



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Московский городской офтальмологический центр

³ ООО «Российская академия офтальмологии»

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Фармакогенетические основы персонализированной терапии первичной открытоугольной глаукомы

Е.В. Булава, к.м.н.^{1,2}, Л.К. Мошетова, д.м.н., проф.¹, А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, Е.В. Михайлова³, Д.А. Соловьева⁴, О.А. Рулева⁵

Адрес для переписки: Евгений Валерьевич Булава, bulavaev@rmapo.ru

Для цитирования: Булава Е.В., Мошетова Л.К., Рязанов А.С. и др. Фармакогенетические основы персонализированной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (21): 68–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-21-68-75

К 2060 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) до 186,6 млн. Сказанное означает, что необходимо совершенствовать подходы к длительной терапии и профилактике прогрессирования заболевания. Выявленная вариабельность эффективности и безопасности топической гипотензивной терапии у пациентов с ПОУГ, особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и аналогов простагландина $F_{2\alpha}$, обуславливает интерес к фармакогенетическим методам персонализации лечения.

В статье систематизированы данные о генетических детерминантах ответа на основные классы антиглаукомных препаратов и представлена сводная таблица значимых фармакогенетических маркеров топической гипотензивной терапии при ПОУГ. Рассмотрена роль гена CYP2D6: его полиморфизм определяет метаболический фенотип пациента и риск развития системных нежелательных реакций при использовании тимолола. Приведены также данные об ассоциации вариантов генов PTGFR, PTGS1, ABCB1, SLCO2A1, ABCC4, AFAP1, GMDS и MMP с выраженностью гипотензивного ответа на аналоги простагландина $F_{2\alpha}$.

С учетом опыта внедрения фармакогенетического тестирования в других областях клинической медицины выделены основные ограничения этого направления в офтальмологии: малый объем выборки, преобладание исследований генов-кандидатов, неоднородность критериев оценки ответа и недостаток гипотезонезависимых генетических подходов. Определены перспективные направления дальнейших исследований фармакогенетических маркеров – проведение полногеномных исследований, анализ различных популяционных групп и дальнейшая оценка клинической значимости полученных результатов.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, фармакогенетика, тимолол, CYP2D6, латанопрост, PTGFR

Введение

Глаукома остается ведущей причиной необратимой слепоты в мире и представляет значимую медико-социальную проблему в силу хронического прогрессирующего течения, высокой распространенности и необходимости пожизненного лечения. Согласно обновленным глобальным данным Z. Wang и соавт., распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) среди лиц старше 40 лет возрастет к 2060 г. до 3,5% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,2–3,8) (для сравнения: в 2024 г. этот показатель составлял 2,8% (95% ДИ 2,6–3,0)). При этом число пациентов увеличится более чем в два раза: с 80,5 до 186,6 млн, а с учетом дополнительных случаев, ассоциированных с высокой миопией, до 192,7 млн [1].

По данным отечественной статистики, количество пациентов с глаукомой превышает 1,2 млн, причем доминирующей клинической формой является ПОУГ. Показатели истинной распространенности, скорее всего, существенно выше официальных, поскольку в ряде случаев из-за бессимптомного или малосимптомного течения на ранних стадиях заболевание остается невыявленным [2].

Несмотря на наличие в арсенале врачей широкого спектра медикаментозных, лазерных и хирургических методов лечения, далеко не все пациенты достигают стабильного уровня внутриглазного давления (ВГД), необходимого для предотвращения прогрессирования заболевания [3]. Аналоги простагландина F_{2α} и бета-адреноблокаторы сохраняют лидирующие позиции в схеме гипотензивной терапии, однако выраженная вариабельность ответа на лечение [4] обуславливает интерес к фармакогенетическим исследованиям и разработке персонализированных подходов к ведению больных ПОУГ.

Проанализируем современные данные о роли фармакогенетики в лечении пациентов с ПОУГ.

Персонализация терапии на основе фармакогенетики

Индивидуальный ответ на лекарственную терапию формируется под влиянием как генетических, так и негенетических факторов. Среди негенетических детерминант существенное значение имеют демографические и клинические характеристики, в том числе возраст, пол, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и факторы внешней среды [5].

Изучение генетических детерминант фармакологического ответа составляет основу фармакогенетики – междисциплинарного направления на стыке медицинской генетики и клинической фармакологии, анализирующего влияние наследственных факторов на эффективность и безопасность лекарственной терапии.

