

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Роль полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при лечении блокатором H_1 -гистаминовых рецепторов

В.Б. Гришина^{1,2}, Д.А. Сычев¹, Е.Ю. Борзова¹, М.С. Застрожин¹,
К.А. Акмалова¹, А.Б. Шигурова³

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, ²КДЦ "Медиклиник", Пенза, ³Пензенский государственный университет, Пенза

Для корреспонденции:
В.Б. Гришина. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1.
dzhavaha@mail.ru

Для цитирования:
Гришина В.Б., Сычев Д.А., Борзова Е.Ю. и др. Роль полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при лечении блокатором H_1 -гистаминовых рецепторов. *Клин фармакол тер* 2020; 29(2):68-72 [Grishina VB, Sychev DA, Borzova EY, et al. The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H_1 -receptor antagonist. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):68-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-68-72.

Цель. Изучение роли полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при хроническом приеме блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов у больных с аллергодерматозами.

Материал и методы. В исследование были включены 50 пациентов с аллергодерматозами, которые получали терапию лоратадином в дозе 10-20 мг/сут в течение более 5 дней. Генотипирование *CYP2C19**2 и *3 (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6**4 (*rs3892097*), *ABCB1**6 (*rs1045642*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Наличие и выраженность побочных реакций оценивали с помощью адресной методики В.М. Цветова и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Результаты. Выраженность седации по ВАШ достоверно отличалась ($p < 0,05$) между группами носителем генотипов *GG* и *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* через 30 минут, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч после приема очередной дозы препарата. В остальных группах статистических различий выраженности седации не выявлено ($p > 0,05$). Величина эффекта седации, понимаемая как интегральная величина кривой седации, статистически значимо увеличивалась у носителей генотипов *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* по сравнению с носителями генотипа *GG* за 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в остальных группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Заключение. Носительство аллельного варианта *A* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* ассоциируется с увеличением выраженности седации по шкале

ВАШ и величины эффекта седации.

Ключевые слова. Фармакогенетика, седация, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов применяются для лечения многих аллергических заболеваний, в том числе кожи [1,2]. По классификации Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI) от 2003 года все препараты данной группы можно разделить на 2 поколения: "седативные" (I поколение) и "неседативные" (II поколение) [2]. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения значительно превосходят предшественников по безопасности и эффективности. Одним из часто применяемых блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения является лоратадин. Общая частота нежелательных побочных реакций (НПР) при лечении данным препаратом не превышает 14% [3]. Чаще всего встречаются головная боль, седация, сухость во рту и повышенная утомляемость [3-6]. Однако наличие и выраженность НПР, в частности седации, варьируются в широких пределах. Данные фармакогенетических исследований свидетельствуют о том, что изменчивость фармакологического ответа организма и развитие НПР при применении лекарственных средств на 20-96% [7,8] зависят от генетических особенностей системы биотрансформации ксенобиотиков, определяющей индивидуальную фармакокинетику препарата [9-14]. В метаболизме лоратадина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A1 и в

меньшей степени CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A5 [15] и Р-гликопротеин [16–20]. Фено типические характеристики соответствующих генов определяют высокую изменчивость фармакологического ответа пациентов [4,15,21,22]. Изучение персонализированных подходов к повышению безопасности применения блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи является одной из актуальных проблем современной дерматологии. Риск развития НПР при применении блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов изучался в немногочисленных фармакогенетических исследованиях [1,17,22–34]. В частности, было установлено, что фактором риска развития седации при применении блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов является носительство мутантных аллелей генов CYP2D6 [32] и ABCB1 [17,23,24].

Целью исследования было изучение роли полиморфных маркеров генов CYP2C19 (*rs4244285* и *rs4986893*), CYP2D6 (*rs3892097*) и ABCB1 (*rs1045642*) системы детоксикации ксенобиотиков в развитии седации при применении блокатором H₁-гистаминовых рецепторов в терапии аллергодерматозов.

Материал и методы

Критериями включения в открытое проспективное неконтролируемое нерандомизированное исследование, проводившееся на базе ООО КДЦ “Медиклиник” г. Пензы, были диагноз аллергодерматоза легкого или среднетяжелого течения, возраст от 18 до 60 лет, терапия блокатором H₁-гистаминовых рецепторов лоратадином в таблетированной форме в дозе 10–20 мг/сут более 5 дней, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями невключения служили аллергический контактный дерматит и токсикодермия, аллергодерматозы тяжелого течения, противопоказания к назначению лоратадина, использование в качестве терапии иных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, применение препаратов, влияющих на возникновение и выраженность НПР при применении лоратадина, тяжелая сопутствующая патология, депрессия (14 и более баллов по шкале депрессии Бека).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Протокол №10 от 14.05.2018).

