

Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее

Сычёв Д.А.¹, Рожков А.В.², Алексеев И.Б.¹

¹ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г. Москва

² — ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Сегодня фармакогенетика нашла применение во многих медицинских специальностях. В настоящее время фармакогенетическое тестирование не получило широкого распространения в офтальмологии, хотя было проведено множество исследований, которые касаются лечения такого распространённого заболевания как глаукома. В них исследователи ставили перед собой задачу изучить риск развития нежелательных побочных реакций, в зависимости от генотипа пациента. Также их интересовала эффективность проводимого лечения и её ассоциация с генами-кандидатами, такими как *CYP2D6*, фермент ответственный за метаболизм тимолола, который широко применяется при лечении глаукомы. Особого внимания заслуживают полиморфизмы генов рецепторов β_1 и β_2 , оказывающих влияние на уровень снижения внутриглазного давления. Было затронуто достаточно новое направление в фармакогенетике — это фармакогенетические аспекты лечения аналогами простагландинов. В будущем подобные исследования могут способствовать повышению безопасности и эффективности лечения.

Ключевые слова: фармакогенетика, глаукома, персонализированная медицина

Pharmacogenetics for glaucoma: present and future

Sychev D.A.¹, Rozhkov A.V.², Alekseev I. B.¹

¹ — Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Abstract. Today pharmacogenetics has been applied in many medical specialties. At the present time pharmacogenetic testing is not widely used in ophthalmology, although there have been many studies that relate to the treatment of common diseases such as glaucoma. The researchers set themselves the task to assess the risk of adverse side reactions, depending on the genotype of the patient. They were also interested in the efficacy of the treatment and its association with candidate genes, such as *CYP2D6*, an enzyme responsible for the metabolism of timolol, which is widely used in the treatment of glaucoma. A particular interest is gene polymorphisms of β_1 and β_2 receptors, affecting the level of reduction of intraocular pressure. It was mentioned a relatively new trend in pharmacogenetics — a pharmacogenetic aspects of the treatment of prostaglandin analogues. In the future such studies may contribute to improve the safety and efficacy of treatment.

Keywords: pharmacogenetics, glaucoma, personalised medicine

Автор, ответственный за переписку:

Рожков Александр Владимирович — студент 5 курса Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет» имени И.М. Сеченова Минздрава России. e-mail: rozkovsaha@mail.ru

Фармакогенетика при глаукоме

Индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам и к их побочным эффектам хорошо известна врачам разных специальностей. При лечении лекарственными препаратами всегда встаёт вопрос об их эффективности и безопасности. В настоящее время достаточно мало биохимических маркеров для предсказания того,

какая из групп пациентов будет восприимчива к лечению, а какая нет. Существует большое количество системных и местных препаратов, которые могут вызывать побочные реакции при лечении глазных заболеваний [1, 2]. К примеру, хорошо известно, что внутриглазное или местное применение глюкокортикоидов может привести к развитию открытоугольной глаукомы [3]. Врачу необходимо знать, какой из препаратов подойдёт лучше для

данного пациента. Раньше это было невозможно, однако в настоящее время, вследствие успехов в фармакогенетике и фармакогеномике, врачи могут получить возможность лечить пациентов более эффективно и безопасно, используя данные о генотипе каждого больного.

Фармакогенетика — это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС). Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул — переносчиков, рецепторов и т.д.), находятся под генетическим контролем.

Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут отражаться на процессах фармакокинетики и (или) фармакодинамики лекарственных средств, в результате чего изменяется и фармакологический ответ. Такие мутации, передаваясь из поколения в поколение, распространяются в популяции (и в этом случае называются полиморфизмами, иногда — полиморфными маркерами). Само же явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма [4].

В настоящее время исследователям удалось определить клиническую значимость определенного полиморфизма, установив ассоциацию носительства одного из его аллельных вариантов с каким-либо фенотипическим признаком. Полиморфизм генов может быть причиной различий фармакологического ответа организма на ЛС.

В последние три десятилетия, благодаря разработке методов ПЦР, появилась возможность диагностики полиморфизмов у пациентов (подобный метод получил название генотипирование). Генотипирование позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, и его применение способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, так как пациенты носители определенных аллелей нуждаются в коррекции лечения (в изменении дозы, кратности и пути введения, в замене ЛС). Успехи генетической диагностики способствовали развитию нового научно-практического направления — персонализированной медицины, с помощью которой подбор лекарственных препаратов и их дозировок будет строго индивидуальным согласно генотипу пациента [4].

