

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич

Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности
тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной
железы: фармакогенетический подход

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.13 Урология и андрология

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор
Шатохин Максим Николаевич

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Современные представления об эпидемиологии, классификации и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы	17
1.2. Показания к медикаментозному лечению пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	22
1.3. Место блокаторов $\alpha 1$ -адренорецепторов в терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	24
1.4. Возможный вклад фармакогенетических маркеров в изменение профилей эффективности и безопасности фармакотерапии с помощью $\alpha 1$ -адреноблокаторов	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Методы обследования пациентов.....	45
2.3. Лабораторные методы исследования	47
2.3.1. Определение аллельных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5	47
2.3.2. Фенотипирование CYP3A4	52
2.3.3. Определение плазменной концентрации тамсулозина	53
2.4. Методы статистического анализа результатов исследования.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
3.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование	57
3.2. Оценка эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ	63
3.3. Результаты генотипирования пациентов с СНМП при ДГПЖ по аллельным вариантам CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5.....	69

3.4. Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ	75
3.4.1. Оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями СНМП у пациентов с ДГПЖ и носительством аллельных вариантов гена CYP2D6	75
3.4.2. Оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями СНМП у пациентов с ДГПЖ и носительством аллельных вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5	91
3.5.1. Оценка влияния носительства аллельных вариантов гена CYP2D6 на безопасность терапии СНМП при ДГПЖ.....	98
3.5.2. Оценка влияния носительства аллельных вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 на безопасность терапии СНМП при ДГПЖ.....	101
3.6. Оценка взаимосвязи между фенотипированием и генотипированием по CYP3A у пациентов с СНМП при ДГПЖ.....	103
3.7. Оценка взаимосвязи между C _{ssmin} тамсулозина с эффективностью, безопасностью терапии и с распределением вариантов генов CYP2D6 и CYP3A	109
3.7.1. Оценка взаимосвязи между C _{ssmin} тамсулозина с эффективностью терапии	109
3.7.2. Оценка взаимосвязи между C _{ssmin} тамсулозина с безопасностью терапии	112
3.7.3. Оценка взаимосвязи между C _{ssmin} тамсулозина с фенотипом CYP2D6	114
3.7.4. Оценка взаимосвязи между C _{ssmin} тамсулозина с фенотипом CYP3A	117
3.8. Построение моделей логистической регрессии для предсказания эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ	119
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ.....	136

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142
ПРИЛОЖЕНИЯ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — распространённая урологическая патология у мужчин [1, 2, 3]. Она негативно сказывается на физической и социальной активности пациентов, существенно снижая качество жизни [4]. За последнее десятилетие произошли значительные изменения в понимании проблемы ДГПЖ, связанные с новыми данными об эпидемиологии, патогенезе, патоморфологии, диагностике и лечении этого заболевания. Методы консервативной терапии ДГПЖ, включая α 1-адреноблокаторы, получили широкое распространение [5]. В настоящее время α 1-адреноблокаторы считаются препаратами первой линии для лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП), вызванных ДГПЖ [1, 6, 7]. Наиболее часто назначаемым препаратом из этой группы в клинической практике является тамсулозин.

Тамсулозин — селективный антагонист α 1-адренорецепторов, который снижает тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и предстательной железы [8], что приводит к улучшению струи мочи и уменьшению СНМП, связанных ДГПЖ. Эффективность тамсулозина может варьироваться у разных групп людей, и до 1/3 пациентов сообщают о неэффективности терапии [4, 5]. Причины неэффективности включают физиологические факторы (длина простатического отдела уретры более 4,5 см, уровень внутрипузырной протрузии свыше 10 мм, толщина детрузора более 5 мм, вес детрузора более 35 мг) и биологические, связанные с различиями в системе ферментов цитохромов P450 [11]. Данные особенности могут находить отражение в вариабельности фармакокинетических параметров препарата. Тамсулозин является субстратом ферментов системы цитохромов P450 печени. Применение ингибитора фермента CYP2D6 (например, пароксетина) либо ингибитора фермента CYP3A (например, кетоконазола) может привести к повышению концентрации препарата в плазме крови [12]. Существуют фармакогенетические исследования,

изучающие влияние генетических маркеров на фармакокинетику тамсулозина, что может сказываться на клинических проявлениях [13, 14, 15]. Также имеются данные о прогностической ценности полиморфизмов в ферментах цитохромов P450, преимущественно CYP2D6 и CYP3A4/5. Однако интегрированность результатов таких исследований в клиническую практику врачей-урологов остается минимальной, в том числе в связи с недостатком крупных трансляционных исследований в этой области и отсутствием подходов к применению этих данных.

Степень разработанности проблемы

В научной литературе представлены данные о влиянии фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность широкого спектра лекарственных препаратов [16, 17, 18]. В частности, имеются исследования, посвященные влиянию фармакогенетических маркеров на фармакокинетический профиль тамсулозина, однако эти данные противоречивы, получены на небольших выборках, преимущественно среди здоровых добровольцев и в основном в азиатских популяциях [13, 14, 15]. Клинические исследования, касающиеся влияния фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с ДГПЖ, отсутствуют.

Значение генетических полиморфизмов для фармакокинетики и фармакодинамики тамсулозина указано в разделе «Межлекарственные взаимодействия» инструкции к медицинскому применению препарата тамсулозин, утвержденной Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В этом разделе представлена информация о влиянии генетических вариантов CYP2D6 на указанные параметры.

На сегодняшний день тамсулозин остается одним из наиболее широко применяемых препаратов в урологической практике для лечения СНМП при ДГПЖ [1, 6]. Это подчеркивает важность поиска новых данных о клинической эффективности и безопасности, а также об особенностях фармакокинетики с

учетом генетического профиля пациента. Такие исследования могут способствовать разработке персонализированных подходов к назначению препарата, что, в свою очередь, улучшит эффективность и безопасность терапии данной категории больных.

Цель исследования

Изучить индивидуальный профиль и определить генетические, клинико-диагностические предикторы эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования.

Задачи исследования

1. Оценить динамику клинических и инструментальных показатели эффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
2. Оценить ассоциацию между носительством полиморфных вариантов генов CYP2D6 и эффективностью фармакотерапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
3. Оценить ассоциацию между носительством полиморфных вариантов генов CYP3A4, CYP3A5 и эффективностью фармакотерапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
4. Изучить связь между активностью CYP3A и эффективностью терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
5. Оценить ассоциацию между носительством полиморфных вариантов генов CYP2D6 и CYP3A4/5 и безопасностью фармакотерапии тамсулозином у

пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

6. Изучить влияние носительства полиморфных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на остаточную равновесную концентрацию тамсулозина, сопоставив с эффективностью и безопасностью терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

7. Установить генетические, клинико-диагностические предикторы эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Научная новизна результатов исследования

Получены новые данные о роли генетических факторов в фармакологии тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии простаты.

Впервые у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы исследованы ассоциации между полиморфными вариантами CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, активностью CYP3A и эффективностью, и безопасностью фармакотерапии тамсулозином. Установлены маркеры CYP2D6, ассоциированные с повышением клинических параметров эффективности терапии тамсулозином.

Выделены клинические и инструментальные показатели неэффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Впервые у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы сопоставлены уровни остаточной равновесной концентрации тамсулозина с частотой носительства фармакогенетических маркеров CYP2D6 и CYP3A4/5 и их влиянием на эффективность и безопасность препарата. Установлены клинико-

эпидемиологические и фармакогенетические факторы, ассоциирующиеся с изменением параметров оценки эффективности и безопасности фармакотерапии тамсулозином. Показано, что повышение индекса массы тела пациента значительно снижает эффективность терапии, тогда как носительство маркеров *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, наоборот, повышает ее. Кроме того, выявлено, что объем предстательной железы значительно влияет на показатели эффективности терапии тамсулозином.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Получены новые научные данные, касающиеся участия *CYP2D6* и *CYP3A4/5* в метаболизме тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Проведенное исследование позволило оценить вклад фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6* и *CYP3A4/5*) и фармакометаболических (активность *CYP3A*) факторов в эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей, связанными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Выявлены фармакогенетические маркеры, влияющие на равновесную остаточную концентрацию тамсулозина. Установлены генетические (носительство вариантов *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) и *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*)) и клинико-диагностические (индекс массы тела, объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования) факторы, влияющие на эффективность терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Результаты исследования могут помочь оптимизировать консервативную терапию тамсулозином у урологических пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, на основе генетических и клинико-диагностических предикторов.

Использование генетического профиля пациентов с фармакогенетическими маркерами *CYP2D6* и *CYP3A4/5* для персонализации терапии может решить

проблему неэффективности и небезопасности лечения тамсулозином. Полученные результаты позволяют корректировать терапию тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования.

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической основой послужили фундаментальные исследования отечественных и зарубежных учёных, посвящённые изучению влияния генетического профиля пациентов на параметры фармакокинетики тамсулозина, а также оценке воздействия различных клинических и демографических факторов на эффективность и безопасность лечения препаратом у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Неоднозначность данных фармакогенетических исследований тамсулозина, ограниченность подобных исследований малым объемом выборки, у здоровых добровольцев и в большей степени проведенных в азиатских популяциях, стало основанием для клинической части, в которой проводилось изучение индивидуального профиля и определение генетических и клинικο-диагностических предикторов эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железе на основе фармакогенетического тестирования.

Методологической базой являлись комплексное использование клинических, лабораторных (результаты: общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, анализа крови на ПСА), инструментальных (данные ультразвуковых и уродинамических методов обследования), фармакогенетических (данные генотипирования *CYP2D6**2, *3, *4, *6, *9, *10, *41; *CYP3A4**3, *22 и *CYP3A5**), фармакокинетических (данные равновесной остаточной концентрации тамсулозина в плазме крови), статистических, аналитических методов и сравнительного анализа.

Методы, которые были использованы в работе: метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (фармакогенетическое тестирование по

CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5); высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для определения остаточной равновесной концентрации тамсулозина в плазме крови, 6- β -гидрокортизола и кортизола в моче (фенотипирование CYP3A4 по метаболическому отношению 6- β -гидрокортизола/кортизола); клинические, лабораторные и инструментальные методы (для клинической оценки динамики лечения), ретроспективный анализ заключений фармакогенетического тестирования.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием параметрической и непараметрической статистики с помощью программного пакета STATISTICA v. 10.0 («StatSoft Inc.», США) и Microsoft Excel 2010 для Windows. При выборе метода учитывалась нормальность распределения выборок, оцененная с помощью W-теста Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения качественных и порядковых показателей использовались тесты χ^2 Пирсона (при числе событий в каждой группе >10 ; при числе событий от 5 до 10 – с поправкой Йетса) или точный тест Фишера (при числе событий в одной из групп < 5). Для сравнения количественных показателей в группах в зависимости от распределения использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп (нормальное распределение) или U-критерий Манна-Уитни для независимых групп и тест Вилкоксона для зависимых групп (ненормальное распределение). Сравнение выборок непрерывных данных проводилось с использованием одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA (для нормально распределенных данных) или H-теста Крускала-Уоллиса (для ненормально распределенных данных). Линейный регрессионный анализ использовался для оценки влияния количественных факторов на эффективность и безопасность терапии тамсулозином. Для определения характера и силы взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ, предварительно проверяя нормальность распределения переменных с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В исследовании принимали участие 142 пациента с симптомами нижних мочевых путей, ассоциированными с доброкачественной гиперплазией

предстательной железы, проходивших амбулаторное лечение в урологическом центре ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина» г. Москва и ГАУЗ Городская поликлиника №7 г. Набережные Челны, Республика Татарстан (на базах кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, получающих фармакотерапию тамсулозином, носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) и *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*) и фенотип «медленных» и «промежуточных» метаболитов по *CYP2D6* ассоциируются с более высокими значениями равновесной остаточной концентрации препарата.

2. Носительство полиморфных вариантов генов *CYP3A4*3* (*c.-392G>A*, *rs2740574*), *CYP3A4*22* (*c.522-191C>T*, *rs35599367*) и *CYP3A5*3* (*c.6986A>G*, *rs776746*) не влияет на профиль эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

3. Предикторами, значимо влияющими на эффективность проводимой фармакотерапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, являются индекс массы тела, объем предстательной железы по результатам ТРУЗИ, носительство генотипов *GA* по *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) и *CT* по *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования, применением статистических методов, адекватных

поставленным задачам. Методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Результаты, полученные в ходе исследования, являются достоверными и подтверждаются достаточным количеством наблюдений и использованием современных методов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала (утвержден 09 апреля 2024 года).

В клинической части исследования использовалось современное сертифицированное оборудование. Концентрацию тамсулозина в плазме крови, содержание 6- β -гидрокортизола и кортизола в утренней моче определяли современным методом ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Agilent 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies Inc., США, 2008). Генотипирование по выбранным аллельным вариантам проводилось на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories Inc., USA, 2013 г.).

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы STATISTICA v. 10.0 («StatSoft Inc.», США) и Microsoft Excel 2010 для Windows. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 27.12.2021 г.).

Апробация результатов исследования

Основные положения и результаты диссертации автор опубликованы в научных статьях и представлены на конференциях и конгрессах.

Результаты диссертационного исследования были представлены на XXI конгрессе «Российского общества урологов 2021» (г. Санкт-Петербург, 23-25 сентября 2021 г.), Второй Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (г. Москва, 31 марта - 01 апреля 2023 г.), 1159-

м заседании Московского общества урологов (г. Москва, 31 октября 2023 г.), IX Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2023» (г. Москва, 11-13 ноября 2023 г.), Втором Всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» (г. Москва, 15 декабря 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры эндоскопической урологии и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7/1 от 24.04.2024 г.).

Внедрение результатов в практику

Отдельные положения, результаты и выводы диссертации используются в лекционном курсе «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины. Авторский курс академика Д.А. Сычева» кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала РМАНПО Минздрава России. Новые научные данные, касающиеся прогнозирования профиля эффективности и безопасности фармакотерапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ включены в учебные планы программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.68 «Урология», а также в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, аспирантов, циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по специальности «Урология» на кафедре эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 05 апреля 2024 года).

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением их в практику работы урологического и амбулаторно-поликлинического отделений ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» (акт внедрения в практическую деятельность от 29 марта 2024 года).

Личный вклад автора

Автор сыграл ключевую роль на всех этапах работы, включая выбор направления диссертации, анализ научной литературы, формирование дизайна исследования, определение методологического подхода и инструментов. Автор проводил клинический осмотр и отбор пациентов, динамическое наблюдение, а также сбор и подготовку биоматериала для лабораторных исследований. На основе полученных данных была разработана база данных. Автор также выполнил статистическую обработку, анализ и обобщение результатов, сформулировав основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автор опубликовал основные результаты работы в научных публикациях и внедрил их в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей. Автором также написан текст диссертации и представлены результаты на научных конференциях и конгрессах.

Соответствие паспорту специальности

Представленное диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) по пунктам: п. 10 «Проведение фармакогенетических исследований»; п. 12 «Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств»; п. 20 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»; паспорту специальности 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки) по пунктам: п. 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

Публикации

По результатам исследования по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную рецензируемую базу Scopus, в том числе 3 относятся к списку журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), результаты (глава 3), обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию из 151 источника (38 отечественных и 113 иностранных), а также 3 приложения. Работа содержит 73 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об эпидемиологии, классификации и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — распространённая урологическая нозология среди мужчин [19], негативно влияющая на качество жизни и снижая физическую и социальную активность [20]. Классическими клиническими проявлениями ДГПЖ являются симптомы нижних мочевых путей (СНМП), включающие в себя: поллакиурию, ургентность, ноктурию и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания [21]. Перечисленные симптомы являются причиной обращения к врачу 30% пациентов старше 65 лет [22]. Согласно эпидемиологическим данным, распространённость СНМП при ДГПЖ линейно увеличивается с возрастом: 14,8% для 40-49 лет, 20,0% для 50-59 лет, 29,1% для 60-69 лет, 36,8% для 70-79 лет и 38,4% для 80 лет и старше [23, 24]. Гистологически ДГПЖ встречается у 8% мужчин 41-50 лет, 40-50% мужчин 51-60 лет, 70% мужчин 61-70 лет и более 80% мужчин старше 80 лет [25, 26].

Эпидемиологические исследования показали высокую распространенность СНМП. В исследовании EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) среди 7545 мужчин старше 18 лет — 62,5% сообщили о наличии СНМП. Симптомы накопления мочи (51,3%) встречались чаще, чем симптомы опорожнения (25,7%) или после мочеиспускания (16,9%) [27]. Анализ британской базы данных врачей общей практики (1992-2001) показал, что распространенность СНМП возрастает с возрастом: от 3,5% у мужчин 45-49 лет до более 30% у мужчин старше 85 лет [28]. В исследовании Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7), охватившем 12,815 мужчин в возрасте 50-80 лет из Великобритании, США, Франции, Германии, Нидерландов, Италии и Испании, 31% участников сообщили об умеренных или тяжелых СНМП (34% в США и 29% в Европе);

распространенность СНМП увеличилась с 22% у мужчин в возрасте 50-59 лет до 45% у мужчин в возрасте 70-80 лет; 19% мужчин с СНМП обращались за помощью по поводу проблем с мочеиспусканием, и только 10% получали медицинское лечение [29]. Для сравнения, по данным кросс-секционных обследований населения и баз данных служб здравоохранения в других странах распространенность умеренных или тяжелых СНМП составила 10% в Нидерландах (80774 мужчин в возрасте ≥ 45 лет) [30], 17% в Испании (1804 мужчин в возрасте ≥ 40 лет) [31], 18% во Франции (2972 мужчины в возрасте 50-80 лет) [32], 24% в Иране (8466 мужчин в возрасте ≥ 40 лет) [33] и 25% в Турции (257 мужчин в возрасте 40-79 лет) [34]. По данным ВОЗ, если в 2000 году лица старше 65 лет составляли в среднем 20% населения, то к 2030 году доля старшего поколения в структуре населения составит до 30% [35]. Таким образом, предполагается, что доля пациентов с ДГПЖ неуклонно будет и дальше увеличиваться.

ДГПЖ представляет собой одну из наиболее распространенных причин визитов к врачу среди мужчин пожилого возраста. По результатам анализа данных из международной системы Integrated Health Care Information Solutions (IHCIS) (анализ карт 1134491 мужчин в возрасте ≥ 50 лет), объединяющей усилия правительств стран Северной Европы в общественном здравоохранении, ДГПЖ была четвертым по распространенности диагнозом после ишемической болезни сердца (ИБС) и гиперлипидемии, гипертонии и диабета 2 типа. В Америке по результатам анализа карт 479190 мужчин в возрасте ≥ 65 лет из базы данных Medicare ДГПЖ также занимала так же четвертое место по распространенности среди заболеваний после ИБС, гиперлипидемии, гипертонии и катаракты [36].

Экономическая оценка затрат на лечение СНМП при ДГПЖ показывает, что в США ежегодно тратится около 4 миллиардов долларов, включая прямые, косвенные и нематериальные затраты [37]. Как уже упоминалось ранее, ДГПЖ страдают мужчины среднего и пожилого возрастов, в связи с чем, расходы на лечение начинают накапливаться у мужчин после 40 лет. По данным Saigal C.S. и соавторов, в США доля мужчин, получающих терапию при ДГПЖ, составляет в возрасте от 45 до 54 лет 4,7% и увеличивается до 14,3% в возрасте от 55 до 64 лет.

Инкрементальные затраты, связанные с диагнозом, составляют 1536 долларов в год. Работник с ДГПЖ в среднем пропускал 7,3 часа работы в год, и 10% потеряли работу из-за обращения за медицинской помощью [38]. В 2010 году в Великобритании на лечение ДГПЖ расходовалось более 180 миллионов фунтов стерлингов, из которых 60% шло на вторичную медицинскую помощь для лечения осложнений [39].

Таким образом, ДГПЖ — одно из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин, особенно в пожилом возрасте. Оно значительно ухудшает качество жизни пациентов и приводит к СНМП. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность ДГПЖ и связанных с ней СНМП увеличивается с возрастом. С учетом старения населения и увеличения доли лиц старше 65 лет, ожидается дальнейший рост числа пациентов с ДГПЖ. Это потребует дополнительных медицинских ресурсов и финансовых затрат для эффективного лечения, и управления заболеванием, что подчеркивает необходимость разработки новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ДГПЖ.

Классификация доброкачественной гиперплазии предстательной железы

На основании ультрасонографии мочевого пузыря, включая оценку объема остаточной мочи и состояния стенок, доброкачественная гиперплазия предстательной железы по Гюйону делится на три стадии. Первая стадия, или стадия компенсации, характеризуется гипертрофией детрузора, дизурией и объемом остаточной мочи ≤ 50 мл. По мере прогрессирования заболевания компенсаторные функции детрузора истощаются, что приводит ко второй стадии или стадии субкомпенсации. Вследствие постоянных нагрузок на мышечный аппарат мочевого пузыря при его опорожнении и преодолении уретрального сопротивления, детрузор переходит из гипертрофического состояния в гипотрофическое. Сокращение мышц мочевого пузыря недостаточно для полной эвакуации мочи, что характеризуется объемом остаточной мочи ≥ 50 мл и приводит к развитию хронической задержки мочеиспускания. С увеличением давления в

мочевом пузыре ухудшается функциональное состояние верхних мочевыводящих путей. Гипотрофичные стенки мочевого пузыря формируют выпячивая (дивертикулы). Остаточная моча увеличивает риск инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, камнеобразования и опухолей из-за длительного воздействия канцерогенов мочи на слизистую оболочку мочевого пузыря.

На третьей стадии, или стадии декомпенсации, детрузор мочевого пузыря полностью истончен, что приводит к острой задержке мочеиспускания. Наполнение мочевого пузыря более 1 литра вызывает перерастяжение сфинктера и капельное выделение мочи (парадоксальная ишурия). Моча, следуя пути наименьшего сопротивления, заполняет верхние мочевыводящие пути, что может привести к серьезным осложнениям, таким как гидронефроз и почечная недостаточность [40].

Согласно другой классификации, основанной на патофизиологии фаз накопления и эвакуации мочи, СНМП при ДГПЖ делятся на ирритативные и обструктивные. К симптомам нарушения накопления мочи (ирритативные) относятся: частое мочеиспускание (менее чем через два часа после последнего), ургентное мочеиспускание (трудно сдержаться при позыве), ургентное недержание мочи и ноктурия (пробуждение для мочеиспускания во время сна). К обструктивным симптомам или симптомам нарушения опорожнения мочевого пузыря относят: затруднённое и прерывистое мочеиспускание вялой струёй, разбрызгивание струи и увеличение времени мочеиспускания.

Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В современных исследованиях признано полиэтиологичность нарушений мочеиспускания при ДГПЖ. Подтверждена значимость динамической и механической обструкции нижних мочевых путей, вызванной увеличением периуретральной зоны предстательной железы. Этот процесс включает образование узлов гиперплазии, являющихся центрами клеточной пролиферации. Центры состоят преимущественно из эпителиальной ткани и в меньшей степени из

соединительной ткани транзиторной зоны предстательной железы, а также из ацинарных клеток парауретральных желез. Увеличение объема гиперплазированной ткани предстательной железы приводит к сжатию, удлинению и изменению угла изгиба простатического отдела уретры, что формирует щелевидный просвет и вызывает дизурию. В результате возникает инфравезикальная обструкция, препятствующая нормальному току мочи [41].

В научной литературе описаны механизмы гипер- и гипоактивности детрузора. Важную роль в этих процессах играют нарушения кровообращения, ишемия и расстройства периферической иннервации мочевого пузыря. Часто инфекционно-воспалительные процессы сопровождают гиперплазию предстательной железы. Возрастной андрогенный дефицит значительно влияет на клиническую картину заболевания.

В литературе имеются упоминания и о «статико-динамической» теории, согласно которой инфравезикальная обструкция, возникающая из-за разрастания предстательной железы, приводит к механическому сдавливанию уретры и составляет статический компонент. Динамический компонент формируется за счёт повышения тонуса гладких мышц простаты и шейки мочевого пузыря через активацию альфа-адренорецепторов. В отличие от этого механизма, часть 5α -дигидротестостерона метаболизируется с участием фермента 5α -редуктазы, что приводит к образованию 5α -андростандиола, который действует как биологический блокатор $\alpha 1$ -адренорецепторов. Эти рецепторы находятся в мочеполовом тракте и регулируют работу детрузора и замыкательного механизма шейки мочевого пузыря. Увеличение количества и активности $\alpha 1$ -адренорецепторов простаты, вызванное снижением уровня 5α -андростандиола, нарушает координацию работы мускулатуры мочевого пузыря и замыкательного механизма [42]. Понимание этих процессов привело к применению селективных $\alpha 1$ -адреноблокаторов для облегчения симптомов СНМП при ДГПЖ.

1.2. Показания к медикаментозному лечению пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

В последние годы медикаментозная терапия СНМП, связанная с ДГПЖ, становится все более распространенной благодаря новым лекарственным препаратам и накопленному мировому опыту. Главная цель на ближайшее время - облегчение симптомов, а в долгосрочной перспективе - замедление прогрессирования заболевания, минимизация побочных эффектов и поддержание высокого качества жизни пациентов.

Показаниями к проведению консервативной терапии СНМП при ДГПЖ являются [43]:

1. суммарный балл по шкале IPSS ≥ 8 и ≤ 19 ;
2. QoL оцениваемое не менее 3 баллов;
3. максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) находится в пределах ≤ 15 и ≥ 5 мл/сек;
4. объем мочеиспускания ≤ 100 мл;
5. объем остаточной мочи ≤ 150 мл;
6. наличие противопоказаний к оперативному лечению в связи с сопутствующими заболеваниями;
7. социальные причины (в частности, категорический отказ пациента от оперативного метода лечения).

Противопоказания к назначению консервативного лечения ДГПЖ [43]:

1. подозрение на злокачественное новообразование предстательной железы;
2. воспалительные заболевания нижних мочевых путей в стадии обострения;
3. нейрогенные нарушения;
4. рубцовый процесс в малом тазу;
5. мочевыпущный уролитиаз;
6. значительные размеры «средней доли» предстательной железы;
7. частые приступы макрогематурии и тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности;

8. индивидуальная непереносимость препаратов.

Лекарства для терапии СНМП при ДГПЖ эффективны при правильном назначении. Практический опыт выделяет четыре категории пациентов, каждой из которых соответствует определённый класс препаратов.

В первую группу входят пациенты с выраженной инфравезикальной обструкцией ($Q_{\max} < 10$ мл/сек) и умеренно увеличенной предстательной железой (объем < 50 см³). Им рекомендуется терапия $\alpha 1$ -адреноблокаторами.

Ко второй группе относятся пациенты с умеренной инфравезикальной обструкцией ($Q_{\max} > 10$ мл/сек) и увеличением объема предстательной железы (объем < 50 см³). Для этой категории рекомендуется терапия препаратами на растительной основе. В России популярны препараты с экстрактами *Serenoa repens*, *Pollen extract*, *Pigeum Africanum*, *Nyctoxis rooperi*, *Urtica dioica* и других растений. Эффективность экстрактов растений определяется содержанием фитостеролов, β -ситостерола, жирных кислот и лектинов. Экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, могут иметь различную биологическую и клиническую эффективность, что приводит к различиям в эффективности препаратов [44]. Учитывая эту вариативность, сравнительные исследования эффективности таких препаратов проводятся недостаточно часто.

Третья группа включает пациентов с незначительной инфравезикальной обструкцией ($Q_{\max} > 10$ мл/сек) и значительным увеличением объема предстательной железы (более 50 см³). Рекомендуется лечение ингибиторами 5 α -редуктазы.

В четвертую группу входят пациенты с выраженной инфравезикальной обструкцией ($Q_{\max} < 10$ мл/сек) и значительным увеличением объема предстательной железы (> 50 см³). Эта группа пациентов считается наиболее тяжелой, для них рекомендуется комбинированная фармакотерапия с использованием ингибиторов 5 α -редуктазы и $\alpha 1$ -адреноблокаторов.

1.3. Место блокаторов $\alpha 1$ -адренорецепторов в терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Относительная степень стромальной и эпителиальной гиперплазии сильно варьируется. В целом, гиперплазированный объём состоит на 80% из стромального и 20% эпителиального компонентов. Стромальный, в свою очередь, наполовину состоит из гладкомышечного компонента [45]. На протяжении длительного времени считалось, что гиперплазированная предстательная железа вызывает обструкцию нижних мочевых путей динамическими и статистическими механизмами. Динамический механизм обусловлен гиперплазией гладкомышечных клеток, а статистический – из-за объемного увеличения предстательной железы [45].

Проведенные ранее патофизиологические исследования продемонстрировали, что сокращения предстательной железы ингибировались неселективными блокаторами $\alpha 1$ -адренорецепторов. Эти исследования указали, что через адренорецепторы происходит сокращение гладкой мускулатуры простаты, а функциональные исследования показали, что опосредует их именно подтип $\alpha 1$ -адренорецепторов [46]. Существуют три подтипа $\alpha 1$ -адренорецепторов: А, В и D. Подтип $\alpha 1A$ находится в шейке мочевого пузыря, простатическом отделе уретры, капсуле и строме предстательной железы [45]. Препараты, избирательно действующие на $\alpha 1A$ -адренорецепторы, вызывают меньше побочных эффектов. Подтип $\alpha 1B$ расположен в гладкомышечных клетках артерий и вен, особенно в крупных сосудах, включая микрососуды предстательной железы, и способствует их дилатации [47]. С возрастом плотность В подтипа $\alpha 1$ -адренорецепторов в сосудах увеличивается в два раза [48]. Подтип $\alpha 1D$ -адренорецепторов преимущественно находится в теле мочевого пузыря, а также в спинном мозге, где они выполняют определенные функции в симпатической регуляции парасимпатической активности. Сообщалось о роли $\alpha 1D$ -адренорецепторов в функции мочевого пузыря во время фазы накопления, а также в сократимости детрузора [49]. Неселективные $\alpha 1$ -адреноблокаторы в значительно большей

степени оказывают системное воздействие и вызывают больше побочных эффектов, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

Сокращение гладкой мускулатуры происходит при передаче возбуждения в адренергических синапсах при участии нейромедиатора норадреналина. Адренергические аксоны разветвляются, имеют варикозные утолщения, где находятся пузырьки с норадреналином. В ответ на нервный импульс происходит слияние пузырька с норадреналином с пресинаптической мембраной. Нейромедиатор высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует с $\alpha 1$ -адренорецепторами на постсинаптической мембране гладкомышечных клеток. Активация этих рецепторов увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов кальция, что вызывает сокращение мышц. $\alpha 2$ -адренорецепторы, располагающиеся пресинаптически и вне синапса, имеют антагонистическое влияние на выделение норадреналина в синаптическую щель, по принципу обратной связи. Активируясь, они снижают активность аденилатциклазы, что уменьшает поступление ионов кальция в нервные окончания. Последнее нарушает механизмы экзоцитоза, что и ингибирует выделение норадреналина в синаптическую щель [50, 51]. Действие норадреналина на адренергические рецепторы кратковременно, из-за быстрого захвата окончаниями адренергических волокон (нейрональный захват) до 75-80% медиатора, находящегося в синаптической щели, и последующего его депонирования [51, 52].

Для блокады вышеописанного механизма сокращения гладкой мускулатуры, а именно адренергической передачи нервных импульсов, проявляющейся снижением СНМП при ДГПЖ, назначаются $\alpha 1$ -адреноблокаторы. Препараты группы $\alpha 1$ -адреноблокаторов широко применяются в консервативной терапии СНМП, ассоциированных с ДГПЖ. Они назначаются пациентам с разной степенью выраженности СНМП: легкой, умеренной и тяжелой. Если принять, что ТУР предстательной железы является «золотым стандартом» в хирургии ДГПЖ, то применение $\alpha 1$ -адреноблокаторов можно считать «золотым стандартом» в консервативной терапии данной нозологии. Они заслуженно считаются препаратами первой линии в лечении расстройств мочеиспускания у пациентов с

ДГПЖ. В настоящее время Европейская ассоциация урологов рекомендует использование α_1 -адреноблокаторов в качестве препаратов первой линии в терапии СНМП у пациентов с ДГПЖ [6]. Несмотря на разнообразие препаратов, все α_1 -адреноблокаторы демонстрируют схожую клиническую эффективность. Значительное улучшение симптомов и положительная динамика объективных показателей обычно наблюдаются в первые 2-4 недели лечения и сохраняются на протяжении всего курса. Важно отметить, что эти препараты не влияют на уровень ПСА. Клиническая эффективность α_1 -адреноблокаторов подтверждена множеством плацебо-контролируемых исследований [6].

При выборе препаратов клиницисты отдают предпочтение селективным α_1 -адреноблокаторам, что обусловлено их хорошей эффективностью и приемлемой безопасностью, показанными в клинических исследованиях. Вместе с тем стоит отметить, что эффективность α_1 -адреноблокаторов может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей различных групп пациентов. Так, до одной трети пациентов могут сообщать о неэффективности проводимого α_1 -адреноблокаторами лечения [9, 10]. Объяснение подобных явлений может лежать в клинических и генетических особенностях отдельных пациентов, что требует более подробного обсуждения.

В настоящее время клиницисты используют следующие α_1 -адреноблокаторы: terazosin, doxazosin, silodosin, alfuzosin и tamsulosin. Эти препараты различаются по степени селективности к подтипам α_1 -адренорецепторов (таблица 1.1) [53].

Таблица 1.1 — Антагонисты α_1 -адренергических рецепторов [53]

Препарат	Селективность к α_1 -адренорецепторам
Доксазозин	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Теразозин	$\alpha_{1A} < \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Алфузозин	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Тамсулозин	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$
Силодозин	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$

К группе неселективных антагонистов $\alpha 1$ -адренорецепторов относят: алфузозин, доксазозин и теразозин. Они блокируют в равной степени все подтипы $\alpha 1$ -адренорецепторов, что и обуславливает их недостаток – высокая частота возникновения нежелательных сосудистых реакций. Это обусловлено блокирующим влиянием на $\alpha 1B$ -адренорецепторы в стенках сосудов [54, 55, 56]. Тамсулозин равномерно блокирует $\alpha 1A$ - и $\alpha 1D$ -адренорецепторы, эффективно устраняя симптомы нижних мочевых путей. Ограниченное влияние на $\alpha 1A$ -адренорецепторы снижает риск эякуляторных расстройств, а редкость сосудистых осложнений связана с минимальным воздействием на $\alpha 1B$ -адренорецепторы. Силодозин характеризуется высокой степенью избирательности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, превосходя тамсулозин в этом плане в 17 раз [57]. Эта избирательность может привести к повышенной частоте возникновения эякуляторных расстройств [58, 59]. Также стоит отметить, что силодозин обладает меньшей селективностью к $\alpha 1D$ -адренорецепторам в сравнении с тамсулозином [60].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Novara G и соавт., было продемонстрировано, что силодозин оказался более эффективным по сравнению с плацебо и тамсулозином в дозе 0,2 мг в лечении СНМП, ассоциированных с ДГПЖ. В то же время, эффективность тамсулозина при дозировке 0,4 мг оказалась сравнимой с силодозином, однако при этом отмечалось большее количество случаев эякуляторных расстройств в группе пациентов, получавших силодозин [58].

