

Влияние фармакогенетических маркеров на безопасность терапии макролидами у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа

Скрябина А. А.¹

ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Никифоров В. В.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Шахмарданов М. З.¹

д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Леонтьева О. В.²

врач-инфекционист

Кострицкая С. С.²

врач-инфекционист

Щетинина Т. С.²

врач-инфекционист

Сычев Д. А.³

академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии и терапии

1 – ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

2 – ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции. Скрябина Анна Александровна; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Макролиды являются классом антибиотиков с широким спектром действия, применяемых для лечения разнообразных инфекционных заболеваний: как локальных, так и системных. Хотя использование макролидов в целом считается безопасным, у некоторых пациентов может возникнуть риск дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что может снизить безопасность лечения для данной категории больных. **Цель исследования.** Изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортёры и ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа. **Материал и методы исследования.** Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 100 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток макролидные антибиотики (азитромицин или эритромицин) в форме таблеток. Генотипирование производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией. **Результаты исследования.** Установлено наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435C>T (rs1045642) гена ABCB1 на частоту развития НЛР у пациентов, получавших макролиды: estimation – 0,751, OR = 2,12 (95% CI: 1,03 – 4,34), p = 0,043. Кроме того, выявлено наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 3,1781, OR = 24,0 (95% CI: 1,2775 – 450,9741), p = 0,0339; а также на частоту развития абдоминальных болей и ощущения

дискомфорта в животе: estimation – 2,0794, OR = 8 (95% CI: 1,0377 – 61,7143), $p = 0,046$. **Обсуждение.** У пациентов, являющихся носителями генотипов *CT* и *TT* по указанному полиморфному маркеру *3435C>T (rs1045642)* гена *ABCB1*, отмечалась большая частота возникновения таких НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе и диарея. Кроме того, показано статистически значимое влияние полиморфного маркера *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4* на частоту развития НЛР на фоне применения эритромицина. **Заключение.** Продемонстрировано влияние полиморфизма гена *ABCB1* на показатели безопасности терапии макролидами. Установлено, что носительство полиморфного маркера *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4* может позволять прогнозировать развитие НЛР (и конкретно абдоминальных болей) на фоне применения эритромицина.

Ключевые слова: фармакогенетика, нежелательные реакции, макролиды, биотрансформация, персонализированная медицина

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-141-154

Для цитирования: Скрябина А. А., Никифоров В. В., Шахмарданов М. З., Леонтьева О. В., Кострицкая С. С., Щетинина Т. С., Сычев Д. А. Влияние фармакогенетических маркеров на безопасность терапии макролидами у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа. *Медицина* 2024; 12(3): 141-154

Введение

Макролиды представляют собой третий крупный класс антибактериальных препаратов, открытый после β -лактамов и аминогликозидов. Вместе с позднее разработанными фторхинолонами, они входят в число наиболее часто используемых в клинической практике антибактериальных средств [1]. Широкое применение макролидов может создать ложное представление о том, что при их назначении нет необходимости в применении персонализированного подхода. Однако, несмотря на высокую частоту назначения данных лекарственных средств в клинической практике, их дозировки зачастую подбираются эмпирически. В то же время, как показывают данные из научных источников, использование макролидов в некоторых случаях может приводить к возникновению нежелательных лекарственных реакций. В 2019 г. в Кокрейновской библиотеке был опубликован обзор, включавший 183 исследования с участием 252886 человек, целью которого была количественная оценка нежелательных эффектов у пациентов, использующих макролиды, независимо от показаний [2]. По результатам обзора установлено, что лица, получавшие лечение макролидами, чаще испытывали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, боль в животе и диарея, чем те, кто получали плацебо. Ранее проведенный ретроспективный анализ медицинской документации пациентов стационара инфекционного профиля на предмет выявления триггеров НЛР показал, что во всех случаях выявления НЛР пациенты получали терапию азитромицином и эритромицином, которые относятся к числу ЛС из группы макролидов, наиболее часто вызывающих нежелательные реакции [3].