Термин «фармакогенетика» был предложен F. Vogel в 1958 г. [6], а концептуальное становление дисциплины связано с работами W. Kalow [7]. В отечествен-

ной науке одним из значимых этапов развития этого направления стало издание монографии «Основы фармакогенетики» под редакцией Н.П. Скакуна [8], в которой систематизированы представления о генетически обусловленных различиях лекарственного ответа. Дальнейшее развитие фармакогенетики в России связано с трудами В.Г. Кукеса и его научной школы [9], одним из представителей которой является Д.А. Сычев. Исследования этой школы, способствовавшие внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику, и сегодня формируют отечественную научную базу персонализированной медицины [10].

Гетерогенность фармакологического ответа во многом определяется генетическим полиморфизмом – наличием в популяции различных аллельных вариантов, способных изменять структуру и функциональную активность белков, вовлеченных в фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [11]. В зависимости от преимущественного механизма влияния на фармакологический ответ выделяют три ключевые группы генетических детерминант.

Первую группу составляют гены ферментов метаболизма, обеспечивающих биотрансформацию лекарств. Центральное место в этом процессе занимает система цитохрома P450, отвечающая за печеночный метаболизм около 50% всех применяемых в клинике препаратов. Наиболее значимыми предикторами фармакокинетической вариабельности являются гены изоферментов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также гены ферментов II фазы биотрансформации, например NAT2, UGT1A1, TPMT. Полиморфизм этих генов определяет формирование различных метаболических фенотипов: от медленных метаболизаторов со сниженной активностью ферментов до ультрабыстрых, характеризующихся ускоренной элиминацией препаратов [12].

Вторую группу представляют гены белков-транспортёров, в частности ABCB1/MDR1, OATP1B1, OGT1, регулирующих трансмембранный перенос лекарств. Вариабельность структуры указанных генов влияет на концентрацию препаратов в органах-мишенях и скорость их выведения из организма [13].

Третья группа включает гены фармакологических мишеней: рецепторов, ионных каналов, ферментов и сигнальных молекул, например ADRB1, PTGFR, VKORC1, EGFR. Варианты этих генов могут изменять чувствительность мишени к лекарственному воздействию, что сказывается на выраженности терапевтического эффекта [14].

В современной фармакогенетике выделяют два основных подхода к выявлению генетических детерминант вариабельности лекарственного ответа:

1) таргетный (по генам-кандидатам), основанный на изучении генов с известной функциональной ролью в метаболизме, транспорте и молекулярных мишенях препаратов;

2) гипотезезависимый, включающий полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), а также полногеномное секвенирование, обеспечивающие ненаправленный поиск новых ассоциаций между генетическими вариантами и фармакологическим фенотипом.

Именно эти подходы позволили выявить и валидировать генетические маркеры эффективности и безопасности терапии, уже закрепленные в клинических рекомендациях и нашедшие применение при ряде психиатрических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В психиатрической практике учет упомянутых метаболических фенотипов по CYP2D6 и CYP2C19 позволяет оценить как риск развития дозозависимых побочных эффектов, так и вероятность формирования терапевтической резистентности [15]. Это дает возможность выбрать оптимальную стартовую дозу антидепрессантов и антипсихотиков и тем самым сократить срок достижения ремиссии и предотвратить развитие токсических реакций.

В кардиологии фармакогенетическое тестирование стало фундаментом безопасности антитромботической терапии. Анализ полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 (ген, регулирующий обмен витамина К) при назначении варфарина обеспечивает высокую точность расчета индивидуальной дозы, а выявление носительства аллелей «потери функции» гена CYP2C19 служит определяющим фактором при выборе между клопидогрелом и современными антиагрегантами. Это позволяет избежать серьезных тромботических событий, таких как тромбоз стента [16]. Фармакогенетика в онкологии лежит в основе выбора таргетной терапии: мутации в генах рецепторов факторов роста и их тирозинкиназных доменах являются маркерами чувствительности опухоли к лечению. К наиболее значимым детерминантам относятся мутации гена EGFR при немелкоклеточном раке легкого [17], мутации в генах KIT при меланоме [18] и FLT3 при острых миелоидных лейкозах [19].