В другом исследовании было заявлено, что общая эффективность силодозина не отличается ни в большую, ни в меньшую сторону от эффективности тамсулозина [61] и алфузозина [59].

При правильном подборе дозировки все $\alpha 1$ -адреноблокаторы демонстрируют сопоставимую эффективность при СНМП, связанных с ДГПЖ [62]. Критерии выбора препарата включают удобство применения, экономическую эффективность и выраженность побочных эффектов.

Согласно статистике, около 70% пациентов с ДГПЖ, получающих медикаментозную терапию, используют $\alpha 1$ -адреноблокаторы [63]. Это лечение показывает высокую клиническую эффективность: СНМП, оцененные по шкале IPSS, в среднем снижаются на 30-40%. Уродинамические показатели, такие как максимальная скорость струи мочи, улучшаются на 20-25% по данным урофлоуметрии [6].

Эффект $\alpha 1$ -адреноблокаторов нестойкий и сохраняется только при постоянном приёме. Данные препараты влияют только на динамический компонент инфравезикальной обструкции, не затрагивая органический, так как не приводят к уменьшению размеров простаты [64]. Таким образом, учитывая одинаковую эффективность, при выборе $\alpha 1$ -адреноблокатора в терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ решающее значение имеют только параметры безопасности.

Наиболее частыми побочными эффектами $\alpha 1$ -адреноблокаторов являются ортостатическая гипотензия, головокружение, астения, заложенность носа и ретроградная эякуляция, при этом частота нежелательных реакций (НР) зависит от дозы [1, 65]. Наиболее выраженные вазодилатирующие эффекты наблюдаются при применении доксазозина и terazозина, в то время как алфузозин и тамсулозин вызывают их реже: вероятность НР со стороны сердечно-сосудистой системы составляет 3,3 и 3,7 для доксазозина и terazозина соответственно, а для алфузозина и тамсулозина – 1,7 и 1,4 [55]. Среди частых побочных реакций выделяются головная боль, головокружение, сонливость, тахикардия и ортостатическая гипотензия (таблица 1.2).

Необходимо учитывать, что некоторые пациенты могут проявлять повышенную чувствительность к вазодилатационным эффектам $\alpha 1$ -адреноблокаторов. К этой категории относятся пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или принимающие препараты, влияющие на сосудистый тонус, такие как антигипертензивные средства и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), используемые при эректильной дисфункции или СНМП [66].

Таблица 1.2 — Частота наиболее распространенных неблагоприятных побочных реакций на фоне приема 1-адреноблокаторов [67, 68, 69, 70, 71]

Побочные эффекты	Альфузозин	Доксазозин	Теразозин	Тамсулозин	Силодо- зин
Головокружение	7,2%	15,6%	10,2%	5,8%	3,74%
Головная боль	6,4%	9,9%	5,3%	1,4%	3,76%
Слабость	1,7%	8%	8,8%	-	-
Гипотензия	1,9%	17%	5,6%	2,7%	0%
Сонливость	1,6%	3%	3,9%	0,4%	-
Тахикардия	1,6%	1,2%	-	1,4%	-
Сухость во рту	4,4%	-	-	1,2%	-
Диарея	2,8%	2,3%	-	-	3,74%
Тошнота	2,4%	1,5%	-	--	-
Рвота	1,6%	-	-	-	-
Астения	2,0%	-	-	1,9%	-
Ринит	-	-	2,1%	0,6%	-
Боль в груди	2,0%	-	-	-	-
Импотенция	<1,0%	-	1,4%	2,9%	-
Гипертензия	1,6%	-	-	-	-
Ретроградная эякуляция	-	-	-	4,3%	21,9%

Оценка безопасности назначения $\alpha 1$ -адреноблокаторов была проведена в мета-анализе на основе 29 рандомизированных клинических исследований [55]. По результатам мета-анализа, неселективные $\alpha 1$ -адреноблокаторы статистически значимо увеличивают риск наступления сердечно-сосудистого события в 1,66-3,71 раза по сравнению с плацебо. В группе селективного $\alpha 1$ -адреноблокатора тамсулозина не было увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений (таблица 1.3).

Таблица 1.3 — Вероятность развития сосудистых осложнений при назначении $\alpha 1$ -адреноблокаторов при СНМП/ДГПЖ [55]

Препарат	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	Р-значение (по сравнению с плацебо)
Теразозин	3,71	2,48-5,53	<0,0001
Доксазозин	3,32	2,10-5,23	<0,0001
Алфузозин	1,66	1,17-2,36	0,005
Тамсулозин	1,42	0,99-2,05	0,053

В систематическом обзоре Kawabe Y.H. и соавторов было показано, что нарушения эякуляции наблюдаются чаще на фоне приема высокоселективных $\alpha 1$ -адреноблокаторов – тамсулозина и силодозина [72]. Однако, при исследовании эякуляторных расстройств (отсутствие/уменьшение эякуляции) на фоне терапии тамсулозином, в одних исследованиях сообщалось о частоте расстройств на уровне 1,6%, в других – на уровне 2% [61, 72]. Тогда как, при приеме силодозина, частота встречаемости этого побочного эффекта достигала 24,4% [73]. При этом, в исследовании силодозина оценка эякуляторных расстройств проводилась без учета сексуальной активности пациентов. Чтобы восполнить пробел было проведено открытое исследование, в котором участвовал 91 пациент с СНМП при ДГПЖ, из которых 40 имели сексуальную активность. В ходе исследования, было установлено, что на фоне терапии силодозином у 38 пациентов развились нежелательные лекарственные реакции эякуляторного характера, а в группе сексуально активных пациентов частота этой нежелательной лекарственной реакции составила 95% [74]. Подводя итог, почти все пациенты, вошедшие в группу сексуально активных, при приеме силодозина, имели эякуляторные расстройства. Эта особенность профиля безопасности силодозина может приводить к снижению комплаентности к терапии, особенно у молодых пациентов.

Обобщая, следует сказать, что патогенетически обоснованным средством терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ следует признать тамсулозин. Он обладает одинаково выраженным блокирующим действием на $\alpha 1A$ - и $\alpha 1D$ -

адренорецепторы, что обеспечивает эффективное воздействие на все проявления болезни. Кроме того, его воздействие на подтип $\alpha 1B$ -адренорецепторов ограничено, что относительно редко приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Также следует отметить, что блокировка подтипа $\alpha 1A$ -адренорецепторов не так сильна, что снижает вероятность частого возникновения эякуляторных расстройств.

Учитывая все вышесказанное, профиль безопасности терапии СНМП при ДГПЖ имеет ключевую роль, так как назначаемая терапия используется длительное время, зачастую и пожизненно [75], и отказ от лечения в связи с развитием НР негативно сказывается на дальнейших перспективах здоровья пациента.

1.4. Возможный вклад фармакогенетических маркеров в изменение профилей эффективности и безопасности фармакотерапии с помощью $\alpha 1$ -адреноблокаторов

Индивидуальные различия в эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) представляют собой важную проблему современной фармакотерапии. Фармакологический ответ на прием ЛП зависит от множества факторов, включая возраст, пол, вес, сопутствующие заболевания, образ жизни, культуру, расу/этническую группу, курение и диету пациента. Также это определяется свойствами препарата, режимом дозирования и межлекарственные взаимодействия [76]. Полиморфизм генов, обусловленный их природными вариациями, может являться ключевым фактором, определяющим индивидуальные различия в фармакокинетике и фармакодинамике различных лекарственных средств. Исследование генетических факторов, влияющих на выбор препаратов и оптимизацию их дозировок с учётом молекулярно-генетических характеристик пациента, является ключевой задачей фармакогенетики и основой персонализированной медицины [77, 78]. Цель персонализированного подхода —

подобрать эффективный и безопасный препарат для лечения конкретного пациента [79, 80].

Генетическое тестирование активно внедряется в клиническую практику, становясь более доступным для лабораторной диагностики и скрининга пациентов [81]. Фармакогенетический подход позволяет проводить персонализированную терапию на основе данных тестирования, включая выбор оптимального препарата, определение наилучшей дозировки с начала лечения и выбор подходящей лекарственной формы и метода введения. Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой точечные мутации, так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, или *single nucleotide polymorphism* (SNP). Существование SNP в определенных генах может влиять на генетически обусловленные аспекты индивидуального фармакологического ответа [82]. SNP способны оказывать влияние на эффективность лекарств, предрасположенность к неблагоприятным побочным реакциям [83, 84] и резистентность к препаратам (низкую эффективность или отсутствие терапевтического эффекта).

Цитохром P450 (CYP450) — это суперсемейство ферментов, отвечающих за метаболизм множества эндогенных и экзогенных соединений, включая лекарственные препараты [85]. Основные изоферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков у человека, принадлежат семействам CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4. Около 90% метаболизма осуществляется шестью изоферментами: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 [86]. Практически все препараты, используемые в консервативной терапии СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, метаболизируются под действием ферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5.

CYP2D6 является одним из ключевых метаболиторов лекарственных препаратов, осуществляя оксидацию (I фаза метаболизма) 30–35% медикаментов. Он метаболизирует широкий спектр ЛП, включая анальгетики (кодеин, трамадол), трициклические антидепрессанты, гипотензивные средства (метопролол, бисопролол) и противоопухолевое средство тамоксифен [87, 88, 89, 90].

CYP2D6 составляет лишь 2–4% от общего содержания CYP в печени [91] и является основным ферментом, метаболизирующим лекарства. Активность этого цитохрома может быть генетически обусловлена. Из 57 генов CYP, идентифицированных в проекте «Геном человека», CYP2D6 является наиболее полиморфным. В базе данных консорциума Pharmacogene Variation (PharmVar) в настоящее время перечислено около 400 вариантов CYP2D6, которые определяют > 160 звездных (*) аллелей (или гаплотипов) [92]. Аллельные варианты сгруппированы по кодируемой ими функциональной активности фермента: нефункциональные аллели (*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *36, *40, *42, *56), аллели со сниженной активностью (9, *10, *17, *29, *41, *44, *49), аллели с нормальной функцией (*1, *2, *35, *43, *45), аллели с повышенной активностью (в случаях дупликаций или мультипликаций гена - *1xN, *2xN) [89] (таблица 1.4).

Комбинация аллелей гена CYP2D6 используется для определения генотипа и кодируемого им фенотипа пациента. На основе оценки активности ферментов пациентов можно отнести к одной из четырех категорий пациентов в зависимости от их способности метаболизировать субстраты: «медленные» метаболизаторы (англ.: poor metabolizers, PM), «промежуточные» метаболизаторы (англ.: intermediate metabolizers, IM), «нормальные» метаболизаторы (англ.: normal metabolizers, NM), «ультрабыстрые» или «сверхбыстрые» метаболизаторы (англ.: ultrarapid metabolizers, UM) [93].

С помощью комбинации аллелей гена CYP2D6 определяется фенотипическая активность фермента. Так, каждому аллелю присвоено значение активности в диапазоне от 0 до 1 (0 - отсутствие функции, 0,25 или 0,5 - сниженная функция, 1 - нормальная функция). Если аллель содержит несколько копий функционального гена, значение умножается на количество имеющихся копий. Оценка активности CYP2D6 представляет собой сумму значений, присвоенных каждому аллелю, обычно в диапазоне от 0 до 3, хотя в редких случаях может превышать 3 [95]. «Нормальные» метаболизаторы имеют индекс активности 1,25 - 2,25, «промежуточные» - 0,0 - 1,25, «медленные» - 0, а «сверхбыстрые» - более 2,25 [93]

Таблица 1.4 — Аллельные варианты гена CYP2D6 уровня 1 (Tier 1) по PharmGKB [94]

Аллель	Функциональный статус аллеля по CPIC	Основные варианты обозначения	Наследственная номенклатура
*2	Нормальная функция	<i>rs16947</i>	2850C>T
*3	Отсутствие функции	<i>rs35742686</i>	2549delA
*4	Отсутствие функции	<i>rs3892097</i>	1846G>A
*5	Отсутствие функции	Полная делеция гена CYP2D6	-
*6	Отсутствие функции	<i>rs5030655</i>	1707delT
*9	Сниженная функция	<i>rs5030656</i>	2615delAAG
*10	Сниженная функция	<i>rs1065852</i>	100C>T
*17	Сниженная функция	<i>rs28371706</i>	1023C>T
*29	Сниженная функция	<i>rs59421388</i>	3183G>A
*41	Сниженная функция	<i>rs28371725</i>	2988G>A
xN	Варьируется, в зависимости от количества дублированных аллелей	Дупликации	-

Генетически определенная скорость метаболизма лекарств, анализируемая по конкретным генотипам, существенно влияет на концентрацию метаболитов в крови, что сказывается на эффективности и безопасности терапии. У пациентов с замедленным метаболизмом из-за особенностей цитохромных ферментов терапевтическая доза препарата может вызывать более выраженные НР. У пациентов с ускоренным метаболизмом стандартная терапевтическая доза может быть недостаточной для достижения необходимого эффекта. Это может привести к ошибочному решению врача об отмене или замене препарата вместо корректировки дозировки, что в итоге может привести к неверному признанию препарата неэффективным.

В фармакогенетике на основе метаболитов CYP2D6 разработаны клинические рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) и Нидерландской рабочей группы по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG). Эти рекомендации касаются персонализации некоторых лекарственных препаратов (таких как тамоксифен, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, опиоды, ондансетрон) с целью коррекции доз или выбора препаратов, которые могут быть неэффективными или вредными для пациентов [96].

Следует учитывать этническую гетерогенность распространенности маркеров CYP2D6. Нефункциональные аллели (*3 и *4), отвечающие за сниженный метаболизм ЛП [97], чаще встречаются у европейцев, тогда как в азиатских популяциях они редки [98]. Наиболее изученными и распространенными в европеоидных популяциях являются маркеры *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41*, которые кодируют нефункциональный фенотип и фенотип со сниженной активностью. Однако для CYP2D6 следует помнить о панели аллельных вариантов, которые могут вносить вклад в изменение активности фермента – нельзя исключать вклад одних при изучении роли других, оценивать связь маркеров CYP2D6 следует комплексно вместе.

Подсемейство CYP3A включает четыре изоформы: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A4 [99]. Гены, кодирующие эти изоферменты, расположены на соседних локусах 7-й хромосомы. Структурная схожесть молекул приводит к тому, что до 85% их субстратов являются общими. Эти изоформы присутствуют в печени человека в различных соотношениях и составляют около 30% от общего содержания ферментов семейства CYP. Среди ферментов CYP3A человека наиболее значимыми для метаболизма лекарств являются CYP3A4 и CYP3A5 [100]. Оба фермента в значительных количествах присутствуют в печени и кишечнике [101]. Предыдущие исследования охарактеризовали CYP3A4 как высокополиморфный фермент с вариантными аллелями *1-*22. Однако, большинство из вариантных аллелей не могут объяснить 10-100 кратные различия

в активности CYP3A4 в различных популяциях [102, 103]. Это может быть связано либо с их ограниченным влиянием на активность фермента, либо с их очень низкой частотой в популяции ($<0,1\%$). Другое дело обстоит с аллелем CYP3A4*22. Вариант CYP3A4*22 (rs35599367, с.522-191C>T) кодирует фермент с пониженной активностью, что связано со снижением клиренса ряда препаратов (клопидогрел, такролимус, циклоспорин, трициклические антипсихотики, симвастатин и др.), требуя корректировки их дозы [104]. Другим интересным для исследователей вариантом является CYP3A4*1B (rs2740574, с.-392G >A), определяющим экспрессию фермента со сниженной активностью. В фармакокинетических исследованиях носительство CYP3A4*1B ассоциировалось со снижением дозозависимых концентраций (C/D) такролимуса и циклоспорина. У пациентов, принимающих симвастатин, носительство CYP3A4*1B (rs2740574, с.-392G >A) ассоциировалось со снижением риска редукции дозы или перехода на другую терапию во время лечения симвастатином [105].

Ген CYP3A5 имеет до 25 аллельных вариантов, из которых функциональной считается CYP3A5*1. В европейских популяциях распространен полиморфный вариант CYP3A5*3 (rs776756, 6986 A>G), связанный со сниженной экспрессией фермента. Носители гомозиготного генотипа CYP3A5*3/3 не экспрессируют этот ген, тогда как наличие хотя бы одного аллеля CYP3A5*1 обеспечивает выраженную экспрессию фермента [106]. Частота аллеля CYP3A5*3 значительно варьирует в разных популяциях, что объясняет высокую межэтническую изменчивость CYP3A5 [107]. По данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями аллеля CYP3A5*3 [106, 108]. При наличии аллеля CYP3A5*1 более 50% субстратов CYP3A метаболизируются изоферментом CYP3A5 [109]. Аллели CYP3A5*6 и CYP3A5*7 менее изучены, не функциональны и встречаются преимущественно в популяциях негроидов [106]. В научной литературе широко представлены данные о влиянии аллельных вариантов CYP3A5 на изменение параметров фармакокинетики, метаболизма, эффективности безопасности ЛП разных групп: тамоксифен, аторвастатин, симвастатин, апиксабан, дабигатран и др. [Pharmgkb.org]. По

CYP3A5 разработаны профессиональные рекомендации CPIC по дозированию такролимуса [110].

Исследования показывают потенциал использования генетической информации пациентов для оптимизации выбора лекарственной терапии. Учитывая высокую частоту НР на препараты, применяемые при СНМП, ассоциированных с ДППЖ, (α 1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторы, β 3-адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа), применение персонализированных методов на основе фармакогенетических маркеров может быть оправдано в урологической практике. Это поможет выявлять пациентов с высоким риском побочных эффектов и заранее подбирать соответствующую монотерапию или комбинацию, снижая вероятность НР.

В научной литературе имеется ряд фармакогенетических исследований посвящен влиянию генетических маркеров, относящихся к генам ферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетические параметры препаратов, используемых в терапии СНМП при ДППЖ. Эти исследования указывают на возможное влияние генетических факторов на клинический эффект препарата [13, 14, 15]. По результатам поиска научной литературы была написана статья «молекулярно-генетических предикторах эффективности и безопасности терапии тамсулозином (обзор литературы)» в рецензируемом издании «Урология» в 2022 году [111].

Тамсулозин метаболизируется в печени с участием ферментов системы цитохромов P450. При однократном приеме его период полувыведения составляет около 10 часов, а терминальный — до 22 часов. Выведение препарата происходит через почки, при этом около 9% выводится в неизмененном виде. Тамсулозин обладает высокой абсорбцией и практически полной биодоступностью [112]. Препарат обычно хорошо переносится пациентами, однако исследования показывают, что частота побочных эффектов может зависеть от дозировки [113]. Метаболизм тамсулозина происходит в печени с участием ферментов цитохромов P450, в частности CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5, что приводит к образованию активных метаболитов [114, 115]. Совместное применение с ингибиторами

CYP2D6 (например, пароксетином) или CYP3A4 (например, кетоконазолом) может повышать концентрацию тамсулозина в организме [12].

В печени под действием ферментов образуются метаболиты M1 – M4 и AM-1. За образование M1, M2 и AM-1 отвечает CYP3A4, а CYP2D6 в основном формирует M3 и M4. За исключением AM-1, остальные метаболиты имеют сродство к α_1 -адренорецепторам, но не обладают большей фармакологической активностью по сравнению с исходным соединением. Кроме того, их концентрация в плазме крови низкая (около 9%), а общее фармакологическое действие препарата зависит от концентрации исходного соединения (тамсулозина) [116].

FDA в инструкции по применению тамсулозина указывает, что лечение этим препаратом у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 эквивалентно терапии с одновременным приемом пароксетина – мощного ингибитора CYP2D6. [117]. Схожее предупреждение выпустило Европейское агентство по лекарственным средствам (European medicines agency, EMA), сообщив, что нужно соблюдать осторожность при применении тамсулозина у пациентов фенотипически классифицируемых как «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 или принимающих ингибиторы CYP3A4 [15]. Врачи должны быть осведомлены о рисках проводимой терапии тамсулозином.

Фармакогенетический подход к назначению тамсулозина, основанный на биомаркерах генов системы цитохромов P450, участвующих в его метаболизме, обещает перспективы для персонализации лечения.

Исследования показывают, что полиморфизмы генов CYP2D6 и CYP3A4 влияют на вариабельность фармакокинетики тамсулозина [14, 15, 118]. Исследование, проведенное Takata и соавторами в 2013 году, анализировало воздействие носительства некоторых SNP *rs16902947*, *rs7779057*, *rs35681285* и *rs2122469* – на значения пиковой концентрации (C_{max}) тамсулозина у пациентов с ДГПЖ. Однако полученные данные не достигли уровня полногеномной значимости после коррекции методом Бонферрони. Авторы отметили, что выявленные полиморфизмы оказывают лишь аддитивное влияние на

концентрацию тамсулозина в крови и могут частично объяснять вариабельность фармакологического ответа на данный препарат [118].

В работе Kim K.A. и соавторов (2018) исследовалась связь между носительством полиморфных маркеров гена CYP2D6, фармакокинетикой и гемодинамическим эффектом тамсулозина у 29 здоровых добровольцев [14]. Оценивались изменения в пиковой концентрации препарата в крови (C_{max}) и суммарной концентрации в плазме (AUC) в зависимости от аллельных вариантов генов CYP2D6 (*2, *4, *5, *10, *14, *21, *41 и *xN) и CYP3A5 (*3) до и после шестидневного курса приема тамсулозина в дозе 0,2 мг один раз в день. В группе пациентов с генотипом CYP2D6*10/*10 ($n = 4$) или *5/*10 ($n = 2$) значения C_{max} и AUC тамсулозина были выше на 66% и 103% соответственно. Исследование показало, что снижение метаболической активности CYP2D6 (варианты *4 и *10) увеличивает уровень тамсулозина в крови, что может повлиять на безопасность фармакотерапии этим препаратом. Авторы отметили, что влияние генетических полиморфизмов на метаболизм препарата превышает воздействие ингибитора CYP2D6, например, пароксетина, при их совместном применении. Однако они указали на ограничение своего исследования, проведенного на здоровых молодых мужчинах, и выразили сомнения в его применимости к пожилым мужчинам с симптомами ДГПЖ. Это связано с тем, что уровень AUC тамсулозина у лиц в возрасте от 55 до 75 лет на 40% выше по сравнению с участниками в возрасте от 20 до 32 лет, что также может существенно повлиять на результаты исследования [14]. Дополнительно стоит отметить, что исследование проводилось в Южной Корее, в то время как аллельные варианты гена CYP2D6 характеризуются значительной расовой и этнической вариабельностью. Например, вариант CYP2D6*10 (*rs1065852*) широко распространен в Восточной Азии и достигает 41% [119], тогда как в европейской популяции его частота составляет 2,5%, а в африканской – 4,2% [120].

Результаты исследования, проведенного Choi C.I. и соавторами (2012), включающего 22 здоровых добровольца, также подтвердили влияние генетических вариантов CYP2D6 на фармакокинетику тамсулозина. У участников с генотипом

*CYP2D6*10/*10* наблюдалось увеличение значений C_{max} и AUC на 40% и 64% соответственно по сравнению с теми, у кого генотип был *CYP2D6*1/*1* [13].

В исследовании Villapalos-García G. и соавторов (2021), проведенном среди 79 здоровых мужчин, также оценивалось влияние генетических вариантов *CYP2D6* на фармакокинетику тамсулозина. У «медленных» (**4/*4* и **4/*5*) и «промежуточных» (**1/*4*, **1/*5*, **4/*15*) метаболизаторов *CYP2D6* были зафиксированы более высокие значения AUC ($p = 0,004$), увеличенный $T_{1/2}$ ($p = 0,008$) и более низкие показатели Cl/F ($p = 0,006$) по сравнению с «нормальными» (**1/*1*) и «быстрыми» (**1/*1* × 2) метаболизаторами. Кроме того, были выявлены тенденции к ассоциации фармакокинетических параметров тамсулозина с аллельными вариантами генов *CYP3A5* (*CYP3A5*3*, *rs776746*) и транспортеров *ABCG2* (*rs2231142*) и *SLC22A1* (*rs12208357*) [15]. Однако необходимо отметить, что исследование проводилось на здоровых добровольцах в ограниченной выборке. Учитывая полученные результаты, авторы предполагают, что возможность корректировки дозы тамсулозина с использованием дополнительных вариантов дозировок положительно скажется на эффективности и безопасности фармакотерапии в целом [15].

Учитывая, что терапевтическая эффективность тамсулозина больше связана с его минимальной, чем с пиковой концентрацией в плазме или системной экспозицией [117], наличие генотипа *CYP2D6*, кодирующего дисфункциональный вариант фермента, может привести к увеличению количества НР, связанных с приемом тамсулозина. Другим аргументом к доводу о важности учета генотипа может служить факт, что тяжесть сосудорасширяющих нежелательных реакций на фоне приема тамсулозина связана с величиной общей экспозиции (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) [65].

Таким образом, современные представления о СНМП при ДГПЖ охватывают широкий спектр научных знаний, которые продолжают углубляться и по сей день. Это касается понимания этиологии и патогенеза, а также методов диагностики и лечения. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов, $\alpha 1$ -адреноблокаторы являются препаратами

первой линии для консервативной терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ [6, 121]. Тамсулозин занимает одно из ведущих мест в структуре назначения препаратов для лечения СНМП при ДГПЖ. Однако эффективность тамсулозина может варьироваться среди различных групп пациентов, и до одной трети из них могут сообщать о его неэффективности [9, 10]. Среди причин неэффективности можно выделить как физиологические факторы (длина простатического отдела уретры более 4,5 см, уровень внутрипузырной протрузии более 10 мм, толщина детрузора более 5 мм, вес детрузора более 35 мг), так и биологические факторы, обусловленные различиями в системе ферментов цитохрома P450 [11]. Ряд фармакогенетических исследований показал наличие связи между носительством маркеров генов CYP2D6 и CYP3A и параметрами фармакокинетики тамсулозина, но практическая значимость результатов подобных исследований остается минимальной, в том числе в связи с ограничениями в их дизайне (участие здоровых субъектов молодого возраста) и объеме выборки. Вместе с тем авторы подчеркивают, что развитие исследований в этом направлении может быть перспективным, а полученные результаты могут стать основой для разработки подходов по персонализации терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ с целью снижения частоты развития побочных реакций и повышения эффективности проводимой фармакотерапии.

С учетом данных, приведенных выше, остается довольно актуальной тема изучения вклада носительства определенных фармакогенетических маркеров на фармакокинетические параметры и фармакодинамические эффекты препаратов, используемых в урологической практике, в частности для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 27.12.2021) и проводилось в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2013 год; национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005).

Набор пациентов осуществлялся на базе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: в урологическом центре ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина» (г. Москва) и хирургическом отделении ГАУЗ Городская поликлиника №7 (г. Набережные Челны, Республика Татарстан).

В клинической части исследования оценивались эффективность и безопасность монотерапии тамсулозином (Омник® ASTELLAS PHARMA EUROPE, B.V., Нидерланды) у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Проведено проспективное нерандомизированное открытое исследование.

В исследование вошли данные обследования и результаты терапии тамсулозином 142 пациентов с СНМП и диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10) за период 2021-2023 гг., которые принимали тамсулозин по 0,4 мг один раз в сутки.

Критерии включения: мужчины старше 45 лет с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N40 МКБ10); жалобы на умеренно или тяжело выраженные симптомы СНМП, оцениваемые по шкале IPSS более 7 баллов; объем остаточной мочи (ООМ) менее 100 миллилитров, по данным УЗИ мочевого пузыря; объем предстательной железы от 30 до 100 см³, по данным

трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы; уровень простатического специфического антигена (ПСА) менее 4 нг/мл; отсутствие рака предстательной железы. При повышении уровня ПСА выше 4 нг/мл, согласно клиническим рекомендациям, проводилась мультифокальная биопсия предстательной железы. Обязательным было письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями не включения были: осложненное течение ДГПЖ; другие причины, кроме ДГПЖ, способствующие дизурии или изменению скорости потока мочи (например, нейрогенный мочевой пузырь, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, острый или хронический простатит, острые или хронические инфекции мочевыводящих путей); сопутствующие онкологические заболевания; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда, плохо контролируемая артериальная гипертензия) и цереброваскулярные заболевания (недавний инсульт, травмы спинного мозга); почечная и печеночная недостаточность; повышенная чувствительность к тамсулозину; ортостатическая гипотензия (в том числе в анамнезе).

Критериями исключения были: выявление лекарственной непереносимости; отказ пациента от приема назначаемой терапии; отказ пациента от участия в исследовании.

Дифференциальная диагностика СНМП, связанных с ДГПЖ, при первичном обращении проводилась на основании:

- сбор жалоб пациента (характерная клиническая картина);
- анамнез заболевания;
- использование валидных опросников IPSS и QoL;
- данные объективного осмотра;
- пальцевое ректальное исследование;
- рутинные клинические исследования крови и мочи (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови);

- ультразвуковое исследование: трансабдоминальное исследование мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи и трансректальное исследование предстательной железы.
- заключение гистологического исследования образцов ткани простаты (мультифокальной биопсии) при повышении уровня ПСА у пациента.
- уродинамическое исследование (урофлоуметрия).

Все 142 пациентов с ДГПЖ находились под наблюдением на протяжении 8 недель и были обследованы 4 раза (0, 2, 4, 8 неделя) в динамике согласно дизайну исследования. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.1.

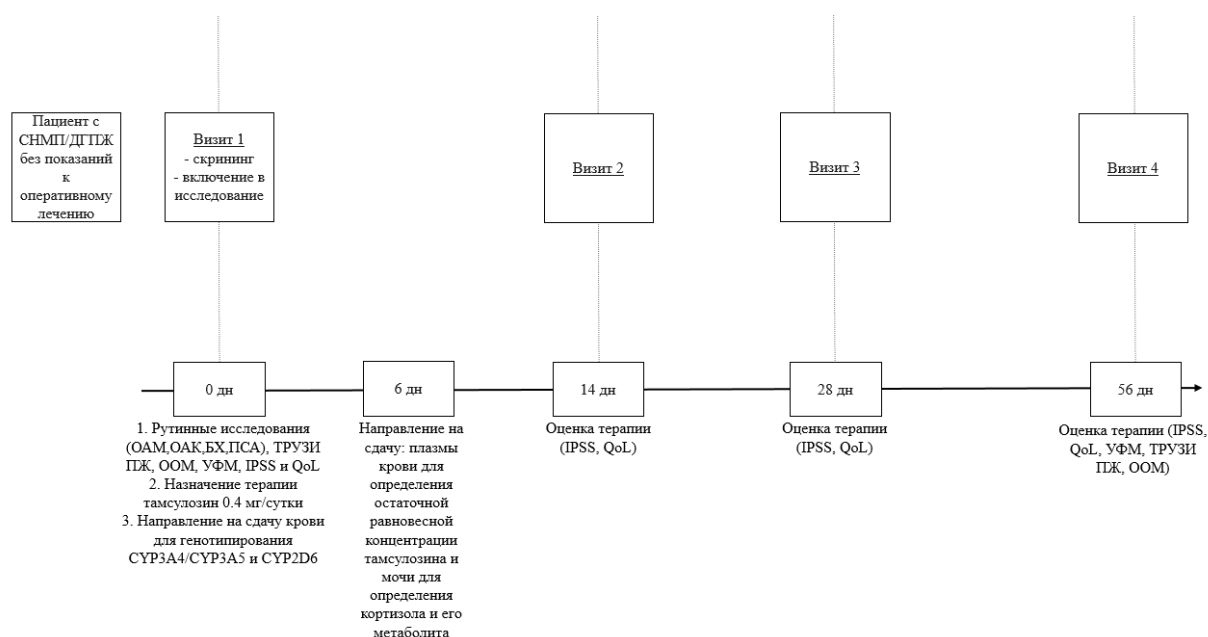


Рисунок 1.1 — Дизайн исследования.

На визите 1 (1-е сутки) в момент включения пациента в исследование при первичном обращении собирался анамнез заболевания, проводилось обследование с помощью комплекса клинических (оценка проявлений СНМП по международной системе IPSS и QoL), инструментальных (урофлоуметрия (УФМ) – максимальная скорость потока мочи (Qmax), УЗИ – определение объема остаточной мочи и предстательной железы) методов, выполнялись рутинные анализы: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. На визитах 2 (14-е сутки) и 3 (28-е сутки) оценивалась динамика на фоне назначенной терапии с помощью валидного опросника (указать). На заключительном визите 4 (56-е сутки)

оценивалась динамика состояния пациента на основании опросников IPSS и QoL и инструментальных методов (УФМ – максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), УЗИ – определение объема остаточной мочи и простаты).

На визите 1 у пациентов был проведен забор биоматериала (венозная кровь) для фармакогенетического исследования и забор мочи для оценки концентрации эндогенных веществ и их метаболитов с целью оценки активности CYP3A. После начала терапии тамсулозином и достижения 5 периодов полувыведения, но не ранее шестых суток, производился забор плазмы крови для определения остаточной равновесной концентрации $\alpha 1$ -адреноблокатора.

Пациенты, получающие терапию тамсулозином при ДГПЖ, не принимали другие препараты для лечения СНМП.

2.2. Методы обследования пациентов

Согласно Приказу Минздрава РФ № 907н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Урология», а также российским клиническим рекомендациям СНМП при ДГПЖ 2020 года и рекомендациям Европейского общества урологов 2023 года, при первичном приеме проводилась оценка субъективной симптоматики через систематизацию жалоб пациента, изучение истории болезни, общий осмотр и заполнение опросника для оценки симптомов по шкале IPSS и QoL. Согласно международным исследованиям, оптимальным инструментом для оценки простатических симптомов и качества жизни пациента является международный опросник IPSS [6, 121].

В зависимости от степени выраженности СНМП при ДГПЖ, оцененной по шкале IPSS, пациенты делятся на три группы: легкая (IPSS 0–7), умеренная (IPSS 8–19) и серьезная (IPSS 20–35). Также оценивается качество жизни по шкале от 0 до 6, где каждый балл соответствует: «прекрасно», «хорошо», «удовлетворительно», «смешанное чувство», «неудовлетворительно», «плохо» и «очень плохо». Шкала IPSS состоит из 7 вопросов и включает субшкалы:

обструктивные симптомы (вопросы 3, 5, 6) и ирритативные симптомы (вопросы 1, 2, 4, 7) [6, 121]. При исследовании СНМП при ДГПЖ обычными являются значения IPSS выше 7 и качества жизни не менее 4 баллов. Клинически значимым уменьшением суммы баллов по шкале IPSS для оценки эффективности терапии тамсулозином считается снижение $>30\%$ от базового значения на визите 1 [6].