Общим для всех макролидов, принимаемых внутрь, является всасывание в желудочно-кишечном тракте и поступление по системе воротной вены в печень с частичным метаболизмом [4]. Имеющиеся данные по фармакокинетике и фармакодинамике макролидов указывают на то, что генетическая изменчивость оказывает влияние как на их транспорт, так и на метаболизм. Различия в структуре макролидов приводят к различной степени воздействия генетических полиморфизмов: например, эритромицин взаимодействует с большим числом белков по сравнению с азитромицином, чья структура определяет особенности его транспорта и метаболизма [5]. Считается, что абсорбции макролидов в кишечнике способствует Р-гликопротеин (ABCB1), который кодируется геном *ABCB1* [6]. Кроме того, считается, что ABCB1 опосредует экскрецию макролидов с желчью [7]. Эритромицин подвергается экстенсивному метаболизму в печени, главным образом при участии изофермента CYP3A4 [8]. При этом в исследованиях показано, что азитромицин является слабым субстратом для CYP3A4, который минимально метаболизируется ферментом и не является ни его индуктором, ни ингибитором [6,9].

Таким образом, на сегодняшний день в опубликованной литературе имеется ограниченное количество данных, касающихся фармакогенетики макролидных антибиотиков. В то же время установлено, что полиморфизм ряда генов-кандидатов может оказывать влияние на показатели фармакокинетики и фармакодинамики макролидов, что может объяснить различия в показателях эффективности и безопасности терапии у разных пациентов [5]. С учетом проблемы неоднородности профиля безопасности макролидов, становится особенно важным выявление предикторов, способных предсказать безопасность их применения.

Цель исследования

Цель исследования – изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортеры и ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа.

Материалы и методы исследования

Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 100 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток макролидные антибиотики (азитромицин или эритромицин) в форме таблеток. Применение макролидов осуществлялось внутрь два раза в сутки через равные интервалы времени в фиксированной дозе. Исследуемая популяция из 100 пациентов, включенных в

исследование, включала 60 участников, получавших терапию азитромицином, и 40 человек, получавших эритромицин.

Критериями включения в исследование являлись: 1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; 2. Установленный в соответствии с критериями Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) и лабораторно подтверждённый диагноз гриппа (J10.0-J10.1), осложненного бактериальной инфекцией со стороны нижних отделов респираторного тракта; 3. Возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность макролидов; 4. Отсутствие противопоказаний для приема антибиотиков из группы макролидов (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

Критериями невключения в исследование были: 1. Наличие сопутствующих острых или декомпенсированных хронических соматических и неврологических заболеваний, кроме хронического бронхита; 2. Проведение экстренных хирургических вмешательств в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование; 3. Клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); 4. Масса тела менее 60 кг или более 100 кг; 5. Возраст 75 лет и более; 6. Наличие в рационе пациентов продуктов, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 (грейпфрутовый сок и др.).

После включения пациентов в исследование в первый день стационарного лечения и до начала терапии макролидами осуществлялся сбор данных анамнеза и основных социодемографических показателей, оценивалось общее состояние пациентов. Всем участникам проводились рутинные лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, сифилис и вирусные гепатиты, а также иммунохроматографические тесты и молекулярно-генетические исследования для этиологической верификации диагноза) и инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ) и рентгенография органов грудной клетки).

Материал для проведения молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза гриппа (соскоб со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки) собирали в течение первых суток госпитализации. Соскоб со слизистой оболочки носоглотки выполнялся после туалета носовой полости посредством сухих стерильных зондов с ватным тампоном и/или щеточкой на конце, которые затем помещались в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков.

Для экспресс-диагностики гриппа с определением антигенов вируса применялись иммунохроматографические тест-системы «SD BIOLINE Influenza Ag» (Standard Diagnostics, Республика Корея). Для выявления РНК вирусов гриппа А и В и типирования (идентификации) их подтипа применялись тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus А-тип-FL», «АмплиСенс® Influenza virus А H5N1-FL», «АмплиСенс® Influenza virus А-тип-Н5, Н7, Н9-

FL» и «АмплиСенс® Influenza virus B-тип-F»; для выявления РНК респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1-4 типов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1, риновирусов, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса – «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL».

