

# Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы

А.К. Застрожина<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы”

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО Российской академии непрерывного образования Минздрава России, Москва

**Для корреспонденции:**  
А.К. Застрожина. ГБУЗ “Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы”, Российская Федерация, 117463, Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2.  
etc\_@bk.ru.

**Для цитирования:**  
Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. Клин фармакол тер 2018;27(4):64-68.  
DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68.

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в базисной терапии бронхиальной астмы, а также могут быть использованы для купирования обострений заболевания. В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома P450 семейства 3A, синтез которых кодируется генами, имеющими высокую степень полиморфизма. Кроме того, глюкокортикостероиды являются субстратами P-гликопротеина, кодируемого геном множественной лекарственной устойчивости, который также обладает высокой степенью полиморфизма. Изменение уровня метаболизма ингаляционных глюкокортикостероидов, а также их активного транспорта через клеточную мембрану может оказывать влияние на эффективность и безопасность этих лекарственных средств. В настоящее время проводится поиск других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на действие ингаляционных глюкокортикостероидов. Целью данного обзора было обобщить имеющуюся информацию о фармакогенетических особенностях ингаляционных глюкокортикостероидов и механизмах межиндивидуальной вариабельности их эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы.

**Ключевые слова.** *Фармакогенетика, ингаляционные глюкокортикостероиды, цитохром P450, бронхиальная астма.*

**Б**ронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, развивающееся у людей любого возраста [1]. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит бронхиальная гиперреактивность, которая приводит к развитию обратимой бронхиальной обструкции, проходящей спонтанно или под действием специфической терапии. Клинически бронхиальная астма проявляется повторяющимися эпизодами одышки, чувства заложенности в груди, кашля, появлением свистящих хри-

пов [2]. В результате частых и длительных приступов возникают нарушения в кислородном балансе организма и инфекционные осложнения, а в конечном итоге нарушается функция других органов и систем. В мире бронхиальной астмой страдают около 300 миллионов человек [1].

Для лечения бронхиальной астмы применяют патогенетические лекарственные средства, позволяющие контролировать течение заболевания, а также препараты неотложной помощи, используемые при обострениях [1,3]. Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в базисной терапии бронхиальной астмы, а также могут быть использованы для купирования ее обострений [1]. В отличие от системных глюкокортикостероидов, ингаляционные препараты обладают высокой селективностью, т.е. преимущественно оказывают противовоспалительное действие в дыхательных путях и вызывают минимальные системные проявления. Тем не менее, у некоторых пациентов, особенно с тяжелыми формами бронхиальной астмы, возможно развитие системных нежелательных лекарственных реакций, включая подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4,5], изменение метаболизма костной ткани [6-8], снижение скорости роста у детей [9,10], нарушение свертывания крови [11,12], образование катаракты и глаукомы [13,14]. К местным нежелательным эффектам ингаляционных глюкокортикостероидов относятся орофарингеальный кандидоз (5-25% больных), дисфония (5-58%), рефлексный кашель и фарингит (4-25%) [15-18]. В клиническом исследовании среди 639 детей с бронхиальной астмой развитие хотя бы одного из указанных местных нежелательных эффектов при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами было отмечено у 63,3% детей младше 6 лет и 59,5% детей старшего возраста [19].

Существует еще одна проблема, связанная

с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме, — это вариабельная чувствительность к данным препаратам [20,21]. У части больных бронхиальная астма плохо поддается лечению и характеризуется относительной резистентностью к глюкокортикостероидам [1], а примерно в 30% случаев терапия ингаляционными глюкокортикостероидами оказывается неэффективной [20,22]. Вариабельность эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов может быть связана с особенностями их абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации из организма. При ингаляционном введении приблизительно 10-20% дозы глюкокортикостероидов попадает в дыхательные пути, остальная же часть проглатывается и всасывается в желудочно-кишечном тракте [23]. Соответственно, метаболизм ингаляционных глюкокортикостероидов происходит в основном в клетках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Одним из факторов, определяющих терапевтический эффект, т.е. местную противовоспалительную активность ингаляционных глюкокортикостероидов, является уровень их метаболизма. Быстрая инактивация активного вещества в легочной ткани может привести к снижению местной эффективности препарата. С другой стороны, нежелательные системные реакции ингаляционных глюкокортикостероидов зависят от количества активного вещества, поступающего в системный кровоток, т.е. от системной биодоступности, которая складывается из ингаляционной и оральной биодоступности.