Нежелательные реакции фиксировались с помощью опроса пациента на каждом из четырех визитов в период наблюдения.

Лабораторный этап диагностики включал общий анализ мочи и анализы крови: клинический, биохимический (креатинин, мочевины) и анализ плазмы на уровень общего и свободного ПСА, а также их соотношение (свободный ПСА / общий ПСА). В клиническом анализе крови определялись количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, расчет лейкоцитарной формулы и скорость оседания эритроцитов по общепринятой методике. Метод иммуноферментного анализа использовался для определения уровня ПСА. Чтобы избежать ложноположительных результатов, исследование проводилось либо до ТРУЗИ предстательной железы, либо через 14 дней после процедуры. В общем анализе мочи проводилась микроскопия осадка, бактериологический анализ с верификацией микроорганизмов, определением их титра и чувствительности к антибиотикам. Оценивались гематурия, протеинурия, лейкоцитурия и бактериурия. Бактериурия определялась при концентрации патогенов свыше 10^3 КОЕ/мл.

В инструментальных методах исследования использовались ультразвуковой аппарат Mindray M5 (Китай) с конвексным датчиком 3,5 МГц для исследования мочевого пузыря и определения остаточной мочи, а также трансректальный датчик 7,0 МГц для исследования предстательной железы. Перед исследованием рекомендовали очистительную клизму или альтернативные лекарственные методы очистки кишечника. Конвексный датчик использовался в стандартном «В-режиме» для трансабдоминального исследования через переднюю брюшную стенку. Визуализация органов малого таза обеспечивалась наличием не менее 250 мл мочи в мочевом пузыре. Оценивались емкость, форма, четкость, контуры, толщина

стенки, эхогенность содержимого и наличие дополнительных структур в просвете мочевого пузыря (новообразования, конкременты и др.). У всех пациентов оценивался объем остаточной мочи. Клинически значимым считался объем не менее 50 мл после самостоятельного мочеиспускания [122].

Исследование предстательной железы проводилось с помощью трансректального датчика, позволяющего получать изображения в аксиальной и сагиттальной плоскостях. Оценивались параметры: размер и объем предстательной железы, состояние капсулы, парапростатической клетчатки, семенных пузырьков, а также эхоструктура (эхогенность) простаты. Достоверным увеличением размеров и объема предстательной железы считались показатели свыше 30 см³, что характерно для ДГПЖ [121].

Для оценки эвакуаторной функции и скорости потока мочи проводилось уродинамическое исследование. Урофлоуметрию выполняли на аппарате MMS FlowStar (Нидерланды). Для достоверной интерпретации результатов объем выделенной мочи у пациентов составлял 200–350 мл. Нормальным значением максимальной скорости потока мочи считалось значение выше 15 мл/сек.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Определение аллельных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5

На основе обзора научной литературы и данных ресурса PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) были отобраны генетические маркеры, потенциально ассоциированные с вариабельностью фармакокинетических параметров препарата и влияющие на его фармакодинамический ответ. Список маркеров, подобранных на основе ген-кандидатного подхода, приведен в Приложении 3.

При выборе генов кандидатов для фармакогенетического тестирования учитывались следующие параметры: сила доказательной базы, распространённость аллельных вариантов в популяции и включение их в профессиональные

международные рекомендации по фармакогенетике (CPIC и DPWG). Выбор полиморфных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 обусловлен ключевой ролью изоферментов в метаболизме тамсулозина [117], результатами клинических исследований и доказанным влиянием полиморфизмов на фармакокинетику препарата [13, 14, 15, 118]. Согласно консенсусной рекомендации Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) относят варианты CYP3A4*22 (*rs35599367*) и CYP3A5*3 (*rs776746*) к маркерам первого уровня, минимуму для тестирования с целью персонализации какой-либо фармакотерапии. Другие аллели CYP3A5*6 и CYP3A5*7, также относящиеся к первому уровню, не были изучены в связи с их низкой распространённостью среди европейской популяции [123]. Именно этим был обусловлен выбор маркеров CYP3A для нашего исследования. В научной литературе широко представлены данные о влиянии аллельных вариантов CYP3A5 на изменение параметров фармакокинетики, метаболизма, эффективности безопасности препаратов разных групп: тамоксифен, аторвастатин, симвастатин, аписабан, дабигатран и другие [106]. По CYP3A5 разработаны профессиональные рекомендации CPIC по дозированию такролимуса [110].

Аналогичные рекомендации разработаны AMP по фармакогенетике в отношении CYP2D6, где ключевыми аллелями первого уровня, рекомендованными для клинического тестирования, были: *2 (*rs16947*), *3 (*rs4986774*), *4 (*rs3892097*), *6 (*rs5030655*), *9 (*rs5030656*), *10 (*rs1065852*), *17 (*rs28371706*), *29 (*rs59421388*), *41 (*rs28371725*) и дубликации, кодирующие повышение ферментативной активности [94]. Однако, стоит отметить, что аллельные варианты *17 (*rs28371706*) и *29 (*rs59421388*) имеют низкую распространённость в европейской популяции, <0,5% [94], поэтому не были включены в исследование. Полиморфные маркеры были широко изучены в контексте других лекарственных средств. Существует значительная доказательная база их практического применения в фармакотерапии, включая атомоксетин [124], ондансетрон [125], трициклические антидепрессанты [126] и другие [127].

У всех 142 пациентов было определено носительство полиморфных маркеров: *CYP2D6*2* (c.886C>T, rs16947), *CYP2D6*3* (c.775del, rs35742686), *CYP2D6*4* (c.506-1G>A, rs3892097), *CYP2D6*6* (c.T1707del, rs5030655), *CYP2D6*9* (c.841_843del, rs5030656), *CYP2D6*10* (c.100C>T, rs1065852), *CYP2D6*41* (c.985+39G>A, rs28371725), *CYP3A4*3* (c.-392G>A, rs2740574), *CYP3A4*22* (c.522-191C>T, rs35599367) и *CYP3A5*3* (c.6986A>G, rs776746).

Для определения носительства полиморфных вариантов генов использовали 4 мл венозной крови, собранной из локтевого сгиба с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ-ЭДТА. Выделение ДНК проводили с использованием набора «ДНК-Экстран-1» для извлечения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия).

Генотипирование пациентов проводилось в Научно-исследовательском институте молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Носительство полиморфных маркеров генов *CYP3A4*3* (c.-392G>A, rs2740574), *CYP3A5*3* (c.6986A>G, rs776746), *CYP2D6*3* (c.775del, rs35742686), *CYP2D6*4* (c.506-1G>A, rs3892097), *CYP2D6*10* (c.100C>T, rs1065852), выявлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью набора реагентов “SNP-Скрин” (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). ПЦР проводили в объеме 10 мкл, содержащем 15 нг выделенной ДНК, 0,5 пМ олигонуклеотидных праймеров, 1 мкл 10× ПЦР-буфера, 250 мкМ дезоксинуклеотидов (дНТФ), 3 мМ хлорида магния и 0,25 U ДНК-полимеразы. Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95 °C в течение 10 минут, затем 30 циклов: денатурация при 95 °C — 30 секунд, отжиг при 60 °C — 60 секунд и элонгация при 72 °C — 60 секунд, с окончательной элонгацией при 72 °C в течение 7 минут. Сигнал флуоресценции регистрировался в каналах FAM, HEX или FAM и HEX.

Носительство полиморфных маркеров *CYP3A4*22* (c.522-191C>T, rs35599367), *CYP2D6*2* (c.886C>T, rs16947), *CYP2D6*6* (c.454del, rs5030655),

*CYP2D6*9* (c.841_843del, rs5030656) и *CYP2D6*41* (c.985+39G>A, rs28371725) определялось с использованием наборов реагентов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II без UNG (Applied Biosystems, Foster City, США) согласно инструкции производителя. Программа амплификации включала инкубацию при 95°C в течение 2 минут, затем денатурацию при 95°C – 15 секунд и отжиг при 56°C – 15 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции регистрировался по соответствующим каналам: FAM, VIC или FAM и VIC. ПЦР-анализ проводился на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Для определения фенотипа *CYP2D6* учитывалась комбинация аллелей и присвоенное аллелю значение активности, которое может быть в диапазоне от 0 до 2. Значение активности для каждого из проанализированных аллельных вариантов *CYP2D6* представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Значение активности аллелей по *CYP2D6*

Аллель	Активность	Функциональный статус по CPIC
<i>CYP2D6*2</i>	1,0	Нормальная функция
<i>CYP2D6*3</i>	0,0	Нет функции
<i>CYP2D6*4</i>	0,0	Нет функции
<i>CYP2D6*6</i>	0,0	Нет функции
<i>CYP2D6*9</i>	0,25	Сниженная функция
<i>CYP2D6*10</i>	0,25	Сниженная функция
<i>CYP2D6*41</i>	0,25	Сниженная функция

Итоговый фенотип пациента по *CYP2D6* определялся суммой активности аллелей. При сумме 0 пациент классифицировался как «медленный» метаболизатор, 0,25-1 – как «промежуточный», 1,25-2,25 – как «нормальный», а более 2,25 – как «сверхбыстрый» метаболизатор [93] (таблица 2.2).

В зависимости от результатов генотипирования по вариантам *CYP2D6* пациенты были разделены на группы: «нормальные», «промежуточные» и «медленные» метаболизаторы.

Таблица 2.2 – Соответствие генотипов аллелей гена CYP2D6 фенотипу фермента

Фенотип CYP2D6	Коэффициент активности	Соответствующие диплотипы
«Сверхбыстрые» метаболизатор (ultrarapid metabolizers, UM)	>2,25	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN, *1x2/*9
«Нормальные» метаболизаторы (normal metabolizers, NM)	2,25	*2x2/*10
	2,0	*1/*1, *1/*2
	1,5	*1/*41, *1/*9
	1,25	*1/*10
«Промежуточные» метаболизаторы (intermediate metabolizers, IM)	1,0	*41/*41, *1/*5
	0,75	*10/*41
	0,5	*4/*41, *10/*10
	0,25	*4/*10
«Медленные» метаболизаторы (poor metabolizers, PM)	0	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

Итоговый фенотип по CYP3A определялся с учетом носительства полиморфизмов аллелей CYP3A4*22 и CYP3A5*3 (таблица 2.3) [107].

Таблица 2.3 – Классификация носителей генотипов CYP3A4 и CYP3A5 по [107]

Фенотип CYP3A	Генотип CYP3A4*22	Генотип по CYP3A5*3
«Медленные» метаболизаторы (poor metabolizers, PM)	CYP3A4*22/*22	CYP3A5*3/*3
«Промежуточные» метаболизаторы (intermediate metabolizers, IM)	CYP3A4*1/*1	CYP3A5*3/*3
	CYP3A4*22/*N	CYP3A5*3/*N
«Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolizers, EM)	CYP3A4*1/*1	CYP3A5*3/*N

2.3.2. Фенотипирование CYP3A4

Активность CYP3A4 определялась методом оценки соотношения концентрации кортизол и 6- β -гидроксикортизола (6 β -HC) в моче пациента, собранной после утреннего пробуждения (рисунок 2.1).

Кортизол является специфическим субстратом CYP3A4. Активность CYP3A4 будет определяться по метаболическому отношению концентраций кортизола и его метаболита 6- β -гидроксикортизола: высокие значения указывают на высокую активность изофермента, низкие – на низкую. Методика определения активности CYP3A4 общепринята; условия подготовки и хроматографического анализа были заимствованы у Смирнова В.В. и соавторов [128, 129].

Кортизол и его метаболит идентифицировались с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС на приборе Agilent 1200 LC/MS (Agilent Technologies Inc., США, 2008).

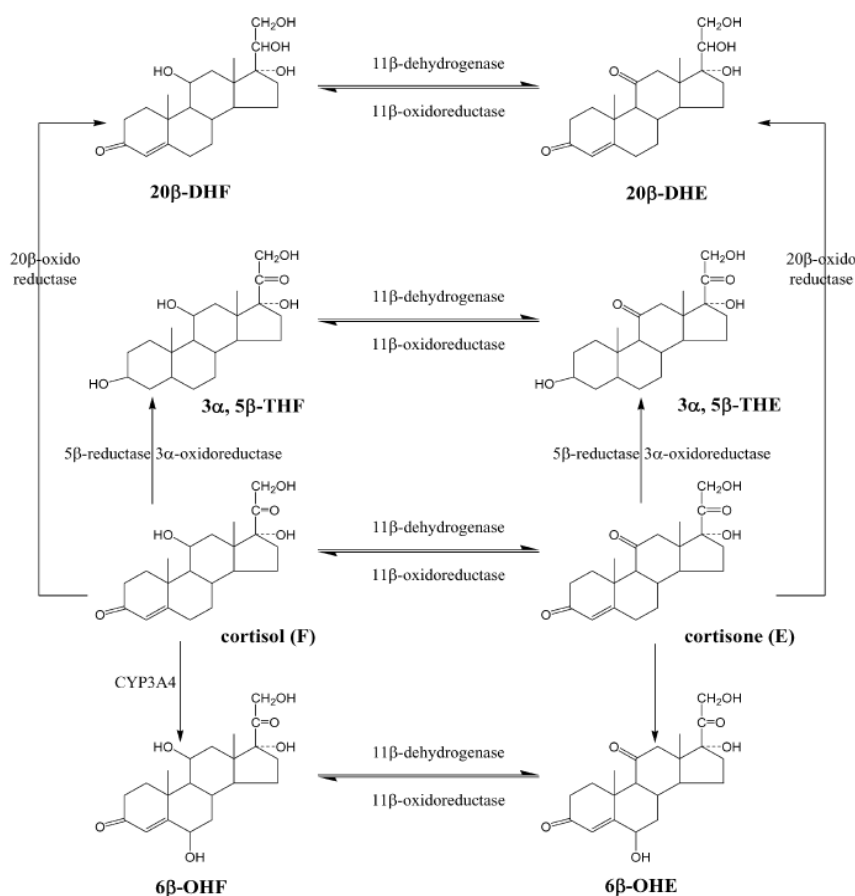


Рисунок 2.1 — Метаболизм кортизола в печени [130, 131]

2.3.3. Определение плазменной концентрации тамсулозина

Концентрацию тамсулозина в образцах плазмы крови определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. Пробы анализировались на жидкостном хроматографе Agilent 1200, включающем четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы и термостат колонок. Использовалась колонка Agilent Polaris 3 C18-A (длина 50 мм, внутренний диаметр 3,0 мм, зернение 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40 °С. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты, разбавленной деионизованной водой до 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты, разбавленной ацетонитрилом до 1 л). Хроматографическое разделение осуществляли в режиме градиентного элюирования, смешивая компоненты подвижной фазы по программе в процессе анализа (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Программа смешения компонентов подвижной фазы

Время, мин	Компонент «А», %	Компонент «Б», %	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин
0	90	10	0,4
1,5	90	10	0,4
2,0	80	20	0,4
6,0	40	60	0,4
7,0	90	10	0,4
10,0	90	10	0,4

Объем вводимой пробы – 5 мкл. Анализ проводили в течение 10 мин. В этих условиях время удерживания (Rt) хроматографического пика тамсулозина составило 5,9 мин.

В работе использовался масс-спектрометр Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрация спектров тамсулозина проводилась в режиме множественных молекулярных реакций (рисунок 2.2). Давление газа распылителя составило 35 psi, объемная

скорость осушающего газа — 10 л/мин, температура ионного источника — 350°C. Напряжение фрагментации было 135 В, а напряжение на ячейке соударений — 30 В. В этих условиях предел количественного определения тамсулозина составил 1 нг/мл.

Пробоподготовка проводилась осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Затем 100 мкл плазмы переносили в пробирки Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% соляной кислотой (HCl) в соотношении 9:1, перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 минут. После этого образцы снова перемешивали и центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа для анализа.

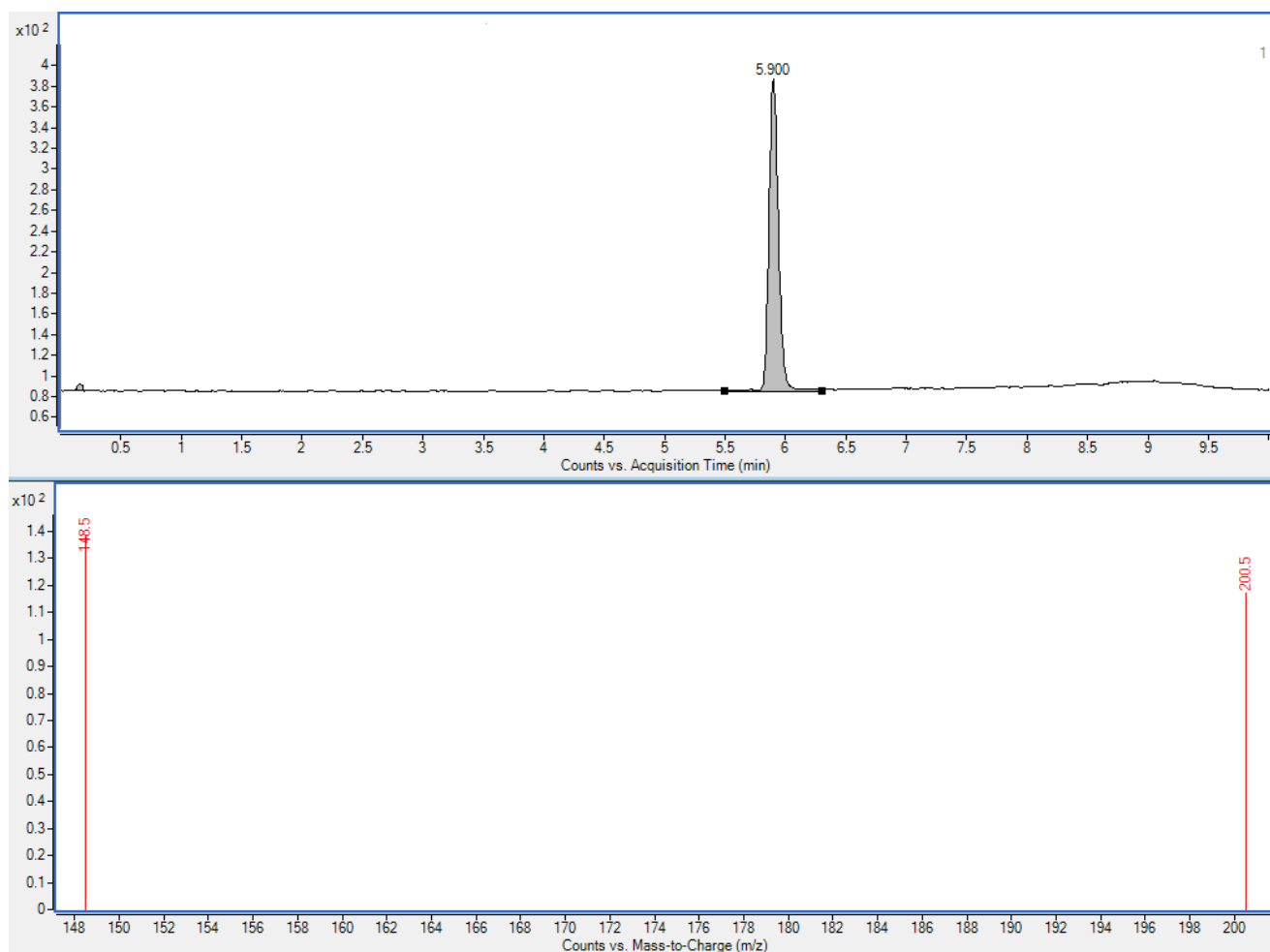


Рисунок 2.2 — Хромато-масс-спектрограмма стандартного образца тамсулозина с концентрацией препарата 10 нг/мл

2.4. Методы статистического анализа результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием параметрической и непараметрической статистики с помощью программного пакета STATISTICA v. 10.0 («StatSoft Inc.», США) и Microsoft Excel 2010 для Windows. При выборе метода учитывалась нормальность распределения выборок, оцененная с помощью W-теста Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова.

Описание выборки для ненормально распределенных параметров проводилось с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха, представленного 25 и 75 перцентилями (Q1 и Q3). Для нормально распределенных параметров определялись среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Для сравнения качественных и порядковых показателей использовались тесты χ^2 Пирсона (при числе событий в каждой группе >10 ; при числе событий от 5 до 10 – с поправкой Йетса) или точный тест Фишера (при числе событий в одной из групп < 5).

Для сравнения количественных показателей в группах в зависимости от распределения использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп (нормальное распределение) или U-критерий Манна-Уитни для независимых групп и тест Вилкоксона для зависимых групп (ненормальное распределение).

Сравнение выборок непрерывных данных проводилось с использованием одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA (для нормально распределенных данных) или H-теста Крускала-Уоллиса (для ненормально распределенных данных).

Линейный регрессионный анализ использовался для оценки влияния количественных факторов на эффективность и безопасность терапии тамсулозином.

Для определения характера и силы взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ, предварительно проверяя нормальность распределения переменных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для

количественных переменных, соответствующих нормальному распределению, рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). В противном случае применяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ) или Кендалла (τ). Критический уровень значимости принимали за $p < 0,05$. Критический уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Коэффициент корреляции r от 0,3 до 0,7 при $p < 0,05$ указывает на положительную умеренную и достоверную корреляцию между признаками; $r > 0,7$ при $p < 0,05$ свидетельствует о сильной и достоверной связи. Отрицательное значение r указывает на обратную корреляцию.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование вошли 142 пациента с СНМП при ДГПЖ. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов

Показатель	Значение	N
Средний возраст (Me [Мин; Макс]), лет	68 [45; 86]	142
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	26,83±4,31	142
Курение, п	25	142
Алкоголь, п	77	142
Креатинин, ммоль/л (M ± SD)	85,4±13,78	142
Мочевина, ммоль/л (M ± SD)	5,8±1,41	142
Относительная плотность, г/л (M ± SD)	1015,5±8,58	142
рН мочи	5,72±0,7	142
Гемоглобин, г/л (M ± SD)	148,5±13,46	142
Эритроциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	5,34±3,63	142
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	7,8±2,32	142
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	258,1±69,88	142
СОЭ, мм/час (M ± SD)	12,02±10,42	142
ПСА, нг/мл (M ± SD)	2,59±1,73	142
Сопутствующие заболевания, п (%):		
- Сердечно-сосудистые	98 (69,0)	
• Гипертоническая болезнь	68 (47,8)	
• Ишемическая болезнь сердца	21 (14,7)	
• Другие	9 (6,3)	
- Эндокринологические (сахарный диабет 2 типа)	6 (4,2)	
- Пульмонологические (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	6 (2,4)	
- Гастроэнтерологические	8 (5,6)	
- Урологические (мочекаменная болезнь, киста почки, эректильная дисфункция)	7 (4,9)	
- Неврологические (дегенеративно дистрофические заболевания позвоночника, межпозвонковые грыжи)	7 (4,9)	
Итого, %	108 (76,0)	

Продолжение Таблицы 3.1

Показатель	Значение	N
- Без сопутствующей патологии	34 (23,9)	
- Коморбидные пациенты	51 (35,9)	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ПСА – простатический специфический антиген

В исследование были включены 108 пациентов с диагнозом ДГПЖ и как минимум одним сопутствующим заболеванием, что составляет 76,1% от общей выборки. Из них 51 человек (35,9%) имел множественные сопутствующие заболевания. 32 пациента (23,9%) не имели сопутствующей патологии. Список групп препаратов, принимаемых пациентами по поводу сопутствующей нозологии представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сопутствующая медикаментозная терапия, проводившаяся пациентам в период наблюдения

Лекарственная группа	N	Препараты	Ингибиторы СУРЗА	Индукторы СУРЗА	Субстраты СУРЗА
Диуретики, n	10	индапамид спиронолактон	-	-	-
Блокаторы кальциевых каналов, n	10	амлодипин лерканидипин	нифедипин (n=1)	-	-
Антагонист ангиотензиновых рецепторов	3	кандесартан телмисартан валсартан	-	-	-
Диабетические, n	6	метформин гликлазид эмпаглифлози н маннинил инсулин	-	-	-
иАПФ, n	14	периндоприл лизиноприл эналаприл	-	-	эналаприл (n=4)
Антикоагулянты, n	1	апиксабан	-	-	апиксабан

Продолжение Таблицы 3.2

Лекарственная группа	N	Препараты	Ингибиторы СУРЗА	Индукторы СУРЗА	Субстраты СУРЗА
β-адреноблокаторы, n	15	бисопролол небиволол метопролол	-	-	-
Статины, n	11	аторвостатин розувостатин симвостатин	-	-	аторвостатин розувостатин симвостатин
НПВП, n	1	парацетамол	-	-	-
Антиагреганты, n	23	ацетилсалициловая кислота клопидогрел тикагрелол	-	-	-
Другие	10	месалазин изосорбит динитрит тербинафин формотерол метотрексат тофизопам аминофенилм асляная кислота фосфоглиф ребамидин симбекорд	-	-	ингаляционные глюкокортикоиды (n=3)
Без сопутствующей медикаментозной терапии, n (%)	73 (51,4)	-	-	-	-

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

При анализе препаратов сопутствующей терапии следует отметить, что только один пациент из выборки принимал ингибитор СУРЗА при лечении тамсулозином СНМП, ассоциированного с ДГПЖ. В исследуемой группе не было

пациентов, использовавших препараты, ингибирующие, индуцирующие или обладающие субстратной специфичностью к CYP2D6.

Степень выраженности СНМП при ДГПЖ, качество жизни по опроснику QoL, субшкалы обструктивных и ирритативных симптомов, размеры предстательной железы по данным ТРУЗИ, ООМ по трансабдоминальному исследованию мочевого пузыря и максимальная скорость потока мочи пациентов на момент включения в исследование (Визит 1) представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Значения клинических показателей выраженности СНМП при ДГПЖ на момент включения пациентов в исследование (Визит 1)

Показатели	N = 142
IPSS, балл (M $\pm$ SD)	19,22 $\pm$ 7,22
QoL, балл (M $\pm$ SD)	5,16 $\pm$ 0,8
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M $\pm$ SD)	10,57 $\pm$ 4,62
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	8,0 [6,0 ; 11,0]
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	35,83 [30,0 ; 49,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	15,0 [3,0 ; 34,0]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,95 [8,6 ; 13,3]

У наблюдаемых пациентов с ДГПЖ клиническая картина (симптоматика) болезни на момент включения была весьма разнообразной (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Симптоматика ДГПЖ по шкале IPSS на момент включения

Симптомы заболевания	Число пациентов	%
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	123	86,61
Поллакиурия	123	86,61
Прерывистое мочеиспускание	112	78,87
Ургетность	104	73,23

Продолжение Таблицы 3.4

Симптомы заболевания	Число пациентов	%
Слабый напор струи мочи	141	99,29
Натуживание при мочеиспускании	89	62,67
Ноктурия	136	95,77

Наиболее частой жалобой было слабый напор струи мочи, встречающийся у 99,29% с разной степенью выраженности, а наименее частой жалобой было натуживание при мочеиспускании – 62,67% (таблица 3.4).

Для анализа группа пациентов была разделена на подгруппы в зависимости от выраженности СНМП при ДГПЖ, оцененной по шкале IPSS. В первую подгруппу вошли 75 пациентов с умеренной выраженностью симптомов (8-19 баллов) (группа УВС), во вторую — 67 пациентов с тяжелой выраженностью симптомов (более 20 баллов) (группа ТВС). Показатели групп представлены в таблице 3.5.

Таблица 5.5 – Начальные показатели в подгруппах исследования

Показатели	Подгруппы	Группа УВС N = 75	Группа ТВС N = 67	р-значение
IPSS, балл (M ± SD)		13,66 ± 3,39	25,44 ± 4,57	0,000001
QoL, балл (M ± SD)		4,92 ± 0,81	5,43 ± 0,7	0,000107
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)		5,57 ± 2,9	9,97 ± 3,09	0,000001
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])		7,0 [6,0 ; 10,0]	16,0 [13,0 ; 18,0]	0,000001
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])		33,34 [28,2 ; 42,0]	41,92 [32,0 ; 53,22]	0,002020
ООМ, мл (Me [25;75])		10,0 [2,0 ; 30,0]	19,3 [4,0 ; 45,0]	0,139055
Qmax, мл/сек (Me [25;75])		11,0 [9,0 ; 13,5]	10,1 [8,0 ; 13,3]	0,167833

В обеих подгруппах пациенты, получавшие терапию тамсулозином, статистически значимо различались по сумме баллов IPSS, QoI, субшкале обструктивных и ирритативных симптомов, а также по объему предстательной железы ($p < 0,05$).

Для объективной оценки клинического течения ДГПЖ использовалась $Q_{\max}$ по уродинамическому исследованию. Степень нарушения акта мочеиспускания оценивалась в баллах: $Q_{\max}$ от 11 до 15 мл/с – 1 балл (легкая степень), от 5 до 10 мл/с – 2 балла (средняя степень), менее 5 мл/с – 3 балла (тяжелая степень).

Характеристика степени нарушения мочеиспускания по критерию $Q_{\max}$ до начала медикаментозной терапии представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Степень нарушения акта мочеиспускания по критерию максимальной объёмной скорости потока мочи у больных ДГПЖ (мл/сек)

Группа	N	$Q_{\max}$			
		Более 15	11-15	5-10	Менее 5
УВС	75	9	40	22	4
ТВС	67	3	31	31	2
Всего	142	12	71	53	6

У половины пациентов (71 из 142, 50,0%) наблюдалась средняя степень нарушения мочеиспускания.

Характеристика пациентов по ООМ до начала терапии $\alpha 1$ -адреноблокаторами представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Характеристика пациентов по уровню ООМ до начала терапии (мл)

Группа	N	ООМ, N		p-значение
		Более 50	Менее 50	
УВС	75	8	67	0,000004
ТВС	67	14	53	0,000001
Всего	142	22	120	0,000001

Объем остаточной мочи в мочевом пузыре после мочеиспускания у пациентов до медикаментозного лечения в общей группе составил в среднем $24,97 \pm 29,77$ мл: у пациентов группы УВС – $20,43 \pm 24,32$ мл, у группы ТВС – $30,04 \pm 34,36$ мл.

Данные по измерению объема предстательной железы по ТРУЗИ у пациентов до начала терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ представлен в таблице 3.8.

Таблица 3.86 – Объем предстательной железы по ТРУЗИ до начала терапии (см³)

Группа	N	Объем предстательной железы, N			Мин - Макс
		25-40	40-80	Более 80	
УВС	75	53	16	6	25-123
ТВС	67	30	32	5	26-93,6
Всего	142	83	48	11	25-123

В выборке большая часть пациентов имели малый объем гиперплазированной предстательной железы – 58,4% (n =83), средний – 33,8% (n =48) и большой – 7,8% (n = 11).

3.2. Оценка эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ

Исследование подтвердило высокую эффективность терапии тамсулозином в течение 8 недель. Результаты оценки представлены в таблице 3.9 и на рисунке 3.1.

Таблица 3.9 – Динамика клинических показателей фармакотерапии тамсулозином у пациентов в ходе исследования

Показатели	1 ВИЗИТ	2 ВИЗИТ	3 ВИЗИТ	4 ВИЗИТ	Разность значений показателей между 1 и 4 визитами	р-значение
IPSS, балл (M $\pm$ SD)	19,22 $\pm$ 7,11	14,71 $\pm$ 6,96	11,0 $\pm$ 6,86	9,05 $\pm$ 6,65	-10,16 $\pm$ 7,08	0,000001

Продолжение Таблицы 3.9

Показатели	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	Разность значений показателей между 1 и 4 визитами	p-значение
QoL, балл (M $\pm$ SD)	5,16 $\pm$ 0,80	4,11 $\pm$ 1,29	3,28 $\pm$ 1,37	2,64 $\pm$ 1,40	-2,51 $\pm$ 1,41	0,000107
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M $\pm$ SD)	10,57 $\pm$ 4,62	7,41 $\pm$ 4,40	6,30 $\pm$ 3,99	5,07 $\pm$ 3,86	-5,5 $\pm$ 4,22	0,000001
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	8,0 [6,0 ; 11,0]	6,0 [4,0 ; 9,0]	4,0 [2,0 ; 7,0]	3,0 [1,0 ; 6,0]	-4,0 [-7,0 ; - 2,0]	0,000001
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	35,83 [30,0 ; 49,0]	-	-	36,5 [29,25 ; 48,0]	-	-
ООМ, мл (Me [25;75])	15,0 [3,0 ; 34,0]	-	-	7,0 [3,0 ; 19,0]	-5 [-18,0 ; 1,0]	0,012400
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,95 [8,6 ; 13,3]	-	-	14,0 [10,4 ; 17,0]	-2,9 [0,8 ; 5,1]	0,000001

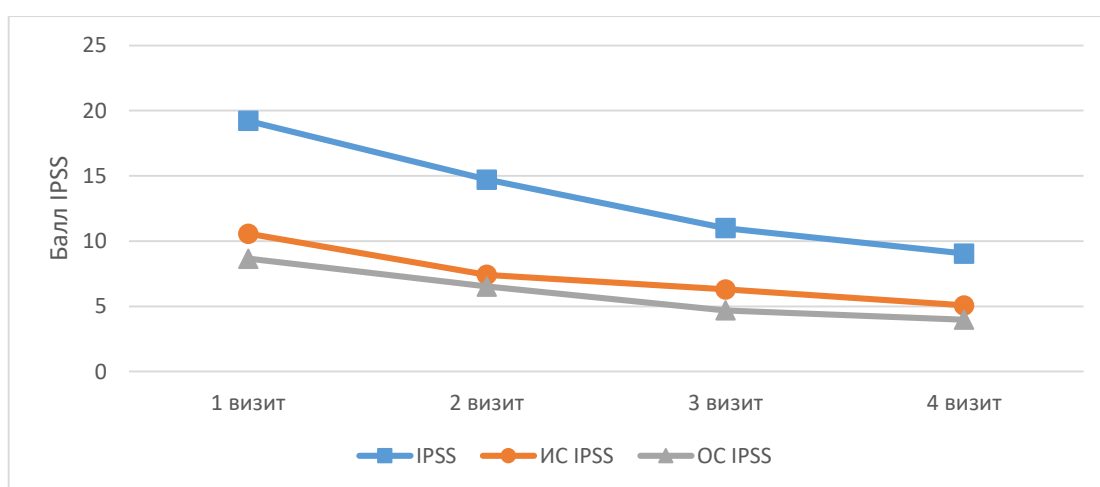


Рисунок 3.1 — Динамика баллов IPSS и субшкал в периоде наблюдения
Примечание: ИС – ирритативные симптомы, ОС – обструктивные симптомы

Из 142 пациентов, участвовавших в исследовании, 113 (79,57%) достигли клинически значимого изменения по шкале IPSS. Среди 29 пациентов, не показавших значительных изменений, у 11 наблюдалась отрицательная динамика (Δ IPSS на 4-й неделе составил $4,09 \pm 3,11$), у 5 не было изменений, а у 13 изменение баллов составило менее 4.