С целью терапии бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних дыхательных путей пациентам назначались антибиотики из группы макролидов (азитромицин или эритромицин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, в форме таблеток на протяжении пяти суток. Оценка состояния участников для выявления НЛР на фоне проводимой терапии макролидами осуществлялась ежедневно.

На шестой день исследования осуществлялся забор образцов венозной крови для определения генотипов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*. Полученные образцы биологических жидкостей замораживались при температуре -70°C и в дальнейшем транспортировались в лаборатории в переносном холодильнике для проведения исследований.

Возникавшие у пациентов НЛР на фоне применения макролидов выявлялись в ходе опроса пациентов на всем протяжении исследования. Вопросы о переносимости терапии макролидами с целью адресного выявления НЛР задавались участникам ежедневно с момента их включения в исследование на протяжении всего периода госпитализации. Пациентам задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических НЛР по всем органам и системам.

Для достоверного установления наличия причинно-следственной связи между применением ЛС и возникновением НЛР применялся алгоритм Наранжо [10], с помощью которого оценивалась достоверность причинно-следственной связи между применением макролидного антибиотика и возникновением НЛР. Степень достоверности взаимосвязи «ЛС-НЛР» по алгоритму Наранжо оценивается как определённая при сумме баллов 9 и более; вероятная – при сумме 5-8 баллов; возможная – 1-4 балла и сомнительная – при сумме 0 баллов и менее. После определения степени достоверности причинно-следственной связи дальнейшему анализу подвергались только случаи с высокой степенью достоверности (определённая, вероятная и возможная).

Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 6 сутки после начала применения диазепама в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Определение полиморфных вариантов генов *ABCB1*6* (3435C>T, rs1045642), *CYP3A4*22* (C>T intron 6, rs35599367) и *CYP3A5*3* (6986A>G, rs776746) осуществлялось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на детектирующих амплификаторах «DTlite» производства компании «ДНК-Технология» и CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System с ПО CFX Manager от компании «Bio-Rad» (США) с применением коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» (производитель: ООО «Синтол»). Каждый из наборов реактивов «SNP-Скрин» включал два аллель-

специфичных зонда, что позволяло отдельно детектировать одновременно по два аллеля изучаемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Протокол № 214 от 24.01.2022 г.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statsoft Statistica v. 10.0» (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA). При выборе метода нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий — с помощью T-теста Фишера (при сравнении двух выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD). Сравнение качественных признаков производилось с использованием критерия хи-квадрат Фишера (Fisher’s Chi-square test). Влияние одной переменной на другую оценивалось по результатам регрессионного анализа.

Результаты исследования

На фоне применения макролидов у пациентов наиболее часто выявлялись следующие НЛР: крапивница, возникновение макуло-папулезных экзантем, кожный зуд, абдоминальные боли различного характера (ноющие, распирающие и тянущие) и ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, головная боль, головокружение. Структура и выраженность НЛР приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Структура и выраженность НЛР, выявленных на фоне применения макролидов.

НЛР	Азитромицин (n = 60)	Эритромицин (n = 40)
	n (%)	n (%)
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	4 (6,67)	7 (17,5)
Диарея	3 (5)	4 (10)
Тошнота	4 (6,67)	5 (12,5)
Рвота	1 (1,67)	2 (5)
Нарушение вкуса	2 (3,33)	3 (7,5)
Крапивница	3 (5)	1 (2,5)
Возникновение макуло-папулезных экзантем	1 (1,67)	0 (0)
Кожный зуд	1 (1,67)	1 (2,5)
Итого	19 (31,67)	23 (57,5)

Как видно из представленных в таблице данных, более чем у половины пациентов, принимавших эритромицин, отмечалось развитие НЛР. Наиболее характерными для эритромицина оказались такие НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе (наблюдались у 17,5% пациентов), тошнота (12,5% человек) и диарея (10% пациентов). Для азитромицина чаще других выявлялись такие НЛР как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе (наблюдались у 6,67% пациентов), тошнота (6,67% участников), диарея и крапивница (по 5% пациентов).