Полученные клинические данные свидетельствуют о перспективности применения фармакогенетических подходов и в других медицинских направлениях, включая офтальмологию. В последние годы особый интерес вызывает изучение генетических детерминант ответа как на анти-VEGF-терапию, так и на гипотензивное лечение глаукомы. Для анти-VEGF-препаратов показаны ассоциации отдельных генетических вариантов с потребностью в количестве интравитреальных инъекций и морфофункциональным ответом на лечение [20]. В свою очередь среди основных классов антиглаукомных препаратов, для которых наиболее активно изучаются фармакогенетические ассоциации, выделяют бета-адреноблокаторы и аналоги простагландина F_{2α}.

Фармакогенетические детерминанты эффективности и безопасности тимолола

Тимолол 0,5%, будучи одним из наиболее изученных и широко применяемых при глаукоме бета-адреноблокаторов, обеспечивает снижение уровня ВГД

в среднем на 20–30% от исходного. Его действие реализуется через неселективную блокаду бета-1- и бета-2-адренорецепторов, которые экспрессируются преимущественно в цилиарном теле, в том числе в не пигментированном эпителии ресничных отростков, где участвуют в регуляции продукции внутриглазной жидкости. Блокада бета-адренорецепторов приводит к снижению активности аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, к снижению секреции водянистой влаги, что и обеспечивает гипотензивный эффект препарата [21].

Вместе с тем бета-адренорецепторы широко представлены в миокарде, бронхиальном дереве, сосудистой стенке, печени и центральной нервной системе. Этим объясняются системные эффекты тимолола даже при местном применении. Более 70% препарата, инстиллированного в виде глазных капель, может поступать в системный кровоток за счет абсорбции через сосуды конъюнктивы и слизистой оболочки носа [22]. В результате могут возникнуть нежелательные явления, в частности брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм и нарушения проводимости сердца [23].

Еще в 1977 г. T.J. Zimmerman и соавт. показали, что при закапывании тимолола в один глаз ВГД снижается и в парном глазу, что свидетельствует о наличии системного компонента гипотензивного действия препарата [24].

Существенную роль в вариабельности фармакологического ответа на тимолол играют генетические факторы, прежде всего полиморфизм гена CYP2D6, кодирующего одноименный изофермент, участвующий в печеночном метаболизме препарата. Даже при местном применении системная концентрация тимолола может быть клинически значимой, особенно у пациентов со сниженной активностью CYP2D6 или при одновременном применении ингибиторов данного фермента [25].

Генетическая вариабельность CYP2D6 определяется наличием различных аллельных вариантов (так называемых звездных аллелей), представляющих собой гаплотипы – комбинации нескольких генетических изменений, включая однонуклеотидные полиморфизмы, делеции и дупликации, которые влияют на структуру и функцию фермента. Функциональные варианты CYP2D6 *1 и *2 обеспечивают сохранность активности фермента. Варианты *10, *17, *29 и *41 относятся к аллелям со сниженной функцией и ассоциированы с замедлением метаболизма субстратов CYP2D6. Нефункциональные варианты *3, *4, *5 и *6 приводят к выраженному снижению или полной утрате ферментативной активности. Особую группу составляют дупликации функциональных вариантов (*1xN, *2xN), при которых увеличение числа копий гена сопровождается повышением активности фермента [26].

Фенотип метаболизма определяется сочетанием двух аллельных вариантов CYP2D6 и имеет

непосредственное клиническое значение при назначении тимолола. Медленные метаболизаторы обычно являются носителями двух нефункциональных вариантов, например *4/*4, *4/*5 или *5/*5, что сопровождается отсутствием или резким снижением активности фермента. В таких случаях замедляется элиминация тимолола, повышается его экспозиция в крови и возрастает риск возникновения системных побочных эффектов [27].

Промежуточный фенотип формируется при комбинации нефункционального варианта с аллелем сниженной функции, в частности *4/*10 или *4/*41, либо при наличии двух вариантов со сниженной активностью, например *10/*10. В этом случае метаболизм препарата замедлен умеренно, поэтому риск развития системных нежелательных реакций также может быть повышен, особенно при сопутствующем применении ингибиторов CYP2D6 (хинидина или пароксетина) [28].

Нормальные (экстенсивные) метаболизаторы чаще имеют два функциональных варианта, например *1/*1, *1/*2 или *2/*2, и обычно демонстрируют ожидаемый гипотензивный ответ при стандартном режиме дозирования. Ультрабыстрый фенотип связан с дубликацией функциональных вариантов, таких как *1xN/*1, *1xN/*2 или *2xN/*2, что приводит к ускоренному метаболизму тимолола и потенциально может сопровождаться менее выраженным снижением ВГД [26].