Терапия тамсулозином в течение 2 месяцев привела к улучшению качества жизни по шкале QoL ≥ 1 у 130 пациентов (91,5%). Из 12 пациентов, не достигнувших улучшения по шкале QoL ≥ 1 , только 2 показали отрицательную динамику, снизившись на 1 балл.

По данным ультразвукового исследования мочевого пузыря у 22 пациентов с объемом остаточной мочи более 50 мл, у 13 отмечено снижение объема остаточной мочи (Δ ООМ на 4 неделе $-45,43 \pm 14,57$).

В ходе трансректального ультразвукового исследования у пациентов за период наблюдения отмечено уменьшение объема предстательной железы на 2,7%, составившее $41,74 \pm 18,16$ см³ на 8-й неделе при исходном объеме $42,88 \pm 19,01$ см³.

Следует отметить, что тамсулозин используется для лечения СНМП и не влияет на объем предстательной железы, поэтому уменьшение объема обусловлено другими факторами, не связанными с приемом препарата.

Максимальная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии к 4 визиту увеличилась с $11,06 \pm 3,93$ мл/сек до $13,97 \pm 4,35$ мл/сек ($p < 0,001$), что свидетельствует о росте скорости струи мочи на фоне терапии тамсулозином при ДГПЖ.

В нашем исследовании была отдельно проанализирована жалоба пациентов на ночное мочеиспускание (ноктурию), существенно влияющее на качество их жизни и вызывающее ночные пробуждения. Медиана noctурии среди 142 пациентов составила 3 раза. 98 пациентов (69,1%) отметили уменьшение количества noctурии ≥ 1 . Терапия тамсулозином положительно повлияла на количество ночных мочеиспусканий, однако у 44 пациентов (30,9%) изменения количества noctурий не наблюдалось.

Среди пациентов, достигших и не достигших клинически значимого изменения по шкале IPSS определены клинические и инструментальные показатели неэффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (таблица 3.10).

Таблицы 3.10 – Сравнение групп: достигших и не достигших снижения IPSS >30% от базового значения

Показатель	Изменение IPSS >30%, n=113	Изменение IPSS < 30%, n=29	p-value
Средний возраст (Me [Мин; Макс]), лет	68 [62; 73]	69 [64; 75]	0,09373
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	25,94±4,18	29,83±5,76	0,04984
IPSS, балл (M ± SD)	13,73 ± 6,67	18,55 ± 6,85	0,0012
ИС, (M ± SD)	10,54 ± 4,59	10,65 ± 4,84	0,91242
ОС, (Me [25;75])	8,0 [6,0 ; 11,0]	10,65 [6,0 ; 14,0]	0,4724
QoL, балл (M ± SD)	5,15 ± 0,79	5,17 ± 0,84	0,90734
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	35,66 [30,0 ; 51,4]	36,5 [29,38 ; 47,0]	0,36005
ООМ, мл (Me [25;75])	15,0 [3,0 ; 34,0]	7,0 [4,0 ; 34,0]	0,63522
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	11,1 [8,7 ; 13,4]	9,3 [7,4 ; 13,1]	0,15577
Количество ноктурий (Me [25;75])	3 [2 ; 3]	3 [2 ; 4]	0,03732

Примечание: ИС – ирритативные симптомы, ОС – обструктивные симптомы.

По результатам анализа среди пациентов, не достигших снижения IPSS более чем на 30% от базового значения, статистически значимо чаще встречались: пациенты с изначально высоким баллом по шкале IPSS (p=0,0012), с повышенным индексом массы тела (p=0,04984) и с более частым ночным мочеиспусканием (p=0,03732).

Анализ данных пациентов при разделении общей выборки на подгруппы относительно субъективной выраженности жалоб пациентов на УВС и ТВС показал, что группы статистически значимо различались (p<0,05):

- по выраженности СНМП по шкале IPSS,
- относительно значений субшкалы обструктивных симптомов,
- относительно значений субшкалы ирритативных симптомов,
- по баллам оценки качества жизни, оцениваемого по шкале QoL,
- относительно результатов измерения объема предстательной железы.

На основании этого можно заключить, что группы были в целом гетерогенны по исследуемым показателям на момент включения. Тем не менее, в обеих группах терапия СНМП с использованием тамсулозина при ДГПЖ продемонстрировала свою эффективность в период наблюдения.

Данные оценки клинических показателей эффективности терапии в подгруппе УВС представлены в таблицах 3.11.

Таблица 3.11 – Динамика изменения клинических показателей фармакотерапии тамсулозином у пациентов УВС (N = 75)

Показатели	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	Разность значений показателей между 1 и 4 визитами	p-значение
IPSS, балл (M ± SD)	13,67 ± 10,37	10,37 ± 4,64	7,7 ± 4,85	6,52 ± 5,15	-7,14 ± 5,31	0,000001
QoL, балл (M ± SD)	4,92 ± 0,81	3,67 ± 1,26	2,89 ± 1,26	2,28 ± 1,30	-2,64 ± 1,39	0,000107
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	7,44 ± 3,12	4,66 ± 2,86	4,52 ± 3,01	3,63 ± 2,94	-3,78 ± 3,42	0,000001
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	6,0 [4,0 ; 8,0]	5,0 [2,0 ; 6,0]	3,0 [1,0 ; 5,0]	2,0 [1,0 ; 5,0]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	0,000001
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	33,34 [28,2 ; 42,0]	-	-	33,0 [27,8 ; 44,5]	-	-
ООМ, мл (Me [25;75])	10,0 [2,0 ; 30,0]	-	-	6,0 [2,0 ; 16,0]	-5,0 [-14,0;1,32]	0,125602
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	11,0 [9,0 ; 13,5]	-	-	14,2 [11,7 ; 17,5]	2,8 [0,7 ; 5,3]	0,000007

Данные оценки клинических показателей эффективности терапии в подгруппе ТВС представлены в таблицах 3.12.

Таблица 3.15 – Динамика изменения клинических показателей фармакотерапии тамсулозином у пациентов ТВС (n = 67)

Показатели	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	Разность значений от начала	p-значение
IPSS, балл (M $\pm$ SD)	25,44 $\pm$ 4,57	19,58 $\pm$ 5,83	14,68 $\pm$ 6,94	11,89 $\pm$ 7,01	-13,55 $\pm$ 7,31	0,000001
QoL, балл (M $\pm$ SD)	5,43 $\pm$ 0,7	4,61 $\pm$ 1,14	3,71 $\pm$ 1,36	3,05 $\pm$ 1,41	-2,37 $\pm$ 1,44	0,000107
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M $\pm$ SD)	14,07 $\pm$ 3,34	10,49 $\pm$ 3,73	8,29 $\pm$ 4,03	6,65 $\pm$ 4,15	-7,41 $\pm$ 4,23	0,000001
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	12,0 [9,0 ; 14,0]	8,0 [6,0 ; 11,0]	7,0 [4,0 ; 9,0]	4,0 [2,0 ; 7,0]	-6,0 [-10,0 ; -4,0]	0,000001
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	41,92 [32,0 ; 53,22]	-	-	38,0 [32,3 ; 50,1]	-	-
ООМ, мл (Me [25;75])	19,3 [4,0 ; 45,0]	-	-	9,0 [3,0 ; 20,0]	-7,0 [-24,67;1,0]	0,051824
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,1 [8,0 ; 13,3]	-	-	13,4 [10,2 ; 16,8]	2,9 [0,9 ; 4,9]	0,000035

Данные в таблицах 3.11-3.12 показывают, что терапия тамсулозином при СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, была эффективна в подгруппах УВС и ТВС на протяжении всего периода наблюдения. Статистически значимые различия были выявлены в обеих подгруппах по общей шкале IPSS, QoL, субшкалам ирритативных и обструктивных симптомов IPSS, а также по Qmax.

В течение наблюдения за пациентами, принимавшими тамсулозин при ДГПЖ, у 30 из них было зафиксировано 36 случаев НР (таблица 3.13).

Из 30 пациентов 24 сообщили о развитии одного НР, а 6 — о нескольких. Ни одно из НР не стало причиной отмены назначенной терапии.

Таблица 3.13 – Распределение количества НР среди групп исследования

Вид	Подгруппа УВС (n= 75)	Подгруппа ТВС (n=67)	Всего (n=142)
Ретроградная эякуляция	3	5	8
Ортостатическая гипотензия	2	5	7
Изжога	2	1	3
Головокружение	2	2	4
Гипертония	1	2	3
Диспепсия	1	2	3
Головные боли	2	0	2
Помутнение зрения	1	1	2
Эректильная дисфункция	0	1	1
Диарея	0	1	1
Боль в спине	0	1	1
Ринит	0	1	1
Всего	14	22	36

Развитие НР при терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ в подгруппе ТВС наблюдалось чаще, чем в группе УВС. Распределение НР в подгруппах УВС и ТВС представлено в таблице 3.13.

3.3. Результаты генотипирования пациентов с СНМП при ДГПЖ по аллельным вариантам CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5

Среди 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, принимавших тамсулозин, распределение генотипов по аллельным вариантам соответствовало ожидаемому и соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Распределение генотипов по изучаемым полиморфизмам по частоте соответствие распределения закону Харди–Вайнберга (оценка по χ^2)

Аллельный вариант	Генотипы	n (%)	χ^2	Значение p
<i>CYP2D6*2</i> <i>rs16947</i>	AA	16 (11,3)	1,8403	0,3984
	AG	74 (52,1)		
	GG	52 (36,6)		
<i>CYP2D6*3</i> <i>rs4986774</i>	AA	138(97,2)	0,0289	0,9856
	A/(-)	4 (2,8)		
	(-)/(-)	0 (0)		
<i>CYP2D6*4</i> <i>rs3892097</i>	GG	108 (76,0)	2,6264	0,2689
	GA	34 (34,0)		
	AA	0 (0)		
<i>CYP2D6*6</i> <i>rs5030655</i>	AA	138(97,2)	0,0289	0,9856
	A/(-)	4 (2,8)		
	(-)/(-)	0 (0)		
<i>CYP2D6*9</i> <i>rs5030656</i>	CTT/CTT	137 (96,5)	0,0456	0,9774
	CTT /(-)	5 (3,5)		
	(-)/(-)	0 (0)		
<i>CYP2D6*10</i> <i>rs1065852</i>	CC	104 (73,2)	3,3883	0,1837
	CT	38 (26,8)		
	TT	0 (0)		
<i>CYP2D6*41</i> <i>rs28371725</i>	GG	126 (88,7)	0,5365	0,7647
	GA	15 (10,6)		
	AA	1 (0,7)		
<i>CYP3A4*3</i> <i>rs2740574</i>	AA	128 (90,1)	0,3817	0,8262
	AG	14 (9,9)		
	GG	0 (0)		
<i>CYP3A4*22</i> <i>rs35599367</i>	CC	133 (93,7)	0,1520	0,9267
	CT	9 (6,3)		
	TT	0 (0)		
<i>CYP3A5*3</i> <i>rs776746</i>	AA	1 (0,7)	0,2400	0,8869
	AG	17 (11,9)		
	GG	124 (87,4)		

Это свидетельствует о том, что частота генотипов в данной выборке отражает их распределение в популяции в целом.

Частотные характеристики распределения изученных аллельных вариантов в группе представлены в таблице 3.15 и на рисунках 3.2-3.3.

Таблица 3.15 – Распределение аллельных вариантов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 по частоте у пациентов в изучаемой выборке

Полиморфизм	Аллели	Число аллелей (n)	Частота, %
<i>CYP2D6*2</i> <i>rs16947</i>	A G	106 178	37,3 62,7
<i>CYP2D6*3</i> <i>rs4986774</i>	A -	280 4	98,5 1,5
<i>CYP2D6*4</i> <i>rs3892097</i>	G A	250 34	88,0 12,0
<i>CYP2D6*6</i> <i>rs5030655</i>	A -	280 4	98,5 1,5
<i>CYP2D6*9</i> <i>rs5030656</i>	CTT -	279 5	98,2 1,8
<i>CYP2D6*10</i> <i>rs1065852</i>	C T	246 38	86,6 13,4
<i>CYP2D6*41</i> <i>rs28371725</i>	G A	267 15	94,0 6,0
<i>CYP3A4*3</i> <i>rs2740574</i>	A G	270 14	95,0 5,0
<i>CYP3A4*22</i> <i>rs35599367</i>	C T	275 9	96,8 3,2
<i>CYP3A5*3</i> <i>rs776746</i>	A G	19 265	6,7 93,3

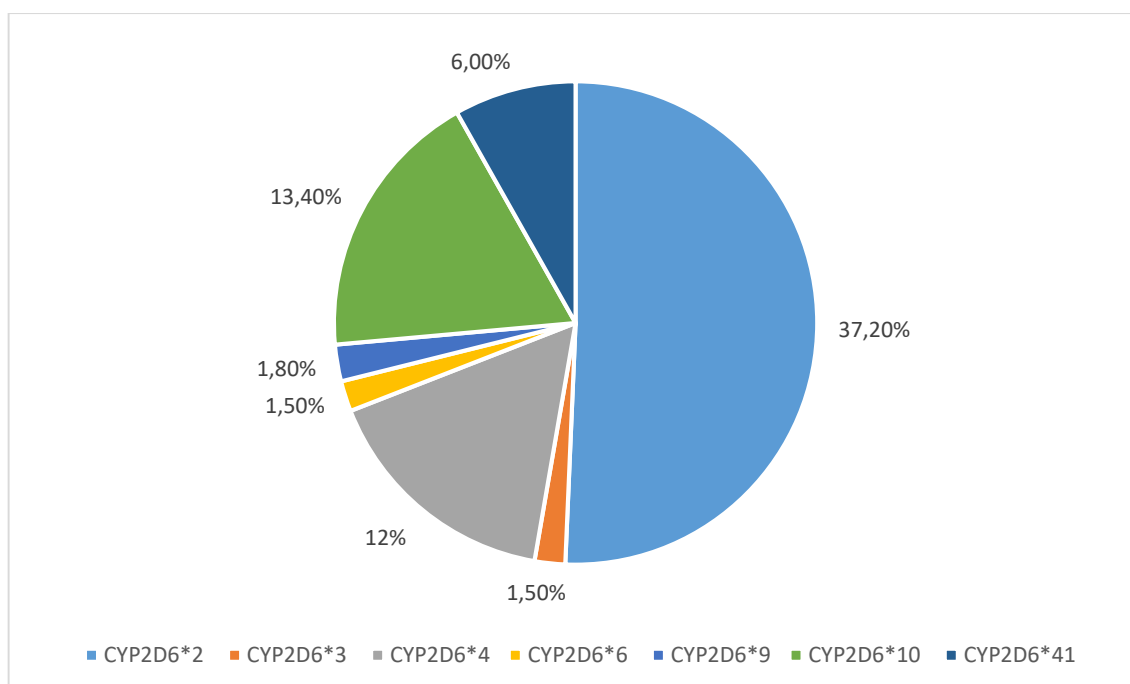


Рисунок 3.2 — Распределение аллельных вариантов CYP2D6 у 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ в исследуемой выборке

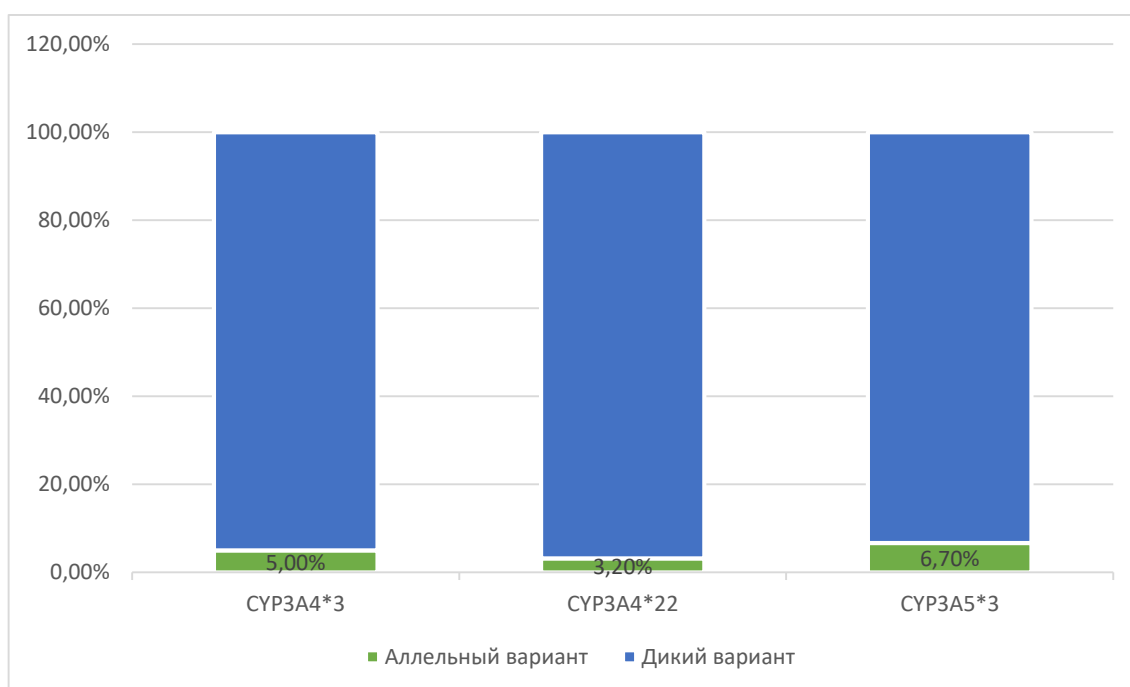


Рисунок 3.3 — Распределение аллельных вариантов по CYP3A4 и CYP3A5 у 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ в исследуемой выборке

По результатам генотипирования в зависимости от генотипа и кодируемой фенотипической активности ферментов CYP2D6 и CYP3A все пациенты были разделены на группы по уровню активности соответствующих ферментов [93, 107]. В группу «нормальных» метаболизаторов по CYP2D6 вошли пациенты с

генотипом *1/*1, *1/*3, *1/*41, *1/*9, *1/*10. У пациентов, классифицируемых как «промежуточные» метаболизаторы по CYP2D6, генотип был: *4/*10, *1/*4, *1/*3, *1/*6, *41/*41. У «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 генотип был *3/*4 [93] (таблица 3.16, рисунок 3.4). Среди 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, принимавших тамсулозин, по уровню активности CYP2D6, согласно рекомендаций CPIC и DPWG: 1 пациент (0,8%) был отнесен к «медленным» метаболизаторам, 41 (29,5%) – к «промежуточным» метаболизаторам и 100 (69,7%) – к «нормальным» метаболизаторам. Определение носительства полиморфизмов (*1/*1хN, *1/*2хN, *2/*2хN, *1х2/*9), кодирующих фенотипы «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов по CYP2D6, в исследуемой выборке не проводилось, что было одним из ограничений исследования. С другой стороны, данные литературы показывают, что частота носительства генетических вариантов, кодирующих фенотипы «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов по CYP2D6, в мировой популяции низкая – до 2,67% для европейских и до 1,59% для азиатских групп [98].

Таблица 3.16 – Распределение фенотипических вариантов по CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5 в исследуемой выборке

Фермент	Фенотип	Частота, N (%)	Генотипы
CYP2D6	«Медленные» метаболизаторы (PM)	1 (0,8)	*3/*4
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	41 (29,5)	*4/*10, *1/*4, *1/*3, *1/*6, *41/*41
	«Нормальные» метаболизаторы (NM)	100 (69,7)	*1/*1, *1/*3, *1/*41, *1/*9, *1/*10
	«Ультрабыстрые» метаболизаторы (UM)	0 (0)	Не определялись

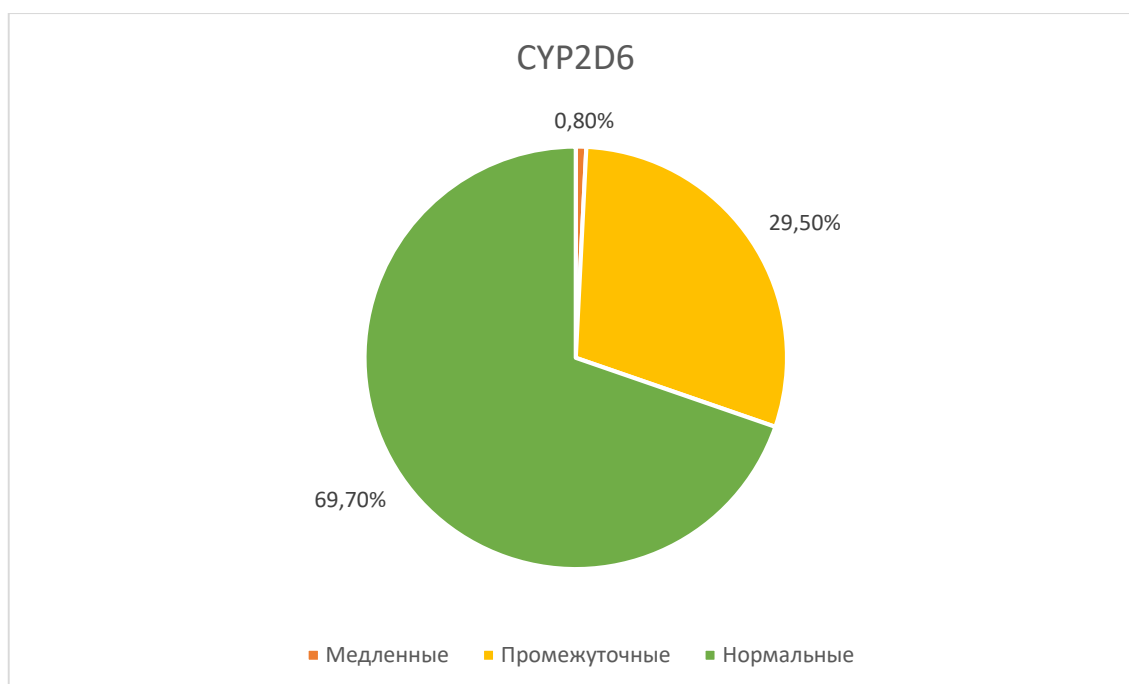


Рисунок 3.4 — Распределение фенотипов по CYP2D6 у пациентов с СНМП при ДГПЖ

Из 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, принимавших тамсулозин, большая часть 100 (69,7%) была отнесена к «нормальным» метаболизаторам по уровню активности CYP2D6.

По вариантам CYP3A распределение было: 8 пациентов (5,6%) отнесены к «медленным» метаболизаторам, 117 (82,4%) – к «промежуточным» и 17 (12%) - «быстрым» метаболизаторы [107] (таблица 3.17, рисунок 3.5).

Таблица 3.17 – Распределение фенотипических вариантов по CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5 в исследуемой выборке

Фермент	Фенотип	Частота, n (%)	Генотипы
CYP3A	«Медленные» метаболизаторы (PM)	8 (5,6)	<i>CYP3A4*22/*22 и CYP3A5*3*3</i>
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	117 (82,4)	<i>CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*3/*3</i> <i>CYP3A4*1/*22 и CYP3A5*1/*3</i>
	«Экстенсивные» метаболизаторы (EM)	17 (12,0)	<i>CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*1/*3,</i> <i>CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*1/*1,</i>

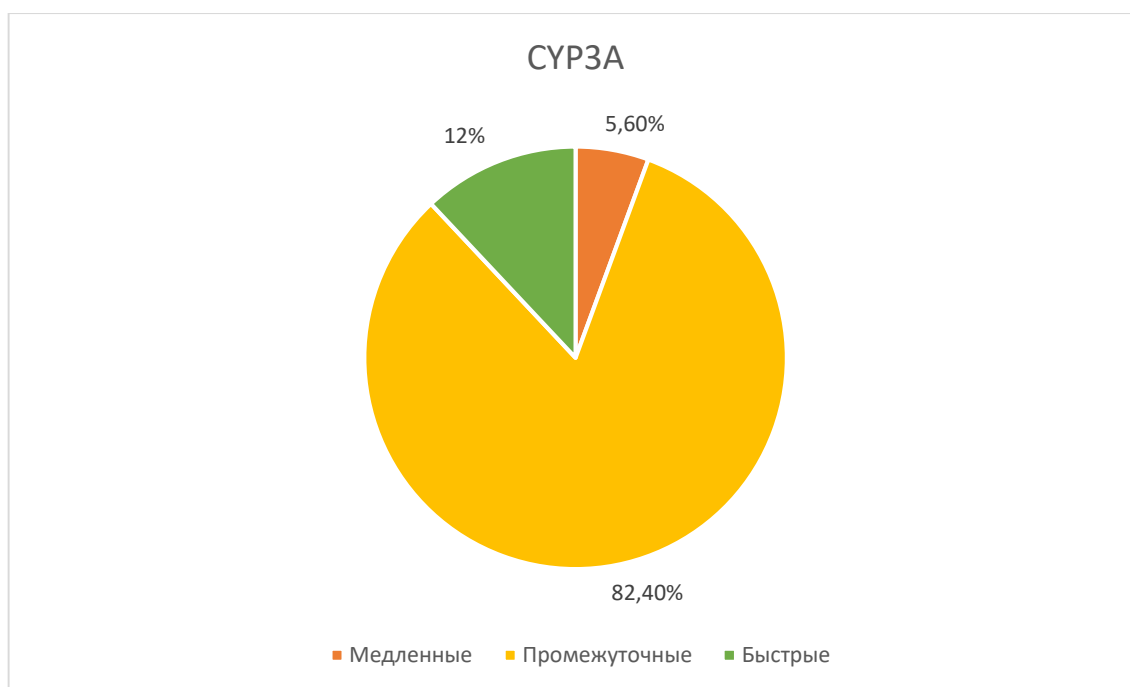


Рисунок 3.5 — Распределение фенотипов по CYP3A у пациентов с СНМП при ДГПЖ

Наиболее распространённым фенотипом по CYP3A4 был «промежуточный» метаболизатор, выявленный у 117 пациентов (82,4%).

3.4. Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ

3.4.1. Оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями СНМП у пациентов с ДГПЖ и носительством аллельных вариантов гена CYP2D6

Проведен анализ ассоциаций клинических данных пациентов (1-4 визиты) и их фенотипов по CYP2D6. Пациенты были разделены на две группы: «нормальные» метаболизаторы (NM, n = 100) и объединенная группа «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов (IM+PM, n = 41+1). Результаты оценки клинических показателей эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL представлены в таблицах 3.18.

Таблица 3.18 – Результаты оценки клинических показателей эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов в зависимости от фенотипа по CYP2D6

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	NM (n=100)	IM+PM (n=42)	NM (n=100)	IM+PM (n=42)	NM (n=100)	IM+PM (n=42)	NM (n=100)	IM+PM (n=42)
IPSS, балл (M ± SD)	19,49 ± 6,94	18,59 ± 7,56	-4,29 ± 4,81	-5,02 ± 4,19	-8,16 ± 6,39	-8,38 ± 5,59	-10,04 ± 7,2	-10,47 ± 6,86
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	10,71 ± 4,62	10,23 ± 4,66	-3,11 ± 3,57	-3,26 ± 2,68	-4,15 ± 3,86	-4,54 ± 3,47	-5,39 ± 4,37	-5,76 ± 3,89
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	9,0 [6,0 ; 11,0]	8,0 [5,0 ; 12,0]	-2,0 [-3,0 ; 0,0]	-2,0 [-3,0 ; -1,0]	-4,0 [-6,0 ; -2,0]	-3,0 [-6,0 ; -2,0]	-4,0 [-7,5 ; -2,0]	-4,0 [-7,0 ; -2,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,22 ± 0,81	5,02 ± 0,78	-1,0 ± 1,16	-1,16 ± 0,93	-1,83 ± 1,29	-2,0 ± 1,18	-2,53 ± 1,46	-2,47 ± 1,31

Анализ показал отсутствие статистических различий между сравниваемыми группами (таблица 3.18).

Результаты оценки инструментальных показателей эффективности приведены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от фенотипа по CYP2D6

Показатели	1 визит	1 визит	4 визит	4 визит
	NM (n=100)	IM+PM (n=42)	NM (n=100)	IM+PM (n=42)
Объем предстательной железы, см3 (Me [25;75])	36,15 [29,78 ; 47,8]	34,28 [30,0 ; 61,52]	36,8 [29,85 ; 46,9]	35,55 [28,0 ; 50,10]
ООМ, мл (Me [25;75])	18,9 [2,0 ; 37,53]	8,0 [3,68 ; 29,0]	8,0 [3,0 ; 20,0]	6,5 [3,0 ; 15,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-6,5 [-21,2; 1,0]	-3,0 [-13,0; 1,54]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	11,25 [8,7 ; 13,5]	10,15 [8,3 ; 12,9]	13,45 [10,35 ; 16,75]	15,05 [13,0 ; 17,5]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,4 [0,55 ; 4,25]*	4,25 [2,5 ; 6,1]*

Примечание: * - p = 0,000296, при расчетах были проведены с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни.

Статистический анализ показал, что $\Delta Q_{\max}$ был значительно выше в группе IM+PM по фенотипу CYP2D6 (таблица 3.19).

Далее была проведена оценка вклада носительства отдельных полиморфных вариантов гена CYP2D6 на показатели клинической эффективности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Результаты оценки клинических показателей эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у носителей варианта CYP2D6*3 (c.775del, rs35742686) представлены в таблицах 3.20.

Таблица 70 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у включенных пациентов в зависимости от носительства маркера CYP2D6*3

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	AA (n=138)	A- (n=4)	AA (n=138)	A- (n=4)	AA (n=138)	A- (n=4)	AA (n=138)	A- (n=4)
IPSS, балл ($M \pm SD$)	19,37 $\pm$ 7,15	14,0 $\pm$ 2,44	-4,58 $\pm$ 4,66	-1,75 $\pm$ 2,21	-8,32 $\pm$ 6,18	-4,75 $\pm$ 3,59	-10,26 $\pm$ 7,14	-7,0 $\pm$ 3,82
Субшкала ирритативных симптомов, балл ($M \pm SD$)	10,63 $\pm$ 4,67	2,25 $\pm$ 1,25	-3,19 $\pm$ 3,35	-1,75 $\pm$ 1,5	-4,28 $\pm$ 3,77	-3,5 $\pm$ 2,64	-5,52 $\pm$ 4,26	-4,5 $\pm$ 2,64
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	8,5 [6,0 ; 12,0]	5,5 [4,0 ; 7,5]	-2,0 [-3,0 ; 0,0]	-1,5 [-2,0; -0,5]	-4,0 [-6,0 ; -2,0]	-1,5 [2,0 ; -0,5]	-4,5 [-8,0 ; -2,0]	-2,5 [-3,5 ; -1,5]
QoL, балл ($M \pm SD$)	5,17 $\pm$ 0,80	4,75 $\pm$ 0,50	-1,06 $\pm$ 1,10	-0,5 $\pm$ 0,57	-1,88 $\pm$ 1,26	-1,75 $\pm$ 1,5	-2,52 $\pm$ 1,42	-2,0 $\pm$ 1,41

Результаты оценки инструментальных показателей эффективности у носителей варианта CYP2D6*3 (c.775del, rs35742686) представлены в таблицах 3.21.

Таблица 3.21 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от носительства маркера CYP2D6*3

Показатели	1 визит		4 визит	
	AA (n=138)	A- (n=4)	AA (n=138)	A- (n=4)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	35,83 [30,0 ; 49,0]	32,0 [26,95 ; 63,0]	36,5 [29,7 ; 48,0]	32,4 [27,42 ; 55,7]
ООМ, мл (Me [25;75])	15,0 [4,0 ; 34,0]	1,0 [0,0 ; 39,0]	7,0 [3,0 ; 19,7]	5,0 [1,0 ; 11,5]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-5,5 [-18,0 ; 1,0]	1,0 [-30,5 ; 4,0]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,9 [8,5; 13,3]	13,15 [11,45; 13,75]	13,9 [10,4; 16,7]*	17,8 [17,25; 19,4]*
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,8 [0,8; 5,1]\$	5,8 [4,5; 6,95]\$

Примечание: * - p=0,018, \$ - 0,030 для расчета использовался U-теста Манна-Уитни

Носительство CYP2D6*3 (*c.775del, rs35742686*) связано со статистически значимым увеличением абсолютных значений Qmax и ΔQmax у пациентов-носителей этого аллельного варианта (p=0,018 и p=0,030 соответственно) (таблица 3.21).

Однако распределение генотипов по CYP2D6*3 (138 пациентов с генотипом AA и 4 пациента с гетерозиготным носительством аллеля) не позволяет однозначно утверждать о значительном вкладе выявленной зависимости.

Носительство CYP2D6*9 (*c.841_843del, rs5030656*) ассоциировалось с более низкими баллами по шкале субъективной оценки симптомов IPSS, начиная со 2 визита (2 визит p=0,015; 3 визит p=0,03; 4 визит p=0,009). Аналогично подобные различия выявлялись по субшкале ирритативных симптомов: пациенты с генотипом СТТ/- по сравнению с носителями генотипа СТТ/СТТ, начиная со 2 визита, меньше жаловались на симптомы ирритативного характера (2 визит p=0,014; 3 визит p=0,04; 4 визит p=0,019). По шкале оценки качества жизни QoL различия между носителями и неносителями аллеля были значимыми на 2 и 4

визите ($p=0,029$ и $p=0,034$ соответственно). Результаты представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у включенных пациентов в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*9*

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	СТТ/СТ Т (n=137)	СТТ /- (n=5)	СТТ/СТ Т (n=137)	СТТ /- (n=5)	СТТ/СТ Т (n=137)	СТТ /- (n=5)	СТТ/СТ Т (n=137)	СТТ/- (n=5)
IPSS, балл (M ± SD)	19,38 ± 7,14	14,8 ± 5,11	-4,68 ± 4,35*	-0,4 ± 9,15 *	-8,43 ± 5,97**	-2,4 ± 8,61* *	-10,45 ± 6,78***	-2,2 ± 10,89* **
Субшкала ирритативн ых симптомов, балл (M ± SD)	10,7 ± 4,62	7,0 ± 3,31	-3,28 ± 3,08\$	-0,4 ± 7,09\$	-4,38 ± 3,67\$\$	-1,0 ± 4,52\$ \$	-5,65 ± 4,1\$\$\$	-1,2 ± 5,8\$\$\$
Субшкала обструктивн ых симптомов, балл (Me [25;75])	8,0 [6,0 ; 11,0]	7,0 [7,0 ; 9,0]	-2,0 [- 3,0 ; 0,0]	-1,0 [- 2,0 ; - 3,0]	-4,0 [- 6,0 ; - 2,0]	-1,0 [-2,0 ; 2,0]	-4,0 [- 7,0 ; - 2,0]	-1,0 [- 2,0 ; - 3,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,17 ± 0,81	4,8 ± 0,44	-1,08 ± 1,09#	-0,0 ± 0,7#	-1,08 ± 1,09	-0,0 ± 0,7	-1,08 ± 1,09##	-0,0 ± 0,7##

Примечание: * - $p = 0,015$, ** - $p = 0,03$, *** - $p = 0,009$; \$ - $p=0,014$; \$\$- $p=0,04$; \$\$\$ - $p=0,019$; #- $p=0,029$, ## - $p=0,034$. Для расчетов использовался t-критерий Стьюдента.