Все из указанных НЛР приведены в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств «Азитромицин» и «Эритромицин» в качестве возможных нежелательных реакций. Анализ по шкале Наранжо показал наличие высокой степени достоверности причинно-следственной связи между применением макролидов и зафиксированными НЛР.

Изучение влияния генов, кодирующих белки-транспортеры макролидных антибиотиков, на безопасность терапии. В рамках данной части исследования изучалось влияние полиморфизма *ABCB1*6* (*3435C>T*, *rs1045642*) на безопасность терапии азитромицином и эритромицином у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта.

По результатам генотипирования *ABCB1* по полиморфному маркеру *3435C>T* (*rs1045642*) у 100 испытуемых, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями «дикого» генотипа *CC*, составило 19 (19%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *CT*, составило 57 (57%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *TT*, составило 24 (24%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 2,04$, $p = 0,153$).

Между носителями разных генотипов не было выявлено значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *3435C>T* (*rs1045642*) гена *ABCB1* представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами.

НЛР	СС, n = 19	СТ + ТТ, n = 81	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	3 (15,79%)	8 (9,88%)	>0,05
Диарея	2 (10,53%)	5 (6,18%)	>0,05
Тошнота	3 (15,79%)	6 (7,41%)	>0,05
Рвота	1 (5,27%)	2 (2,47%)	>0,05
Нарушение вкуса	2 (10,53%)	3 (3,71%)	>0,05
Крапивница	1 (5,27%)	3 (3,71%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	0 (0%)	1 (1,24%)	>0,05
Кожный зуд	1 (5,27%)	1 (1,24%)	>0,05
Всего возникших НЛР	13 (%)	29 (%)	<0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Анализ частоты возникновения НЛР продемонстрировал значимые различия между пациентами-носителями генотипов СС и носителями генотипов СТ и ТТ по полиморфному маркеру 3435С>Т (*rs1045642*) гена *ABCB1*: проявления токсического действия макролидов чаще встречались у носителей генотипов СТ и ТТ ($p < 0,05$).

Результат построения биномиальной регрессии показал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435С>Т (*rs1045642*) гена *ABCB1* на частоту развития НЛР у пациентов, получавших макролиды: estimation – 0,751, OR = 2,12 (95% CI: 1,03 – 4,34), $p = 0,043$.

Проведенный анализ частоты встречаемости отдельных НЛР также позволил выявить статистически значимые закономерности. Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435С>Т (*rs1045642*) гена *ABCB1* на частоту развития абдоминальных болей и ощущения дискомфорта в животе: estimation – 1,309, OR = 3,71 (95% CI: 1,12 – 12,21), $p = 0,031$, и на частоту развития диареи: estimation – 1,589, OR = 4,88 (95% CI: 1,12 – 21,46), $p = 0,034$.

Анализ частоты возникновения таких НЛР, как тошнота, рвота, нарушение вкуса, крапивница, возникновение макуло-папулезных экзантем и кожный зуд не выявил статистически значимых различий у пациентов-носителей разных генотипов по полиморфному маркеру 3435С>Т (*rs1045642*) гена *ABCB1*.

Изучение влияния генов, кодирующих ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии. В рамках данной части исследования нами было оценено влияние полиморфизмов *CYP3A4*22* (С>Т *intron 6*, *rs35599367*) и *CYP3A5*3* (6986А>G, *rs776746*) на безопасность терапии эритромицином у пациентов с

бактериальными осложнениями гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта.

В данную часть исследования были включены 40 пациентов из общего числа участников в возрасте от 26 до 57 лет, средний возраст составил $42,3 \pm 9,4$ лет.

По результатам генотипирования *CYP3A4* по полиморфному маркеру *C>T intron 6 (rs35599367)* у 40 участников исследования, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *CC*, составило 35 (87,5%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипов *CT* или *TT*, составило 5 (12,5%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 3,12$, $p = 0,077$).