Исследование проводилось с мая 2018 года по апрель 2019 года в течение двух последовательных амбулаторных приемов с разницей в 5–7 дней. На первом приеме после установления диагноза и соответствия испытуемых критериям включения и невключения проводили анкетирование для оценки приверженности к лечению, выдавали анкеты для самостоятельного заполнения на протяжении курса приема лоратадина, проводили забор венозной крови. На втором приеме оценивали безопасность терапии. Для оценки безопасности лоратадина применяли анкетирование по авторской адресной методике В.М. Цветова [35] и оценку седации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou

Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Для изучения генетических полиморфизмов CYP2C19*2 и *3 (*rs4244285* и *rs4986893*), CYP2D6*4 (*rs3892097*) и ABCB1*6 (*rs1045642*) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Пациентов распределяли на подгруппы с учетом наличия генотипов GG, GA и AA по полиморфному маркеру *rs4244285* гена CYP2C19; генотипа GG по полиморфному маркеру *rs4986893* гена CYP2C19; генотипов GG и GA по полиморфному маркеру *rs3892097* гена CYP2D6; генотипов CC, CT и TT по полиморфному маркеру *rs1045642* гена ABCB1.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программ Statistica 13 и RStudio 1.0.136. При выборе метода учитывали нормальность распределения данных в выборках, оценку которой осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Выбор метода статистической обработки определялся видом изучаемых признаков и характером решаемой задачи. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1;Q3]). Сравнение частоты генотипов осуществляли с помощью теста χ^2 Пирсона.

Результаты

В исследование были включены 50 пациентов, в том числе 15 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $33,0 \pm 10,3$ года).

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено на рис. 1. По полиморфному маркеру *rs4244285* гена CYP2C19 генотип GG выявили у 40 (80%) пациентов, GA – у 8 (16%), AA – у 2 (4%); распределение подчинялось закону Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 2,94$, $p = 0,88$). По полиморфному маркеру *rs4986893* гена CYP2C19 все пациенты (100%) оказались носителями генотипа GG. По полиморфному маркеру *rs3892097* гена CYP2D6 генотип GG имелся у 36 (72%) пациентов, GA – у 14 (28%); распределение подчинялось закону Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,33$, $p = 0,86$). По полиморфному маркеру *rs1045642* гена ABCB1 генотип CC определялся у 9 (18%) пациентов, TC – у 29 (58%), TT – у 12 (24%); распределение подчинялось закону Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 1,35$, $p = 0,47$).

При анализе 50 анкет (по методике В.М. Цветова) были зарегистрированы 44 случая НПР (рис. 2). Чаще всего пациенты жаловались на сонливость (42%), реже – на головную боль (14%), сухость во рту (12%), утомляемость (8%), боль в животе (4%), аллергические реакции (2%), нарушение функции печени (2%), сердцебиение (2%), увеличение частоты сердечных сокращений (2%).

Среди пациентов, жаловавшихся на сонливость, генотип GG по полиморфному маркеру *rs4244285* гена CYP2C19 выявили в 71% случаев и AA+GA – в 29%. По полиморфному маркеру *rs4986893* у всех пациентов определялся генотип GG. По полиморфному маркеру *rs3892097* гена CYP2D6 генотип GG имелся у 62% пациентов и GA – у 38%. По полиморфному маркеру *rs1045642* гена ABCB1 генотип CC обнаружили у 14% пациентов и AA+GA – у 86%. Ассоциации между носительством генотипов по изучаемым полиморфным мар-

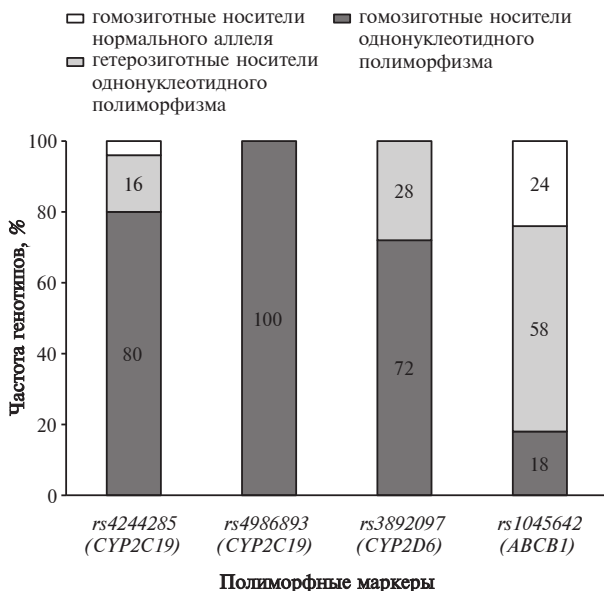


Рис. 1. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с аллергодерматозами

керам и развитием седации не выявлено ($p>0,05$). Распределение генотипов пациентов с седацией по изучаемым полиморфным маркерам представлено на рис. 3.