Уродинамическое исследование показывает, что к концу наблюдения у пациентов с аллелем *CYP2D6*9* скорость струи мочи была ниже, чем у пациентов с диким генотипом (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*9*

Показатели	1 визит		4 визит	
	СТТ/СТТ (n=137)	СТТ/- (n=5)	СТТ/СТТ (n=137)	СТТ/- (n=5)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	36,00 [30,0 ; 49,0]	32,0 [29,38 ; 33,54]	37,0 [29,7 ; 48,0]	34,0 [27,4 ; 35,09]
ООМ, мл (Me [25;75])	15,0 [4,0 ; 35,79]	3,68 [0,0 ; 4,0]	7,0 [3,0 ; 19,7]	5,0 [1,0 ; 7,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-6,0 [-20,0 ; 1,0]	1,0 [0,0 ; 1,32]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	11,0 [8,7 ; 13,4]	8,3 [7,4 ; 9,0]	14,2 [11,4; 17,2]*	9,7 [8,1 ; 10,1]*
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,9 [0,8 ; 5,3]	1,1 [1,0 ; 1,4]

Примечание: * - $p=0,026$ для расчета использовался U-тест Манна-Уитни

Как и в случае с *CYP2D6*3*, распределение генотипов по *CYP2D6*9* (137 пациентов с генотипом дикого типа СТТ/СТТ и 5 пациентов с гетерозиготным носительством аллеля) не позволяет однозначно утверждать о значительном вкладе выявленных зависимостей.

Носительство *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*) связано со статистически значимым снижением баллов по шкале QoL ко 2 визиту у носителей аллеля ($-0,93 \pm 1,08$ против $-1,36 \pm 1,1$ для генотипов СС и СТ соответственно, $p=0,03$). Однако различия между носителями ($n=104$) и неносителями ($n=38$) *CYP2D6*10* не сохранялись на 3 и 4 визитах.

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (*c.886C>T*, *rs16947*), *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*), *CYP2D6*6* (*c.T1707del*, *rs5030655*) и *CYP2D6*41* (*c.985+39G>A*, *rs28371725*) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином в общей группе пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от баллов по шкале IPSS: первая группа (УВС) включала пациентов с умеренными симптомами (8-19 баллов), вторая группа (ТВС) – с тяжелыми симптомами (более 20 баллов).

Распределение фенотипов по CYP2D6 в группах УВС и ТВС представлено в таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Распределение типов фенотипа по CYP2D6 в подгруппах пациентов в зависимости от степени выраженности симптомов

Подгруппа	Фенотип CYP2D6	Частота, N (%)	Различие по частоте NM vs IM+PM
УВС N = 75	«Медленные» метаболизаторы (PM)	1 (1,3)	$\chi^2 = 1,977$ $p = 0,1598$
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	25 (33,3)	
	«Нормальные» метаболизаторы (NM)	49 (65,4)	
	«Ультрабыстрые» метаболизаторы (UM)	0 (0)	
ТВС N = 67	«Медленные» метаболизаторы (PM)	0 (0,0)	
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	16 (23,9)	
	«Нормальные» метаболизаторы (NM)	51 (76,1)	
	«Ультрабыстрые» метаболизаторы (UM)	0 (0)	

Различий по распределению фенотипов по CYP2D6 между сравниваемыми подгруппами не было.

Результаты анализа вклада фенотипа CYP2D6 на эффективность терапии тамсулозином по шкале IPSS+QoI в подгруппе УВС представлены в таблице 3.25.

Анализ не выявил значимых различий по изучаемым показателям в подгруппе УВС (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у включенных пациентов в зависимости от фенотипа CYP2D6 в группе УВС

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	NM, n=49	IM+PM, n=26	NM, n=49	IM+PM, n=26	NM, n=49	IM+PM, n=26	NM, n=49	IM+PM, n=26
IPSS, балл (M ± SD)	13,71 ± 3,5	13,57 ± 3,23	-3,0 ± 4,19	-3,84 ± 3,36	-5,69 ± 4,87	-6,46 ± 3,92	-6,69 ± 5,77	-8,0 ± 4,27
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	7,46 ± 3,36	7,38 ± 2,66	-2,75 ± 3,33	-2,8 ± 2,81	-2,57 ± 3,1	-3,57 ± 2,84	-3,44 ± 3,51	-4,42 ± 3,21
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	6,0 [4,0 ; 8,0]	6,0 [4,0 ; 8,0]	-2,0 [-3,0 ; 0,0]	-1,0 [-3,0; 0,0]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	-2,5 [-4,0 ; 1,0]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	-3,0 [-5,0 ; -2,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,0 ± 0,86	4,76 ± 0,71	-1,28 ± 1,32	-1,19 ± 0,89	-2,08 ± 1,25	-1,92 ± 1,09	-2,73 ± 1,46	-2,46 ± 1,24

Результаты анализа вклада фенотипа CYP2D6 на эффективность терапии тамсулозином по инструментальным методом исследования в подгруппе УВС представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от фенотипа CYP2D6 в группе УВС

Показатели	1 визит		4 визит	
	NM, n=49	IM+PM, n=26	NM, n=49	IM+PM, n=26
Объем предстательной железы, см3 (Me [25;75])	33,6 [29,0 ; 40,0]	33,17 [28,0 ; 63,5]	32,4 [28,0 ; 40,5]	34,75 [27,4 ; 46,35]
ООМ, мл (Me [25;75])	10,0 [0,0 ; 30,0]	12,14 [3,68 ; 30,0]	6,0 [2,0 ; 15,0]	7,0 [3,0 ; 16,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-5,0 [-16,0 ; 1,0]	-3,5 [9,5 ; 1,32]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	12,2 [9,0 ; 14,0]	10,8 [9,3 ; 12,8]	13,8 [11,7 ; 16,7]	15,0 [13,4 ; 17,5]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	1,8 [0,6 ; 4,3]*	4,55 [2,6 ; 6,1]*

Примечание: * - p=0,001826 для расчета использовался U-тест Манна-Уитни

Анализ показал статистически значимые различия в ΔQmax в группе УВС (p=0,001826 по U-тесту Манна-Уитни) (таблица 3.26).

Результаты анализа вклада фенотипа CYP2D6 на эффективность терапии тамсулозином по инструментальным методом исследования в подгруппе ТВС представлены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у включенных пациентов в зависимости от фенотипа CYP2D6 в группе ТВС

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	NM, n=51	IM, n=16	NM, n=51	IM, n=16	NM, n=51	IM, n=16	NM, n=51	IM, n=16
IPSS, балл (M ± SD)	25,03 ± 4,43	26,75 ± 4,91	-5,52 ± 5,08	-6,93 ± 4,78	-10,52 ± 6,81	-11,5 ± 6,56	-13,25 ± 7,0	-14,5 ± 8,39
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	13,82 ± 3,36	14,87 ± 3,26	-3,45 ± 3,78	-4,0 ± 2,36	-5,67 ± 3,93	-6,12 ± 3,89	-7,25 ± 4,33	-7,93 ± 4,0
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	11,0 [9,0 ; 14,0]	13,5 [9,0 ; 14,5]	-2,0 [-4,0 ; 0,0]	-3,0 [-6,5 ; -1,0]	-5,0 [-8,0 ; -1,0]	-6,0 [-7,5 ; 3,5]	-6,0 [-9,0 ; -3,0]	-7,5 [-10,0 ; -5,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,43 ± 0,7	5,43 ± 0,72	-0,72 ± 0,91	-1,12 ± 1,01	-1,58 ± 1,29	-2,12 ± 1,36	-2,33 ± 1,45	-2,5 ± 1,46

Проведённый анализ также не выявил значимых различий по изучаемым показателям в подгруппе ТВС (таблица 3.27).

Результаты анализа вклада фенотипа CYP2D6 на эффективность терапии тамсулозином по инструментальным методом исследования в подгруппе ТВС представлены в таблице 3.28.

Анализ не выявил статистически значимых различий в подгруппе ТВС по инструментальным методам оценки эффективности терапии тамсулозином (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от фенотипа CYP2D6 в группе ТВС

Показатели	1 визит		4 визит	
	NM, n=51	IM, n=16	NM, n=51	IM, n=16
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	40,0 [33,44 ; 51,4]	46,5 [30,66 ; 58,38]	38,18 [32,47 ; 49,66]	37,4 [31,75; 53,7]
ООМ, мл (Me [25;75])	24,5 [5,0 ; 48,0]	6,0 [3,5 ; 18,97]	10,9 [4,0 ; 24,0]	5,0 [1,0 ; 11,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-8,0 [-26,02; 0,0]	-2,5 [-14,47 ; 3,8]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,7 [8,3 ; 13,3]	8,7 [7,5 ; 13,45]	13,2 [10,1; 16,8]	15,2 [10,65 ; 17,2]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,7 [0,4 ; 4,2]	3,65 [2,3 ; 5,95]

Среди пациентов с умеренно выраженной симптоматикой носительство *CYP2D6*9* (*c.841_843del*, *rs5030656*) ассоциировалось с более низким снижением баллов по шкале субъективной оценки симптомов по шкале IPSS от базового значения, начиная со 2 визита (2 визит $p=0,001$; 3 визит $p=0,002$; 4 визит $p=0,001$). Аналогично подобные различия между носителями и неносителями аллеля *CYP2D6*9* выявлялись по субшкале ирритативных симптомов: начиная со 2 визита у пациентов с носительством аллеля значения дельты суммы баллов по IPSS были ниже (2 визит $p=0,03$; 3 визит $p=0,02$; 4 визит $p=0,01$). Снижение суммы баллов по субшкале обструктивных симптомов было так же более выраженным у пациентов с диким генотипом по *CYP2D6*9*, а начиная с 3 визита эта разница была статистически более значимой по сравнению с пациентами носителями аллеля (3 визит $p=0,01$; 4 визит $p=0,01$). По шкале оценки качества жизни QoL различия между носителями и неносителями аллеля были значимыми на 2 и 4 визитах. Результаты представлены в таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы УВС в зависимости от носительства маркера CYP2D6*9

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)
IPSS, балл (M ± SD)	13,71 ± 3,43	12,75 ± 2,62	-3,63 ± 3,29*	2,75 ± 8,65*	-6,32 ± 4,19*	0,5 ± 6,55*	-7,60 ± 4,68*	1,0 ± 9,48*
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	7,52 ± 3,13	6,0 ± 2,82	-3,0 ± 2,6&	1,25 ± 7,88&	-4,08 ± 2,89&&	0,0 ± 4,54&	-3,98 ± 3,15&&&	-0,25 ± 6,23&&&
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Ме [25;75])	6,0 [4,0 ; 8,0]	7,0 [5,5 ; 8,0]	-2,0 [-3,0 ; 0,0]	1,0 [-1,5 ; -4,0]	-3,0 [-5,0 ; -2,0] ^{\$}	0,5 [-1,5 ; 2,5] ^{\$}	-3,0 [-5,0 ; -2,0] ^{\$\$}	1,0 [-1,5 ; 4,0] ^{\$\$}
QoL, балл (M ± SD)	4,92 ± 0,83	4,75 ± 0,5	-1,32 ± 1,16 [#]	-0,0 ± 0,81 [#]	-2,09 ± 1,18 ^{##}	-0,75 ± 0,5 ^{##}	-2,73 ± 1,36 ^{###}	-1,0 ± 0,81 ^{###}

Примечание: * - p = 0,001, ** - p = 0,002, *** - p = 0,001; & - p = 0,03, && - p = 0,02, &&& - p = 0,01; \$ - p=0,01; \$\$ - p=0,01; # - p=0,03, ## - p=0,02, ### - p = 0,01. Для расчетов использовался t-критерий Стьюдента.

Данные уродинамического исследования показывают, что к окончанию периода наблюдения у пациентов носителей аллеля CYP2D6*9 абсолютные значения скорости потока мочи оказывалась ниже по сравнению с пациентами с диким генотипом (таблица 3.30).

Таблица 80 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов из подгруппы УВС в зависимости от носительства маркера CYP2D6*9

Показатели	1 визит		4 визит	
	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)
Объем предстательной железы, см ³ (Ме [25;75])	33,56 [28,2 ; 42,0]	30,69 [27,19 ; 52,34]	33,0 [28,0 ; 44,5]	30,7 [26,7 ; 52,25]
ООМ, мл (Ме [25;75])	12,0 [2,0 ; 34,0]	3,84 [1,84 ; 15,0]	6,0 [2,0 ; 16,0]	6,0 [3,0 ; 7,5]

Продолжение Таблицы 3.30.

Показатели	1 визит		4 визит	
	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)	СТТ/СТТ (n=71)	СТТ/- (n=4)
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-5,0 [-14,0 ; 1,0]	1,16 [-8,5 ; 2,16]
Q _{max} , мл/сек (Me [25;75])	11,6 [9,4 ; 13,6]	8,2 [7,2 ; 9,55]	14,3 [12,9 ; 17,5]*	9,1 [8,05 ; 12,05]*
Δ Q _{max} , мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,8 [0,7 ; 5,5]	1,05 [0,85 ; 2,5]

Примечание: * - $p = 0,03$; для расчетов использовался U-теста Манна-Уитни

Однако, распределение генотипов по *CYP2D6*9* в подгруппе УВС (71 пациентов с генотипом дикого типа СТТ/СТТ и 4 пациента с гетерозиготным носительством аллеля СТТ/-) не позволяют однозначно утверждать о весомом вкладе найденных зависимостей.

*CYP2D6*10* в группе УВС

У пациентов с умеренно выраженной симптоматикой (8-19 баллов по IPSS) носительство *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*) связано с меньшим снижением баллов по шкале IPSS от базового значения, начиная со второй недели наблюдения (2 визит). Статистически значимое различие наблюдалось на 4 и 8 неделях терапии (3 и 4 визиты) (3 визит $p=0,05$; 4 визит $p=0,04$).

По субшкале ирритативных симптомов носительство *CYP2D6*10* приводило к более низким значениям дельты суммы баллов ко 2, 4 и 8 недели от начала терапии: у пациентов с диким генотипом (СС) улучшение по ирритативным симптомам было более выраженным, но различия статистически значимо различались на 4 неделе (3 визит) и не сохранялись к концу периода наблюдения (таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы УВС в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*10*

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	СС (n=51)	СТ (n=24)	СС (n=51)	СТ (n=24)	СС (n=51)	СТ (n=24)	СС (n=51)	СТ (n=24)
IPSS, балл (M ± SD)	13,45 ± 3,46	14,12 ± 3,24	-2,75 ± 4,11	-4,5 ± 3,23	-5,25 ± 4,69*	-7,45 ± 3,93*	-6,31 ± 5,7**	-8,91 ± 3,88**
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	7,45 ± 3,17	7,43 ± 3,12	-3,12 ± 2,98	-2,6 ± 3,23	-2,47 ± 3,1\$	-3,87 ± 2,70\$	-3,33 ± 3,52	-4,75 ± 3,03
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	6,0 [4,0 ; 8,0]	6,0 [5,0 ; 8,0]	-2,0 [-3,0 ; 0,0]	1,0 [-3,0 ; 0,0]	-2,0 [-4,0 ; -1,0]	-3,0 [-5,0 ; 1,5]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	-3,5 [-6,0 ; -2,0]
QoL, балл (M ± SD)	4,92 ± 0,83	4,75 ± 0,5	-1,32 ± 1,16	-0,0 ± 0,81	-2,09 ± 1,18	-0,75 ± 0,5	-2,73 ± 1,36	-1,0 ± 0,81

Примечание: * - $p = 0,05$, ** - $p = 0,046$, \$ - $p = 0,05$, для расчетов использовался t-критерий Стьюдента.

Данные уродинамического исследования показывают, что к окончанию периода наблюдения (8 недель) у пациентов УВС и носителей аллеля *CYP2D6*10* выявлялось статистически значимо более выраженное повышение скорости струи мочи ($\Delta Q_{\max}$, $p=0,01$ по U-тесту Манна-Уитни) по сравнению с пациентами с диким генотипом (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и $Q_{\max}$ у пациентов из подгруппы УВС в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*10*

Показатели	1 визит		4 визит	
	СС (n=51)	СТ (n=24)	СС (n=51)	СТ (n=24)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	33,34 [28,0 ; 40,0]	33,28 [29,13 ; 64,35]	32,62 [28,0 ; 40,5]	33,5 [27,4 ; 55,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	7,0 [0,0 ; 29,0]	16,5 [4,88 ; 37,39]	6,0 [2,0 ; 15,0]	6,5 [2,5 ; 25,55]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-4,5 [-16,0 ; 2,0]	-5,5 [-13,0 ; -1,0]
$Q_{\max}$, мл/сек (Me [25;75])	12,2 [9,3 ; 14,0]	10,8 [8,6 ; 12,6]	13,8 [11,7 ; 17,5]	14,95 [12,45 ; 17,25]
$\Delta Q_{\max}$, мл/сек (Me [25;75])			1,9 [0,6 ; 4,7]*	3,9 [2,5 ; 5,9]*

Примечание: * - $p = 0,01$, для расчетов использовался U-тест Манна-Уитни.

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (с.886C>T, rs16947), *CYP2D6*3* (с.775del, rs35742686), *CYP2D6*4* (с.506-1G>A, rs3892097), *CYP2D6*6* (с.T1707del, rs5030655) и *CYP2D6*41* (с.985+39G>A, rs28371725) результаты анализа не выявил никаких значимых взаимосвязей с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином в подгруппе пациентов с УВС при ДГПЖ.

Для пациентов с тяжело выраженной симптоматикой (>20 баллов по IPSS) не было выявлено никаких значимых взаимосвязей относительно носительства аллельного варианта *CYP2D6*10* (с.100C>T, rs1065852) с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы ТВС в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*10*

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	CC (n=53)	CT (n=14)	CC (n=53)	CT (n=14)	CC (n=53)	CT (n=14)	CC (n=53)	CT (n=14)
IPSS, балл (M ± SD)	25,05 ± 4,52	26,92 ± 4,63	-5,60 ± 5,28	-6,85 ± 3,84	-10,24 ± 6,97	-12,71 ± 5,42	-12,83 ± 7,24	-16,28 ± 7,17
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	13,79 ± 3,3	15,14 ± 3,41	-3,54 ± 3,82	-3,71 ± 1,85	-5,62 ± 4,01	-6,35 ± 3,52	-7,03 ± 4,36	-8,85 ± 3,46
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	11,0 [9,0 ; 14,0]	13,0 [10,0 ; 14,0]	-2,0 [-4,0 ; 0,0]	-3,0 [-5,0 ; -2,0]	-4,0 [-7,0 ; -2,0]	-6,0 [-8,0 ; -4,0]	-6,0 [-9,0 ; -3,0]	-8,0 [-10,0 ; -6,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,47 ± 0,69	5,28 ± 0,72	-0,77 ± 0,93	-1,0 ± 1,03	-1,66 ± 1,34	-1,92 ± 1,26	-2,35 ± 1,49	-2,42 ± 1,28

Анализ данных ООМ и уродинамического исследования так же не выявили никаких различий между пациентами ТВС относительно носительства *CYP2D6*10* (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов из подгруппы ТВС в зависимости от носительства маркера CYP2D6*10

Показатели	1 визит		4 визит	
	СС (n=53)	СТ (n=14)	СС (n=53)	СТ (n=14)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	40,0 [33,44 ; 49,7]	49,0 [31,0 ; 65,0]	38,0 [32,47 ; 48,0]	43,9 [32,3 ; 61,2]
ООМ, мл (Me [25;75])	20,0 [5,0 ; 38,07]	9,25 [4,0 ; 45,0]	10,0 [4,0 ; 20,05]	7,5 [2,0 ; 18,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-7,0 [24,0 ; 0,0]	-5,75 [- 26,0 ; 3,0]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,1 [8,1 ; 12,7]	10,85 [7,8 ; 13,9]	13,1 [10,2 ; 16,2]	16,0 [11,1 ; 17,7]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,9 [0,8 ; 4,3]	3,45 [2,1 ; 5,9]

Носительство CYP2D6*41 (c.985+39G>A, rs28371725) не ассоциировалось с разницей изменения суммы баллов по шкале IPSS – для всех параметров (общий балл по IPSS, по субшкалам ирритативных и обструктивных симптомов, QoL) статистически значимых отличий выявлено не было (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы ТВС в зависимости от носительства маркера CYP2D6*41

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	GG (n=60)	GA+AA (n=7)	GG (n=60)	GA+AA (n=7)	GG (n=60)	GA+AA (n=7)	GG (n=60)	GA+AA (n=7)
IPSS, балл (M ± SD)	25,3 ± 4,47	26,71 ± 5,61	-5,83 ± 5,18	-6,14 ± 3,43	-10,65 ± 6,18	-11,71 ± 6,26	-13,7 ± 7,46	-12,28 ± 6,21
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	14,13 ± 3,26	13,57 ± 4,27	-3,65 ± 3,53	-3,0 ± 3,26	-5,17 ± 4,05	-6,28 ± 2,36	-7,53 ± 4,4	-6,24 ± 2,22
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	11,0 [9,0 ; 14,0]	15,0 [10,0 ; 15,0]	-3,0 [- 4,5 ; - 0,5]	-1,0 [- 4,0; 0,0]	-5,0 [- 8,0 ; - 2,0]	-5,0 [-8,0 ; 0,0]	-6,0 [- 9,5 ; - 4,0]	-5,0 [- 12,0 ; 0,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,46 ± 0,67	5,14 ± 0,89	-0,85 ± 0,98	-0,57 ± 0,53	-1,78 ± 1,30	-1,14 ± 1,46	-2,48 ± 1,38	-1,42 ± 1,71

При изучении влияния носительства полиморфизма CYP2D6*41 (c.985+39G>A, rs28371725) (распределение генотипов: 60 пациентов с генотипом

GG – без полиморфизма, 6 пациентов GA – гетерозиготное носительство полиморфизма и 1 пациент AA – гомозиготное носительство полиморфизмов) было получено достоверное различие в отношении параметров ООМ ($p=0,007$) и $Q_{\max}$ ($p=0,007$) (по U-тесту Манна-Уитни). У пациентов с диким генотипом GG по *CYP2D6*41* фиксировались значимо более низкие значения ООМ в результате терапии. Однако качество мочеиспускания, определяемое по данным урофлоуметрии, $Q_{\max}$, было хуже на 8 неделе наблюдения (4 визит) (таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и $Q_{\max}$ у пациентов из подгруппы ТВС в зависимости от носительства маркера *CYP2D6*41*

Показатели	1 визит		4 визит	
	GG (n=60)	GA+AA (n=7)	GG (n=60)	GA+AA (n=7)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	40,0 [31,6 ; 52,31]	44,0 [33,44 ; 62,0]	37,95 [32,2 ; 50,05]	40,0 [32,47 ; 56,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	15,68 [4,0 ; 39,5]	30,0 [20,0 ; 76,84]	7,5 [3,0 ; 19,0]*	21,0 [15,0 ; 32,0]*
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-5,5 [23,88 ; 0,5]	-9,95 [-26,02 ; 5,0]
$Q_{\max}$, мл/сек (Me [25;75])	10,4 [8,2 ; 13,15]	9,5 [6,6 ; 13,7]	14,15 [10,65 ; 17,2]\$	7,6 [6,2 ; 12,7]\$
$\Delta Q_{\max}$, мл/сек (Me [25;75])	-	-	3,3 [1,45 ; 5,15]#	-0,2 [-1,2 ; 0,3]#

Примечание: * - $p = 0,007029$; \$ - $p = 0,007705$; # - $p = 0,001487$ при сравнении групп с использованием U-тесту Манна-Уитни

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (c.886C>T, rs16947), *CYP2D6*3* (c.775del, rs35742686), *CYP2D6*4* (c.506-1G>A, rs3892097), *CYP2D6*6* (c.T1707del, rs5030655) и *CYP2D6*9* (c.841_843del, rs5030656) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином в подгруппе пациентов с ТВС при ДГПЖ.

3.4.2. Оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями СНМП у пациентов с ДГПЖ и носительством аллельных вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5

По результатам генотипирования образцов и соотнесения сочетания генотипов CYP3A4 и CYP3A5 и общего фенотипа CYP3A (см. таблицу 2.3) распределение среди 142 пациентов было следующим.

- Количество пациентов, являющихся «медленными» метаболизаторами (PM) по CYP3A, составило 7 (4,9%).
- Количество пациентов, являющихся «промежуточными» метаболизаторами (IM) по CYP3A, составило 118 (83,2%).
- Количество пациентов, являющихся «экстенсивными» метаболизаторами (EM) по CYP3A, составило 17 (11,9%).

Оценка эффективности терапии тамсулозином у пациентов, классифицированных как «медленные», «нормальные» и «быстрые» метаболизаторы по CYP3A, проводилась с использованием непараметрического U-теста Манна-Уитни (для попарного сравнения) и H-теста Крускала-Уоллиса (для сравнения трех и более групп), а также параметрических тестов: t-критерия Стьюдента (для попарного сравнения) и ANOVA (для сравнения трех и более групп), в зависимости от распределения данных. Результаты анализа вклада фенотипа по CYP3A на эффективность терапии тамсулозином по опроснику IPSS и QoL представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов в зависимости от фенотипа по CYP3A

Показатели	1 визит			2 визит			3 визит			4 визит		
	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)
IPSS, балл (M ± SD)	18,8 5 ±8,62	19,10 3 ±7,04	20,2 3 ±7,40	15,1 4 ±9,97	14,53 2 ±6,81	15,8 2 ±7,01	12,4 2 ±9,14	10,68 8 ±6,73	12,5 8 ±6,94	9,0 ±7,61	9,0 ±6,69	9,41 ±6,36

Продолжение Таблицы 3.37

Показатель и	1 визит			2 визит			3 визит			4 визит		
	PM (n=7)	IM (n=11 8)	EM (n=1 7)	PM (n=7)	IM (n=11 8)	EM (n=1 7)	PM (n=7)	IM (n=11 8)	EM (n=1 7)	PM (n=7)	IM (n=11 8)	EM (n=1 7)
Субшкала ирритатив ных симптомов , балл (M ± SD)	10, 85 ±4, 98	10,5 ±4,65	10,8 8 ±4,5 3	8,1 4 ±5, 69	7,33 ±4,34	7,70 ±4,4 9	7,2 8 ±5, 25	6,16 ±3,87	6,82 ±4,4 4	5,5 7 ±4, 92	5,08 ±3,89	4,76 ±3,2 8
Субшкала обструктив ных симптомов , балл (Me [25;75])	8,3 [3,0 ; 13, 0]	8,0 [6,0 ; 11,0]	8,0 [7,0 ; 14,0]	7,0 [2,0 ; 9,0]	6,0 [4,0 ; 9,0]	8,0 [5,0 ; 10,0]	4,0 [2,0 ; 7,0]	4,0 [2,0 ; 7,0]	7,0 [4,0 ; 7,0]	2,0 [1,0 ; 6,0]	3,0 [1,0 ; 6,0]	4,0 [2,0 ; 6,0]
QoL, балл (M ± SD)	5,4 2 ±0, 97	5,14 ±0,79	5,17 ±0,8	4,4 2 ±1, 39	4,14 ±1,24	3,76 ±1,5 6	3,8 5 ±1, 57	3,27 ±1,31	3,11 ±1,6 9	2,0 ±1, 73	2,68 ±1,35	2,64 ±1,6 5

Примечание: для расчётов использовался ANOVA тест и Н-тест Крускала-Уоллиса

Анализ показал отсутствие статистических различий между сравниваемыми группами по фенотипу СΥРЗА (таблица 3.37).

Результаты анализа вклада фенотипа по СΥРЗА на эффективность терапии тамсулозином по инструментальным методам исследования представлены в таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от фенотипа по СΥРЗА

Показатели	1 визит, PM	1 визит, IM	1 визит, EM	4 визит, PM	4 визит, IM	4 визит, EM
	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)
Объем предстательно й железы, см3 (Me [25;75])	40,0 [32,0;62,05]	35,0 [30,0;47,6]	43,2 [29,57;63,5]	37,9 [32,0;62,05]	35,65 [29,0;47,21]	37,8 [29,7;59,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	9,0 [5,0;20,13]	16,18 [3,0;37,0]	10,0 [0,0;35,79]	7,0 [3,0;10,0]	7,0 [2,0;20,0]	8,0 [3,0;15,0]
Δ ООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-	-2,76 [- 17,14;1,0]	-5,5 [- 22,0;0,0]	-7,0 [13,1;3,0]

Продолжение Таблицы 3.38

Показатели	1 визит, PM	1 визит, IM	1 визит, EM	4 визит, PM	4 визит, IM	4 визит, EM
	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)	PM (n=7)	IM (n=118)	EM (n=17)
Q _{max} , мл/сек (Me [25;75])	10,9 [8,8;14,3]	11,0 [8,6;13,3]	10,2 [8,3;12,7]	14,7 [12,2;16,7]	14,0 [10,4;17,2]	14,0 [8,7;16,2]
Δ Q _{max} , мл/сек (Me [25;75])	-	-	-	4,3 [- 1,1;5,4]	2,8 [0,8;5,1]	2,9 [0,9;3,9]

Примечание: для расчётов использовался Н-тест Крускала-Уоллиса

Анализ не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами по фенотипу СYP3A по инструментальным методам оценки эффективности терапии тамсулозином (таблица 3.38).

Таким образом, результаты обсчета данных не подтверждают гипотезу о вкладе фенотипа по СYP3A на эффективность терапии тамсулозином в выборке обследованных пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Далее был произведен поиск взаимосвязей между клиническими параметрами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ и носительством отдельных полиморфных маркеров генов: *CYP3A4*3* (с.-392G>A, *rs2740574*), *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, *rs35599367*) и *CYP3A5*3* (с.6986A>G, *rs776746*).

Анализ результатов расчета показал, что в общей группе 142 пациентов статистически значимых ассоциаций ни по одному из рассматриваемых клинических параметров и генетикой пациентов выявлено не было.

Был проанализирован вопрос о вкладе фенотипа СYP3A4 на эффективность препарата в подгруппах пациентов в зависимости от степени выраженности симптомов (УВС и ТВС).

Распределение пациентов подгруппах УВС и ТВС по фенотипам СYP3A представлено в таблице 3.39.

Таблица 3.39 – Распределение типов фенотипов по СYP3A в подгруппах пациентов в зависимости от степени выраженности симптомов

Подгруппа	Фенотип СYP3A	Частота, N (%)
УВС N = 75	«Медленные» метаболизаторы (PM)	4 (5,3)
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	63 (84,0)
	«Экстенсивные» метаболизаторы (EM)	8 (10,7)
ТВС N = 67	«Медленные» метаболизаторы (PM)	4 (5,9)
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	54 (80,6)
	«Экстенсивные» метаболизаторы (EM)	9 (13,5)

Оценка взаимосвязи фенотипа СYP3A на показатели эффективности терапии тамсулозином у пациентов симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, в подгруппах УВС и ТВС не выявила статистически значимых ассоциаций по всем анализируемым параметрам.

Далее отдельно в подгруппах УВС и ТВС был произведен поиск взаимосвязей между клиническими параметрами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов и носительством отдельных полиморфных маркеров генов СYP3A4 и СYP3A5.

Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL в подгруппе УВС по варианту СYP3A4*3 представлено в таблице 3.40.

Таблица 3.40 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы УВС в зависимости от носительства маркера СYP3A4*3

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)
IPSS, балл (M ± SD)	13,47 ± 3,38	15,83 ± 2,78	-3,2 ± 4,02	-4,33 ± 2,58	-5,75 ± 4,59	-8,33 ± 3,5	-6,91 ± 5,34	-9,83 ± 4,35
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	7,36 ± 3,12	8,33 ± 3,26	-2,73 ± 3,16	-3,16 ± 3,18	-2,84 ± 3,03	-3,83 ± 3,18	-3,68 ± 3,47	-5,0 ± 2,75

Продолжение Таблицы 3.40

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	6,0 [4,0 ; 8,0]	7,5 [6,0 ; 9,0]	-1,0 [-3,0 ; 0,0]	-2,5 [-3,0 ; -1,0]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	3,5 [-6,0 ; -3,0]	-3,0 [-5,0 ; -1,0]	-3,5 [-8,0 ; -3,0]
QoL, балл (M ± SD)	4,88 ± 0,81	5,33 ± 0,81	-1,27 ± 1,21	-1,0 ± 0,89	-2,01 ± 1,21	-2,16 ± 0,98	-2,6 ± 1,38	-3,0 ± 1,54

Анализ показал отсутствие статистических различий между сравниваемыми группами в зависимости от носительства маркера *CYP3A4*3* по изучаемым показателям (таблица 3.40).

Результаты оценки эффективности терапии по инструментальным методам исследования в подгруппе УВС по варианту *CYP3A4*3* представлено в таблице 3.41.

Таблица 3.41 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от носительства *CYP3A4*3*

Показатели	1 визит	1 визит	4 визит	4 визит
	AA (n=69)	AG (n=6)	AA (n=69)	AG (n=6)
Объем предстательной железы, см3 (Me [25;75])	33,34 [29,0 ; 40,0]	39,28 [27,3 ; 63,5]	33,0 [27,8 ; 40,5]	40,35 [28,0 ; 59,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	7,0 [2,0 ; 29,0]*	37,89 [22,0 ; 40,0]*	6,0 [2,0 ; 15,0]	14,0 [5,0 ; 27,0]
ΔООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-3,0 [-13,0 ; 1,54]*	-17,0 [-35,0 ; -8,79]*
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	11,1 [9,4 ; 13,5]	9,25 [7,7 ; 12,3]	14,2 [13,0 ; 17,5]	9,75 [7,0 ; 14,7]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])	-	-	2,9 [0,8 ; 5,5]	1,8 [0,4 ; 2,8]

Примечание: * - $p = 0,015$, для расчёта использовался U-тест Манна-Уитни

В подгруппе УВС статистически значимые различия были выявлены по ΔООМ между 1 и 4 визитами: у пациентов носителей аллеля *CYP3A4*3* (генотип AG) снижение ООМ к 8 неделе лечения было значительно более выраженным по сравнению с пациентами с диким генотипом (AA) ($p=0,015$). Расчет данных

измерений объема предстательной железы и уродинамического измерения ($Q_{\max}$) никаких взаимосвязей не выявила (таблицы 3.41).

Следует отметить, что распределение генотипов по *CYP3A4**3 (69 пациентов с генотипом дикого типа AA и 6 пациентов с гетерозиготным аллелем AG) не позволяет однозначно утверждать о значительном вкладе выявленных зависимостей.

Для полиморфных вариантов *CYP3A4**22 (с.522-191C>T, rs35599367) и *CYP3A5**3 (с.6986A>G, rs776746) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином в подгруппе пациентов с УВС при ДГПЖ. Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL в подгруппе TBC по варианту *CYP3A4**22 представлено в таблице 3.42.