Между носителями разных генотипов не было выявлено значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4* представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами.

НЛР	<i>CC</i> , n = 35	<i>CT + TT</i> , n = 5	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	4 (11,43%)	2 (40%)	>0,05
Диарея	1 (2,86%)	1 (12,5%)	>0,05
Тошнота	5 (8,57%)	1 (12,5%)	>0,05
Рвота	1 (2,86%)	0 (0%)	>0,05
Нарушение вкуса	2 (5,71%)	0 (0%)	>0,05
Крапивница	1 (2,86%)	1 (12,5%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	1 (2,86%)	0 (0%)	-
Кожный зуд	3 (8,58%)	0 (0%)	>0,05
Всего возникших НЛР	18 (51,43%)	5 (100%)	>0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Анализ частоты возникновения НЛР показал, что проявления токсического действия эритромицина встречались у 100% носителей генотипов *CT* и *TT*.

Результат построения биномиальной регрессии показал статистически значимое влияние полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 3,1781, OR = 24,0 (95% CI: 1,2775 – 450,9741), $p = 0,0339$.

Проведенный анализ частоты встречаемости отдельных НЛР показал, что такие НЛР, как рвота, нарушение вкуса, возникновение макуло-папулезных экзантем и кожный зуд у носителей генотипов СТ и ТТ по полиморфному маркеру C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 выявлены не были.

Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на частоту развития абдоминальных болей и ощущения дискомфорта в животе: estimation – 2,0794, OR = 8 (95% CI: 1,0377 – 61,7143), $p = 0,0456$.

По результатам генотипирования CYP3A5 по полиморфному маркеру 6986 A>G (rs776746) у 40 человек, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа GG, составило 31 (77,5%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа AG, составило 9 (22,5%);
- Пациентов с генотипом AA обнаружено не было.

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 0,64$, $p = 0,42$).

Значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях между носителями разных генотипов установлено не было.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 представлены в Таблице 4.

Анализ частоты возникновения НЛР не показал статистически значимых различий между пациентами-носителями генотипов GG и AG по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 ($p > 0,05$).

Результат построения биномиальной регрессии не выявил статистически значимого влияния полиморфного маркера 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 0,7885, OR = 2,200 (95% CI: 0,4697 – 10,3037), $p = 0,318$.

Таблица 4. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами

НЛР	GG, n = 31	AG, n =9	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	5 (16,13%)	2 (22,22%)	>0,05
Диарея	1 (3,23%)	1 (11,1%)	>0,05
Тошнота	5 (16,13%)	1 (11,1%)	>0,05
Рвота	0 (0%)	1 (11,1%)	-
Нарушение вкуса	2 (6,45%)	0 (0%)	>0,05
Крапивница	2 (6,45%)	0 (0%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	0 (0%)	0 (0%)	-
Кожный зуд	2 (6,45%)	1 (11,1%)	>0,05
Всего возникших НЛР	17 (54,84%)	6 (66,67%)	>0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимого влияния полиморфного маркера *6986A>G (rs776746)* гена *CYP3A5* на частоту встречаемости отдельных НЛР у пациентов, получавших эритромицин.

Обсуждение

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности макролидов различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *3435C>T (rs1045642)* гена *ABCB1*.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *СТ* и *ТТ* по указанному полиморфному маркеру, отмечалась большая частота возникновения таких НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе и диарея. Это свидетельствует о том, что у данной когорты пациентов применение макролидов сопряжено с большей частотой развития НЛР, чем у носителей «дикого» генотипа, что может объясняться снижением активности изофермента *ABCB1* у носителей минорного аллеля *T* по полиморфному маркеру *3435C>T (rs1045642)* гена *ABCB1*. Снижение активности изофермента *ABCB1* приводит к замедлению биотрансформации макролидов, вследствие чего ЛС в большем количестве доходит до рецепторов-мишеней, что приводит к повышению риска развития НЛР.