### Изоферменты цитохрома P450

В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [24]. Метаболизм в печени происходит преимущественно под действием изофермента CYP3A4, в клетках легочной ткани — под действием CYP3A5. Считается, что CYP3A7 активен только в печени плода, а к 6-12 месяцам жизни его активность снижается [25]. Однако последние исследования показали наличие экспрессии CYP3A5 и CYP3A7 в клетках печени у взрослых, а CYP3A7 — в клетках легочной ткани [26,27]. Активность системы цитохрома P450 зависит от многих факторов. Различные вещества способны как индуцировать, так и ингибировать активность некоторых изоформ. Кроме того, одним из факторов, определяющих межиндивидуальную вариабельность биотрансформации веществ при участии изоферментов системы цитохрома P450, является полиморфизм генов, кодирующих соответствующие изоферменты. Вариантами таких полиморфизмов могут быть точечные замены нуклеотидов, делеции или дупликации. В результате может происходить снижение или повышение активности или концентрации кодируемых белков [28]. Таким образом, изменение метаболизма ингаляционных глюкокортикостероидов, обусловленное полиморфизмом различных генов, может быть причиной межиндивидуальных различий эффективности и безопасности этих лекарственных средств.

В 2013 году в клиническом исследовании у 268 детей с бронхиальной астмой было показано влияние аллеля *CYP3A4\*22* гена, кодирующего CYP3A4, на эффективность терапии ингаляционным флутиказона пропионатом, которую оценивали с помощью специального вопросника. При генотипировании у 20 человек был выявлен аллель *CYP3A4\*22 T (C/T)*, остальные респонденты были гомозиготами и имели генотип *C/C*. Гомозигот по *T* аллелю идентифицировано не было. Эффективность флутиказона пропионата достоверно отличалась у гомозигот и гетерозигот. Присутствие *T* аллеля, отвечающего за снижение активности изофермента CYP3A4, было ассоциировано с повышением эффективности терапии [29].

В 2015 году в исследовании у 64 детей в возрасте от 2 до 17 лет с бронхиальной астмой изучали влияние полиморфизмов генов семейства CYP3A на эффективность терапии ингаляционным беклометазона дипропионатом, которую также оценивали с помощью вопросника [30]. Два полиморфных варианта гена CYP3A5 были ассоциированы с улучшением контроля над течением бронхиальной астмы. У пациентов с генотипом *CYP3A5\*3/\*3* эффективность ингаляционного глюкокортикостероида была выше, чем у носителей генотипов *CYP3A5\*1/\*3* и *CYP3A5\*1/\*1*. Большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами по полиморфному варианту *CYP3A5\*3*, отвечающего за экспрессию неактивной формы изофермента CYP3A5 [30].

Тем не менее, влияние данных и других полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов, на эффективность препаратов этой группы нуждается в дополнительном изучении.

### P-гликопротеин

Еще один фактор, влияющий на фармакокинетику ингаляционных глюкокортикостероидов, — активность транспортных белков, субстратами которых являются глюкокортикостероиды. P-гликопротеин представляет собой трансмембранный АТФ-зависимый белок-переносчик, кодируемый геном множественной лекарственной устойчивости *MDR1 (ABCB1)*. Экспрессия P-гликопротеина происходит на цитоплазматической мембране энтероцитов, гепатоцитов, клеток проксимальных почечных канальцев, а также эндотелиоцитов гистогематических барьеров [28]. Субстратами P-гликопротеина являются многие лекарственные средства, в том числе глюкокортикостероиды. При помощи данного транспортера осуществляется активный процесс выведения глюкокортикостероидов из клетки. Во многих исследованиях была показана зависимость эффективности терапии глюкокортикостероидами от полиморфизмов гена *MDR1* [31-33]. Полиморфизм *C3435T* гена *MDR1* оказывал влияние на эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой [33]. Таким образом,

изменение экспрессии данного белка также может определять межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой.

### Глюкокортикостероидные рецепторы

Действие ингаляционных глюкокортикостероидов опосредуется связыванием с глюкокортикостероидными рецепторами в цитоплазме клетки. В результате происходит отщепление шаперонов, в том числе белков теплового шока, активация комплекса глюкокортикостероид-рецептор и транспортровка его в ядро клетки, где он связывается со специфическими участками ДНК, расположенными в промоторных участках стероид-отвечающего гена, и оказывает ингибирующее или активирующее геномное действие [34]. Данный комплекс может давать и непрямой геномный эффект путем прямого взаимодействия с факторами транскрипции, такими как активирующий протеин AP-1 и ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B), что в итоге приводит к снижению синтеза в клетках провоспалительных цитокинов, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы 2, фосфолипазы A2, эндотелина 1, молекул адгезии лейкоцитов и др. Кроме того, существуют данные о внегеномном действии комплекса глюкокортикостероид-рецептор посредством мембранных рецепторов и вторичных мессенджеров [35]. Нарушение функции любого фактора в цепочке действия ингаляционных глюкокортикостероидов может привести к изменению их эффективности и безопасности.