Выраженность седации (рис. 4), которую оценивали с помощью ВАШ у всех пациентов, отметивших данную НПР, до приема очередной дозы лоратадина была минимальной во всех группах, выделенных с учетом генотипа: rs4244285 гена CYP2C19 – 0 [0;0] (GG) и 1 [0;2] (GA+AA); rs4986893 гена CYP2C19 0 [0;1] (GG); rs3892097 гена CYP2D6 0 [0;0] (GG) и 0 [0;1] (GA); rs1045642 гена ABCB1 0 [0;0] (CC) и 0 [0;1] (CT+TT) и оставалась постоянной на протяжении всего периода наблюдения. Выраженность седации достоверно отличалась ($p<0,05$) между группами носителей генотипов GG и GA+AA по полиморфному маркеру rs4244285 гена CYP2C19. В остальных группах статистических различий выраженности седации не выявлено ($p>0,05$).

Величина эффекта седации (интегральная величина кривой седации) при хроническом приеме препарата была рассчитана для различных временных промежутков (2, 4, 6, 8, 12 ч) и соотнесена с носительством генотипов по изучаемым полиморфным маркерам (табл. 1). Выявлено статистически значимое увеличение величины эффекта седации у носителей генотипов GA+AA по полиморфному маркеру rs4244285 гена CYP2C19 по сравнению с носителями генотипа GG во всех выбранных временных интервалах ($p<0,05$). Статистически значимых различий в остальных группах выявлено не было ($p>0,05$).

Обсуждение

Результаты показали, что выраженность седации при постоянном приеме лоратадина отличается у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру

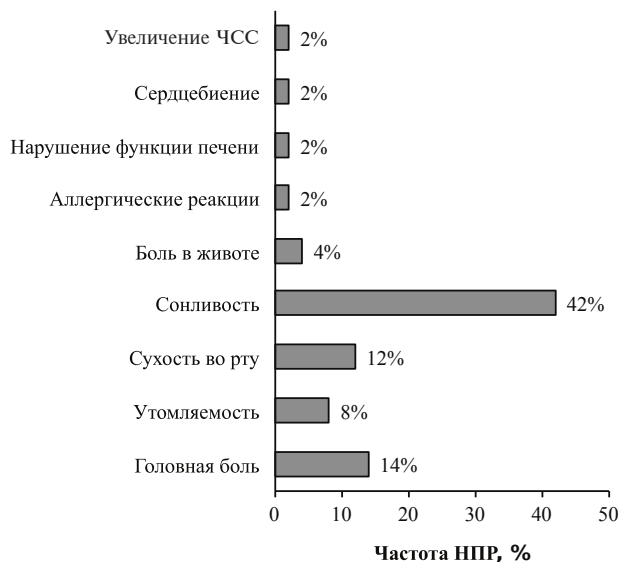


Рис. 2. Частота нежелательных побочных реакций (НПР) при применении лоратадина

rs4244285 гена CYP2C19. У носителей генотипов GA и AA отмечалось статистически значимое увеличение выраженности седации по шкале ВАШ и величины эффекта седации по сравнению с таковой у носителей генотипа GG ($p<0,05$), что может указывать на более высокий риск развития НПР при терапии лоратадином у носителей аллельного варианта A. Ранее фармакогенетическое тестирование полиморфного маркера rs4244285 гена CYP2C19 с целью оценки риска развития сонливости и других НПР при применении блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов не проводилось.