По результатам исследования влияния генов, кодирующих ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии, было установлено, что профиль безопасности эритромицина различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4*.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *СТ* и *ТТ* по полиморфному маркеру *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4*, отмечалась большая частота возникновения НЛР, чем у носителей генотипа *СС*.

Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента CYP3A4 у носителей минорного аллеля T по полиморфному маркеру C>T *intron 6* (rs35599367) гена CYP3A4. Снижение активности изофермента CYP3A4 приводит к замедлению биотрансформации эритромицина, что ведет к нарастанию плазменной концентрации макролида и, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит больше ЛС, повышая риск развития НЛР.

У носителей разных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 не были выявлены статистически значимые различия в безопасности терапии эритромицином.

Для улучшения доказательной базы в рамках исследования планируется изучение фармакометаболических биомаркеров с целью оценки активности изоферментов, а также валидация нового биомаркера микро-РНК, который позволит оценить активность изоферментов с большей точностью, а соответственно, осуществлять оптимизацию фармакотерапии.

Заключение

В проведенном исследовании на пациентах с бактериальными осложнениями гриппа было продемонстрировано влияние полиморфизма гена *ABCB1* на показатели безопасности терапии макролидами. Кроме того, установлено, что носительство полиморфного маркера C>T *intron 6* (rs35599367) гена CYP3A4 может позволять прогнозировать развитие НЛР на фоне применения эритромицина.

Это необходимо учитывать при назначении макролидов с целью снижения риска развития нежелательных реакций.

Литература

1. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Бондаренко Д.А., Савинцева Д.Д. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология* 2019; (1): 66-77.
2. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD011825, doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
3. Скрябина А.А., Терешкин Н.А., Никифоров В.В., Каширин В.И., Антипят Н.А., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Применение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов стационара инфекционного профиля. *Медицина* 2023; 11(2): 42-55, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55
4. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Чеботарева Н.В., Щетинин Е.В. Макролиды в лечении урогенитальной инфекции: доказанная эффективность или маркетинговая политика фармацевтических компаний? *Медицина* 2018; 6(1): 25-41, doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41
5. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(4): 164-167, doi: 10.1097/FPC.0000000000000270

6. Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Особенности фармакокинетики и фармакогенетики антибиотиков из группы макролидов (обзор литературы). *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2022; (1): 11-16.
7. Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шнайдер Н.А. и др. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019; 25(3): 60-72.
8. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391-396.
9. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30
10. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245, doi: 10.1038/clpt.1981.154

Impact of Pharmacogenetic Markers on the Safety of Macrolide Therapy in Patients with Bacterial Complications of Influenza

Skryabina A. A.¹

Assistant, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

Nikiforov V. V.¹

Doctor of Medicine, Head, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

Shakhmardanov M. Z.¹

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

Leontieva O. V.²

Infectious Disease Doctor

Kostritskaya S. S.²

Infectious Disease Doctor

Schetinina T. S.²

Infectious Disease Doctor

Sychev D. A.³

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology and Therapy

1 – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

2 – Infectious Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

3 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author. Skryabina Anna Aleksandrovna; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Background. Macrolides are a class of broad-spectrum antibiotics used to treat a variety of infectious diseases, both local and systemic. Although the use of macrolides is generally considered safe, some patients may be at risk of dose-dependent adverse drug reactions (ADRs), which may reduce the safety of treatment for this category of patients.

Purpose of the study. To investigate the influence of polymorphism of genes encoding transporter proteins and biotransformation enzymes of macrolide antibiotics on the safety of therapy in patients with bacterial complications of influenza. **Material and methods.** An open non-comparative prospective study was conducted in which 100 patients diagnosed with bacterial complications of influenza from the lower respiratory tract (ICD-10 diagnosis codes