Помимо CYP2D6 обсуждается потенциальное влияние других генетических факторов, включая полиморфизмы генов, кодирующих бета-адренорецепторы (ADRB1 и ADRB2) [29], однако их вклад в эффективность и безопасность тимолола остается менее изученным и требует дальнейших исследований.

Фармакогенетические детерминанты эффективности аналогов простагландина F_{2α}

Аналоги простагландина F_{2α} рассматриваются как препараты первого выбора при ПОУГ благодаря выраженному гипотензивному эффекту, который в среднем составляет 25–35% от исходного уровня ВГД и, как правило, превосходит эффект других местных антиглаукомных средств. Их широкому применению способствует также удобный однократный суточный режим дозирования. Системные нежелательные реакции при использовании аналогов простагландина F_{2α} развиваются редко и чаще ограничиваются головной болью, гриппоподобными симптомами или миалгией. Местные побочные эффекты наблюдаются чаще и включают гиперемию конъюнктивы, зуд, жжение, слезотечение, ощущение инородного тела, усиление роста и пигментации ресниц, гиперпигментацию радужки и периорбитальной кожи, а также углубление верхней орбитопальпебральной борозды [21]. Реже встречаются передний увеит, кистозный макулярный отек [30] и реактивация офтальмогерпеса [31].

Первым представителем данной группы, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения глаукомы в 1996 г., стал латанопрост 0,005%. Впоследствии в клиническую практику были внедрены травопрост 0,004% и тафлупрост 0,0015%. Эти препараты являются изопропиловыми эфирами-пролекарствами. После проникновения через роговицу они гидролизуются эстеразами до активных кислотных форм, которые взаимодействуют с FP-рецепторами цилиарного тела, радужки и эпителия роговицы, запуская каскад изменений, приводящих к усилению оттока водянистой влаги.

После связывания активного метаболита с FP-рецептором запускается внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный G-белками и сопровождающийся повышением концентрации внутриклеточного кальция. Это приводит к активации матриксных металлопротеиназ (ММП), вовлеченных в ремоделирование соединительнотканых структур цилиарной мышцы и склеры. В результате снижается сопротивление увеосклеральному пути оттока и усиливается выведение водянистой влаги [32].

Основные фармакогенетические мишени аналогов простагландина F_{2α} можно условно разделить на несколько групп генов: рецепторного звена действия препарата, транспортеров, ферментов простагландинного каскада, а также генов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Главной фармакологической мишенью латанопроста является FP-рецептор, кодируемый геном PTGFR. Его полиморфизмы могут изменять чувствительность рецептора или эффективность передачи сигнала внутрь клетки, что потенциально сказывается на выраженности гипотензивного ответа. В проспективном нерандомизированном исследовании M. Sakurai и соавт. у 100 здоровых добровольцев латанопрост 0,005% инстиллировали в один глаз один раз в сутки в течение семи дней. Эффект лечения оценивали по проценту снижения уровня ВГД в леченом глазу с поправкой на суточные колебания офтальмотонуса в парном нелеченом глазу. При наличии определенных аллельных вариантов полиморфизмов PTGFR rs3753380 и rs3766355 наблюдалось менее выраженное снижение ВГД, что, по мнению авторов, объяснялось более низкой транскрипционной активностью гена и, вероятно, меньшей экспрессией FP-рецептора [33]. Индекс rs представляет собой уникальный регистрационный номер однонуклеотидного полиморфизма в генетической базе данных, означающий конкретную позицию в гене, где у разных людей может встречаться разный нуклеотид.

Другую группу составляют гены транспортерных систем, которые могут влиять на проникновение, распределение и выведение аналогов простагландина в тканях глаза. К ним относятся SLCO2A1, кодирующий белки-транспортеры простагландинов; ABCB1, кодирующий P-гликопротеин; и ABCG4, кодирующий белок множественной лекарственной устойчивости 4. Эти белки участвуют в переносе

Генетические маркеры эффективности и безопасности топической гипотензивной терапии

