

УДК 617.7  
ББК 56.7

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПЕРСОНАЛИЗАЦИЮ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ЛОПАРЕВА А.Е., АЛЕКСЕЕВА А.Ю.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),  
Москва, Россия

e-mail: [sasha.lopareva@gmail.com](mailto:sasha.lopareva@gmail.com)

### Аннотация

Тимолол – неселективный бета-адреноблокатор, в настоящее время используется в качестве препарата первой линии для лечения глаукомы [4, 8]. Однако попадая в кровоток, он может вызывать системное бета-адренергическое действие [13]. Тимолол метаболизируется цитохромом P450 2D6 фермент (CYP2D6), который имеет различную активность в популяции. Этот фермент кодируется полиморфным геном CYP2D6 [1]. От активности фермента зависит уровень вещества в плазме, как следствие – выраженность побочных эффектов [3]. В статье рассмотрены аспекты персонализированного подхода с использованием методов фармакогенетического тестирования к лечению глаукомы при инстилляции раствора тимолола малеата на примере конкретного клинического случая.

**Ключевые слова:** глаукома, тимолол, фармакогенетика, побочные действия, фармакокинетика.

**Актуальность.** Глаукома – одно из наиболее распространенных заболеваний глаз, которое может привести к серьезным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [6]. Лечение глаукомы начинают, как правило, с назначения местных гипотензивных препаратов, которые зачастую назначаются пожизненно как ежедневная терапия [2, 8]. Безопасность, эффективность и хорошая переносимость гипотензивных лекарственных средств имеют основное значение для комплаентности пациентов и, как следствие, сохранения зрительных функций больных глаукомой. В представленном наблюдении продемонстрирована важность значения персонализированного подхода при выборе медикаментозного лечения глаукомы.

**Цель работы.** Представить на примере клинического случая возможности применения фармакогенетических тестов для осуществления персонализированного подхода к лечению глаукомы.

**Материалы и методы.** Обследование пациента, находящегося под наблюдением врача-офтальмолога по поводу глаукомы, которое включало сбор анамнеза, стандартное офтальмологическое обследование (биомикроскопия глаза, гониоскопия, авторефрактометрия)

корнеометрия, автоматическая статическая периметрия Humphrey, HRT диска зрительного нерва, ЭКГ, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), генетическое тестирование полиморфизма гена CYP2D6 методом PCR [7]. У пациентки получено письменное согласие на генетическое тестирование, а так же на анонимное освещение информации в научной статье и использование данных для проведения исследования.

**Результаты наблюдения.** Пациентка, 65 лет. Обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на постепенное (в течение полутора лет) снижение зрения обоих глаз, периодическое появление радужных кругов перед глазами. Со слов пациентки, в молодости видела 100%, в данный момент использует очки для чтения (sph+2,5), которые носит в течение последних 15 лет.

Anamnesis vitae. Пациентка с 45 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа. Проводит ежедневное самостоятельное измерение сахара при помощи глюкометра; в день первого обращения уровень глюкозы в крови составил 7,1 ммоль/л, что говорит о том, что диабет находится в фазе компенсации. Состоит на учете у эндокринолога, в качестве гипогликемической терапии использует метформин. Кроме того, пациентка длительное время принимала антигистаминные препараты из-за дерматита,

возникающего в ответ на моющие средства. Перенесенные операции: аппендэктомия в молодости. Семейный анамнез отягощен: отец страдал первичной открытоугольной глаукомой.

Результаты обследования.

Vis OD: 0,7 не корригирует. Vis OS: 0,8 не корригирует.

Тонометрия: в момент обращения ВГД OD (Pt) – 23,0 мм.рт.ст.; OS – 22,0 мм.рт.ст.

Центральная толщина роговицы: OD – 555 мкм, OS – 568 мкм.

Артериальное давление 130/80 мм.рт.ст. на обеих руках, ЧСС – 80 ударов в минуту.

ЭКГ без особенностей.