J10.0-J10.1), treated in an infectious disease hospital, received macrolide antibiotics (azithromycin or erythromycin) in tablet form for 5 days. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction with allele-specific hybridization. **Results.** The presence of statistically significant influence of the 3435C>T (*rs1045642*) polymorphic marker of the *ABCB1* gene on the frequency of ADRs development in patients treated with macrolides was found: estimation - 0.751, OR = 2.12 (95% CI: 1.03 – 4.34), $p = 0.043$. In addition, the presence of a statistically significant effect of polymorphic marker C>T *intron 6* (*rs35599367*) of the *CYP3A4* gene on the overall incidence of ADRs in patients treated with erythromycin was revealed: estimation - 3.1781, OR = 24.0 (95% CI: 1.2775 – 450.9741), $p = 0.0339$; and on the incidence of abdominal pain and abdominal discomfort: estimation - 2.0794, OR = 8 (95% CI: 1.0377 – 61.7143), $p = 0.046$. **Discussion:** in patients carrying the CT and TT genotypes of the 3435C>T (*rs1045642*) polymorphic marker of the *ABCB1* gene, a higher frequency of such ADRs as abdominal pain and discomfort in the abdomen and diarrhea was observed. Furthermore, the statistically significant influence of the C>T *intron 6* (*rs35599367*) polymorphic marker of the *CYP3A4* gene on the frequency of ADRs development against the background of erythromycin use was shown. **Conclusion:** the influence of *ABCB1* genetic polymorphism on the safety parameters of macrolide therapy was demonstrated. It was found that carriage of the C>T *intron 6* (*rs35599367*) polymorphic marker of the *CYP3A4* gene may allow to predict the development of ADRs (and specifically abdominal pain) against the background of erythromycin use.

Keywords: pharmacogenetics, adverse reactions, macrolides, biotransformation, personalized medicine

References

1. Lazareva N.B., Rebrova E.V., Rjanzanova A.Ju., Bondarenko D.A., Savinceva D.D. Makrolidy: sovremennaja pozicija v pul'monologicheskoj praktike. [Macrolides: current position in pulmonologic practice.] *Prakticheskaja pul'monologija [Practical Pulmonology]* 2019; (1): 66-77. (In Russ.)
2. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Jan 18; 1(1): CD011825, doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
3. Skrjabina A.A., Tereshkin N.A., Nikiforov V.V., Kashirin V.I., Antipjat N.A., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. Primenenie metoda global'nyh triggerov dlja vyjavlenija nezhelatel'nyh lekarstvennyh reakcij u pacientov stacionara infekcionnogo profilja. [Application of the global triggers tool to identify adverse drug reactions in infectious disease inpatients.] *Medicina [Medicine]* 2023; 11(2): 42-55, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55 (In Russ.)
4. Chebotarev V.V., Ashakov M.S., Chebotareva N.V., Shhetinin E.V. Makrolidy v lechenii urogenital'noj infekcii: dokazannaja jeffektivnost' ili marketingovaja politika farmaceuticheskikh kompanij? [Macrolides in the treatment of urogenital infections: proven efficacy or marketing policy of pharmaceutical companies?] *Medicina [Medicine]* 2018; 6(1): 25-41, doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41 (In Russ.)
5. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(4): 164-167, doi: 10.1097/FPC.0000000000000270
6. Skrjabina A.A., Nikiforov V.V., Shahmardanov M.Z., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. Osobennosti farmakokinetiki i farmakogenetiki antibiotikov iz gruppy makrolidov (obzor literatury). [Peculiarities of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antibiotics from the group of macrolides (literature review).] *Immunopatologija, allergologija, infektologija [Immunopathology, Allergology, Infectology]* 2022; (1): 11-16. (In Russ.)
7. Smirnov A.P., Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Janov Ju.K., Shnajder N.A., et al. Personalizirovannyj podhod k primeneniju makrolidov v lechenii oslozhnennyh form ostryh bakterial'nyh rinosinitov. [Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis.] *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019; 25(3): 60-72. (In Russ.)
8. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391-396.
9. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Ju., Kolbasnikov S.V. Mify o lekarstvennyh vzaimodejstvijah Dzhozamicina. [Myths about drug interactions of Josamycin.] *Medicina [Medicine]* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30 (In Russ.)
10. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug;30(2):239-245, doi: 10.1038/clpt.1981.154