Препарат	Тип ассоциации	Ген	Полиморфизм/ аллели/ гаплотип	Клиническое значение	Количество пациентов	Этническая группа	Авторы, год
Тимолол	Безопасность	CYP2D6	*3, *4, *5	Фенотип медленного метаболизатора, обусловленный наличием двух нефункциональных аллелей, связан с повышенной системной экспозицией тимолола и более выраженным урежением частоты сердечных сокращений	37	Европейцы	T. Nieminen и соавт., 2005 [39]
Тимолол	Безопасность	CYP2D6	rs16947	Носительство Т-аллеля, включая генотипы ТТ и СТ, связано с более высоким риском брадикардии по сравнению с генотипом СС	123	Восточно-азиатская	H. Yuan и соавт., 2010 [40]
Тимолол	Безопасность	CYP2D6	*4/*4	Гомозиготный генотип *4/*4 описан у пациента с выраженными системными нежелательными реакциями на тимолол, включая брадикардию, гипотензию и синкопальные состояния	1 клинический случай	Не указана	A. Bollinger и соавт., 2023 [41]
Тимолол	Безопасность	ADRB1	rs1801252	Генотип АА связан с более выраженным снижением артериального давления на фоне применения тимолола	37	Не указана	T. Nieminen и соавт., 2005 [39]
Тимолол	Безопасность	GNAS1	rs7121 (Т393С)	Генотип СС связан с более выраженным снижением диастолического артериального давления при физической нагрузке на фоне применения тимолола	37	Не указана	T. Nieminen и соавт., 2005 [39]
Картеолол, тимолол, бетаксолол	Эффективность	CYP2D6	*2, *35, *4, *9, *41	Фенотип ультрабыстрого метаболизатора, обусловленный дубликацией функциональных аллелей (*1хN/*1, *1хN/*2 или *2хN/*2), связан с менее выраженным снижением ВГД при терапии бета-адреноблокаторами	109	Европейцы	S. Labay-Tejado и соавт., 2025 [42]
Латанопрост	Эффективность	PTGFR	rs3753380	Генотип СС связан с более выраженным снижением ВГД на фоне терапии латанопростом	100	Восточно-азиатская	M. Sakurai и соавт., 2007 [33]
Латанопрост	Эффективность	PTGFR	rs3753380 + rs3766355	Гаплотип, включающий Т-аллель rs3753380 и А-аллель rs3766355, связан с менее выраженным гипотензивным ответом на латанопрост	60	Восточно-азиатская	L.C. Gao и соавт., 2015 [35]
Латанопрост	Эффективность	PTGFR	rs3753380, rs6672484, rs11578155	Данные варианты связаны с рефрактерностью или недостаточным гипотензивным ответом на латанопрост	117	Европейцы	F. Ussa и соавт., 2015 [43]
Латанопрост	Эффективность	PTGFR	rs6686438, rs10782665	Данные варианты связаны с более выраженным гипотензивным ответом на латанопрост	117	Европейцы	F. Ussa и соавт., 2015 [43]
Латанопрост	Эффективность	PTGS1	rs10306114	Генотип АG связан с менее выраженным снижением ВГД по сравнению с генотипом АА	60	Восточно-азиатская	L.C. Gao и соавт., 2015 [35]
Латанопрост	Эффективность	ABCB1	rs1045642	Данный вариант связан с положительным гипотензивным ответом на латанопрост	129	Китайская популяция	A.W. Liu и соавт., 2016 [44]
Латанопрост	Эффективность	SLCO2A1	rs4241366	Данный вариант связан с положительным гипотензивным ответом на латанопрост	89	Китайская популяция	P. Zhang и соавт., 2016 [45]
Латанопрост	Эффективность	ABCC4/ MRP4	rs11568658	Данный вариант связан с положительным гипотензивным ответом на латанопрост	60	Китайская популяция	L.C. Gao и соавт., 2015 [35]
Латанопрост	Эффективность	GMDS	rs9503012	Генотип ТТ связан с более выраженным снижением ВГД по сравнению с генотипами СС и СТ	92	Китайская популяция	X.J. Cui и соавт., 2017 [38]
Латанопрост, тафлупрост, травопрост, биматопрост	Эффективность	PTGFR	rs3753380 + rs3766355	Данные варианты связаны с менее выраженным ответом на терапию аналогами простагландинов	72	Европейцы	V. Orpazo Toro и соавт., 2023 [46]

лекарственных веществ и эндогенных медиаторов через клеточные мембраны, поэтому их генетическая вариабельность может отражаться на локальной концентрации препарата в тканях-мишенях. Среди изученных вариантов положительная ассоциация с ответом на латанопрост показана для ABCB1 rs1045642, SLCO2A1 rs4241366 и ABCB4 rs11568658. В то же время полиморфизмы ABCB1 rs1128503, rs2032582 и rs3213619, а также SLCO2A1 rs2370512 и rs34550074 не продемонстрировали связи с терапевтическим ответом [34].