При офтальмоскопии отмечается OU помутнение хрусталика в кортикальной зоне, на глазном дне – сужение артерий, ассиметричная экскавация дисков зрительного нерва: OD 0,5; OS 0,4. По результатам автоматической статической периметрии Humphrey не выявлено значительных изменений границ полей зрения, однако отмечаются небольшие изменения в парацентральных отделах полей зрения. На результатах HRT OU выявлены изменения, характерные для начальной стадии глаукомы, на обоих глазах (OD > OS). При гониоскопии OU определяется широкий угол передней камеры, пигментация 1. На тонографии коэффициент легкости оттока на обоих глазах составил 0,13 мм<sup>3</sup>/мин/мм.рт.ст. По вышеприведенным результатам был поставлен диагноз: OU первичная открытоугольная глаукома, стадия Ia; начальная катаракта. Кроме стандартных исследований, больной было проведено фармакогенетическое тестирование с целью определения полиморфизма гена CYP2D6, который определяет активность изофермента печени CYP2D6, который, в свою очередь, ответственен за метаболизм и элиминацию из организма таких лекарственных средств, как тимолол. По результатам PCR анализа данного гена, было обнаружено, что пациентка относится к категории лиц со сниженной активностью цитохрома CYP2D6. Это говорит о том, что при попадании в системный кровоток, лекарственное средство проходит через систему цитохромов печени и в недостаточной степени элиминируется из организма. Таким образом, у данной категории лиц отмечается повышенная концентрация ЛС в крови, а так же удлиняется период полувыведения препарата, что ведет к кумуляции ЛС и развитию нежелательных побочных явлений на фоне стандартного режима дозирования. Однако проведение

генетического анализа требует определенного времени, а отпустить пациента с уже установленным диагнозом "глаукома", без лечения мы, очевидно, не можем. Поэтому, согласно национальному руководству по лечению глаукомы [4], был назначен один из препаратов первого выбора неселективный бета-адреноблокатор 2 раза в день в оба глаза.

Через неделю, на контроле ВГД, пациентка предъявила жалобы на слабость, сонливость и ощущение депрессии. При обследовании ЧСС 60 уд/мин, на ЭКГ брадикардия, атриовентрикулярная блокада II ст. К этому времени из лаборатории уже поступили данные генетического тестирования, которые объясняли развитие данных побочных эффектов: данная пациентка – медленный метаболизатор; бета-блокатор, циркулируя в ее кровотоке, возбуждал бета-адренорецепторы, расположенные по всему организму: в ЦНС и в сердце. Поэтому, не смотря на достижение давления цели (OD 16, OS 15 мм.рт.ст.), бета-адренолокатор был заменен на средство другой группы из списка препаратов первого выбора [4]. Через три дня пациентку обследовали повторно: ЧСС 73 уд/мин, на ЭКГ патологии не выявлены, жалобы на сонливость и депрессивное настроение отсутствуют, побочных реакций не наблюдается, ВГД 16 мм.рт.ст. на обоих глазах. Таким образом, было решено оставить режим монотерапии другим препаратом первого выбора. Вопрос о целесообразности назначения препаратов из ряда бета-блокаторов как препаратов первой линии сейчас актуален как никогда: учитывая такие минусы, как развитие возможных побочных эффектов и суточное колебание ВГД, мы задумываемся о том, стоит ли принимать эти риски, если можно назначить более безопасные препараты? Но следует помнить о том, что пациенты, которым мы диагностируем глаукому, это зачастую люди пенсионного возраста и различного достатка, что открывает нам новую социальную проблему и заставляет отнестись персонализировано и к этому вопросу. Относительно хорошая переносимость данных препаратов и их дешевизна склоняют нас к назначению бета-адреноблокаторов, которые хорошо известны еще с 1970 годов.

Говоря о метаболизме тимолола нельзя не освятить, какие типы метаболизаторов существуют и чем грозит та или иная скорость элиминации. Как уже говорилось ранее, метаболизм, как следствие – концентрация препарата в плазме и период его полувыведения

– напрямую зависят от активности изоферментов в печени, в конкретном случае – изофермента CYP2D6 [5]. Такую вариабельность ответа обуславливает полиморфизм гена, то есть наличие множества аллельных вариантов гена, кодирующего данный изофермент. На данный момент известно около 100 аллелей [3]. Основываясь на функциональном уровне, их принято делить на четыре группы: с нормальной, сниженной, промежуточной и повышенной активностью, что фенотипически соотносится с группам носителей CYP2D6 [9]:

1. "Экстенсивные" (распространенные, активные) метаболизаторы (extensive metabolism, EM), имеющие "дикий" генотип. Скорость метаболизма лекарственных средств в пределах нормы. Для этих пациентов используются стандартные режимы дозирования.

2. "Медленные" метаболизаторы, могут иметь мутации гена того или иного фермента, которые приводят либо к синтезу "дефектного" фермента (intermedium metabolizers, IM, гетерозиготное носительство), или же к отсутствию синтеза фермента метаболизма (poor metabolism, PM, гомозиготный генотип), результатом чего является снижение ферментативной активности или даже её отсутствие. Чем это может быть чревато, мы уже знаем на примере пациентки. Для "медленных" метаболизаторов необходимо осуществлять тщательный подбор дозы лекарственного средства: доза должна быть меньше, чем для "активных" метаболизаторов.