Таблица 3.42 – Результаты оценки эффективности терапии по опроснику IPSS и QoL у пациентов подгруппы TBC в зависимости от носительства маркера *CYP3A4**22

Показатели	1 визит		2 визит, Δ		3 визит, Δ		4 визит, Δ	
	CC (n=63)	CT (n=4)	CC (n=63)	CT (n=4)	CC (n=63)	CT (n=4)	CC (n=63)	CT (n=4)
IPSS, балл (M ± SD)	25,31 ± 4,61	27,5 ± 3,87	-5,84 ± 4,93	-6,25 ± 6,99	-10,69 ± 6,71	-11,75 ± 7,8	-13,39 ± 7,41	-16,0 ± 5,59
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	14,04 ± 3,33	14,5 ± 4,04	-3,61 ± 3,48	-3,0 ± 4,08	-5,79 ± 3,96	-5,5 ± 3,1	-7,41 ± 4,33	-7,5 ± 2,51
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	11,0 [9,0 ; 14,0]	13,0 [12,0 ; 14,0]	-3,0 [-4,0 ; 0,0]	-3,5 [-6,0 ; -0,5]	-5,0 [-8,0 ; -2,0]	-6,5 [-10,5 ; -2,0]	-6,0 [-9,0 ; -3,0]	-9,0 [-11,5 ; -5,5]
QoL, балл (M ± SD)	5,41 ± 0,71	5,75 ± 0,5	-0,82 ± 0,95	-0,75 ± 0,95	-1,76 ± 1,32	-1,0 ± 1,15	-2,31 ± 1,41	-3,25 ± 1,89

Анализ показал отсутствие статистических различий между сравниваемыми группами в зависимости от носительства маркера *CYP3A4**22 по изучаемым показателям (таблица 3.42).

Результаты оценки эффективности терапии по инструментальным методам исследования в подгруппе ТВС по варианту *CYP3A4*22* представлено в таблице 3.43.

Таблица 3.43 – Результаты оценки эффективности терапии по показателям объема предстательной железы, объема остаточной мочи и Qmax у пациентов в зависимости от носительства *CYP3A4*22*

Показатели	1 визит	1 визит	4 визит	4 визит
	СС (n=63)	СТ (n=4)	СС (n=63)	СТ (n=4)
Объем предстательной железы, см ³ (Me [25;75])	40,0 [31,2 ; 52,0]	53,05 [41,25 ; 73,96]	38,0 [32,1 ; 50,0]	51,02 [38,95 ; 70,42]
ООМ, мл (Me [25;75])	20,0 [4,0 ; 47,0]	9,5 [7,0 ; 21,75]	9,0 [3,0 ; 20,05]	11,75 [8,5 ; 15,75]
ΔООМ, мл (Me [25;75])	-	-	-8,0 [-26,0 ; 0,0]	-1,0 [-11,5 ; 7,0]
Qmax, мл/сек (Me [25;75])	10,1 [8,1 ; 13,5]	8,75 [7,05 ; 11,4]	13,3 [10,3 ; 16,8]	14,45 [12,15;18,05]
Δ Qmax, мл/сек (Me [25;75])			3,2 [0,9 ; 4,5]*	6,05 [4,4 ; 7,35]*

Примечание: * - $p = 0,027$, для расчёта использовался U-тест Манна-Уитни

В подгруппе ТВС статистически значимые ассоциации были выявлены относительно результатов уродинамического исследования оценки скорости струи мочи между 1 и 4 визитами ($\Delta Q_{\max}$): у пациентов носителей аллеля *CYP3A4*22* (генотип СТ) увеличение скорости потока мочи было более выраженным на 8 неделе лечения по сравнению с пациентами с диким генотипом (СС) ($\Delta Q_{\max}$ 6,05 [4,4; 7,35] у СТ против 3,2 [0,9; 4,5] у СС, $p=0,027$). Расчет данных измерений объема предстательной железы и ООМ никаких взаимосвязей не выявил (таблицы 3.43).

Как и в случае с маркером *CYP3A4*3* распределение генотипов по *CYP3A4*22* (63 пациента с генотипом дикого типа СС и 4 пациента с носительством аллеля в гетерозиготном состоянии СТ) не позволяют однозначно утверждать о весомом вкладе найденных зависимостей.

Для других полиморфных вариантов *CYP3A4*3* (с.-392G>A, rs2740574) и *CYP3A5*3* (с.6986A>G, rs776746) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей с клиническими показателями оценки эффективности проводимой фармакотерапии тамсулозином в подгруппе пациентов с ТВС при ДГПЖ.

3.5. Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих безопасность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ

3.5.1. Оценка влияния носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* на безопасность терапии СНМП при ДГПЖ

Проводился поиск ассоциации между частотой развития НЯ у пациентов и их фенотипами по *CYP2D6*. Для расчета использовался тест χ^2 Пирсона (при числе событий в каждой наблюдаемой группе >10; при числе от 5 до 10 – с поправкой Йетса) или точный тест Фишера (при числе событий в одной из наблюдаемых групп <5) (таблица 3.44). НР были разделены на группы: сердечно-сосудистые (ортостатическая гипотензия, гипертензия, головокружение, головная боль) и мочеполовые (ретроградная эякуляция, эректильная дисфункция) [132].

Таблица 3.44 – Распределение пациентов относительно фенотипов по *CYP2D6* и видам нежелательных реакций

НЯ		Фенотип по <i>CYP2D6</i>		Итого	Тест χ^2 р-значение
		«Нормальный» метаболизатор	«Медленные»+ «Промежуточные» метаболизаторы		
Все НР	было	20	10	30	0,611776
	не было	80	32	112	
НР со стороны сердечно-сосудистой системы	было	10	5	15	0,736098
	не было	90	37	126	

Продолжение Таблицы 3.44

НЯ		Фенотип по CYP2D6		Итого	Тест χ^2 р-значение
		«Нормальный» метаболизатор	«Медленные»+ «Промежуточные» метаболизаторы		
НР со стороны мочеполовой системы	было	6	3	9	0,798644
	не было	94	39	133	

Не было выявлено статистически значимых различий в распределении фенотипов по CYP2D6 у пациентов в зависимости от частоты развития всех НР (тест Пирсона $\chi^2 = 0,257596$, $p = 0,611776$), НР со стороны сердечно-сосудистой системы (точный тест Фишера с поправкой Йетса $\chi^2 = 0,113586$, $p = 0,736098$) и НР со стороны мочеполовой системы (точный тест Фишера $\chi^2 = 0,065077$, $p = 0,798644$).

Мы оценили возможный вклад носительства отдельных аллельных вариантов гена CYP2D6 на частоту развития НР среди пациентов (таблица 3.45).

Таблица 3.45 – Распределение пациентов по генотипам CYP2D6 и частоте развития нежелательных реакций

Аллель	Генотип	Все НР		Тест χ^2 , р-значение	НР со стороны сердечно-сосудистой системы		Тест χ^2 , р-значение	НР со стороны мочеполовой системы		Тест χ^2 , р-значение
		Было	Не было		Было	Не было		Было	Не было	
CYP2D6 *2	AA	3	13	0,09551 1	3	14	0,10548 9	0	16	0,47198 5
	AG	11	63		4	70		6	68	
	GG	16	36		8	43		3	49	
CYP2D6 *3	A/A	0	4	0,29372	0	4	0,48565	0	4	0,59767
	A/(-)	30	108	2	15	123	7	9	129	1
CYP2D6 *4	G/G	9	27	0,95517	2	34	0,36753	3	33	0,56955
	G/A	21	85	5	10	96	3	6	100	1
CYP2D6 *6	A/A	0	4	0,29372	0	4	0,48565	0	4	0,59767
	A/(-)	30	108	2	15	123	7	9	129	1

Продолжение Таблицы 3.45

Аллель	Генотип	Все НР		Тест χ^2 , р-значе- ние	НР со стороны сердечно- сосудистой системы		Тест χ^2 , р-значе- ние	НР со стороны мочеполов ой системы		Тест χ^2 , р-значе- ние
		Было	Не было		Было	Не было		Было	Не было	
CYP2D6* 9	СТТ/СТТ	0	5	0,23871 5	1	4	0,48460 3	0	5	0,55372 0
	СТТ/(-)	30	107		14	123		9	128	
CYP2D6* 10	СС	9	29	0,78241 9	3	35	0,53171 5	3	35	0,64535 6
	СТ	21	83		12	92		6	98	
CYP2D6* 41	СС	27	100	0,90999 8	13	114	0,47220 3	9	118	0,28672 7
	СТ+ТТ	3	12		2	13		0	15	

Примечание: для расчетов использовался точный тест Фишер

Результаты анализа не выявили статистически значимых различий в отношении частоты развития НР при терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ в зависимости от носительства или неносительства исследуемых маркеров. В независимости от типа это касалось частоты всех НР ($p>0,05$), частоты развития НР со стороны сердечно-сосудистой системы ($p>0,05$) и частоты развития НР со стороны мочеполовой системы ($p>0,05$).

Расчет ассоциаций частоты развития НР на фоне терапии тамсулозином у пациентов в подгруппах по степени тяжести СНМП (УВС и ТВС) в зависимости от фенотипа и генотипа по отдельным аллельным вариантам CYP2D6 также не выявил значимых ассоциаций ($p>0,05$).

Таким образом, нам не удалось обнаружить влияние носительства аллельных вариантов CYP2D6 на безопасность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ, как в целом по всем видам НР, так и в отношении отдельных НР со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны мочеполовой системы. Это может свидетельствовать, что варианты гена CYP2D6 играют не первостепенную роль в риске развития НР на фоне лечения тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ, и такой риск может детерминироваться другими факторами.

3.5.2. Оценка влияния носительства аллельных вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 на безопасность терапии СНМП при ДГПЖ

Проводился поиск ассоциации частоты развития нежелательных реакций у пациентов и их фенотипов по CYP3A4 и CYP3A5 с помощью теста χ^2 Пирсона (при числе событий в каждой наблюдаемой группе >10 ; при числе событий от 5 до 10 – с поправкой Йетса) или точного теста Фишера (при числе событий в одной из наблюдаемых групп < 5) (таблица 3.46).

Таблица 3.46 – Распределение пациентов относительно фенотипов по CYP3A и видам нежелательных реакций

НЯ		Фенотип по CYP3A			Итог о	Тест χ^2 р- значени е
		«Нормальный» метаболизатор	«Промежуточный» метаболизатор	«Медленный» метаболизатор		
Все НР	был о	5	25	0	30	0,239309
	не был о	12	93	7	112	
НР со стороны сердечно- сосудистой системы	был о	3	12	0	12	0,417056
	не был о	14	106	7	130	
НР со стороны мочеполово й системы	был о	2	7	0	9	0,463314
	не был о	15	111	7	133	

Примечание: для расчетов использовался точный тест Фишера

Не было обнаружено статистически значимых различий частоты развития всех НР в зависимости от распределения фенотипов по CYP3A у пациентов (точный тест Фишера, $\chi^2 = 2,86$, $p = 0,239309$), частоты развития НР со стороны сердечно-сосудистой системы (точный тест Фишера, $\chi^2 = 0,843039$, $p = 0,656049$), частоты развития НР со стороны мочеполовой системы (точный тест Фишера, $\chi^2 = 1,74907$, $p = 0,463314$).

Был проведен анализ ассоциации частоты развития НР в зависимости от носительства отдельных аллельных вариантов СYP3A4 и СYP3A5 (таблица 3.47).

Таблица 3.47 – Распределение пациентов относительно генотипов по генам СYP3A4 и СYP3A5 и частоте развития нежелательных реакций

Аллель	Генотип	Все НР		Тест χ^2 , р-значе- ние	НР со стороны сердечно- сосудистой системы		Тест χ^2 , р-значе- ние	НР со стороны мочеполов ой системы		Тест χ^2 , р-значе- ние
		Было	Не было		Было	Не было		Было	Не было	
СYP3A4* 3	AA	3	11	0,80840 4	2	12	0,63317 4	1	13	0,89642 3
	AG	27	101		13	115		8	120	
СYP3A4* 22	CC	30	103	0,10864 3	15	118	0,28672 7	9	124	0,36904 9
	CT	0	9		0	9		0	9	
СYP3A5* 3	AG+A A	5	13	0,45946 1	3	15	0,43820 3	2	16	0,37377 4
	GG	25	99		12	112		7	117	

Примечание: для расчетов использовался точный тест Фишера

Не было обнаружено статистически значимых различий частоты развития НР, независимо от их типа, в зависимости от носительства аллельных вариантов генов СYP3A4 и СYP3A5.

В подгруппах пациентов по степени тяжести СНМП (УВС и ТВС) расчет ассоциаций частоты развития НР на фоне терапии тамсулозином и их фенотипа и генотипа по отдельным аллельным вариантам генов СYP3A4 и СYP3A5 не выявил значимых ассоциаций.

3.6. Оценка взаимосвязи между фенотипированием и генотипированием по CYP3A у пациентов с СНМП при ДГПЖ

Метаболическое отношение 6- β -гидрооксикортизол/кортизол в моче было определено у 131 пациента. Результаты фенотипирования CYP3A 6- β -гидрооксикортизол/кортизол у пациентов с симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, генотипированных по аллельным вариантам CYP3A4 и CYP3A5, представлены на рисунке 3.6 и таблице 3.48.

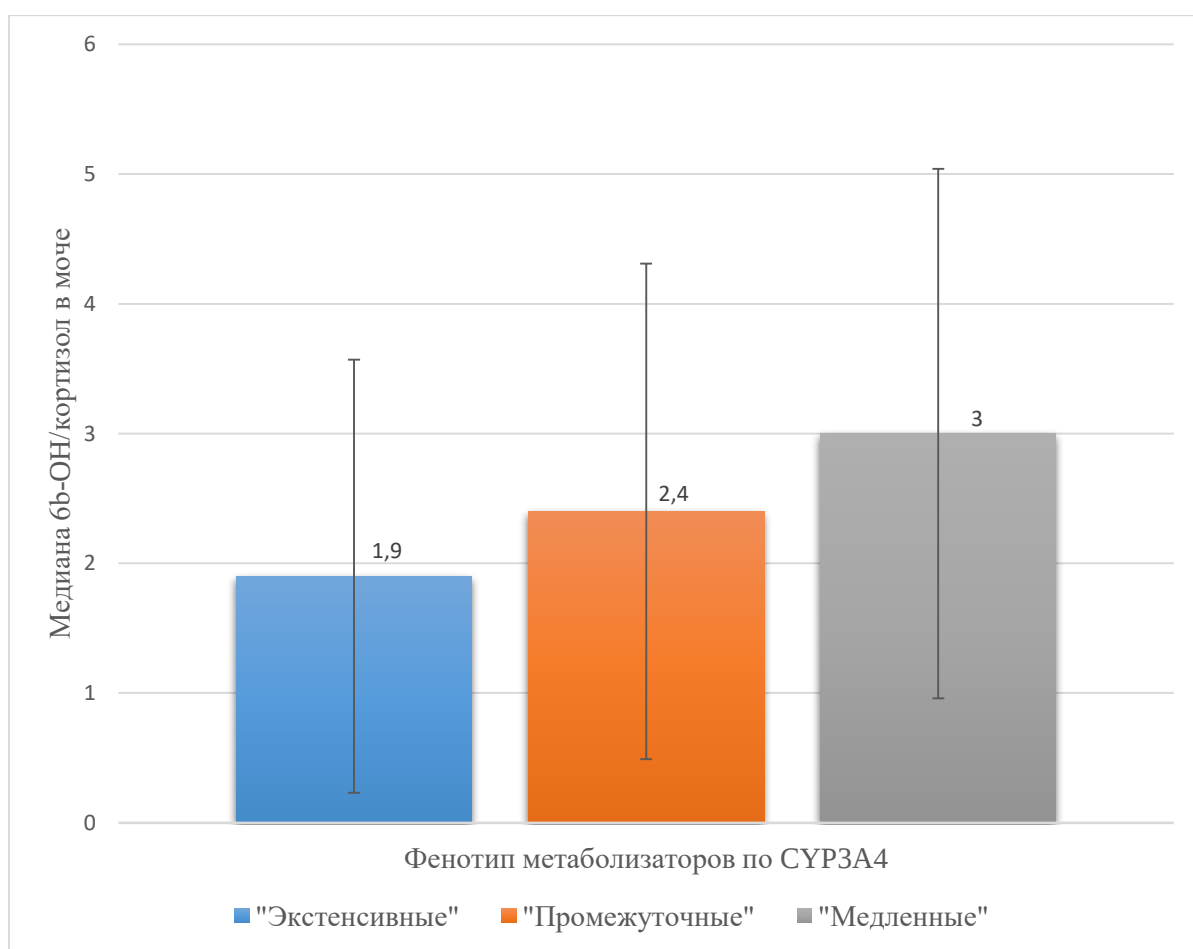


Рисунок 3.6 — Медиана метаболического отношения 6b-НС/кортизол в моче у пациентов с различными генотипами по CYP3A

Таблица 3.48 – Результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии по определению концентрации кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче

N	Значени я	Концентраци я кортизола (нг/мл)	Концентраци я 6b-НС (нг/мл)	6b- НС/кортизо л (усл. ед)
Общая группа				
131 «Экстенсивные» – 16 «Промежуточные» – 116 «Медленные» – 7	M	51,3	112,8	2,5
	Q1	28,2	69,1	1,4
	Q3	85,5	185,4	4,3
	max	273,9	1075,5	8,8
	min	1,6	6,1	0,2
УВС				
71 «Экстенсивные» – 8 «Промежуточные» – 59 «Медленные» – 4	M	54,85	102,35	2,05
	Q1	32,45	64,35	1,15
	Q3	87,15	186,0	3,9
	max	273,9	1075,5	8,0
	min	6,6	19,2	0,2
ТВС				
60 «Экстенсивные» – 8 «Промежуточные» – 49 «Медленные» – 3	M	42,85	126,05	2,7
	Q1	27,4	84,5	1,9
	Q3	79,3	185,4	4,3
	max	175,2	618,2	8,8
	min	1,6	6,1	0,6

Проведен анализ сравнения концентрации кортизола, 6-β-гидрокортизола (6b-НС), отношения 6b-НС/кортизол в моче между фенотипами по CYP3A в общей группе и подгруппах УВС и ТВС (таблица 3.48). Не было обнаружено связи между метаболическим отношением 6b-НС/кортизол в моче и фенотипом CYP3A, кодируемым по сочетанию генотипов вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 как в общей группе пациентов (n=131, по H-тесту Крускала-Уоллиса $p=0,235$), так и в подгруппах по степени выраженности симптомов у пациентов УВС (n=71, по H-тесту Крускала-Уоллиса $p=0,1605$) и ТВС (n=60, по H-тесту Крускала-Уоллиса $p=0,8878$) (таблица 3.49).

Таблица 3.49 – Результаты сравнения концентрации кортизола, 6-β-гидрокортизола (6b-НС), отношения 6b-НС/кортизол в моче по фенотипам СYP3A

Фенотип СYP3A Показатель	«Экстенсивные» метаболизаторы (n=16)	«Промежуточные» метаболизаторы (n=116)	«Медленные» метаболизаторы (n=7)	P
Общая группа				
Концентрация кортизола (нг/мл) (Ме [25;75])	60,6 [43,3; 97,65]	51,65 [28,65; 84,5]	43,1 [36,1, 50,9]	0,4860
Концентрация 6b-НС (нг/мл) (Ме [25;75])	129,05 [106,2; 217,25]	104,75 [64,45; 178,6]	132,7 [105,3, 289,5]	0,0811
6b-НС/кортизол (усл. ед) (Ме [25;75])	1,9 [1,55; 3,85]	2,4 [1,3; 4,1]	3,0 [2,6, 5,3]	0,2350
УВС				
-	«Нормальные» метаболизаторы (n=8)	«Промежуточные» метаболизаторы (n=59)	«Медленные» метаболизаторы (n=4)	P
Концентрация кортизола (нг/мл) (Ме [25;75])	63,67 [48,86; 93,13]	57,4 [32,4; 88,6]	47,0 [35,6; 90,35]	0,7731
Концентрация 6b-НС (нг/мл) (Ме [25;75])	148,07 [77,56; 247,07]	96,9 [58,4; 161,1]	280,1 [175,6; 316,75]	0,0643
6b-НС/кортизол (усл. ед) (Ме [25;75])	1,79 [0,96; 3,58]	1,9 [1,1; 3,6]	4,1 [2,55; 6,65]	0,1605
ТВС				
-	«Нормальные» метаболизаторы (n=8)	«Промежуточные» метаболизаторы (n=49)	«Медленные» метаболизаторы (n=3)	P
Концентрация кортизола (нг/мл) (Ме [25;75])	60,6 [30,05; 101,15]	44,4 [27,8; 79,3]	41,2 [36,1; 43,7]	0,6401
Концентрация 6b-НС (нг/мл) (Ме [25;75])	129,05 [117,3; 163,3]	122,4 [78,1; 191,2]	130,1 [105,3; 132,7]	0,6720
6b-НС/кортизол (усл. ед) (Ме [25;75])	2,25 [1,8; 4,4]	2,6 [1,9; 4,3]	3,0 [2,6; 3,7]	0,8878

Примечание: для расчётов использовался Н-тест Крускала-Уоллиса

Корреляционный анализ Спирмена не выявил статистически значимой связи между концентрациями кортизола, 6b-НС, их отношением и клиническими показателями в общей группе (таблица 3.50).

Таблица 3.50 – Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (r_s), отражающих взаимосвязь между концентрацией кортизола, 6b-НС у пациентов общей группы и разностью величин изучаемых показателей до (1 визит) и после терапии (4 визит)

Показатель	r_s					
	Концентрация кортизола	p	Концентрация 6b-НС	p	6b-НС/кортизол	p
Δ IPSS	0,073377	>0,05	-0,047027	>0,05	-0,105449	>0,05
Δ OC	0,045193	>0,05	-0,004519	>0,05	-0,059237	>0,05
Δ ИС	0,084310	>0,05	-0,058387	>0,05	-0,114064	>0,05
Δ Qol	-0,048397	>0,05	-0,057905	>0,05	-0,019504	>0,05
Δ OOM	-0,063512	>0,05	0,098710	>0,05	0,163890	>0,05
Δ Qmax	-0,123118	>0,05	-0,103879	>0,05	0,035049	>0,05

У пациентов подгруппы УВС, получавших терапию тамсулозином, с помощью корреляционного анализа Спирмена не было обнаружено статистически значимой связи по всем проанализированным параметрам оценки эффективности терапии (таблица 3.51).

Таблица 3.51 – Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (r_s), отражающих взаимосвязь между концентрацией кортизола, 6- β -гидрокортизола (6b-НС) пациентов подгруппы УВС и разностью величин изучаемых показателей до (1 визит) и после терапии (4 визит)

Показатель	r_s					
	Концентрация кортизола	p	Концентрация 6b-НС	p	6b-НС/кортизол	p
Δ IPSS	0,088621	>0,05	-0,010158	>0,05	-0,065315	>0,05
Δ OC	0,080535	>0,05	0,090218	>0,05	-0,011562	>0,05
Δ ИС	0,108492	>0,05	-0,035158	>0,05	-0,075235	>0,05
Δ Qol	-0,052472	>0,05	-0,073918	>0,05	-0,021459	>0,05
Δ OOM	-0,169280	>0,05	-0,056739	>0,05	-0,000176	>0,05
Δ Qmax	-0,044336	>0,05	0,016920	>0,05	0,211406	>0,05

Аналогичные результаты были получены для пациентов подгруппы ТВС: статистически значимой связи по всем проанализированным параметрам оценки эффективности терапии выявлено не было (таблица 3.52).

Таблица 3.52 – Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (r_s), отражающих взаимосвязь между концентрацией кортизола, 6b-НС пациентов подгруппы ТВС и разностью величин изучаемых показателей до (1 визит) и после терапии (4 визит)

Показатель	r_s					
	Концентрация кортизола	Р	Концентрация 6b-НС	Р	6b-НС/кортизол	Р
$\Delta IPSS$	-0,119466	>0,05	0,046748	>0,05	0,092820	>0,05
ΔOC	-0,105124	>0,05	0,058909	>0,05	0,096770	>0,05
ΔIC	-0,066892	>0,05	-0,011672	>0,05	-0,003423	>0,05
ΔQoL	-0,072637	>0,05	-0,078757	>0,05	-0,046346	>0,05
ΔOOM	0,035869	>0,05	0,215349	>0,05	0,123937	>0,05
ΔQ_{max}	-0,231337	>0,05	-0,211170	>0,05	0,074073	>0,05

Коэффициенты уравнений линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$ (где x – 6b-НС/кортизол, y – разница в баллах по шкалам, a и b – коэффициенты уравнения), отражающих корреляционную зависимость между 6b-НС/кортизол и разницей в количестве баллов по $\Delta IPSS$, ΔOC , ΔIC , ΔQoL , ΔOOM и ΔQ_{max} представлены в таблице 3.53.

Таким образом, для всех исследованных групп (общая группа, подгруппы УВС и ТВС) не было доказано наличие статистически значимой корреляционной зависимости между 6b-НС/кортизол и изменениями всех проанализированных параметров оценки эффективности терапии СНМП до и после окончания периода наблюдения. Данные находки, полученные в нашей выборке, могут говорить об отсутствии возможного влияния метаболической активности СУРЗА на эффективность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Отсутствие значимой связи между 6b-НС/кортизол и изменениями исследованных параметров оценки эффективности фармакотерапии тамсулозином, скорее всего, связано с тем, что препарат в

большей степени метаболизируется CYP2D6, и ферменты групп CYP2D6 и CYP3A обладают перекрывающей субстратной специфичностью.

Таблица 3.53 – Коэффициенты уравнений линейной регрессии вида $y = a + b \cdot x$, отражающих корреляционную зависимость между бб-НС/кортизол и разницей в количестве баллов по Δ IPSS, Δ ИС, Δ ОС, Δ Qol и Δ OOM

Показатель	Общая				Первая подгруппа				Вторая подгруппа			
	a	P	b	p	a	p	b	p	a	p	b	p
Δ IPSS	- 9,741 5	>0, 05	- 0,07 81	>0, 05	- 7,124 1	>0, 05	0,01 78	>0, 05	- 12,32 49	>0, 05	- 0,31 41	>0, 05
Δ ОС	- 4,472 9	>0, 05	- 0,03 86	>0, 05	- 3,309	>0, 05	- 0,00 79	>0, 05	- 5,765 6	>0, 05	- 0,08 84	>0, 05
Δ ИС	- 5,268 6	>0, 05	- 0,03 95	>0, 05	- 3,815 2	>0, 05	0,02 58	>0, 05	- 6,559 2	>0, 05	- 0,22 57	>0, 05
Δ Qol	- 2,376 1	>0, 05	- 0,04 32	>0, 05	- 2,470 1	>0, 05	- 0,04 14	>0, 05	- 2,220 3	>0, 05	- 0,05 88	>0, 05
Δ OOM	- 12,59 25	>0, 05	0,58 65	>0, 05	- 10,08 36	>0, 05	0,35 38	>0, 05	- 18,97 17	>0, 05	1,85 61	>0, 05
Δ Qmax	2,572 9	>0, 05	0,11 62	>0, 05	2,779	>0, 05	0,11 83	>0, 05	1,851 4	>0, 05	0,29 62	>0, 05

По результатам исследования влияния носительства полиморфизмов CYP3A4, CYP3A5, активности CYP3A на эффективность и безопасность терапии тамсулозином пациентов с СНМП при ДГПЖ опубликована статья «Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4*1B, CYP3A4*22 и CYP3A5*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы» в рецензируемом журнале «Фармация и фармакология» в 2024 году [133].

3.7. Оценка взаимосвязи между C_{ssmin} тамсулозина с эффективностью, безопасностью терапии и с распределением вариантов генов CYP2D6 и CYP3A

Среди 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, получавших терапию тамсулозином, у 87 был осуществлён забор плазмы для определения равновесной остаточной концентрации (C_{ssmin}) препарата. Из 87 образцов для анализа отобрали 75, 12 были исключены из-за завышенных значений C_{ssmin}, что могло быть связано с тем, что пациенты принимали дозу препарата перед визитом к врачу или нарушали режим приёма (принимали тамсулозин на ночь вместо утра после еды). Данные описательной статистики результатов образцов, включенных для анализа, представлены в таблице 3.54.

Таблица 3.54 – Данные описательной статистики C_{ssmin} тамсулозина в исследованной выборке (нг/мл)

Параметр	Значение
Количество	75
Среднее (M)	8,2
SD	7,78
Медиана (Me)	5,9
Q1	2,13
Q3	11,6
Максимум	26,5
Минимум	0

3.7.1. Оценка взаимосвязи между C_{ssmin} тамсулозина с эффективностью терапии

Среди 75 пациентов, у которых был осуществлен забор плазмы крови для определения C_{ssmin} тамсулозина, была проведена оценка взаимосвязи

равновесной остаточной концентрации с клиническими показателями эффективности терапии $\alpha 1$ -адреноблокатором СНМП при ДГПЖ.

Степень выраженности симнп при ДГПЖ по шкале IPSS, качество жизни, оцениваемое по опроснику QoL, субшкалы выраженности обструктивных и ирритативных симптомов, объем остаточной мочи по данным трансабдоминального исследования мочевого пузыря и максимальная скорость потока струи мочи 75 пациентов на момент включения (1 визит) и к концу периода наблюдения (4 визит) представлены в таблице 3.55.

Таблица 3.55 Значения клинических показателей выраженности СНМП при ДГПЖ пациентов, у которых определена C_{ssmin}

Показатели	1 визит	4 визит, Δ
IPSS, балл (M ± SD)	19,8 ± 6,99	-10,97 ± 7,20
QoL, балл (M ± SD)	5,18 ± 0,83	-2,54 ± 1,30
Субшкала ирритативных симптомов, балл (M ± SD)	10,97 ± 4,43	-5,93 ± 4,28
Субшкала обструктивных симптомов, балл (Me [25;75])	9,0 [5,0 ; 12,0]	-4,0 [-8,0 ; -2,0]
ООМ, мл (Me [25;75])	18,0 [3,0 ; 45,0]	-4,8 [-24,67 ; 2,0]
Q _{max} , мл/сек (Me [25;75])	10,9 [8,9 ; 13,3]	3,5 [1,2 ; 5,5]

Оценка взаимосвязи эффективности тамсулозина с его фармакокинетическим профилем, определяемым по C_{ssmin} в терапии СНМП при ДГПЖ, представлена на рисунках 3.7а-д.

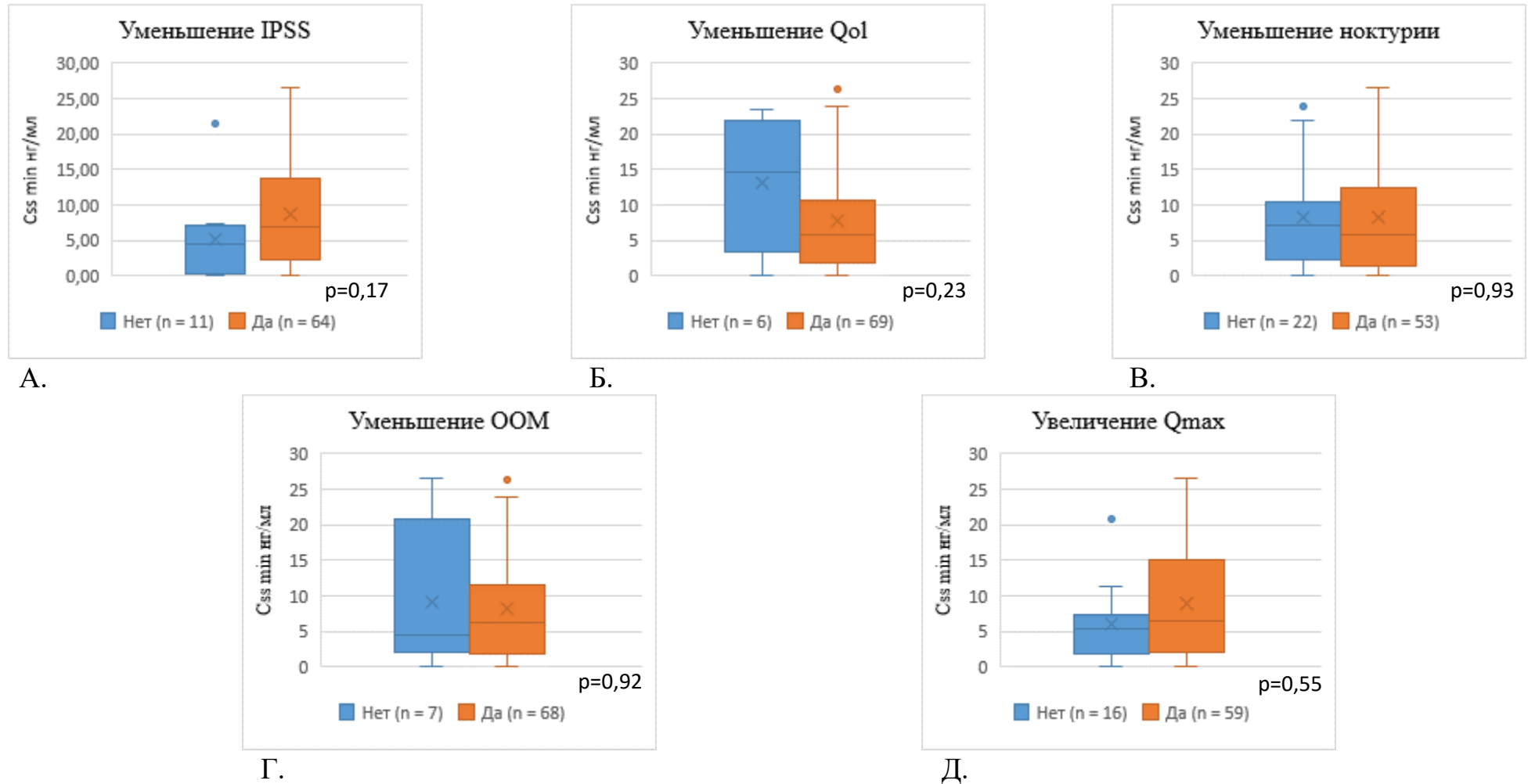


Рисунок 3.7 — Оценка взаимосвязи эффективности с C_{ss}min тамсулозином.

Примечание: А – уменьшение IPSS ≥ 4 ($p = 0,17$); Б – уменьшение QoI ≥ 1 ($p = 0,23$); В – уменьшение nocturia ≥ 1 ($p = 0,93$); Г – уменьшение OOM $\geq 10\%$ ($p = 0,92$); Д – увеличение Q_{max} $\geq 10\%$ ($p = 0,55$); для расчета использовался тест Манна-Уитни

Результаты проведенного анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей между значениями C_{ssmin} тамсулозина и эффективности терапии препаратом СНМП при ДГПЖ по клиническим показателям в исследованной выборке пациентов ($p>0,05$).