Латанопрост – лекарственный аналог простагландина F_{2α} – демонстрирует различную эффективность в зависимости от состояния простагландинового каскада. В связи с этим изучаются гены, связанные с биосинтезом простагландинов. Один из таких генов – PTGS1, кодирующий циклооксигеназу 1, фермент, участвующий в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Вариант PTGS1 rs10306114 ассоциирован с положительным ответом на лечение латанопростом [35].

Особый интерес представляют гены матричных металлопротеиназ: MMP2, MMP3, MMP9 и MMP14. Это связано с тем, что один из основных механизмов действия аналогов простагландина F_{2α} заключается в ремоделировании внеклеточного матрикса и усилении увеосклерального оттока. У пациентов с подозрением на ПОУГ или впервые диагностированной глаукомой исследовали связь полиморфизмов генов MMP как с риском развития заболевания, так и с эффективностью лечения латанопростом и селективной лазерной трабекулопластикой. Генотип TT по варианту MMP3 rs3025058 ассоциировался с более высоким риском развития ПОУГ. В данном случае TT означает, что в определенной позиции гена у пациента обе копии ДНК – материнская и отцовская – содержат нуклеотид тимин (Т). Для этого же полиморфизма возможны и другие варианты: CC – цитозин в обеих копиях ДНК, CT – цитозин в одной копии и тимин в другой. Именно такие генотипы сопоставляют с риском заболевания или выраженностью клинического ответа на лечение. Однако ни один из изученных полиморфизмов MMP не показал достоверной связи с гипотензивным ответом на латанопрост или селективную лазерную трабекулопластику [36].

В ряде работ изучались и другие потенциальные маркеры ответа на латанопрост, включая AFAP1 и GMDS. Ген AFAP1 связан с регуляцией актинового цитоскелета, что может иметь значение для клеточной архитектуры трабекулярной сети. Ген GMDS участвует в синтезе фукозы, необходимой для процессов гликозилирования и передачи сигналов через рецепторы факторов роста. Для GMDS rs9503012 показана ассоциация с положительным ответом на латанопрост, тогда как GMDS rs17134549 такой связи не продемонстрировал. Полиморфизмы AFAP1 rs11723068 и rs757253 не были связаны с выраженностью терапевтического ответа [37, 38].

Наиболее значимые генетические предикторы эффективности и безопасности топической гипотензивной терапии при ПОУГ представлены в таблице [33, 35, 38–46]. В нее вошли маркеры, для которых в опубликованных исследованиях показана связь с гипотензивным ответом или риском развития нежелательных реакций.

Заключение

Несмотря на накопленные данные, фармакогенетика антиглаукомной терапии остается преимущественно исследовательским направлением и не вошла в рутинную клиническую практику. В отличие от других медицинских областей, где отдельные фармакогенетические маркеры уже включены в клинические рекомендации, в офтальмологии уровень доказательности пока недостаточен для их обязательного применения.

Среди ключевых ограничений текущих исследований можно выделить доминирование метода генов-кандидатов, малый объем выборок, недостаточную этническую репрезентативность, а также отсутствие общепринятых критериев для отнесения пациентов к группе отвечающих или не отвечающих на терапию. Это затрудняет сопоставление результатов и их экстраполяцию на клиническую практику.

Эффективность лечения ПОУГ, вероятно, обусловлена комплексным взаимодействием ряда факторов: фармакокинетических, фармакодинамических, клинических и демографических. При этом отсутствуют масштабные полногеномные ассоциативные исследования, способные выявить ранее неизвестные генетические маркеры, влияющие на результаты гипотензивной терапии.

Для аналогов простагландина F_{2α} практически отсутствует доказательная база в отношении генетических предикторов местных нежелательных реакций, включая воспалительные осложнения и кистозный макулярный отек. Кроме того, недостаточно изучены простагмиды и препараты второй линии: ингибиторы карбоангидразы и альфа-2-адреномиметики.