3. "Сверхактивные" или "быстрые" метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM) – группа людей с повышенной скоростью метаболизма лекарственных средств. В этом случае отмечается многократное "копирование" нормального аллеля, в связи с чем активность фермента возрастает. У этой категории больных отмечают более низкую концентрацию

лекарственных средств в плазме крови, недостаточную для достижения ожидаемого терапевтического эффекта. Еще в 1977 году Zimmerman с коллегами обнаружили, что при закапывании тимолола малеата в один глаз, снижение ВГД происходит и на втором глазу. Это иллюстрирует гипотензивное действие тимолола, находящегося в кровотоке [12]. Разделить гипотензивное действие, которое оказывается местно, благодаря диффузии ЛС через роговицу, и то действие, которое оказано действующим веществом, циркулирующим в кровотоке, бывает сложно из-за недостаточно изученной проблемы диффузии веществ через роговицу [11]. Об этом, конечно, нужно помнить и для сверхактивных метаболизаторов дозировку лекарственных средств следует увеличить или подобрать тот препарат, который будет ферментативаться другой системой [10].

Заключение. В представленном наблюдении продемонстрирована актуальность персонализированного подхода при выборе медикаментозного лечения глаукомы. На сегодняшний день известно, что около 50% всех нетипичных фармакологических ответов, таких как неэффективность ЛС или нежелательные лекарственные реакции, обусловлены генетическими особенностями пациентов. Фармакогенетические исследования, которые позволяют индексировать полиморфные маркеры, могут способствовать персонификации подбора дозировки ЛС [9]. Осведомленность о данной проблеме и возможности внедрения таких тестов в повседневную практику позволят подбирать оптимальную терапию с максимальным эффектом и минимальным риском для пациентов. Данный клинический случай является единицей в проводящихся исследованиях на эту тему, которые, возможно дадут ответы на некоторые существующие вопросы.

#### Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Руководство по клинической офтальмологии / А.Ф. Бровкина, Ю.С. Астахов – М., 2014 – 686 с.
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология  $\beta$ -адреноблокаторов / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев // Русский медицинский журнал. – 2005. – №13. – С. 14.
3. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: Руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.]. – М., 2008. – 304 с.
4. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание / Е.А. Егоров [и др.]. – М., 2015. – 456 с.
5. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей) / А.Т. Бурбелло [и др.]. – СПб., 2008. – 32 с.
6. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров – М., 1995. – 256 с.
7. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров / Р.Х. Абдрашитов [и др.]. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – №1 – С. 4-11.
8. Офтальмология: национальное руководство. / С.Э. Аветисов [и др.]. – М., 2013. – 769 с.

9. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д.А. Сычев, Н.А. Миронова // Лаборатория – 2012. – №4 – С. 11-13
10. Чаукина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6 / С.В. Чаукина // Трудный пациент. – 2007. – №14. – Том №5 – С. 31-33.
11. Association of CYP2D6 Single-Nucleotide Polymorphism with Response to Ophthalmic Timolol in Primary Open-Angle Glaucoma- a pilot study / H. Yuan [et al.] // Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – №26 (5) – P. 497-501
12. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open – angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol / Y. Yang [et al.] // Ocular Pharmacology and Therapeutics – 2009. – №25. – P. 163-171.
13. Ophthalmic timolol: Plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects / T. Nieminen [et al.] // Scand J Clin Lab Invest. – 2007. – №67. – P. 237-245

## NEW GLANCE AT PERSONALIZATION OF GLAUCOMA TREATMENT. CLINICAL CASE\*

LOPAREVA A.E., ALEKSEEVA A.Y.  
Sechenov University, Moscow, Russia  
e-mail: [sasha.lopareva@gmail.com](mailto:sasha.lopareva@gmail.com)

### **Abstract**

Timolol is a non-selective beta-blocker, currently used as a first-line drug for the treatment of glaucoma [4, 8]. However, getting to the systemic circulation it may causes systemic adrenergic beta-blocking [13]. Timolol is metabolized by cytochrome P450 2D6 (CYP2D), which has a different activity in the population. The enzyme is encoded by highly polymorphic gene CYP2D6 [1]. The level of the drug in plasma depends on the activity of the enzyme. Consequently, severity of adverse effects depends on the activity of the enzyme as well [3]. The article is devoted to the theme of personalized treatment of glaucoma (by instillation of water solution of timolol) using a pharmacogenetical test. The topic is revealed by the example of clinical case.

**Keywords:** *glaucoma, timolol, pharmacogenetics, side effects, pharmacokinetics.*

---

\* Научные руководители: д.м.н., акад. РАН, проф. Мошетова Л.К., д.м.н., чл.-корр. РАН, проф. Сычев Д.А.