Наиболее эффективный метод лечения глаукомы — это снижение внутриглазного давления (ВГД). С этой целью в основном применяются различные группы препаратов или их комбинации: аналоги простагландинов F2 α , бета-блокаторы, альфа-агонисты, холинергические препараты и блокаторы карбоангидразы. Однако фармакологический ответ среди пациентов широко варьируется, что проявляется уровнем снижения ВГД, данное явление может быть объяснено генетической неоднородностью пациентов. Гены-кандидаты при глаукоме включают рецепторы, а также гены, кодирующие ферменты, участвующие

в метаболизме и активации ЛС. В настоящее время, были проведены фармакогенетические исследования для двух главных групп препаратов: бета-блокаторов и аналогов простагландинов.

Бета-блокаторы

1. Влияние полиморфизма гена CYP2D6

Гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов связан со снижением продукции внутриглазной жидкости цилиарным телом. Данный эффект реализуется через β_1 - и β_2 - адренорецепторы [5]. Бета-адреноблокаторы, используемые в офтальмологической практике, включают неселективные, такие как тимолол, и β_1 - селективные препараты, бетаксолол. Неселективные бета-адреноблокаторы имеют достоверно большую эффективность, по сравнению с β_1 - селективными препаратами [6].

При применении местных бета-адреноблокаторов, часть препарата всасывается в системный кровоток и может вызвать ряд нежелательных эффектов. *Nicole T. и соавторы* опубликовали данные, согласно которым применение тимолола может вызвать брадикардию, которая может привести к госпитализации и лечению пациента. Наибольшее число госпитализаций наблюдается через 30 дней после назначения препарата [7]. Важно знать, что одна капля 0,5% раствора тимолола при закапывании в оба глаза эквивалентна 10 мг. принятым перорально [8, 9]. Исследования и клинические наблюдения показывают, что существует различие в чувствительности к терапии тимололом, которое не только проявляется уровнем снижения ВГД, но и частотой нежелательных побочных эффектов, таких как брадикардия и бронхоспазм, угрожающих жизни пациента [10]. Биодоступность при закапывании тимолола можно сравнить с его внутривенным введением, из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень. *Juha-Matti Korte и соавт.* установили опытным путем, что при инсталляции 0,5% раствора тимолола в конъюнктивальную полость, биодоступность равна 78%. При оральном же применении биодоступность равняется 60% [11]. *Nieminen T. и соавт.* установили, что частота сердечных сокращений достоверно коррелирует с концентрацией тимолола в крови.

Концентрация тимолола крови зависит от скорости его метаболизма в печени. Тимолол на 80% метаболизируется изоферментом цитохрома P 450 CYP2D6, локализованным в печени [12]. Ферментативная активность данного фермента зависит от генетических особенностей пациента, а если говорить точнее, от полиморфизмов гена CYP2D6. 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 [4].

Yang Y. *и соавт.* в своём исследовании предположили, что чувствительность к тимололу может зависеть от полиморфизма *rs16947* гена *CYP2D6*. Этими исследователями 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 [10]. Данная группа исследователей в 2010 году провела повторное исследование, в котором было подтверждено их предыдущие заключение [13]. *Nieminen и соавт.* опубликовали результаты своего исследования, где было отмечено, что после применения капель наиболее высокие концентрации тимолола в плазме, наблюдаются у «медленных» метаболизаторов по *CYP2D6* [14]. Они сделали вывод, что медленные метаболизаторы имеют повышенный риск развития побочных реакций, таких как развитие брадикардии. Данные исследования подтверждают, что «медленные» метаболизаторы по ферменту *CYP2D6* больше подтверждены к развитию побочных реакций при применении тимолола.

2. 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. Для понимания вариабельности ответа на данную группу препаратов, необходимо знать, полиморфизмы адренорецепторов β_1 и β_2 , которые могут быть ответственны за индивидуальные особенности восприимчивости пациентов к проводимому лечению.

Ген, кодирующий β_1 -адренорецептор содержит два хорошо известных однонуклеотидных полиморфизма [15]. Первый из них (*rs1801252*), характеризуется заменой 145-ого нуклеотида, при котором происходит замена аденина на гуанин (A→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, серин заменяется глицином (Ser→Gly) в кодоне 49 [16]. Gly49 был найден у 14% европейцев и 14% афроамериканцев [17]. Второй из них (*rs1801253*), характеризуется заменой 165-ого нуклеотида, при котором происходит замена цитозина на гуанин (C→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, аргинин заменяется глицином (Arg→Gly) в кодоне 389 [16]. Gly389 был найден у 42% афроамериканцев, но только у 27% европейцев [17].