Наиболее изученным фактором является связывание с глюкокортикостероидным рецептором. Изменение аффинности рецептора или его транслокация, на при мер, вследствие фосфорилирования циклин зависимыми киназами и митоген активируемыми протеин киназами (МАРК), может способствовать снижению действия глюкокортикостероидов. Экспрессия глюкокортикостероидного рецептора кодируется геном NR3C1 [36]. Существуют две основные изоформы глюкокортикостероидного рецептора: альфа-изоформа, обладающая высоким аффинитетом к глюкокортикоидам и способная связываться с ДНК и транскрипционными факторами, и бета-изоформа, связывающаяся только с ДНК, но не с транскрипционными факторами, и не взаимодействующая с глюкокортикостероидами [36]. Нарушение баланса альфа- и бета-форм глюкокортикостероидного рецептора в клетке может привести к изменению эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов. К факторам, способным повлиять на этот баланс, относятся воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1. В настоящее время широко изучаются полиморфизмы гена NR3C1, кодирующего глюкокортикостероидный рецептор. Было показано влияние около 40 полиморфных вариантов данного гена на функцию глюкокортикостероидного рецептора [37], а также на эффективность и безопасность терапии кортикостероидами [33,38-41]. Например, полиморфиз-

мы *rs104893908*, *rs104893914*, *rs104893910*, *rs41423247*, *rs6195* данного гена оказывали влияние на эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой [33,40,41], хотя в литературе имеются и противоположные данные [42], что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

### Другие гены-кандидаты

В фармакогенетических исследованиях ведется поиск и других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на действие ингаляционных глюкокортикостероидов. В 2009 году было показано, что эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой зависит от полиморфизмов *rs4980524*, *rs6591838*, *rs2236647* гена стрессиндуцированного фосфопротеина 1 STIP1, влияющего на функцию белка теплового шока 70 (HPS70) [43]. Возможно, модуляция экспрессии HPS70 изменяет образование комплекса глюкокортикостероидный рецептор-глюкокортикостероид, что, в свою очередь, отражается на эффективности лекарственных средств.

В 2005 году было выявлено статистически значимое изменение эффективности терапии будесонидом у мутантных гомозигот по полиморфному маркеру *rs2230739* гена ADCY9 аденилатциклазы 9 [44]. Возможно, в данном случае играет роль внегеномный механизм действия комплекса рецептор-глюкокортикостероид, опосредованный вторичными посредниками, в частности, аденилатциклазой. В другом исследовании эффективность и безопасность ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой зависели от полиморфного маркера *rs242941* (G>T) гена, кодирующего рецептор кортикотропин-релизинг-гормона (CRHR1), который влияет на уровень эндогенных глюкокортикостероидов [45]. Позднее в 2011 году была продемонстрирована взаимосвязь между эффективностью терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой и полиморфизмом *rs37973* (A>G) глюкокортикоид-индуцированного транскрипционного гена-1 (GLCC1) [46]. Изучались также полиморфизмы гена TBX21, кодирующего транскрипционный фактор Т-бета 21. Последний индуцирует дифференцировку наивных Т лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 типа и снижает образование Т-хелперов 2 типа. Замена гистидина на глутамин в позиции 33 полиморфизма *rs2240017* данного гена приводит к повышению эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой [47,48]. В 2012 году было продемонстрировано влияние полиморфизмов *rs3127412* (C>T) и *rs6456042* (A>C) Т-гена, кодирующего мезодермальный транскрипционный фактор, на эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов [49]. Ранее в 2010 году была показана статистически значимая разница эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме у мутантных гомозигот по поли-

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ТАБЛИЦА 1. Гены-кандидаты, полиморфизм которых может влиять на эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой**