Влияние генов, кодирующих систему детоксикации ксенобиотиков, на безопасность применения блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов изучалось и другими авторами. В исследовании П.В. Колхира и соавт. [23]

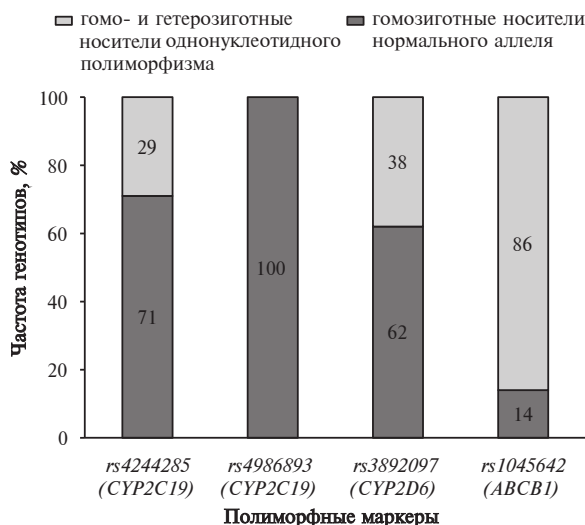


Рис. 3. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с седацией

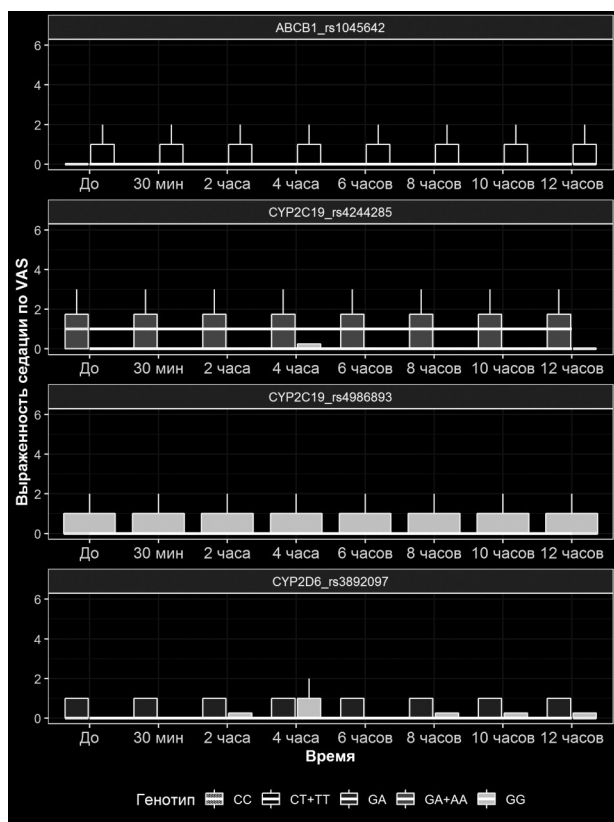


Рис. 4. Выраженность седации при хроническом приеме препарата в зависимости от генотипа, баллы

сонливость при приеме блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (исследуемый препарат фексофенадин) чаще наблюдалась у добровольцев с генотипом ТТ по полиморфному маркеру *rs1045642* гена *ABCB1* по сравнению с лицами с генотипом СС и СТ. В работах Y. Xiong и соавт. (исследуемый препарат рупатадин) [36] и K. Alzoubi (исследуемый препарат фексофенадин) [37] обнаружено влияние полиморфного маркера *rs1045642* гена *ABCB1* на снижение экспрессии Р-гликопротеина и изменение фармакодинамических и фармакокинетических характеристик блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Влияние полиморфного маркера *rs1065852* гена *CYP2D6* на безопасность блока-

торов H_1 -гистаминовых рецепторов определяли J. Saruwatari (исследуемый препарат хлорфенирамин) [32] и O. Yin (исследуемый препарат лоратадин) [38]. Наличие полиморфизма *rs1065852* гена *CYP2D6* приводило к изменению фармакокинетических характеристик блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов и повышению риска развития НПР. В нашем исследовании таких закономерностей не выявлено.

Основным ограничением исследования является небольшой объем выборки.

Заключение

Результаты показали, что носительство аллельного варианта А по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* сопряжено с увеличением выраженности седации по ВАШ и величины эффекта седации у пациентов с аллергодерматозами при длительном приеме лоратадина. Можно предположить, что носительство аллеля А по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* может приводить к замедлению скорости элиминации лоратадина и повышению риска развития НПР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотипирование по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* является перспективным в изучении персонализированного подхода при терапии блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*4 (rs3892097)*, *ABCB1*6 (rs1045642)* на профиль безопасности терапии лоратадином.

Конфликт интересов: нет.