Проведен корреляционный анализ между C_{ssmin} $\alpha 1$ -адреноблокатора и всеми анализируемыми клиническими показателями по результатам терапии (таблица 3.56).

Таблица 3.56 – Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (r_s), отражающих взаимосвязь между C_{ssmin} тамсулозина и разностью величин изучаемых клинических показателей до (1 визит) и после терапии (4 визит)

Показатель	r_s	
	C_{ssmin}	p
Δ IPSS	0,006193	$>0,05$
Δ OC	0,032555	$>0,05$
Δ ИС	0,013004	$>0,05$
Δ Qol	0,083928	$>0,05$
Δ OOM	0,016711	$>0,05$
Δ Qmax	0,157032	$>0,05$

Корреляционный анализ Спирмена также показал отсутствие статистически значимой связи между C_{ssmin} $\alpha 1$ -адреноблокатора и всеми анализируемыми клиническими показателями по результатам терапии в изучаемой выборке (таблица 3.56).

3.7.2. Оценка взаимосвязи между C_{ssmin} тамсулозина с безопасностью терапии

В течение всего периода наблюдения среди 75 пациентов, у которых был проведен забор плазмы крови для определения C_{ssmin} препарата, у 11 пациентов было зафиксировано 13 случаев развития НР (таблица 3.57). Из них

9 пациентов сообщили о наличии одного НР, а 2 пациента – о более чем одном НР.

Таблица 3.57 – Распределение НР среди 75 пациентов

Вид НР	n (%)
Ретроградная эякуляция	6 (46,15)
Ортостатическая гипотензия	2 (15,38)
Изжога	2 (15,35)
Головокружение	1 (7,69)
Диспепсия	1 (7,69)
Головные боли	1 (7,69)
Всего	13

Проведен анализ взаимосвязи безопасности терапии тамсулозином с C_{ssmin} у пациентов с СНМП, ассоциированных с ДГПЖ (таблица 3.58 и рисунок 3.8).

Таблица 3.58 – Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина в группах с НР vs без НР на фоне терапии тамсулозином (нг/мл)

Показатель	Безопасность				p
	с НР (n=11)	Мин - Макс	без НР (n=64)	Мин - Макс	
C _{ssmin} (Ме [25;75])	4,5 [3,52;9,02]	0 – 17,8	6,4 [1,37;12,4]	0 – 26,5	0,85

Примечание: для расчета использовался тест Манна-Уитни

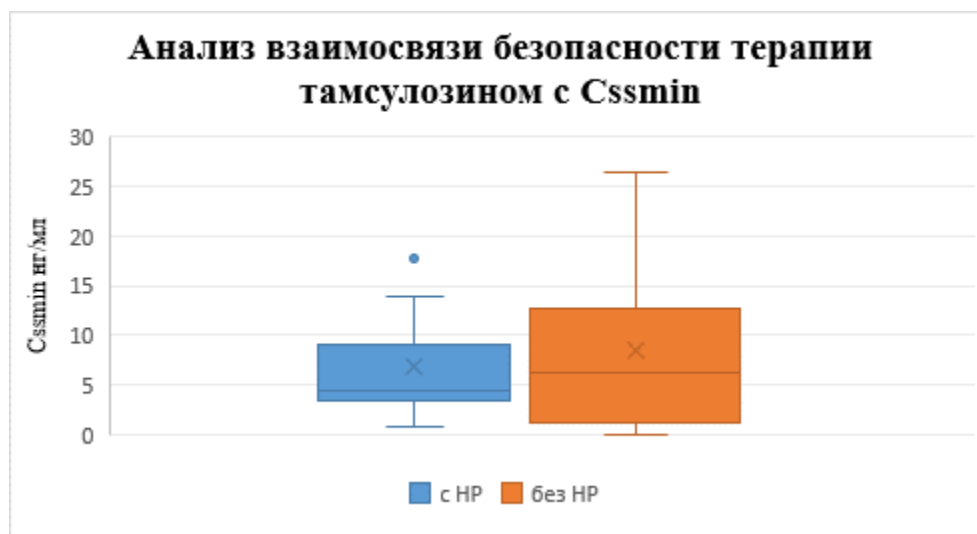


Рисунок 3.8 – Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина в группах с НР vs без НР на фоне терапии тамсулозином

Значения C_{ssmin} тамсулозина значительно не различались между пациентами групп с НР и без НР ($p=0,85$) (таблица 3.58 и рисунок 3.8).

3.7.3. Оценка взаимосвязи между C_{ssmin} тамсулозина с фенотипом CYP2D6

Оценено влияние фенотипа CYP2D6 на равновесную остаточную концентрацию тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для статистического анализа выборка пациентов по фенотипу CYP2D6 была разделена на две группы: «медленные» и «промежуточные» метаболитаторы ($n=25$) и «нормальные» метаболитаторы ($n=50$).

Сравнение групп показало статистически значимое различие в значениях равновесной остаточной концентрации тамсулозина между пациентами с фенотипом «нормальных» метаболитаторов и объединённой группой «медленных» и «промежуточных» метаболитаторов по CYP2D6 ($p=0,003$) (таблица 3.59, рисунок 3.9).

Таблица 3.59 – Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина в группах «нормальные» метаболитаторы и «медленные» + «промежуточные» метаболитаторы по CYP2D6 (нг/мл)

Показатель	Фенотип CYP2D6				p
	«Нормальные» метаболитаторы ($n=50$)	Мин - Макс	«Медленные» + «Промежуточные» метаболитаторы ($n=25$)	Мин - Макс	
C_{ssmin} (Ме [25;75])	4,67 [0,8;9,02]	0 – 23,9	7,42 [4,5;18,9]	2,32 – 26,5	0,003

Примечание: для расчета использовался тест Манна-Уитни

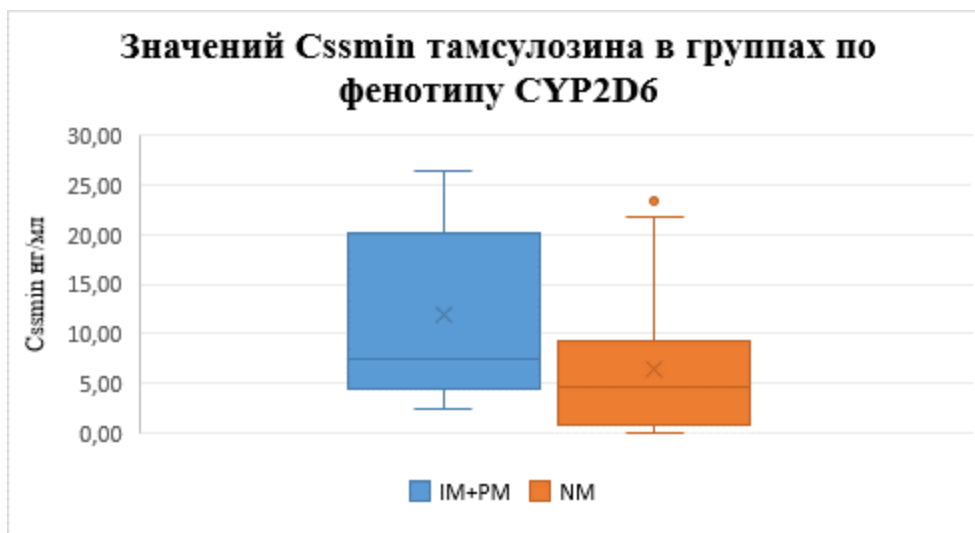


Рисунок 3.9 — Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина в группах «нормальные» метаболизаторы и «медленные» + «промежуточные» метаболизаторы по CYP2D6

Далее была проведена оценка влияния носительства отдельных аллельных вариантов гена CYP2D6 на C_{ssmin} тамсулозина в исследуемой выборке. Значения C_{ssmin} у пациентов носителей аллеля CYP2D6*4 (генотип GA) оказались статистически значимо выше, чем у неносителей (генотип GG) (таблица 3.60 и рисунок 3.10).

Таблица 3.60 – Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина между пациентами относительно носительства CYP2D6*4 (нг/мл)

Показатель	CYP2D6*4				P
	GA (n=20)	Мин - Макс	GG (n=55)	Мин - Макс	
C_{ssmin} (Ме [25;75])	7,91 [5,1;20,46]	2,32 – 26,5	4,7 [0,8;10,0]	0 – 23,9	0,005

Примечание: для расчета использовался тест Манна-Уитни

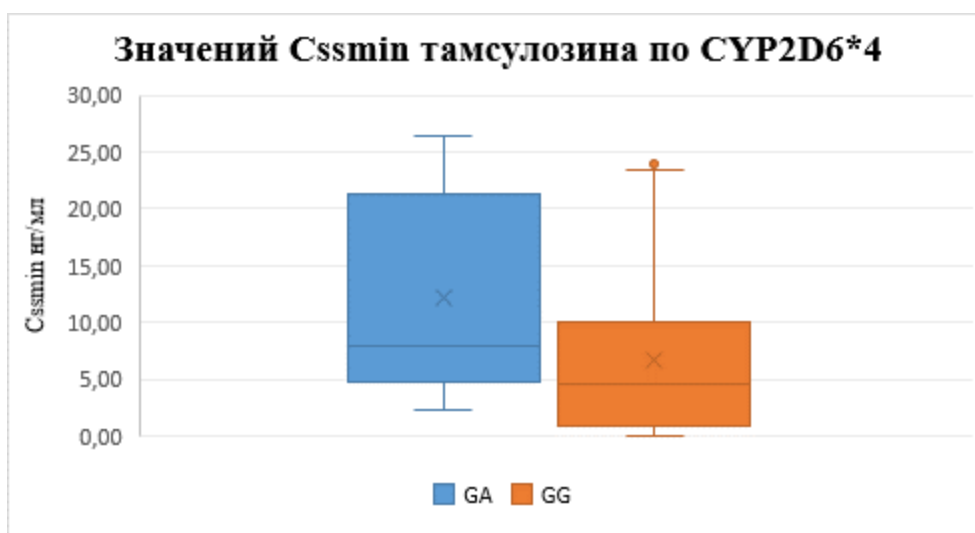


Рисунок 3.10 — Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина между пациентами относительно носительства *CYP2D6*4*

Также был выявлен вклад полиморфного маркера *CYP2D6*10* на значения C_{ssmin}: у пациентов носителей данного аллеля (генотип СТ) значения C_{ssmin} были статистически значимо выше по сравнению с пациентами с диким типом генотипа (СС) (таблица 3.61 и рисунок 3.11).

Таблица 3.61 – Сравнение значений C_{ssmin} тамсулозина между пациентами относительно носительства *CYP2D6*10* (нг/мл)

Показатель	<i>CYP2D6*10</i>				p
	СТ (n=23)	Мин – Макс	СС (n=52)	Мин - Макс	
C _{ssmin} (Me [25;75])	7,42 [4,45;18,7]	0 – 26,5	4,9 [0,85;9,51]	0 – 23,9	0,005

Примечание: для расчета использовался тест Манна-Уитни

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (c.886C>T, rs16947), *CYP2D6*3* (c.775del, rs35742686), *CYP2D6*6* (c.T1707del, rs5030655), *CYP2D6*9* (c.841_843del, rs5030656) и *CYP2D6*41* (c.985+39G>A, rs28371725) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей между

значениями C_{ss}min тамсулозина и носительством проанализированных аллельных вариантов гена CYP2D6 в исследованной выборке пациентов.

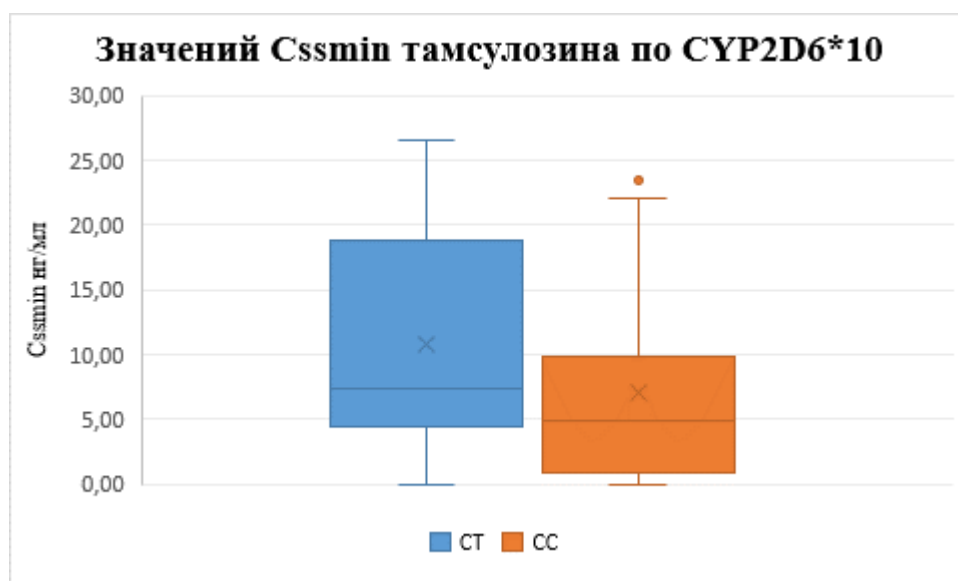


Рисунок 3.11 — Сравнение значений C_{ss}min тамсулозина между пациентами относительно носительства *CYP2D6*10*

3.7.4. Оценка взаимосвязи между C_{ss}min тамсулозина с фенотипом CYP3A

Оценено влияние фенотипов CYP3A на C_{ss}min тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Статистический анализ проведён для групп «экстенсивных» (n=11), «промежуточных» (n=60) и «медленных» метаболизаторов CYP3A (n=4) (таблица 3.62).

По результатам сравнения групп каких-либо значимых ассоциаций между значениями C_{ss}min тамсулозина и типом фенотипа CYP3A («экстенсивные», «промежуточные» и «медленные» метаболизаторы) пациентов выявлено не было (p=0,6527).

Таблица 3.62 – Сравнение значений C_{ss}min тамсулозина в группах «экстенсивных», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов по CYP3A (нг/мл)

Показатель	Фенотип CYP3A						p
	«Экстенсивные» метаболизаторы	Мин - Макс	«Промежуточные» метаболизаторы	Мин - Макс	«Медленные» метаболизаторы	Мин - Макс	
C _{ss} min (Ме [25;75])	7,26 [0,0;15,05]	0 – 23,4	5,76 [2,36;11,45]	0 – 26,3	9,29 [4,29;18,34]	0,18 – 26,5	0,6527

Примечание: для расчета использовался Н-тест Крускала-Уоллиса

Сравнение C_{ss}min тамсулозина у пациентов в исследуемой выборке относительно носительства вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 не выявило наличия значимых различий между носителями и неносителями аллелей CYP3A4*3 (p=0,29), CYP3A4*22 (p=0,21) и CYP3A5*3 (p=0,75) (таблица 3.63).

Таблица 3.63 – Сравнение значений C_{ss}min тамсулозина между пациентами относительно носительства вариантов CYP3A4*3, CYP3A4*22 и CYP3A5*3 (нг/мл)

Аллель	Генотип	n	C _{ss} min (Ме [25;75])	Мин - Макс	P-значение
CYP3A4*3	AG	8	7,21 [2,25;19,22]	0 – 26,5	0,29
	AA	67	4,65 [0,8;8,73]	0 – 26,3	
CYP3A4*22	CT	4	9,29 [4,29;18,34]	0,18 – 26,5	0,21
	CC	71	4,65 [0,8;8,73]	0 – 26,3	
CYP3A5*3	AG	11	7,26 [0,0;15,05]	0,0 – 23,4	0,75
	GG	64	4,67 [0,94;8,56]	0 – 26,5	

Примечание: для расчетов использовался тест Манна-Уитни

3.8. Построение моделей логистической регрессии для предсказания эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ

Для определения предиктивной значимости клинико-анамнестических характеристик, данных инструментальных исследований и результатов генетического анализа в прогнозировании эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ было проведено многофакторное логистическое регрессионное моделирование.

В отношении прогнозирования эффективности, при многофакторном анализе предикторы, ранее не значимые при однофакторном анализе, с учетом множественных межфакторных взаимодействий, оказались статистически значимы. За клинический исход было принято изменение степени выраженности СНМП определяемое по шкале IPSS.

В результате многофакторного логистического регрессионного моделирования получена модель прогноза эффективности терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ. Моделирование выполнялось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда. В таблице 3.64 представлены коэффициенты регрессии и соответствующие показатели отношения шансов в многофакторной модели.

Установлено, что индекс массы тела снижает изменение IPSS в среднем в 1,87 раза на каждую единицу показателя ($p < 0,001$). Носительство полиморфизма *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) увеличивает изменение IPSS в 10,22 раза на каждую единицу ($p < 0,001$). Полиморфизм *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*) повышает изменение IPSS в 7,29 раза на каждую единицу ($p = 0,012$). Объем предстательной железы, определяемый трансректальным ультразвуковым исследованием, увеличивает изменение IPSS в 1,64 раза на каждую единицу ($p = 0,002$).

Таблица 3.64 – Результат многофакторного логистического регрессионного моделирования

Параметр	Коэффициент регрессии $B \pm SE$	Доверительный интервал	Отношение шансов	P-value
Intercept	-5,195 $\pm$ 1,182	[-10,478; -2,701]	–	<0,001
Индекс массы тела	-0,625 $\pm$ 0,112	[-8,636; -0,402]	0,54 [0,01; 0,69]	<0,001
<i>CYP2D6*4</i> (<i>rs3892097</i>) GA	2,325 $\pm$ 0,567	[1,023; 3,962]	10,22 [2,78; 52,56]	<0,001
<i>CYP2D6*10</i> (<i>rs1065852</i>) CT	1,987 $\pm$ 0,382	[0,369; 2,964]	7,29 [1,45; 19,38]	0,012
ТРУЗИ ПЖ	0,495 $\pm$ 0,096	[0,142; 2,13]	1,64 [1,15; 8,42]	0,002

В результате построения многофакторной логистической регрессии получена модель прогнозирования эффективности терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ. Полученная модель обобщает 81,9% дисперсии прогнозируемого исхода и позволяет сделать прогноз эффективности терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ с точностью 92,1%. При этом прогноз полностью соответствует фактическим данным (Тест Хосмера-Лемешова $p=0,701$) (таблица 3.65).

Таблица 3.65 Результаты логистической регрессии

Пошаговый отбор	Исключение
AUC	0,9212
Negelkerke R2	0,8191
Hosmer-Lemeshov	0,7012

В отношении прогнозирования безопасности при терапии тамсулозином пациентов с СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, выполнено многофакторное

логистическое регрессионное моделирование. Моделирование проводилось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда. За клинический исход было принято возникновение НР. По результатам пошагового отбора финальная модель не содержала статистически значимых независимых предикторов ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДГПЖ – заболевание, характеризующееся увеличением объема предстательной железы из-за прогрессирующей гиперплазии стромальных и железистых клеток. Это незлокачественное разрастание приводит к сужению просвета уретры. Клинически ДГПЖ проявляется симптомами, такими как поллакиурия, ургентность, ноктурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания [1, 21]. У половины мужчин старше 50 лет диагностируется гистологически ДГПЖ, и эта распространенность возрастает с возрастом, достигая около 90% у мужчин старше 80 лет [134]. Клинически около трети мужчин в шестом десятке жизни страдают от умеренных или тяжелых СНМП, а этот показатель увеличивается до 45% у мужчин старше 70 лет [134]. СНМП при ДГПЖ снижают качество жизни, влияя на способность мужчин инициировать или прекращать мочеиспускание [135, 136]. Согласно опросу и реестру пациентов с ДГПЖ, включавшего 6909 пациентов в США, 33% мужчин имели легкую степень СНМП; 52% мужчин имели умеренную степень СНМП и 15% мужчин имели тяжелую [137]. Мужчины с значительным увеличением предстательной железы ($>50 \text{ см}^3$) в 3,5 раза чаще имеют умеренную и тяжелую СНМП с поправкой на возраст, чем мужчины без увеличения простаты [138].

В настоящее время широкое распространение получили методы фармакологической коррекции СНМП, где препаратами первой линии являются $\alpha 1$ -адреноблокаторы [6], а наиболее назначаемым препаратом группы является тамсулозин. Терапия СНМП при ДГПЖ тамсулозином имеет высокий профиль эффективности и безопасности, однако у части пациентов могут развиваться нежелательные побочные реакции. К тому же эффективность консервативной терапии СНМП при ДГПЖ неоднородна.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования было изучить влияние носительства полиморфных маркеров генов ферментов метаболитов тамсулозина CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на его

фармакокинетические показатели, эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии в выборке пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

По результатам нашего исследования в изучаемой выборке 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ терапия тамсулозином была эффективна у пациентов общей группы: 113 (79,57%) пациентов достигли клинически значимого значения изменения суммы баллов по шкале IPSS $>30\%$ от исходного значения, у 130 (91,5%) пациентов повысилось качество жизни по шкале $QoL \geq 1$, из 22 пациентов с ООМ более 50 мл - 13 (59%) пациентов имели снижение объема остаточной мочи менее 50 мл, а у большей части пациентов (128 человек, 90%) наблюдалось значимое снижение уровня ООМ. Значения $Q_{\max}$ по данным урофлоуметрии выросла с $11,06 \pm 3,93$ мл/сек до $13,97 \pm 4,35$ мл/сек ($p < 0,001$) в группе в целом. Изменение объема предстательной железы пациентов за период наблюдения не является специфичным признаком терапии тамсулозином. У 98 пациентов (69,0%) отмечено изменения частоты ноктурии ≥ 1 . Среди пациентов, не достигнувших клинически значимого улучшения при терапии тамсулозином СНМП, ассоциированных с ДГПЖ (изменение IPSS $>30\%$ от исходного значения), статистически значимо чаще наблюдались: с изначально высоким баллом по шкале IPSS ($p = 0,0012$), с повышенным индексом массы тела ($p = 0,04984$) и с более частым ночным мочеиспусканием ($p = 0,03732$). В целом терапия с помощью тамсулозина у пациентов с СНМП при ДГПЖ была эффективной. За весь период наблюдения продолжительностью 8 недель ни у одного из пациентов не было отмечено развития осложнения ДГПЖ, например, таких как: острая задержка мочи, макрогематурия и инфекции мочевых путей.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности СНМП по шкале IPSS. Анализ результатов наблюдения показал статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами УВС и ТВС по общей сумме баллов СНМП, а также по субшкалам обструктивных и ирритативных симптомов, шкале оценки качества жизни и объему предстательной железы.

На основании этого, можно сделать вывод, что разделение общей выборки на группы для анализа может рассматриваться оправданным – значения субъективной оценки СНМП достоверно различались. Подобные различия по степени тяжести СНМП в том числе могут детерминироваться объемом предстательной железы. Согласно многоцентровому рандомизированному двойному слепому исследованию CombAT, монотерапия тамсулозином менее эффективна по сравнению с терапией тамсулозин+дутастерид у пациентов с умеренными или тяжелыми СНМП при ДГПЖ (объем простаты $> 30 \text{ см}^3$), что подчеркивает важность внутрипузырной обструкции увеличенной предстательной железой [139]. Тем не менее, в обеих группах нашей выборки терапия СНМП при ДГПЖ тамсулозином показала свою эффективность в периоде наблюдения, что отражалось относительно суммы баллов по шкале IPSS, ИС, ОС, QoL, показателям OOM и Qmax ($p < 0,05$).

Следует отметить, что терапия тамсулозином за период наблюдения в целом была безопасна – лишь 30 (21,1%) пациентов заявили о развитии у них каких-либо НР. Однако эти НР не явились причиной прекращения назначенной терапии ни в одном из случаев. В подгруппе ТВС НР встречались чаще: 22 против 14 случаев у УВС ($p > 0,05$).

Распределение аллельных вариантов CYP2D6 в нашей выборке в сравнении со средними значениями для европейских популяций показывает отсутствие значимых различий: CYP2D6*2 (*c.886C>T*, rs16947)– 37,2% в нашей выборке против 34% в среднем для европейских популяций; CYP2D6*3 (*c.775del*, rs35742686)– 1,5% vs 2%; CYP2D6*4 (*c.506-1G>A*, rs3892097)– 12% vs 19%, CYP2D6*6 (*c.T1707del*, rs5030655)– 1,5% vs 2%, CYP2D6*9 (*c.841_843del*, rs5030656) – 1,8% vs 3%, CYP2D6*10 (*c.100C>T*, rs1065852)– 13,4% vs 20%, CYP2D6*41 (*c.985+39G>A*, rs28371725)– 6% vs 9% [140]. Распределение аллельных вариантов по вариантам CYP3A4 и CYP3A5 было: по CYP3A4*3 (*c.-392G>A*, rs2740574) – 5% vs 3%, по CYP3A4*22 (*c.522-191C>T*, rs35599367)– 3,2% vs 5%, а по CYP3A5*3 (*c.6986A>G*, rs776746)– 93,3% vs 94% [140]. Можно заключить, что частота встречаемости

полиморфизмов не отличалась от рефересных значений частот - исследованная выборка не выбивается из распределения изучаемых полиморфизмов, характерного для популяций Европы.

Из 142 пациентов выборки большая часть, а именно 108 (76.1%), имели коморбидную патологию, по поводу которой принимали сопутствующую лекарственную терапию. Был выявлен лишь 1 пациент, принимавший ЛП - ингибитор CYP3A4, и 15 пациентов принимали препараты, которые могли бы иметь перекрестную субстратную специфичность с ферментами-метаболизаторами тамсулозина. Посредством системы изоферментов цитохрома метаболизируются большая часть назначаемых лекарственных средств. При назначении двух препаратов, являющихся субстратом одного изофермента цитохрома, активность биотрансформации каждого из них снижается по причине конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени, что приводит к повышению количества исходного вещества в крови, изменению эффективности терапии, включая большую частоту и выраженность развития побочных эффектов. Изоферменты цитохрома P450 могут увеличивать или уменьшать свою активность в ответ на введение различных лекарств (индукция или ингибирование), что определяет вторичную экспрессию ферментов под воздействием препаратов [141]. Сравнение значений равновесной остаточной концентрации тамсулозина в группах, принимавших ингибиторы или субстраты CYP3A4 (n=20) в сравнении с группой не принимавших ингибиторы или субстраты CYP3A4 (n=55), показало отсутствие каких-либо значимых различий: 5,89 [1,86; 14,52] vs 6,8 [3,52; 10,19] ($p = 0,84$, по U-тесту Манна-Уитни). Представленные результаты говорят, что замещение сайтом связывания CYP3A4 субстратами фермента не сильно отражается на метаболизме препарата тамсулозина и может объясняться перекрестной субстратной специфичностью второго фермента метаболизатора CYP2D6. Ввиду ограниченного объема выборки и числа сравнений требуется дальнейшее изучение данного вопроса с

увеличением числа пациентов и анализируемых параметров фармакокинетики препарата (AUC, C_{max} и др).

Сопоставление результатов оценки эффективности терапии в общей изучаемой выборке 142 пациентов показало наличие статистически значимых различий между группами относительно носительства *CYP2D6*3* (*c.775del, rs35742686*) и *CYP2D6*9* (*c.841_843del, rs5030656*). Но в группах количество сравниваемых наблюдений (*CYP2D6*3* (n=4), *CYP2D6*9* (n=5)) не позволяет однозначно утверждать о весомом вкладе найденных связей. Одной из причин наблюдаемого явления была общая низкая частота распространенность данных вариантов в популяциях Европейского континента. Аллель *CYP2D6*3* (*c.775del, rs35742686*) функционально кодирует отсутствие ферментативной активности *CYP2D6* и имеет низкую распространенность в европейской популяции (2%) [140], что также подтверждается российскими популяционными исследования о распространенности полиморфизма [142]. Аллельный вариант *CYP2D6*9* (*c.841_843del, rs5030656*) кодирует снижение функциональной активности *CYP2D6*, но также имеет низкую частоту распространенности в европейской популяции (3%) [140].

Анализ результатов оценки клинической эффективности фармакотерапии пациентов выборки показал, что носительство полиморфных вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* статистически значимо не влияло на эффективность терапии. Это может опять же объясняться перекрестной субстратной специфичностью между ферментами *CYP3A4/5* и *CYP2D6*. Активной формой препарата является непосредственно тамсулозин. Исследование *in vitro* показало, что образование метаболитов тамсулозина, AM-1 и M-1, катализируется *CYP3A4*, в то время как образование M-3 и M-4 катализируется *CYP2D6* [143]. Таким образом, по-видимому влияние генетических маркеров, снижающих функцию одного фермента (*CYP3A*) может компенсироваться за счет работы второго (*CYP2D6*).

Группы пациентов были разделены по степени выраженности СНМП при ДГПЖ и далее был проведен внутригрупповой анализ влияния носительства

маркеров CYP2D6. Сравнение пациентов с различными фенотипами CYP2D6 выявило, что в группе «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов ($n=42$) фиксируются более высокие значения $\Delta Q_{\max}$ в сравнении с группой «нормальных» метаболизаторов ($n=100$) ($p<0,05$), но различий по другим сравниваемым параметрам эффективности между группами не выявляется. Статистически значимые различия по эффективности терапии (относительно оценки по общей шкале IPSS, субшкале ирритативных и обструктивных симптомов, QoL и $Q_{\max}$) были выявлены между группами носителей и неносителей CYP2D6*9 (*c.841_843del*, *rs5030656*) в подгруппе пациентов УВС. Но объем сравниваемых наблюдений не позволяет делать достоверных выводов (71 пациент-неноситель vs 4 пациента-носителя аллеля CYP2D6*9). Другой находкой было, что у пациентов УВС носительство CYP2D6*10 (*c.100C>T*, *rs1065852*), начиная с 3-й недели, ассоциировалось со снижением суммы баллов по IPSS по сравнению с неносителями ($p<0,05$). В группе ТВС для пациентов были выявлены связи между носительством аллеля CYP2D6*41 (*c.985+39G>A*, *rs28371725*) и достоверно более высокими значениями ООМ у носителей, но более низкими значениями скорости потока струи мочи $Q_{\max}$ ($p<0,05$). Аллели CYP2D6*10 и CYP2D6*41 кодируют фермент с пониженной активностью, что может объяснять более высокие значения IPSS и лучшие результаты ООМ в наших данных. Менее активный фермент медленнее метаболизирует и выводит тамсулозин, продлевая его действие. Однако остается нерешенным вопрос о неоднородности получаемых результатов: связь для фенотипа CYP2D6 выявляется в общей группе, а по отдельным аллельным вариантам — в группах с различной степенью тяжести симптомов. Логичным объяснением может быть то, что наше исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, в амбулаторной помощи. На чистоту исследования и соответственно на результаты могло влиять большое число факторов, начиная от стиля жизни пациента, режима его сна, питания, приверженности лечению и т.д. Для повышения мощности исследования следует рассматривать проведение поисковых работ в выборках большего

объема, с более высокой чистотой наблюдения за пациентами и режимом их лечения – наподобие условий клинических исследований. Вместе с тем, наше исследование явилось первой попыткой оценить вклад фармакогенетического профиля пациента на эффективность лечения тамсулозином у реальных пациентов в условиях существующей системы и сложившейся практики.

По результатам исследования влияния фенотипа по CYP2D6 на клинические показатели оценки эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ опубликована статья «Effects of CYP2D6 allelic variants on therapy with tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia» в рецензируемом журнале «Drug Metabolism and Personalized Therapy» в 2023 году [144]. Результаты исследования носительства полиморфизмов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на клинические показатели оценки эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ легли в основу статьи «Влияние аллельных вариантов генов CYP2D6 и CYP3A на эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с дгпж: результаты пилотного исследования» опубликованной в журнале «Урология» в 2023 году [145].

Нами также было проведено исследование по оценке вклада фармакогенетических маркеров на значения равновесной остаточной концентрации тамсулозина у пациентов. Результаты этой части работы показали, что носительство аллелей *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* статистически значимо ассоциируется с повышением значений C_{ssmin} тамсулозина. Что опять же логично, учитывая эффект, который вносит носительство данных вариантов аллелей – понижение активности фермента. Данные для маркеров *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* соответствуют результатам сравнения C_{ssmin} по фенотипам: у пациентов с фенотипом «нормальных» метаболизаторов (n=50) C_{ssmin} был статистически значимо ниже, чем у объединенной группы «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов (n=25) (p=0,003). Терапевтическая эффективность тамсулозина более связана с уровнем остаточной равновесной плазменной концентрации, чем с пиковой.

Носительство аллельных вариантов, кодирующих дисфункциональный фермент CYP2D6, может объяснять лучший клинический эффект терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. В нашей оценке взаимосвязи равновесной остаточной концентрации с эффективностью и безопасностью терапии тамсулозином при ДГПЖ значимых данных не выявлено, что подтверждает необходимость дальнейших исследований. Ранее сообщалось, что генетические полиморфизмы оказывают более выраженное ингибирующее влияние на CYP2D6, чем ингибиторы фермента, такие как пароксетин [14]. Полученные нами результаты относительно вклада *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на повышение C_{ssmin} тамсулозина соотносятся с ранее полученными выводами Kim KA и соавт., Choi CI и соавт. [13, 14]. Анализ и сравнение значений C_{ssmin} по фенотипам у пациентов был проведен впервые.

В работе также был изучен совместный вклад полиморфных маркеров CYP3A4 и CYP3A5 на фенотипическую активность CYP3A, которая, в свою очередь, оценивалась по отношению уровней кортизола и его эндогенного метаболита 6b-НС. Суть последнего метода определения активности CYP3A сводится к тому, что по отношению метаболита 6b-НС к исходному кортизолу можно судить об активности фермента. Мы не нашли связи между фенотипами CYP3A и разницей отношений 6b-НС/кортизол между группами «медленных», «промежуточных» и «экстенсивных» метаболизаторов по CYP3A. Фенотипирование CYP3A по 6b-НС/кортизол не всегда является удобным и надежным способом определения активности фермента, что подтверждалось рядом исследований [146, 147]. В нашем случае, результаты также свидетельствуют, что нет связи между метаболической активностью CYP3A и носительством аллелей, кодирующих снижение функциональной активности ферментов CYP3A4 и CYP3A5. Анализ также не выявил корреляций между 6b-НС/кортизол и показателями эффективности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Если предположить, что варианты CYP2D6 играют преимущественную роль в метаболизме препарата,

то эффект вариантов CYP3A может быть замаскирован активностью CYP2D6. Это может объяснять и результаты, описанные выше, где не было выявлено значимого влияния полиморфизмов CYP3A4 и CYP3A5 на клиническую эффективность терапии тамсулозином.