Таким образом, дальнейшее развитие фармакогенетики антиглаукомной терапии требует проведения крупных многоцентровых исследований с достаточной статистической мощностью, стандартизированной оценкой эффективности и безопасности, а также комплексным учетом этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний и системной терапии. Перспективной стратегией представляется сочетание анализа генов-кандидатов с полногеномными подходами и обязательной клинической валидацией выявленных ассоциаций. Такой подход позволит создать надежные алгоритмы персонализированного выбора терапии при ПОУГ. ●

Финансирование. Работа выполнена без внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wang Z., Xue C.C., Li Y., et al. Global glaucoma prevalence: burden and projection to 2060. *Am. J. Ophthalmol.* 2026; 283: 324–335.
2. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н. и др. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (3): 7–12.
3. Еричев В.П. Проблемы длительной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (5–2): 354–360.
4. Miller-Ellis E., Fleming G.P. Then and now: medical therapy for glaucoma. *Ophthalmol. Glaucoma.* 2025; 8 (5S): S33–S37.
5. Biswas M., Vanwong N., Sukasem C. Pharmacogenomics and non-genetic factors affecting drug response in autism spectrum disorder in Thai and other populations: current evidence and future implications. *Front. Pharmacol.* 2024; 14: 1285967.
6. Vogel F. *Moderne Probleme der Humangenetik.* 1959.
7. Kalow W. *Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs.* Philadelphia; London: W.B. Saunders Co., 1962.
8. Скакун Н.П. *Основы фармакогенетики.* Киев: Здоровье, 1976.
9. Клиническая фармакогенетика : учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
10. Прикладная фармакогенетика. Монография / под ред. К.В. Котенко, Д.А. Сычева, К.Б. Мирзаева. Изд. 2-е, перераб. и доп. М. – Тверь: Триада, 2026.
11. Sherkar S.A., Lohakane P.D., Salve M.T. Role of genetic polymorphisms in drug response: exploring the impact of genetic variations on drug efficacy and safety. *Int Peer Reviewed Journal.* 2025; 5 (11): 2082–2091.
12. Lauschke V.M., Ingelman-Sundberg M. The evolving landscape of pharmacogenomics: current achievements and future directions. *Pharmacol. Rev.* 2026; 78 (2): 100122.
13. Kielbowski K., Król M., Bakinowska E., Pawlik A. The role of ABCB1, ABCG2, and SLC transporters in pharmacokinetic parameters of selected drugs and their involvement in drug-drug interactions. *Membranes (Basel).* 2024; 14 (11): 223.
14. Anghel S.A., Dinu-Pirvu C.E., Costache M.A., et al. Receptor pharmacogenomics: deciphering genetic influence on drug response. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (17): 9371.
15. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 98 (2): 127–134.
16. Барышникова И.Н., Шамина О.М., Кетова Г.Г. Фармакогенетика варфарина и клопидогрела по данным реестра пациентов Уральского федерального округа. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022; 2: 9–10.
17. Павлова О.Н., Букарева О.П. Выявление мутаций гена EGFR для назначения таргетных препаратов при немелкоклеточном раке легкого. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* 2024; 14 (1): 86–90.
18. Kaveti A., Sullivan R.J., Tsao H. KIT-mutant melanoma: understanding the pathway to personalized therapy. *Cancers (Basel).* 2025; 17 (22): 3644.
19. Пастухов Н.К., Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г. и др. Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене FLT3. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования. *Онкогематология.* 2025; 20 (1): 55–64.
20. Chang F.Y., Huang C.H., Yang C.H., et al. Genetics in neovascular age-related macular degeneration susceptibility and treatment response to anti-VEGF intravitreal injection: a case series study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2024; 52 (6): 655–664.
21. Liu P., Wang F., Song Y., et al. Current situation and progress of drugs for reducing intraocular pressure. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221140392.
22. Chang S.C., Lee V.H. Nasal and conjunctival contributions to the systemic absorption of topical timolol in the pigmented rabbit: implications in the design of strategies to maximize the ratio of ocular to systemic absorption. *J. Ocul. Pharmacol.* 1987; 3 (2): 159–169.
23. Farkouh A., Frigo P., Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 2433–2441.
24. Zimmerman T.J., Kaufman H.E. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1977; 95 (4): 601–604.
25. 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.
26. Kane M. CYP2D6 overview: allele and phenotype frequencies. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/> (дата обращения: 08.06.2026).
27. Moshetova L.K., Soshina M.M., Turkina K.I., et al. Effect of CYP2D6*4, CYP2D6*10 polymorphisms on the safety of treatment with timolol maleate in patients with glaucoma. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2022; 38 (2): 143–148.
28. Edeki T.I., He H., Wood A.J. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blockade following timolol eye drops. Potential for oral-ophthalmic drug interaction. *JAMA.* 1995; 274 (20): 1611–1613.
29. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N., et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single-nucleotide polymorphism. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126 (7): 959–963.
30. Warwar R.E., Bullock J.D., Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology.* 1998; 105 (2): 263–268.
31. Wand M., Gilbert C.M., Liesegang T.J. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127 (5): 602–604.
32. Cordeiro M.F., Gandolfi S., Gugleta K., et al. How latanoprost changed glaucoma management. *Acta Ophthalmol.* 2024; 102 (2): e140–e155.

33. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F₂alpha receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology*. 2007; 114 (6): 1039–1045.
34. Zhou L., Zhan W., Wei X. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of prostaglandin analogues in glaucoma. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1015338.
35. Gao L.C., Wang D., Liu F.Q., et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 71 (1): 43–50.
36. Atanasovska Velkovska M., Goričar K., Blagus T., et al. Association of matrix metalloproteinases polymorphisms with glaucoma risk, glaucoma phenotype, and response to treatment with selective laser trabeculoplasty or latanoprost. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (24): 13464.
37. Gharahkhani P., Burdon K.P., Fogarty R., et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMDS confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.* 2014; 46 (10): 1120–1125.
38. Cui X.J., Zhao A.G., Wang X.L. Correlations of AFAP1, GMDS and PTGFR gene polymorphisms with intra-ocular pressure response to latanoprost in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017; 42 (1): 87–92.
39. Nieminen T., Uusitalo H., Mäenpää 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.
40. 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.
41. Bollinger A., Jeiziner C., Meyer Zu Schwabedissen H.E., et al. Severe systemic adverse reactions to ophthalmic timolol in a CYP2D6 homozygous *4 allele carrier: a case report. *Pharmacogenomics*. 2023; 24 (14): 739–746.
42. Labay-Tejado S., Fortuna V., Ventura-Abreu N., et al. Pharmacogenetic influences on individual responses to ocular hypotensive agents in glaucoma patients. *Pharmaceutics*. 2025; 17 (3): 325.
43. Ussa F., Fernandez I., Brion M., et al. Association between SNPs of metalloproteinases and prostaglandin F₂α receptor genes and latanoprost response in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122 (5): 1040–1048.
44. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9 (5): 750–756.
45. Zhang P., Jiang B., Xie L., Huang W. PTGFR and SLCO2A1 gene polymorphisms determine intraocular pressure response to latanoprost in han Chinese patients with glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2016; 41 (12): 1561–1565.
46. Opazo-Toro V., Fortuna V., Jiménez W., et al. Genotype and phenotype influence the personal response to prostaglandin analogues and beta-blockers in Spanish glaucoma and ocular hypertension patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (3): 2093.

Pharmacogenetic Basis of Personalized Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma

E.V. Bulava, PhD^{1,2}, L.K. Moshetova, PhD, Prof.¹, A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, E.V. Mikhailova³, D.A. Soloveva⁴, O.A. Ruleva⁵

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow City Ophthalmological Center

³ Russian Academy of Ophthalmology LLC

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Evgeniy V. Bulava, bulavaev@rmapo.ru

By 2060, the number of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) is projected to increase to 186.6 million. This underscores the need to improve approaches to long-term therapy and prevention of disease progression. The pronounced variability in the efficacy and safety of topical hypotensive therapy in patients with POAG, particularly with the use of beta-adrenergic blockers and prostaglandin F_{2α} analogues, drives interest in pharmacogenetic methods for treatment personalization.

This article systematizes data on the genetic determinants of response to the main classes of antiglaucoma medications and presents a summary table of significant pharmacogenetic markers for topical hypotensive therapy in POAG. The role of the CYP2D6 gene is discussed: its polymorphism determines the patient's metabolic phenotype and the risk of systemic adverse reactions when using timolol. Data are also presented on the association of variants of the PTGFR, PTGS1, ABCB1, SLCO2A1, ABCC4, AFAP1, GMDS, and MMP genes with the magnitude of the hypotensive response to prostaglandin F_{2α} analogues.

Drawing on the experience of implementing pharmacogenetic testing in other areas of clinical medicine, the main limitations of this approach in ophthalmology are identified: small sample sizes, predominance of candidate gene studies, heterogeneity of response assessment criteria, and a lack of hypothesis-free genetic approaches. Promising directions for further research on pharmacogenetic markers are outlined – namely, conducting genome – wide studies, analyzing different population groups, and subsequent evaluation of the clinical significance of the findings.

Keywords: primary open-angle glaucoma, pharmacogenetics, timolol, CYP2D6, latanoprost, PTGFR