1. Застрожина А.К., Сычѐв Д.А. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018;1:15–20 [Zastrozhina AK, Suhev DA. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of H_1 -histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases. Farmakogenetika i farmakogenomika. 2018;1:15-20 (In Russ)].
2. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016;12:811-16. [Kareva EN. Choosing an antihistamine: A pharmacist's perspective. RMZh = Russian Medical Journal 2016;12:811-16 (In Russ.).]
3. Physicians' Desk Reference. 50th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 1996:2350.
4. Абатуров А.Е. Лоратадин – антигистаминное средство II поколения. Здоровье ребенка. 2008;3(12):51-55. [Abaturov AE. Loratadine – an antihistamine of the II generation. Zdrorve rebenka 2008;3(12):51-5 (In Russ.).]
5. Регистр лекарственных средств России. РЛС. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 12.05.2018). [Registrl lekarstvennykh sredstv Rossii RLS. [Internet]. Russia. [cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.rlsnet.ru> (In Russ.).]
6. Pacor ML, Biasi D, Girelli D, et al. Effectiveness of loratadine vs. placebo in the

ТАБЛИЦА 1. Зависимость величины эффекта седации при приеме лоратадина от носительства генотипов по изучаемым полиморфным маркерам

Полиморфный маркер	Генотип	Срок после приема препарата					
		0-2 ч	0-4 ч	0-6 ч	0-8 ч	0-10 ч	0-12 ч
<i>rs4244285</i> (<i>CYP2C19</i>)	GG	0 [0;0]	0 [0;0,5]	0 [0;1]	0 [0;2]	0 [0;3]	0 [0;6]
	GA+AA	2 [0;4]	4 [0;8]	6 [0;12]	8 [0;16]	10 [0;20]	12 [0;12]
	p	0,017	0,024	0,024	0,028	0,028	0,042
<i>rs4986893</i> (<i>CYP2C19</i>)	GG	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>rs3892097</i> (<i>CYP2D6</i>)	GG	0 [0;0,4]	0 [0;2]	0 [0;3]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;10]
	GA	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
	p	0,24	0,296	0,296	0,288	0,288	0,276
<i>rs1045642</i> (<i>ABCB1</i>)	CC	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
	СТ+ТТ	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
	p	0,275	0,233	0,233	0,436	0,454	0,436