Ген	Полиморфизм	rs	Комментарии
CYP3A4	*22 522-191C>T	rs35599367	Снижение активности изофермента; ассоциирован с улучшением контроля над течением астмы [34]
CYP3A5	*3 689-1G>A	rs776746	Экспрессия неактивной формы изофермента; ассоциирован с улучшением контроля над течением астмы [35]
MDR1 (ABCB1)	*6 3435C>T	rs1045642	Снижение экспрессии Р-гликопротеина; ассоциирован с резистентностью к ингаляционным глюкокортикостероидам [38]
NR3C1	142675126T>A 142662279C>T 142661547A>C 647C>G 143399752A>G	rs104893908 rs104893914 rs104893910 rs41423247 rs6195=rs56149945	Резистентность к глюкокортикостероидам [38,45,46]
FCER2	2206T>C	rs28364072	Влияние на регуляцию IgE-опосредованного иммунного ответа; ассоциирован с ухудшением контроля над течением бронхиальной астмы [51]
STIP1	64191787G>T 64191884A>G 64197133C>T	rs4980524 rs6591838 rs2236647	Влияет на функцию белка теплового шока 70; ассоциирован с улучшением ОФВ <sub>1</sub> на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [43]
NK2R	G231E G>A		Влияние на активность нейрокина А; ассоциирован с улучшением ОФВ <sub>1</sub> на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [48]
ARG1	57+665C>T	rs2781667	С аллель ассоциирован со снижением эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов [50]
TBX21	H33Q C>G	rs2240017	Влияет на функцию транскрипционного фактора Т-бет 21; ассоциирован с улучшением ОФВ <sub>1</sub> при терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [47,48]
GLCC11	7968245A>G	rs37973=rs37972	Ассоциирован с улучшением ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [46]
T-ген	166122073C>T 166121254A>C	rs3127412 rs6456042	Отвечает за экспрессию мезодермального транскрипционного фактора; влияние на ОФВ <sub>1</sub> на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [49]
CRHR1	45815154G>T	rs242941	Ассоциирован с улучшением ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [45]
ADCY9	3983435A>G	rs2230739	Мутантный аллель ассоциирован с улучшением ОФВ <sub>1</sub> на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [44]

морфному маркеру *rs2781667* гена аргиназы 1 (ARG1) по сравнению с немутантными гомозиготами [50]. В 2009 году был выявлен полиморфизм гена рецептора нейрокина 2 (NK2R), который, возможно, изменяет активность биологически активного пептида нейрокина А, принимающего участие в воспалительном процессе [48]. Замена глицина на глутамат в позиции 231 данного гена сопровождалась статистически значимым снижением эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой. В литературе имеются данные о влиянии полиморфизма *rs28364072* гена низкоаффинного рецептора иммуноглобулина Е (FCER2), являющегося ключевым регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа, на эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой [51]. В табл. 1 представлены указанные гены-кандидаты.

**Заключение**

Фармакогенетические исследования могут иметь большое значение в изучении эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой. Генетические особенности пациентов могут оказать помощь как в непосредственном выборе того или иного ингаляционного глюкокортикостероида в зависимости от его фармакокинетических свойств, так и в подборе дозы лекарст-

венного препарата, что может способствовать повышению эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций.

**Конфликт интересов: нет.**

1. Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2018.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 5-е изд., испр. и доп. 2017. [The national program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention." 5th edition, revised and updated 2017 (In Russ.)].
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2016 (In Russ.)].
4. Clark DJ, Lipworth BJ. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. *Thorax* 1997;52(1):55-8.
5. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax* 1997;52(8):686-9.
6. Ip M, Lam K, Yam L, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994;105(6):1722-7.
7. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, et al. Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997;52(10):853-60.
8. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, et al. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5 Pt 1):571-9.
9. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988;1:115-116.
10. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:967-76.
11. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5(9):1068-74.
12. Roy A, Leblanc C, Paquette L, et al. Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. *Eur Respir J* 1996;9(2):226-31.
13. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31(2):102-10.
14. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation



- associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995;102(2):177-9.
15. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006;61:518-26.
  16. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
  17. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126(1):213-9.
  18. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:51-3.
  19. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001;56(10):944-8.
  20. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
  21. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000;56:1054-70.
  22. Chan MT, Leung DY, Szefer SJ, Spahn JD. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:594-601.
  23. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 1997;91(Suppl. A): 22-8.
  24. Murai T, Reilly CA, Ward RM, Yost GS. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol* 2010;23:1356-64.
  25. Leeder JS, Gaedigk R, Marcucci KA, et al. Variability of CYP3A7 expression in human fetal liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:626-35.
  26. Koch I, Weil R, Wolbold R, et al. Interindividual variability and tissue specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1108-14.
  27. Leclerc J, Tournel G, Courcot-Ngoubo Ngangué E, et al. Profiling gene expression of whole cytochrome P450 superfamily in human bronchial and peripheral lung tissues: Differential expression in non-small cell lung cancers. *Biochimie* 2010;92:292-306.
  28. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2007, 248 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Ed. VG Kukes, NP Bochkov. M.: GEOTAR-Media, 2007; 248 (In Russ.)].
  29. Stockmann C, Fassel B, Gaedigk R, et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4\*22 polymorphism and pediatric asthma control. *J Pediatr* 2013;162:1222-7.
  30. Stockmann C, Reilly CA, Fassel B, et al. Effect of CYP3A5\*3 on asthma control among children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):505-7.
  31. Zhou Z, Hua Y, Liu J, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: Evidence for a meta-analysis. *Gene* 2015;569(1):34-40.
  32. Cuppen BV, Pardali K, Kraan MC, et al. Polymorphisms in the multidrug-resistance 1 gene related to glucocorticoid response in rheumatoid arthritis treatment. *Rheumatol Int* 2017;37(4):531-6.
  33. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2013;6(5-10) [Mironova Zha, Trofimov VI, Dubina MV. Pharmacogenetic aspects of therapeutically resistant bronchial asthma. *Pulmonology* 2013;6:5-10 (In Russ.)].
  34. Hebbar PB, Archer TK. Chromatin remodeling by nuclear receptors. *Chromosoma* 2003;111:495-504.
  35. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE* 2002;138:RE9.
  36. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:102-23.
  37. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003;21(6):557-68.
  38. Kaymak CM, Karabulut HG, Yurur Kutlay N, et al. Association between N363S and Bcl polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and glucocorticoid side effects during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. *Turk J Haematol* 2017 Feb 9. doi: 10.4274/tjh.2016.0253.
  39. Zhou Z, Hua Y, Liu J, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: Evidence for a meta-analysis. *Gene* 2015;569(1):34-40.
  40. Pietras T, Panek M, Tworek D, et al. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol Biol Rep* 2011;38(6):3953-8.
  41. Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, et al. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med* 2012;30(1):142-50.
  42. Szczepankiewicz A, Breborowicz P, Sobkowiak Popiel A. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci* 2008;53(2):245-50.
  43. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, et al. The glucocorticoid receptor hetero-complex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1376-83.
  44. Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA, et al. Molecular properties and pharmacogenetics of a polymorphism of adenylyl cyclase type 9 in asthma: interaction between beta-agonist and corticosteroid pathways. *Hum Mol Genet* 2005;14(12):1671-7.
  45. Tantisira KG, Lake S, Silverman E, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-9.
  46. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;365(13):1173-83.
  47. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(52):18099-104.
  48. Ye YM, Lee HY, Kim SH, et al. Pharmacogenetic study of the effects of NK2R G231E G>A and TBX21 H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(6):693-701.
  49. Tantisira KG, Damask A, Szefer SJ, et al; SHARP Investigators. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1286-91.
  50. Vonk JM, Postma DS, Maarsingh H, et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:179-86.
  51. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1285-1291.

## Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma

A.K. Zastrozhina<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children's City Polyclinic No. 42, Moscow Healthcare Department,  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow, Russia

Inhaled glucocorticosteroids are the first-line medications for the treatment of bronchial asthma. Metabolism of inhaled glucocorticosteroids involves cytochrome P450 subfamily 3A isoenzymes. Inhaled glucocorticosteroids are also the substrates for the P-glycoprotein. Polymorphism of the genes that encode cytochrome P450 3A and P-glycoprotein (multiple drug resistance gene) can affect the activity of respective proteins. Changes in biotransformation of glucocorticosteroids and their efflux from cells can influence the efficacy and safety of treatment. Action of inhaled glucocorticosteroids can depend on the polymorphism of the other candidate genes which are currently being studied. The authors review the available information about pharmacogenetics of inhaled glucocorticosteroids that can determine interindividual variability of their efficacy and safety in patients with bronchial asthma.

**Keywords.** *Pharmacogenetics, inhaled glucocorticosteroids, P-glycoprotein, cytochrome P450, bronchial asthma.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A. Zastrozhina, MD. Children's City Polyclinic No. 42, Moscow Healthcare Department, Golubin -skaya str., 23/2, Moscow, 117463, Russia. etc\_@bk.ru.

**To cite:** Zastrozhina AK, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):64-68. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68.