В нерандомизированном клиническом исследовании было проведено испытание влияния бетаксолола 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 [14]. *Inagaki Y. и 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 [18]. Изучая ассоциацию, между данными полиморфизмами гена β_1 -адренорецептора и клинической эффективностью бетаксолола у 48 здоровых добровольцев, *Swartz S. и соавт.* выявили ассоциацию между Arg389 и повышенной восприимчивостью к бетаксололу, но не выявили влияние полиморфизма (*rs1801252*) на уровень снижения ВГД [19].

Ген, кодирующий β_2 -адренорецептор содержит четыре хорошо известных однонуклеотидных полиморфизма [20]. Первый из них, характеризуется заменой 47-ого нуклеотида, при котором происходит замена тимина на цитозин (T→C), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, цистеин заменяется на аргинин в кодоне 19 [21]. Второй из них, характеризуется заменой 46-ого нуклеотида, при которой происходит замена гуанина на аденин (G→A), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, глицин заменяется аргинином в кодоне 16. Третий из них, 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 в кодоне 27. Четвертый из них, характеризуется заменой 491-ого нуклеотида, при которой происходит замена цитозина на тимин (C→T), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, треонин заменяется изолейцином в кодоне 164 [22]. *McCarty C.A. 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 [23]. Однако, другие исследователи пришли к заключению, что нет ассоциаций между полиморфизмами гена β_2 -адренорецептора и клинической эффективностью проводимого лечения [24, 25]. Более того, *Inagaki Y. 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 [26]. Сегодня очевидно, что полиморфизмы β_1 и β_2 -адренорецепторов играют определенную роль в фармакологическом ответе пациентов с глаукомой. Требуются дальнейшие исследования для изучения влияния данных полиморфизмов на патогенез глаукомы и её эффективного лечения.

Фармакогенетика аналогов простагландинов

Латанопрост — аналог простагландина F2α. Данный препарат широко используется для снижения ВГД и является препаратом первой линии при лечении ПОУГ. Механизм действия данного препарата реализуется путём увеличения увеосклерального оттока, через металлопротеазу -1, -2, -3, -9 и -17 в цилиарной мышце. Однако, известно, что есть пациенты не восприимчивые к латанопросту [27]. *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 [28]. Аналог простагландина реализует своё действие через простагландиновый рецептор (ПР). Человеческий ПР состоит из трёх экзонов.

Аналоги простагландинов являются препаратами первой линии при ПОУГ [29]. Они реализуют свой гипотензивный эффект через F2α рецептор. Следовательно, полиморфизмы в гене, который кодирует F2α 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. После 7 дней приёма, исследователями был оценен уровень снижения ВГД. В среднем ВГД снизилось на 18,1% от изначального 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 [30].

В 2014 году *Sakurai M. и соавт.* опубликовали результаты своих исследований. 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 [31].

Из данного обзора видно, что полиморфизмы гена *CYP2D6* оказывают влияние на безопасность лечения тимололом. «Медленные» метаболизаторы, характеризуются повышенным риском развития нежелательных побочных реакций, таких как брадикардия, при применении тимолола, что должно учитываться при назначении тимолола или лекарств, его содержащих. По данным некоторых исследований, полиморфизмы генов, кодирующих β₁ и β₂-адренорецепторы, могут влиять на величину гипотензивного эффекта при применении β-адреноблокаторов. Также есть свидетельства, что данные полиморфизмы влияют на регуляцию ВГД и патогенез глаукомы. В последнее время, изучается фармакогенетика аналогов простагландинов F2α, однонуклеотидные полиморфизмы в гене, кодирующий F2α рецептор, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов, что проявляется их гипотензивным эффектом.

При лечении глаукомы, для предотвращения атрофии зрительного нерва, очень важно достигнуть снижения ВГД. В настоящее время, подбор класса препаратов осуществляется по уровню снижения ВГД. При неэффективности одного препарата, назначается другой класс противоглаукоматозных препаратов. Иногда это может занимать длительное время, что приводит к прогрессированию заболевания. Продолжение изучения фармакогенетики антиглаукоматозных препаратов и введение фармакогенетического тестирования возможно позволит предсказывать наиболее безопасное и эффективное лечение для каждого пациента, в зависимости от его генетических особенностей.