- treatment of urticaria-angioedema syndrome in patients with food allergy. Clin Ther 1993;142(6):529-32.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? Клиническая фармакология и терапия = Clin. Pharmacol. Ther. 2005;14(5):77-83 [Sychev DA. Clinical pharmacogenetics as a way to personalized medicine: are the expectations justified? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther. 2005;14(5):77-83 (In Russ.)].
 8. Ingelman-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of Cytochrome P450 research. Tox Appl Pharmacol 2005;207:52-6.
 9. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В. и др. Обзор существующих методов оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. Фармакокинетика и фармакодинамика 2015;1:4-11 [Abdrashitov RKH, Gildееva GN, Ramenskaya GV, et al. A review of existing methods for assessing the activity of CYP2D6 using exogenous and endogenous markers. Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2015;1:4-11 (In Russ.)].
 10. Иващенко Д.В. Безопасность применения транквилизаторов из группы бензодиазепинов при синдроме отмены алкоголя. Москва, 2017; 24 с. [Ivashchenko DV. The safety of the use of tranquilizers from the benzodiazepine group for alcohol withdrawal syndrome. Moscow, 2017;24 p. (In Russ.)].
 11. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. и др. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001, 383. [Karkishchenko NN, Khogonko VV, Sergeeva LA, et al. Pharmacokinetics. 2001, 383 p. (In Russ.)].
 12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. ГЭОТАР-Медиа; 2007; 118-130.
 13. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва, МИА, 2004, 303 [Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow, 2004;303 (In Russ.)].
 14. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, et al. Metabolic Drug Interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2000:793.
 15. Ghosal A, Gupta S, Ramanathan R, et al. Metabolism of loratadine and further characterization of its in vitro metabolites. Drug Metab Lett 2009;3:162-70.
 16. Клиническая фармакология: учебник для вузов. Под ред. В. Г. Кукеса. 4-е издание. М., 2009; 1056 с.
 17. Колхир П.В. Клиническое значение изучения активности транспортера лекарственных средств гликопротеина-Р для оптимизации фармакотерапии. Москва, 2007;105 с. [Kolkhir PV. The clinical significance of the study of the activity of the transporter of glycoprotein-R drugs to optimize pharmacotherapy. Moscow; 2007; 105 p. (In Russ.)].
 18. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина. 2010;4:24-32. [Tashenova AI. Transport system glycoprotein-P and pharmacokinetics of generic drugs. Biomedicine 2010;4:24-32. (In Russ.)].
 19. Li C, Choi BC, Kim DK, et al. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of loratadine in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by curcumin. J Appl Pharmacol 2011;19(3):364-70.
 20. Yumibe N, Huie K, Chen KJ, et al. Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the non-sedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. Biochem Pharmacol 1996;51:165-72.
 21. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия 2012;6:18-24 [Fomina DS, Goryachkina LA. The choice of an antihistamine in terms of evidence-based medicine. Effektivnaya farmakoterapiya 2012;6:18-24 (In Russ.)].
 22. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of CYP2D6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. Drug Metab Dispos 2005;33(9):1283-87.
 23. Колхир П.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, на фармакокинетику блокатора H1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина. Аллергология и иммунология 2006; 7(3):279а-279. [Kolkhir PV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. The effect of genotype carriage on the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene encoding glycoprotein-P on the pharmacokinetics of the blocker of H1-histamine receptors of the third generation of fexofenadine. Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology. 2006;7(3):279a-279. (In Russ.)].
 24. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия = Clin. Pharmacol. Ther. 2005;14(1):1-5 [Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, et al. The importance of the polymorphism of the MDR1 gene encoding glycoprotein-P for individualization of pharmacotherapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther. 2005;14(1):1-5 (In Russ.)].
 25. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(11):880-87.
 26. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. Oncogene 2003;22(47):7468-85.
 27. Daly AK. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. Curr Topics Med Chem 2004;4:21.
 28. Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. Br J Clin Pharmacol 2002;53(5):526-34.
 29. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. Clin Pharmacol Ther 2001;70:189-99.
 30. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. J Clin Psychopharmacol 2001;21:175-84.
 31. Li P, Wei MJ, Zhang ZY, et al. Effects of UGT1A1, CYP3A5 and ABCB1 genetic variants on pharmacokinetics of antihistamine drug mizolastine in Chinese healthy volunteers. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018;123:464-73.
 32. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, et al. Impact of CYP2D6*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. Eur J Clin Pharmacol 2006;62(12):995-1001.
 33. Yasuda SU, Zannikos P, Young AE. The roles of CYP2D6 and stereoselectivity in the clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine maleate. Br J Clin Pharmacol 2002;53:519-25.
 34. Yi SY, Hong KS, Lim HS, et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. Clin Pharmacol Ther 2004;76(5):418-27.
 35. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Челябинск, 2007:73-87. [Tsvetov VM. Monitoring adverse drug reactions in an outpatient facility at the present stage. Chelyabinsk. 2007:73-87 (In Russ.)].
 36. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016 ;41(2):117-24.
 37. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(11):880-7.
 38. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of cyp2d6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. Drug Metab Dispos 2005;33(9):1283-7.

The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H₁-receptor antagonist

**V.B. Grishina^{1,2}, D.A. Sychev, E.Y. Borzova,
M.S. Zastrozhin¹, K.A. Akmalova², A.B. Shigurova²**

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,

²Clinical Diagnostic Center "Mediclinic", Penza, ³Penza State University, Penza, Russian Federation

Aim. To study the effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), and *ABCB1* (*rs1045642*) on the development of sedation during treatment with histamine H₁ receptor antagonist in patients with allergic dermatitis.

Material and methods. Fifty patients with allergic dermatitis were enrolled into the clinical study. All patients were treated with loratadine 10-20 mg once daily for more than 5 days. Genotyping *CYP2C19**2 and *3 (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6**4 (*rs3892097*), *ABCB1**6 (*rs1045642*) was carried out by real-time polymerase chain reaction. Safety was assessed using the targeted method of V. Tsvetov and a visual analogue scale.

Results. In patients with *GA* + *AA* genotypes of the *rs4244285 CYP2C19* polymorphic marker, sedation was more prominent ($p < 0.05$) within 30 minutes, 2, 4, 8, 10, 12 hours after administration compared to patients with *GG* genotype, whereas intensity of sedation was similar in patients with the other polymorphic genetic markers.

Conclusion. A carriage of an allelic variant A of a polymorphic marker *rs4244285 CYP2C19* gene is associated with an increased sedation during treatment with loratadine.

Key words. *Pharmacogenetics, sedation, histamine H₁ receptor antagonists, loratadine.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.B. Grishina. Barrikadnaya, 2/1-1, Moscow 125993, Russia. dzhavaha@mail.ru.

To cite: Grishina VB, Sychev DA, Borzova EY, et al. The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H₁-receptor antagonist. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):68-72. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-68-72.