

Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом

Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк

Для цитирования:

Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н. Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 25–26.
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10010

Введение

При лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) препаратами первого выбора, наряду с аналогами простагландинов, являются неселективные бета-блокаторы (тимолол), оказывающие гипотензивное действие путём снижения продукции внутриглазной жидкости. Однако офтальмогипотензивный ответ среди пациентов широко варьирует, и половина пациентов к концу второго года монотерапии нуждается в коррекции лечения и назначении комбинированного лечения.

Цель

Поиск вариантов генов, влияющих на эффективность лечения тимололом ПОУГ.

Материалы и методы

Обследованы 39 русских пациентов (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет, проживающих на территории Кемеровской области и находившихся на обследовании и лечении в офтальмологических клиниках г. Новокузнецка с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ), выставленным в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [1]. В выборке были учтены критерии исключения лиц из исследования, к которым отнесли онкологические, генетические заболевания, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, предварительное в течение последних 7 дней до начала исследования и одновременное системное лечение антибиотиками, декомпенсацию соматических заболеваний, а также какие-либо операции на глазах, проведённые в прошлом. Применяемые офтальмологические клинические методы обследования – визометрия, определение рефракции субъективным и объективным методами, цветового зрения, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, проведение диагностических проб Ширмера и Норна. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли тонометром Маклакова 10 г по стандартной методике. Используемый препарат для лечения ПОУГ – неселективный бета-адреноблокатор 0,5 % раствор тимолола (инстилляций 2 раза в день). На фоне лечения через 2 недели после старта вычисляли коэффициент снижения ВГД в процентах от его первоначального уровня (ΔD) на лучшем глазу. Лучшим считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. Худшим считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Полагаем, что «ответ» на назначение офтальмогипотензивных капель в виде снижения ВГД более информативен и генетически предопределён в ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами нарастают «местные» прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом пациентов разделили на группы: 1-я группа (неэффективное лечение) – $\Delta D < 10\%$, 2-я группа (среднее по эффективности лечение) – $10\% \leq \Delta D < 20\%$, 3-я группа (наиболее эффективное лечение) – $\Delta D \geq 20\%$.

Геномную ДНК обследуемых пациентов выделяли с помощью коммерческого комплекта реагентов для экспресс-выделения ДНК из Buccal swabs (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфным локусам *MMP12*^{A-82G}, *MMP1*^{-160insG}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Ser49Gly}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *GSTP1*^{Ile105Val}, *NAT2*^{Lys268Arg} с использованием соответствующих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва)

с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS22. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p). Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли стандартно при помощи программы <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.html>. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных лиц оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Определяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (r), относительный риск (вероятность) заболевания по искомому аллелю/генотипу вычисляли как соотношение шансов (OR —*odds ratio*).

Результаты

Носителями дикого гомозиготного варианта $GSTPI^{Ile105Ile}$ оказались 17 человек из 39 всех пациентов (44 %), гетерозиготного $GSTPI^{Ile105Val}$ — 21 человек (54 %), и 1 человек был мутантной гомозиготой $GSTPI^{Val105Val}$ (2 %), т. е. распределение частот генотипов полиморфизма $GSTPI^{Ile105Val}$ подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 3,39; p > 0,05$).

Снижение ВГД от 20 до 26 % от начального значения ($21,7 \pm 0,8$ %), наблюдалось почти у половины носителей $GSTPI^{Ile105Ile}$ (8 из 17 человек — 47 %). Вероятность получения наилучшего терапевтического эффекта $\Delta D \geq 20$ % оказалась высокой у таких гомозигот ($OR = 18,67; p = 0,0198$), а худшего эффекта $\Delta D < 10$ % — очень мала ($OR = 0,05; p = 0,0198$). Средний по эффективности офтальмогипотензивный эффект ($10 \% \leq \Delta D < 20$ %) выявлен у такого же количества носителей $GSTPI^{Ile105Ile}$. Только у 1 человека с $GSTPI^{Ile105Ile}$ ВГД снизилось на 4,35 %, т. е. было < 10 %. Таким образом, при носительстве гомозиготного варианта $GSTPI^{Ile105Ile}$ вероятность достичь $\Delta D \geq 20$ % (группа 3) при лечении тимололом в 18,67 раз выше, чем вероятность минимального эффекта $\Delta D < 10$ % (группа 1, $OR = 18,67, p_{3/1} = 0,0198$) и в 5,63 раз выше, чем $\Delta D < 20$ % (группа 1 + группа 2, $OR = 5,63, p_{3/1+2} = 0,0329$).

У гетерозигот $GSTPI^{Ile105Val}$ $\Delta D \geq 20$ % было достигнуто только у 2 человек, т. е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека), $10 \% \leq \Delta D < 20$ % — у 12 человек (почти половина гетерозигот) и $\Delta D < 10$ % — у 7 человек (треть гетерозигот). Вероятность получения $\Delta D < 10$ % (группа 1) была более чем 30-кратная в сравнении с $\Delta D \geq 20$ % (группа 3, $OR = 31,50, p_{1/3} = 0,0055$) и 8-кратная в сравнении с $\Delta D \geq 10$ % (группа 2 + группа 3, $OR = 8,0, p_{1/2+3} = 0,0534$). Вероятность эффекта $10 \% \leq \Delta D < 20$ % (группа 2) оказалась более чем 6-кратная в сравнении с $\Delta D \geq 20$ % (группа 3, $OR = 6,75, p_{2/3} = 0,0570$, а вероятность получить эффект $\Delta D \geq 10$ % у гетерозигот (группа 2 + группа 3) в сравнении с $\Delta D < 10$ % (группа 1) очень мала $OR = 0,12; p_{2+3/1} = 0,0489$). Таким образом, гетерозиготный генотип предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом дикого типа.

В исследованной выборке носителем мутантного генотипа $GSTPI^{Val105Val}$ явился всего лишь один человек, вошедший в группу 3 ($\Delta D = 26$ %), из статистического анализа он был исключён.

Носительство варианта $GSTPI^{Ile105Ile}$ и аллеля $GSTPI^{Ile105}$ положительно коррелировало с ΔD (соответственно, $r = 0,415, p = 0,009$ и $r = 0,353, p = 0,027, n = 39$), а носительство $GSTPI^{Ile105Val}$ и аллеля $GSTPI^{Ile105Val}$ — отрицательно (соответственно, $r = -0,493, p = 0,001$ и $r = -0,353, p = 0,027, n = 39$). Таким образом, гомозиготное носительство аллеля $GSTPI^{Ile105}$ ($GSTPI^{Ile105Ile}$) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола.

Искомые ассоциации других исследованных полиморфных локусов генов с эффективностью лечения тимололом ПОУГ не выявлены.

Заключение

Гомозиготный вариант $GSTPI^{Ile105Ile}$ может быть прогностическим маркёром эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

Литература

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. — М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2015. [*Nacional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchih vrachej* / pod red. prof. E.A. Egorova, prof. YU.S. Astahova, prof. V.P. Elicheva. Moscow: «GENOTAR-Media»; 2015. (In Russ).]