Литература

1. *Li J, Tripathi R.C., Tripathi B.J.* Drug induced ocular disorders. *Drug Saf* 2008; 31:127 — 41.
2. *Santaella R.M., Fraunfelder F.W.* Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007; 67:75 — 93.
3. *Razeghinejad M.R., Myers J.S., Katz L.J.* Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *Am J Med* 2011; 124: 20 — 5.
4. *Кукес В.Г., Сычёв Д.А.* «Клиническая фармакология»; Гэотар — Медиа; 2015.
5. *Wax M.B., Molinoff P.B.*, Distribution and properties of beta — adrenergic receptors in human iris — ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987; 28(3):420 — 30.
6. *Allen R.C., Hertzmark E., Walker A.M., Epstein D.L.* A double — masked comparison of betaxolol vs. timolol in the treatment of open — angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:535 — 41.
7. *Nicole L.P., Emmae N.R., Lisa M.K., Tuan A.N., Elizabeth E.R.* Association between ophthalmic timolol and hospitalization for bradycardia. *Journal of Ophthalmology*. 2015
8. *Affrime M.B., Lowenthal D.T., Tolbert J.A. et al.*, Dynamics and kinetics of ophthalmic timolol, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 27, no. 4, pp. 471 — 477, 1980.
9. *Alvan G., Calissendorf B., Seideman P., Wildmark K., and Wildmark G.*, Absorption of ocular timolol, *Clinical Pharmacokinetics*, vol.5, no.1, pp. 95 — 100, 1980.
10. *Yang, Y., Wu, K., Yuan, H., and Yu, M.* Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open — angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 25:163 — 171, 2009.
11. *Juha — MattiKorte, Timo K. et al.* Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timololeyedrops. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol* 240: 430 — 435. 2002.
12. *Marjo V, Miia T, Ari T, Jouko U et al.* Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6. *Drug metabolism and disposition*. 35:1135 — 1141. 2007.

13. Yuan H., Yu M., Yang Y., Wu K., Lin X., Li J. Association of CYP2D6 Single — Nucleotide Polymorphism with Response to Ophthalmic Timolol in Primary Open — Angle Glaucoma — a pilot study. *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 26. 2010.
14. Nieminem T., Uusitalo H., Maenpaa J., Turjanmaa V., Rane A., Lundrgen S.R. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811 — 9.
15. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G., Balmforth A.J. Common polymorphisms of β 1adrenoreceptor identification and rapid screening assays. *Lancet* 1999; 353: 897.
16. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O., Andersson B., Magnusson Y. The myocardium — protective Gly49 variant of the beta 1 — adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down — regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429 — 35.
17. Moore J.D., Mason D.A., Green S.A., Hsu J., Liggett S.B. Racial differences in the frequencies of cardiac beta 1 — adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat* 1999; 14:271.
18. Inagaki Y., Mashima Y., Fuse N., Funayama T., Ohtake Y., Yasuda N. et al. Polymorphism of beta — adrenergic receptors and susceptibility to open — angle glaucoma. *Mol Vis* 2006; 12:673 — 80.
19. Schwartz S.G., Puckett B.J., Allen R.C., et al. Beta — 1 adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers, *Ophthalmology*, 2005; 112: 2131 — 6.
20. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta — 1 and beta — 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167 — 73.
21. Parola A.L., Kobilka B.K. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J BiolChem* 1994; 269:4497-505.
22. Green S.A., Cole G., Jacinto M., Innis M., Liggett S.B. 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; 268:23116-21.
23. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N., Patchett R.B., Wilke R.A. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 959 — 63.
24. Fuchsjaeger-Maryl G., Markovic O., Losert D., Lucas T., Wachek V., Muller M., Schmetterer L. Polymorphism of the beta-2 adrenoreceptor and IOP lowering potency of topical timolol in healthy subjects. *Mol Vis* 2005; 23:811-5.
25. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C., Downs C.A., Higashi M.E., Santiago C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007;125:105-11.
26. Yoko I., Yukihiro M. et al. Polymorphisms of β -adrenergic receptors and susceptibility to open — angle glaucoma. *Molecular Vision*. 12: 673 — 80. 2006.
27. Scherer W.J. A retrospective review of non — responders to latanoprost. *J OculPharmacolTher* 2002; 18:287 — 91.
28. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:466 — 9.
29. Мошетова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А. Клинические рекомендации «Офтальмология». 2009
30. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-45.
31. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:469 — 473.