П. Глаукома. — М.: Медицина; 1995. — 256 с. [Nesterov AP. Glaucoma. Moscow: Meditsina; 1995. (In Russ).].
5. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. и др. Полипрагматизация в офтальмологической практике // *Врач*. 2018;29(7):40-43. [Moshetova LK, Soshina MM, Sychev DA, Turkina KI et al. Polipragmatizatsiya v oftalmologicheskoy praktike. *Vrach*. 2018;29(7):40-43. (In Russ).]. DOI: 10.29296/25877305-2018-07-08.
6. Офтальмология: национальное руководство / под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:767-769. [Oftalmologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Avetisova SE, Egorova EA, Moshetovoi LK, Neroeva VV, Takhchidi KhP. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:767-769. (In Russ).].
7. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D., Caprioli J. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1627-1635. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
8. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // *Клиническая офтальмология*. 2007;(4):176-180. [Kuroyedov AV. Prospects of combined

- antiglaucoma drugs usage (literary review). *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;(4):176-180. (In Russ).].
9. Ghate D, Edelhauser HF. Barriers to glaucoma drug delivery. *Journal of Glaucoma*. 2008;17(2):147-156. DOI: 10.1097/jgg.0b013e31814b990d.
10. Juha-Matti Korte, Timo K, Matti K Saari. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Jun;240(6):430-435. DOI: 10.1007/s00417-002-0462-2.
11. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol, a beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1977 Apr;95(4):601-664. DOI: 10.1001/archophth.1977.04450040067008.
12. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007;8(4):144-147. [Egorov EA. Undesirable effects of hypotensive treatment. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2007;8(4):144-147. (In Russ).].
13. Nieminen T, Lehtimäki T, Mäenpää J et al. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(2):237-245. DOI: 10.1080/00365510601034736
14. Higginbotham EJ, Lee DA. Clinical Guide to Glaucoma management. Butterworth & Heinemann Elsevier Inc; 2004:107-122.
15. Yarungumeli A, Kural G. Are there any benefits of Betoptic S (betaxolol HCl ophthalmic suspension) over other β -blockers in the treatment of glaucoma? *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(5):1071-1081. DOI: 10.1517/14656566.5.5.1071.
16. Егоров Е.А. и др. Офтальмофармакология. — М.: «Геотар-Мед»; 2004. — 202 с. [Egorov EA et al. Oftalmofarmakologiya. Moscow: «Geotar-Med»; 2004. (In Russ).].
17. Volotinen M, Turpeinen M, Tolonen A et al. Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1135-1141. DOI: 10.1124/dmd.106.012906.
18. Zhang T, Xiang CD, Gale D et al. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: implications for ocular drug disposition. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(7):1300-1307. DOI: 10.1124/dmd.108.021121.
19. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O et al. Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(5):297-303. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00694.x.
20. Fourtillan JB, Courtois P, Lefebvre MA, Girault J. Pharmacokinetics of oral timolol studied by mass fragmentography. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;19(3):193-196. DOI: 10.1007/bf00561948

21. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. [Kules VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).].
22. Кулес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. — М.: ГЕОТАР-Медиа; 2015. [Kules VG, Sychev DA. Klinicheskaya farmakologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).].
23. Sheldon HP et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):614–621. DOI: 10.4088/jcp.12m07807.
24. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015;(1):4–11. [Abdrashitov AD, Gildееva GN, Ramenskaya GV, Smirnov VV. Review of existing methodologies to assess the activity of CYP2D6 using exogenous and endogenous markers. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2015;(1):4–11. (In Russ).].
25. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. — М.: Литех; 2011:27–30. [Sychev DA. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov. Rekomendatsii dlya praktikuyushchikh vrachej. Moscow: Litekh; 2011:27–30. (In Russ).].
26. Yang Y, Wu K, Yuan H, Yu M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(2):163–171. DOI: 10.1089/jop.2008.0028.
27. Сычев Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):13–17. Sychev DA, Rozkov AV, Alekseev IB. Pharmacogenetics for glaucoma: present and future. *Farmakogenetika i Farmakogenomika*. 2016;(2):13–17. (In Russ).].
28. Yuan H, Yu M, Yang Y et al. Association of CYP2D6 Single-Nucleotide Polymorphism with Response to Ophthalmic Timolol in Primary Open-Angle Glaucoma—a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):497–501. DOI: 10.1089/jop.2010.0013.
29. Nieminen T, Uusitalo H, Maenpää J et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):811–819. DOI: 10.1007/s00228-005-0052-4.
30. Brayfield A. (ed.) Timolol Maleate. Martindale: Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. 2016. [cited 2017 May 11]. Available from: <https://clck.ru/SFmcH>
31. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(8):1089–1094. DOI: 10.1001/archophth.124.8.1089.
32. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F et al. Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1629–1632. DOI: 10.2147/oph.s36712.
33. Wagenvoort AM, van Vugt JM, Sobotka M, van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology*. 1998;58:258–262. DOI: 10.1002/(sici)10969926(199812)58:6%3C258::aid-tera7%3E3.0.co;2-b.
34. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303–312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
35. Леванов А.Н., Игнатьев И.В., Сычев Д.А. и др. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистой патологией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;1(5):41–44. [Levanov AN, Ignatyev IV, Sychev DA et al. Beta-adrenoreceptors genetic polymorphism connection with beta-blocker therapy efficacy in patients with cardiovascular disorders. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;1(5):41–44. (In Russ).].
36. Pacanowski AM, Johnson JA. PharmGKB submission update: IX. ADRB1 gene summary. *Pharmacol Rev*. 2007;59(1):2–4. DOI: 10.1124/pr.59.1.6.
37. Levin MC, Marullo S, Muntaner O et al. The myocardium — protective Gly49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down — regulation. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30429–30435. DOI: 10.1074/jbc.m200681200.
38. Moore JD, Mason DA, Green SA et al. Racial differences in the frequencies of cardiac beta 1-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat*. 1999;14(3):271. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(1999)14:3%3C271::aid-humu14%3E3.0.co;2-q.
39. Muszkat M, Stein CM. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(3):123–126. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.10.007.
40. Johnson JA, Zinch I, Puckett BJ, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):44–52. DOI: 10.1016/s0009-9236(03)00068-7.
41. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33. Suppl:S9-14. DOI: 10.1007/bf00578406.
42. Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):366–371. DOI: 10.1016/s0009-9236(02)17734-4.
43. Inagaki Y, Mashima Y, Fuse N et al. Polymorphism of beta-adrenergic receptors and susceptibility to open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2006; 12:673–680.
44. Schwartz SG, Puckett BJ, Allen RC et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology*. 2005; 112(12):2131–2136. DOI: 10.1016/j.optha.2005.08.014.
45. Liggett SB. Pharmacogenomics of beta-1 and beta-2 adrenergic receptors. *Pharmacology*. 2000;61:167-73. DOI: 10.1159/000028397
46. Parola AL, Kobilka BK. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J Biol Chem*. 1994;269(6):4497–4505.
47. Green SA, Cole G, Jacinto M et al. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem*. 1993;268(1):23116-21.
48. McCarty CA, Burmester JK, Mukesh BN et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single-nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(7):959-63. DOI: 10.1001/archophth.126.7.959.
49. Fuchsjäger-Maryl G, Markovic O, Losert D et al. Polymorphism of the beta-2 adrenoreceptor and IOP lowering potency of topical timolol in healthy subjects. *Mol Vis*. 2005;23:811-815.
50. McLaren N, Reed DM, Musch DC et al. Evaluation of the beta2-adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(1):105–111. DOI: 10.1001/archophth.125.1.105
51. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. Available from: <https://clck.ru/SFnBb>
52. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее, будущее // *Офтальмологические ведомости*. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 40–52. [Astakhov YuS, Nechiporenko PA. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(1):40–52. (In Russ).]. DOI: 10.17816/OV10140-52
53. Stjerschantz J, Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future*. 1992;17(8):691–704. DOI: 10.1358/dof.1992.017.08.187766.
54. Stjerschantz J, Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996;7(2):11–17. DOI: 10.1097/00055735-199604000-00003.
55. Walters TR, DuBiner HB, Carpenter SP et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol*. 2004;49 Suppl 1:S26–35. DOI: 10.1016/j.surv-opht.2003.12.017.
56. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res*. 1966;5:45–54. DOI: 10.1016/S0014-4835(66)80019-2.
57. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res*. 1971;12(3):275–281. DOI: 10.1016/0014-4835(71)90149-7.
58. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol*. 2016 Mar15;10:445–454. DOI: 10.2147/OPTH.S91402.
59. Oh DJ, Martin JL, Williams AJ et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):3887–3895. DOI: 10.1167/iops.06-0036.
60. Richter M, Krauss AH, Woodward DF, Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4419–4426. DOI: 10.1167/iops.02-1281.
61. Scherer WJ. A retrospective review of non-responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002;18(3):287–291. DOI: 10.1089/108076802760116205.

62. Camras CB, Hedman K, US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(6):466–469. DOI: 10.1097/00061198-200312000-00004.

63. Sakurai M, Higashide T, Takahashi M, Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1039–1045. DOI: 10.1016/j.optha.2007.03.025.

64. Sakurai M, Higashide T, Takahashi M et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):469–473. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304267.

65. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Оценка активности изофермента цитохрома Р450 3А4 (СYP3А4) как реальная возможность

персонализации фармакотерапии // *Врач*. 2008;(3):13–19. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Kukes VG. Ocenka aktivnosti izofermenta citohroma R450 3A4 (CYP3A4) kak real'naya vozmozhnost' personalizacii farmakoterapii. *Vrach*. 2008;(3):13–19. (In Russ).].

66. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 248 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV et al. Klinicheskaya farmakogenetika. Ed by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).].

67. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):710–713. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00916-8.