Нами также был проведен анализ влияния полиморфных вариантов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на безопасность терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ. Считается, что тамсулозин ассоциируется с более низкой частотой НР, чем ранее разработанные блокаторы α_1 -адренорецепторов, включая альфузозин, доксазозин и теразозин, поскольку тамсулозин более селективен к подтипу α_{1A} -адренорецепторов [55, 148]. По результатам нашего исследования не было выявлено каких-либо статистически значимых связей между частотой развития любых НР и носительством вариантов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 ($p > 0,05$). Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении, так как многие выявленные НЯ неспецифичны и их связь с приемом тамсулозина должна быть изучена с применением валидных опросников, как, например, шкала Наранжо. Это позволит определить степень достоверности причинно-следственной связи «лекарство-нежелательная лекарственная реакция» и более полно оценить, как саму безопасность проводимой терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ, так и возможные связи с генетикой пациента. Ранее сообщалось, что тамсулозин может вызывать развитие сердечно-сосудистых реакций и событий, тяжесть которых зависит от величины St_{max} и AUC [10, 65]. В проведенном нами исследовании в условиях реальной амбулаторной клинической практики оценка вклада данных фармакокинетических показателей была затруднительной, что в том числе может объяснить полученные отрицательные результаты.

На последнем этапе в ходе проведения многофакторного логистического регрессионного моделирования удалось получить статистически значимую модель прогноза эффективности терапии тамсулозином СНМП/ДГПЖ. Установлено, что индекс массы тела снижает изменение IPSS в среднем в 1,87 раз на каждую единицу показателя ($p < 0,001$). Общеизвестно, что избыточная

масса тела является фактором риска многих заболеваний. Избыточная масса тела является одним из компонентов метаболического синдрома, комплекса изменений состояния организма и его метаболизма. По результатам многих исследований установлена прямая связь между наличием метаболического синдрома и ДГПЖ, а также степенью выраженности СНМП [149, 150]. Объем предстательной железы повышает изменение IPSS в среднем в 1,64 раз на каждую единицу показателя ($p=0,002$). Согласно современным представлениям СНМП, одной из основных причин их возникновения является увеличение размеров простаты. Именно увеличение предстательной железы является неоспоримым доказательством наличия заболевания и наиболее частым признаком его прогрессии. Носительство полиморфизма *CYP2D6*4* (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) увеличивает изменение IPSS в среднем в 10,22 раза на каждую единицу ($p<0,001$). Полиморфизм *CYP2D6*10* (*c.100C>T*, *rs1065852*) повышает изменение IPSS в среднем в 7,29 раза на каждую единицу ($p=0,012$). У носителей полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* наблюдается значительно более высокое значение *Cssmin* тамсулозина, что обосновывает их включение в модель прогнозирования эффективности терапии тамсулозином при СНМП/ДГПЖ. Необходимы дальнейшие исследования на более крупной выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ данных 142 пациентов с СНМП и диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10), наблюдавшихся в 2021-2023 гг. в урологическом центре ЧУЗ «ЦКБ РЖД-медицина» (Москва) и хирургическом отделении ГАУЗ Городская поликлиника №7 (Набережные Челны, Республика Татарстан), показал, что терапия тамсулозином 0,4 мг 1 раз в сутки была эффективной и безопасной для пациентов с различной степенью выраженности СНМП при ДГПЖ.

У пациентов, не показавших клинически значимого улучшения при лечении тамсулозином СНМП, связанным с ДГПЖ (изменение IPSS более 30% от исходного значения), было статистически значимо чаще отмечено: наличие изначально высокого балла по шкале IPSS ($p=0,0012$), повышенный индекс массы тела ($p=0,04984$) и более частое ночное мочеиспускание ($p=0,03732$).

У обследованных пациентов с СНМП при ДГПЖ генетическое тестирование полиморфизмов по CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 выявило, что распределение генотипов соответствует закону Харди-Вайнберга, а частота встречаемости соответствовала средней встречаемости аллелей в европейской популяции [140].

При анализе влияния полиморфных вариантов генов ферментов метаболитов тамсулозина на его эффективность при лечении пациентов СНМП при ДГПЖ в общей выборке ($n=142$) продемонстрировали свою потенциальную прогностическую ценность маркеры CYP2D6*3 (*c.775del*, *rs35742686*), CYP2D6*9 (*c.841_843del*, *rs5030656*), CYP2D6*10 (*c.100C>T*, *rs1065852*). Вместе с тем, выявленные взаимосвязи были получены для групп, сравнение которых не позволяет говорить о значимом характере найденных связей. Это объясняется низкой распространенностью маркеров в популяции (CYP2D6*3, CYP2D6*9). Сравнение групп по фенотипам CYP2D6 показало, что у пациентов с низкой активностью фермента (IM+PM, $n=42$) разница Δ

Qmax была выше, что указывает на лучшую эффективность лечения по сравнению с пациентами с нормальной активностью CYP2D6 (NM, n=100). Анализ данных после разделения пациентов на подгруппы с учетом степени выраженности СНМП/ДГПЖ показал потенциальную прогностическую ценность для следующих вариантов:

- CYP2D6*9 и CYP2D6*10 в отношении субъективной оценки эффективности терапии по опроснику IPSS в подгруппе УВС (n=75);

- CYP2D6*41 и эффективность терапии по уровню ООМ в подгруппе ТВС (n=67).

Носительство полиморфных вариантов CYP2D6*4 (*rs3892097*) и CYP2D6*10 (*rs1065852*) статистически значимо влияло на C_{minss} тамсулозина. Носители гетерозиготного генотипа GA по сравнению с гомозиготными носителями GG (полиморфизм *rs3892097*) имели статистически значимо более высокий уровень C_{minss} тамсулозина (p=0,005). Аналогично, носители гетерозиготного генотипа CT (полиморфизм *rs1065852*) CYP2D6*10 также демонстрировали более высокие значения C_{minss} тамсулозина по сравнению с носителями генотипа TT (различия между подгруппами статистически значимы, p=0,005). Анализ результатов исследования показал, что пациенты с фенотипом сниженной активности CYP2D6, а именно «медленные» и «промежуточные» метаболизаторы (n=25), имели статистически значимо более высокие значения C_{minss} тамсулозина (p=0,003) по сравнению с «нормальными» метаболизаторами (n=50). Влияния носительства полиморфных вариантов CYP3A4*3 (c.-392G>A, *rs2740574*), CYP3A4*22 (c.522-191C>T, *rs35599367*) и CYP3A5*3 (c.6986A>G, *rs776746*) на уровень C_{ssmin} тамсулозина в изученной выборке пациентов обнаружено не было. Взаимосвязи равновесной остаточной концентрации α 1-адреноблокатора с эффективностью и безопасностью терапии СНМП при ДГПЖ также не было обнаружено.

Безопасность терапии тамсулозином не определялась и не зависила от носительства какого-либо из изученных фармакогенетических маркеров.

Характер развившихся НР (любые, со стороны сердечно-сосудистой или мочеполовой системы) так же не зависел от фармакогенетического или фенотипического профиля пациента по CYP2D6 или CYP3A.

Помимо оценки влияния изученных полиморфизмов на эффективность и безопасность терапии тамсулозином, был изучен вклад аллельных вариантов CYP3A на фенотипическую активность CYP3A, определяемого по уровню метаболизма кортизола, проанализированного в пробах утренней мочи. Результаты показали что варианты фенотип ферментов CYP3A, определяемого по сочетанию вариантов аллелей CYP3A4 и CYP3A5, не согласуется с данными по анализу отношений концентрации эндогенного метаболита кортизола 6b-НС к концентрации исходного кортизола.

В завершении был проведен регрессионный анализ с целью определения предиктивной значимости таких показателей, как клинико-anamnestическая характеристика, данных инструментальных методов исследования, результатов генетического исследования в отношении прогнозирования эффективности и безопасности терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ. По результатам пошагового отбора были выделены статистически значимые независимые предикторы для финальной модели: индекс массы тела, ТРУЗИ ПЖ, CYP2D6*4 (*c.506-1G>A*, *rs3892097*) и CYP2D6*10 (*c.100C>T*, *rs1065852*) ($p<0,05$), которые могут определять эффективность проводимой терапии. Полученная модель объясняет 81,9% дисперсии прогнозируемого исхода и позволяет предсказать эффективность терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ с точностью 92,1%. Прогноз полностью совпадает с фактическими данными (тест Хосмера-Лемешова, $p=0,701$).

Таким образом, на основании данных нашего исследования можно утверждать, что выполнение рутинного фармакогетестирования по маркерам CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 пациентам, получающим терапии тамсулозином для лечения СНМП при ДГПЖ для прогнозирования эффективности и безопасности терапии в настоящее время не рекомендовано. Вместе с тем, настоящее исследование позволило выявить потенциальные маркеры, которые

могут иметь прогностическое значения по эффективности тамсулозина, имеющие доказанное влияние на остаточную равновесную концентрацию препарата. Впервые такие связи были показаны на выборке пациентов с нозологией, для которой рекомендовано лечение тамсулозином.

На мировом фармацевтическом рынке зарегистрированы препараты тамсулозина с дозировками 0,2 и 0,4 мг. В российских клинических рекомендациях и европейских руководствах указано использование дозировки 0,4 мг для лечения пациентов с ДГПЖ. Меньшая дозировка 0,2 мг чаще используется в странах азиатского региона, что обусловлено в том числе другой частотой распределения значимых фармакогенетических маркеров в местных популяциях с высоким процентом носителей «медленных» аллелей CYP2D6 и CYP3A. Для таких популяций рационально использовать меньшую дозировку, учитывая низкую активность ферментов, отвечающих за выведение тамсулозина. Разработка доказательной базы персонализации фармакотерапии тамсулозином с учетом фармакогенетического профиля пациента позволит оптимизировать дозировку препарата. У пациентов с «медленным» фенотипом метаболизма по CYP2D6 дозу можно снизить с 0,4 мг до 0,2 мг в сутки, тогда как пациентам с «быстрым» фенотипом рекомендуется увеличить дозу из-за ускоренной элиминации.

Учитывая распространённость ДГПЖ и беспокойство пациентов СНМП, необходимо провести дополнительные исследования маркеров эффективности и безопасности терапии $\alpha 1$ -адреноблокаторами. Это включает расширение перечня препаратов группы для разработки современных методов повышения эффективности и безопасности лечения, в том числе с применением персонализированного подхода.

Необходимо продолжить изучение фармакогенетических особенностей пациентов для разработки персонализированного подхода к терапии СНМП при ДГПЖ.

ВЫВОДЫ

1. У 79,57% (n=113) пациентов наблюдалось клинически значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS более чем на 30%. Среди пациентов, не достигших этого порога (n=29), статистически значимо чаще встречались пациенты: с более высоким баллом IPSS ($p=0,0012$), индексом массы тела ($p=0,04984$), частыми ночными мочеиспусканиями ($p=0,03732$).

2. У пациентов с низкой активностью фермента CYP2D6 (фенотипы «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов, n=42) увеличение скорости потока мочи ($\Delta Q_{\max}$) между 1 и 4 визитами было выше, чем у пациентов с нормальной активностью CYP2D6 (фенотип «нормальных» метаболизаторов, n=100): 2,4 [0,55; 4,25] против 4,25 [2,5; 6,1] ($p=0,000296$). У пациентов с умеренной степенью выраженности СНМП носительство CYP2D6*10 ассоциировалось со снижением суммы баллов IPSS по сравнению с неносителями, начиная с 4 недели лечения ($p<0,05$), а к 8 неделе наблюдения у носителей CYP2D6*10 выявлялось статистически значимо более выраженное повышение скорости струи мочи ($\Delta Q_{\max}$): 1,9 [0,6; 4,7] vs 3,9 [2,5; 5,9] ($p=0,01$). У пациентов с тяжелой выраженностью СНМП носительство CYP2D6*41 ассоциировалось с уменьшением объема остаточной мочи к 8 неделе наблюдения ($p = 0,007029$). Эти данные свидетельствуют о большей эффективности фармакотерапии тамсулозином у носителей данных аллельных вариантов и фенотипов.

3. У пациентов с умеренной степенью СНМП носительство аллеля CYP3A4*3 (генотип AG) приводило к значительному снижению ΔOOM к 8 неделе терапии по сравнению с пациентами с диким генотипом (AA) (ΔOOM -3,0 [-13,0; 1,54] у AA против -17,0 [-35,0; 8,79] у AG, $p=0,015$). У пациентов с тяжелой степенью СНМП носительство аллеля CYP3A4*22 (генотип СТ) способствовало более выраженному увеличению скорости потока мочи на 8 неделе лечения по сравнению с пациентами с диким генотипом (CC) ($\Delta Q_{\max}$ 6,05 [4,4; 7,35] у СТ против 3,2 [0,9; 4,5] у CC, $p=0,027$). Носительство

полиморфизма CYP3A5 не влияло на эффективность фармакотерапии пациентов тамсулозином при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

4. Не установлена связь аллельных вариантов гена CYP3A4 (*3 и *22) с фенотипической активностью фермента, оцененной по соотношению концентраций 6-β-гидроксикортизола и кортизола в моче ($p > 0,05$). Это также подтверждается отсутствием связи фенотипической активности CYP3A с клиническими и инструментальными показателями эффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (IPSS, QoI, OOM, Qmax) ($p > 0,05$).

5. Нежелательные реакции развивались в 21,12% случаев, при этом частота их развития не зависела от вида, не зависела от носительства полиморфных вариантов CYP2D6 (*2, *3, *4, *6, *9, *41), CYP3A4 (*3 и *22) или CYP3A5 (*3).

6. Носительство аллельных вариантов CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями равновесной остаточной концентрации тамсулозина: у носителей генотипа GA по маркеру CYP2D6*4 значимо выше, чем у носителей генотипа AA (7,91 [5,1; 20,46] нг/мл vs 4,7 [0,8; 10,0] нг/мл, $p = 0,005$); у носителей генотипа СТ по полиморфизму CYP2D6*10 так же значимо выше по сравнению с генотипом CC (7,42 [4,45; 18,7] нг/мл vs 4,9 [0,85; 9,51] нг/мл, $p = 0,005$). Пациенты с фенотипами «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов по CYP2D6 имели более высокие значения равновесной остаточной концентрации тамсулозина по сравнению с «нормальными» метаболизаторами (7,42 [4,5; 18,9] нг/мл vs 4,67 [0,8; 9,02] нг/мл, $p = 0,003$). Остаточная равновесная концентрация тамсулозина не ассоциировались с показателями эффективности и безопасности терапии тамсулозином пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

7. Генетическими предикторами эффективности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы являются: носительство вариантов *CYP2D6*4* ($\beta = 2,325$, ОШ = 10,22, 95% ДИ: 2,78-52,56, $p < 0,001$) и *CYP2D6*10* ($\beta = 1,987$, ОШ = 7,29, 95% ДИ: 1,45-19,38, $p = 0,012$). Клинико-диагностическими предикторами являются: индекс массы тела ($\beta = -0,625$, ОШ = 0,54, 95% ДИ: 0,01-0,69, $p < 0,001$), объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования ($\beta = 0,495$, ОШ = 1,64, 95% ДИ: 1,15-8,42, $p = 0,002$). Достоверных предикторов безопасности терапии тамсулозином пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы рекомендовано определение носительства полиморфных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* для прогнозирования индивидуального профиля эффективности терапии тамсулозином.

2. Фармакогенетическое тестирование пациентам с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, получающим терапию тамсулозином, по полиморфным вариантам *CYP2D6*2*, **3*, **6*, **9*, **41*, *CYP3A4*3*, **22* и *CYP3A5*3* может быть рассмотрено для прогнозирования индивидуального профиля эффективности и безопасности терапии.

3. Оценка активности *CYP3A* (с помощью кортизолового теста по отношению 6- β -гидроксикортизола к кортизолу в моче) у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы рекомендуется не использовать для прогнозирования эффективности и безопасности терапии тамсулозином в связи преимущественным метаболизмом тамсулозина через *CYP2D6*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современные тенденции персонализированной медицины указывают на необходимость изучения не только фармакогенетических, но и других биологических маркеров, потенциально ассоциированных с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами препаратов. Микро-РНК, регулирующие экспрессию CYP2D6 и CYP3A4, на сегодняшний день изучены мало, и могут предоставить ценную информацию для оценки фенотипа фермента, и как следствие для повышения прогностической точности фармакогенетических маркеров. Последнее актуально для препаратов, используемых для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ, ввиду того, что они метаболизируются ферментами CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5. Для расширения фундаментальной и методологической базы видится необходимым проведение фармакогенетических исследований с учетом клинических, метаболомных, транскриптомных данных, включая исследования с терапией пациентов различными дозами $\alpha 1$ -адреноблокаторов. В связи с этим необходимо дальнейший набор материала с включением большего количества пациентов, для формирования доказательной базы, учитывающий региональные особенности населения, для разработки рекомендаций по персонализации лечения. Учитывая высокую распространенность СНМП у пациентов с ДГПЖ, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния биологических маркеров на эффективность и безопасность тамсулозина и других $\alpha 1$ -адреноблокаторов.

Конечным итогом такой поисковой работы будет разработка клинического алгоритма персонализации фармакотерапии ДГПЖ, с целью повышения эффективности и безопасности назначаемого лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6b-НС – 6 – β – гидроксикортизол

CYP2D6 – цитохром P450 2D6

CYP3A4 – цитохром P450 3A4

CYP3A5 – цитохром P450 3A5

IPSS – International Prostatic Symptom Score, Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы

Qmax – максимальная скорость мочеиспускания

Qol – Quality of life, оценка качества жизни

БХ – биохимический анализ крови

ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ИС – ирритативные симптомы

НР – нежелательные реакции

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ООМ – объем остаточной мочи

ОС – обструктивные симптомы

ПСА – простата специфичный антиген

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

ТВС – тяжело выраженные симптомы

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УВС – умеренно выраженные симптомы

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФМ – урофлоуметрия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уроселективные альфа-блокаторы в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Г. Г. Кривобородов, Н. С. Ефремов, Д. А. Ширин и др. // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – Т. 16, N. 4 – С. 295-300.
2. Филимонов, В. Б. Эффективность комплексной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с метаболическим синдромом / В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, В. Н. Панченко // Наука молодых. – 2020. – Т. 8, N. 3 – С. 399-406.
3. Севрюков, Ф. А. Ретроспективное когортное исследование эффективности плазменной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров / Ф. А. Севрюков // Вестник российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, N. 1 – С. 62-76.
4. Евдокимов, М. С. Эффективность ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ / М. С. Евдокимов, Л. Г. Спивак // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, N. 3 – С. 110-116.
5. Консервативное лечение симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В. Б. Филимонов, Р. В. Васин, И. С. Собенников и др. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, N. 4 – С. 102-106.
6. Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / J. N. Cornu (Chair), M. Gacci, H. Hashim et al. – 2023. – P. 1-106.
7. Красняк, С. С. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазированной предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии / С. С. Красняк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – Т. 13, N. 4 – С. 66-74.

8. Спивак, Л. Г. Преимущества альфа1-адреноблокатора тамсулозина (Омник®ОКАС®) как препарата первой линии для лечения пациентов с аденомой простаты / Л. Г. Спивак. – 2021. – Т. 1. – С. 188-193.
9. Roehrborn, C. G. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. / C. G. Roehrborn // *Reviews in urology*. – 2009. – Vol. 11, N Suppl 1. – P. S1-8.
10. Lyseng-Williamson, K.A. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms / K.A. Lyseng-Williamson, B. Jarvis, A.J. Wagstaff // *Drugs*. - 2002. - Vol. 62, N. 1 - P. 135-167.
11. Мартов, А.Г. Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: что нового в 2016 году/ А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков // *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. - 2016. - Т. 23, N. 3 - С. 6-12.
12. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin/ J. Troost, S. Tatami, Y. Tsuda et al. // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 2011. - Vol. 72, N. 2 - P. 247-256.
13. Tamsulosin Exposure Is Significantly Increased by the CYP2D6*10/*10 Genotype/ C.-I. Choi, J.W. Bae, C.G. Jang et al. // *The Journal of Clinical Pharmacology*. - 2012. - Vol. 52, N. 12 - P. 1934-1938.
14. Kim, K.A. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genetic polymorphisms on steady-state pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in humans / K.A. Kim, I.B. Park, J.Y. Park. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2018. -Vol. 74, N. 10 - P. 1281-1289.
15. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin / G. Villapalos-García, P. Zubiaur, M. Navares-Gómez et al. // *Frontiers in Pharmacology*. - 2021. - Vol. 12 718281.
16. Ших, Е. В. Анализ медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом лекарственных взаимодействий на

уровне CYP2C9 P450 в фокусе влияния на диуретическую терапию торасемидом / Е. В. Ших, Н. М. Гафурова. // Фармакология & Фармакотерапия – 2023. – N. 2. – С. 20-25.

17. Особенности фармакокинетики и фармакогенетики антибиотиков из группы макролидов (обзор литературы) / А. А. Скрыбина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2022. – Т. 1. – С. 11-16.

18. Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на CYP2C8, PTGS1 и PTGS2 / Н. П. Денисенко, Ш. П. Абдуллаев, К. А. Акмалова и др. // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, N. 1 – С. 60-67.

19. Wei, J.T. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia / J.T. Wei, E. Calhoun, S.J. Jacobsen // J Urol. - 2005. - Vol. 173, N 4 - С. 1256-1261.

20. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events / V. Mirone, A. Sessa, F. Giuliano et al // Int J Clin Pract. -2011. - Vol. 65, N 4 - P. 1005-1013.

21. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia / K.T. McVary, C.G. Roehrborn, A.L. Avins et al. // Journal of Urology. - 2011. - Vol. 185, N. 5 - P. 1793-1803.

22. Nonpsychotic mental disorders in patients with benign hypersplasia of the prostate gland (clinic and therapy) / V.I. Ochkolyas // Research Result Medicine and Pharmacy. - 2018. - Vol. 4, N. 4 - P. 85-96.

23. The prevalence of Prostatism: A Population-Based Survey of Urinary Symptoms / C.G. Chute, L.A. Panser, C.J. Girman et al. // Journal of Urology. - 1993. - Vol. 150, N. 1 - P. 85-89.

24. Lee, S.W.H. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / S.W.H. Lee, E.M.C. Chan, Y.K. Lai // Scientific Reports. - 2017. - Vol. 7, N. 1 - P. 7984.

25. Nimeh, T. Benign Prostatic Hyperplasia: Review of Modern Minimally Invasive Surgical Treatments / T. Nimeh, B. Magnan, Y. Almallah // *Seminars in Interventional Radiology*. - 2016. - Vol. 33, N. 3 - P. 244-250.
26. Витапрост Форте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О.В. Теодорович и др. // *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. - 2015. - Т. 4 - С. 14-18.
27. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study / D.E. Irwin, I. Milsom, S. Hunskaar et al. // *European Urology*. - 2006. - Vol. 50, N. 6 - P. 1306-1315.
28. Logie, J. Incidence, prevalence and management of lower urinary tract symptoms in men in the UK / J. Logie, G.M. Clifford, R.D.T. Farmer // *BJU International*. - 2005. - Vol. 95, N. 4 - P. 557-562.
29. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) / R. Rosen, J. Altwein, P. Boyle et al. // *European Urology*. - 2003. - Vol. 44, N. 6 - P. 637-649.
30. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care—The Triumph Project / K.M.C. Verhamme, J.P. Dieleman, G.S. Bleumink et al. // *European Urology*. - 2002. - Vol. 42, N. 4 - P. 323-328.
31. Prevalencia de síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la hiperplasia benigna de próstata. Estudio de 1804 hombres de 40 años o más residentes en madrid durante 1999-2000 / C. Fernández Pérez, J.M. Sierra, S.C. Escudero et al. // *Actas Urológicas Españolas*. - 2009. - Vol. 33, N. 1 - P. 43-51.
32. Impact of Lower Urinary Tract Symptoms on Discomfort in Men Aged between 50 and 80 Years / G. Robert, A. Descazeaud, R. Azzouzi et al. // *Urologia Internationalis*. - 2010. - Vol. 84, N. 4 - P. 424-429.
33. Safarinejad, M.R. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in a population-based study in Iranian men 40 years old or older / M.R. Safarinejad // *International Urology and Nephrology*. - 2008. - Vol. 40, N. 4 - P. 921-931.

34. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey / F. Tuncay aki, C. Aygun, N. Bilir et al. // International Journal of Urology. - 2003. - Vol. 10, N. 7 - P. 364-370.
35. Факторы риска и качество жизни больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Ф.А. Сервюков, И.А. Камаев, М.Н. Гриб и др. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2011. - Т. 19, N. 3 - С. 48-52.
36. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older / M.M. Issa, T.C. Fenter, L. Black et al. // The American journal of managed care. - 2006. - Vol. 12, N. 4 - P. S83-89.
37. Taub, D.A. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the united states / D.A. Taub, J.T. Wei // Current Urology Reports. - 2006. - Vol. 7, N. 4 - P. 272-281.
38. Saigal, C.S. Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector / C.S. Saigal, G. Joyce // Journal of Urology. - 2005. - Vol. 173, N. 4 - P. 1309-1313.
39. Kirby, R.S. Benign prostatic hyperplasia: counting the cost of its management / R.S. Kirby, M. Kirby, J.M. Fitzpatrick // BJU International. - 2010. - Vol. 105, N. 7 - P. 901-902.
40. Campbell-Walsh Urology: 11th. / W.S. McDougal и др. — М.: Elsevier Health Sciences, 2015. — Вып. 2. — 800 с.
41. Обструктивная ноктурия / Е. Л. Вишневский, О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь и др. М.:АНМИ, 2007. — 162 с.
42. Ткачук, В.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.Н. Ткачук // Нефрология. - 2004. - Т. 8, N. 2 - С. 90-93.
43. Лукьянов И.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы есть ли альтернатива операции? / И.В. Лукьянов // Медицинский совет. - 2007. - N. 2 - С. 23-28.

44. Habib, F.K. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract / F.K. Habib, M.G. Wyllie // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. - 2004. - Vol.7, N. 2 - P. 195-200.
45. Michel, M.C. α_1 -, α_2 - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate / M.C. Michel, W. Vrydag // *British Journal of Pharmacology*. - 2006. - Vol. 147, N. S2 - P. S88-S119.
46. Impact of α -adrenoceptor antagonists on prostate cancer development, progression and prevention / C.A. Wade, J. Goodwin, D. Preston et al. // *American Journal of Clinical and Experimental Urology*. - 2019. - Vol.7, N. 1 - P. 46-60.
47. McGrath, J.C. Localization of α -adrenoceptors: JR Vane Medal Lecture / J.C. McGrath // *British Journal of Pharmacology*. - 2015. - Vol.172, N. 5 - P. 1179-1194.
48. Schwinn, D.A. α_1 -Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms / D.A. Schwinn, C.G. Roehrborn // *International Journal of Urology*. - 2008. - Vol. 15, N. 3 - P. 193-199.
49. Auffenberg, G.B. Established Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia / G.B. Auffenberg, B.T. Helfand, K.T. McVary // *Urologic Clinics of North America*. - 2009. - Vol. 36, N. 4 - P. 443-459.
50. Сторожакова, Г.И. Руководство по кардиологии. Т. 3. / Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 512 с.
51. Харкевич, Д.А. Фармакология: учебник. — 10. / Д.А. Харкевич — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
52. Морган-мл, Дж.Э. Клиническая анестезиология. Т. Книга-1. / Дж. Э. Морган-мл, С.М. Мэгид — М.:БИНОМ-Невский Диалект, 2001. — 396 с.
53. Role of Alpha Blockers in Hypertension with Benign Prostatic Hyperplasia / R.P. Mathur, S. Nayak, R. Sivaramakrishnan et al. // *The Journal of the Association of Physicians of India*. - 2014. - Vol. 62, N. 9 Suppl - P. 40-44.
54. Michel, M. Classification of α_1 -adrenoceptor subtypes / M. Michel, B. Kenny, D Schwinn. // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. - 1995. - Vol.352, N. 1 - P. 1-10.

55. Nickel, J.C. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia / J.C. Nickel, S. Sander, T.D. Moon // International Journal of Clinical Practice. - 2008. - Vol. 62, N. 10 - P. 1547-1559.
56. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia / B. Djavan, C. Chapple, S. Milani et al. // Urology. - 2004. - Vol. 64, N. 6 - P. 1081-1088.
57. Яровой С.К. Силодозин – новый препарат группы селективных $\alpha 1$ -адреноблокаторов / С.К. Яровой // Экспериментальная и клиническая урология. - 2012. - Т. 3 - С. 57-62.
58. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement / G. Novara, A. Tubaro, R. Sanseverino et al. // World Journal of Urology. - 2013. - Vol. 31, N. 4 - P. 997-1008.
59. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia / J.H. Jung, J. Kim, R. MacDonald et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2017. - Vol. 11, N. 11 - P. 1-112.
60. Rapid Efficacy of the Highly Selective $\alpha 1A$ -Adrenoceptor Antagonist Silodosin in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Pooled Results of 2 Phase 3 Studies / L.S. Marks, M.C. Gittelman, L.A. Hill et al. // Journal of Urology. - 2013. - Vol. 189, N. 1S - P. 122-128.
61. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe / C.R. Chapple, F. Montorosi, T.L.J. Tammela et al. // European Urology. - 2011. - Vol. 59, N. 3 - P. 342-352.
62. Lepor, H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia / H. Lepor // Reviews in urology. - 2006. - Vol. 8, Suppl 4 - P. S3-9.

63. Раснер, П.И. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты / П.И. Раснер, Д.Ю. Пушкарь // Русский медицинский журнал. - 2015. - Т. 10 - С. 20-26.
64. Спивак Л.Г. Медикаментозная терапия ингибиторами 5 α -редуктазы пациентов с гиперплазией предстательной железы / Л.Г. Спивак, Д.В. Платонова, Д.Д. Ягудаев // Урология. - 2019. - Т. 4 - С. 9-14.
65. Michel, M.C. Cardiovascular Safety of Tamsulosin Modified Release in the Fasted and Fed State in Elderly Healthy Subjects / M.C. Michel, C. Korstanje, W. Krauwinkel // European Urology Supplements. - 2005. - Vol. 4, N. 2 - P. 9-14.
66. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system / M.M. Barendrecht, R.P. Koopmans, J.J.M.C.H. de la Rosette et al. // BJU International. - 2005. - Vol. 95, N. s4 - P. 19-28.
67. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review / H. Ding, W. Du, Z.-Z. Hou et al. // Asian Journal of Andrology. - 2013. - Vol. 15, N. 1 - P. 121-128.
68. Fulton, B. Doxazosin / B. Fulton, A.J. Wagstaff, E.M. Sorkin // Drugs. - 1995. - Vol. 49, N. 2 - P. 295-320.
69. Narayan, P. Long-term efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia / P. Narayan, H.S.G.R. Tunuguntla // Reviews in urology. - 2005. - Vol. 7, Suppl 4 - P. S42-8.
70. Wilde, M.I. Alfuzosin / M.I. Wilde, A. Fitton, D. McTavish // Drugs. - 1993. - Vol. 45, N. 3 - P. 410-429.
71. Wilde, M.I. Terazosin / M.I. Wilde, A. Fitton, E.M. Sorkin // Drugs & Aging. - 1993. - Vol. 3, N. 3 - P. 258-277.
72. Kawabe, K. Silodosin, a new $\alpha 1A$ -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men / K. Kawabe, M. Yoshida, Y. Homma // BJU International. - 2006. - Vol. 98, N. 5 - P. 1019-1024.

73. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia / T. Yokoyama, R. Hara, K. Fukumoro et al. // International Journal of Urology. - 2011. - Vol. 18, N. 3 - P. 225-230.
74. Sakata, K. Investigation of ejaculatory disorder by silodosin in the treatment of prostatic hyperplasia / K. Sakata, T. Morita // BMC Urology. - 2012. - Vol. 12, N. 1 - P. 29.
75. Евдокимов, М.С. Эффективность ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ / М.С. Евдокимов, Л.Г. Спивак // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022. - Т.15, N. 3 - С. 110-116.
76. Brockmöller, J. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment / J. Brockmöller, M.V. Tzvetkov // European Journal of Clinical Pharmacology. - 2008. - Vol. 64, N. 2 - P. 133-157.
77. Mini, E. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine / E. Mini, S. Nobili // Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. - 2009. - Vol. 6, N. 1 - P. 17-24.
78. Samani, N.J. The personal genome—the future of personalised medicine? / N.J. Samani, M. Tomaszewski, H. Schunkert // The Lancet. - 2010. - Vol. 375, N. 9725 - P. 1497-1498.
79. Collins, F.S. A New Initiative on Precision Medicine / F.S. Collins, H. Varmus // New England Journal of Medicine. - 2015. - Vol. 372, N. 9 - P. 793-795.
80. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, Ю.В. Олефир, Журавлева М.В. и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 2016. - Т.25, N. 5 - С. 14-17.
81. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев — М.:Москва, 2011. — 1-89 с.

82. Значение фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований лекарственных средств / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков и др. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2011. - Т. 2 - Р. 24-27.
83. Кукес, В.Г. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, В.А. Дмитриев. // Вестник Росздравнадзора. - 2011. - N. 6 - С. 59-63.
84. Влияние индивидуальных генетических особенностей организма на успешность применения антибактериальных препаратов / Р.Е. Казаков, Р.А. Чилова, Е.Ю. Демченкова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, N. 6 – С. 83-91.
85. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9 / О. Г. Грибакина, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин и др. // Фармакокинетика и Фармакодинамика. - 2016. - Т. 1 - С. 21-32.
86. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms / P.A.H.M. Wijnen, R. A. M. Op den Buijsch, M. Drent et al // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. - 2007. -Vol. 26 - P. 211-219.
87. CYP2D6 copy number distribution in the US population / M. Beoris, J.A. Wilson, J.A. Garces et al. // Pharmacogenetics and Genomics. - 2016. - Vol. 26, N. 2 - P. 96-99.
88. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review / N. Fleeman, C.M. Saborido, K. Payne et al. // Health Technology Assessment. - 2011. - Vol. 15, N. 33 - P. 1-102.
89. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics / A. Gaedigk, J.C. Dinh et al. // Journal of Personalized Medicine. - 2018. - Vol. 8, N. 2 - P. 1-15.

90. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / J.K. Hicks, J.R. Bishop, K. Sangkuhl et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2015. - Vol. 98, N. 2 - P. 127-134.
91. Biotransformation, Using Recombinant CYP450-Expressing Baker's Yeast Cells, Identifies a Novel CYP2D6.10 A122V Variant Which Is a Superior Metabolizer of Codeine to Morphine Than the Wild-Type Enzyme / I.S. Williams, L. Gatchie, S.B. Bharate et al. // *ACS Omega*. - 2018. - Vol. 3, N. 8 - P. 8903-8912.
92. Advancing CYP2D6 Pharmacogenetics through a Pharmacoequity Lens / O. Kehinde, L.B. Ramsey, A. Gaedigk et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2023. - Vol. 114, N. 1 - P. 69-76.
93. Standardizing CYP 2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group / K.E. Caudle, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo et al. // *Clinical and Translational Science*. - 2020. - Vol. 13, N. 1 - P. 116-124.
94. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection / V.M. Pratt, L.H. Cavallari, A.L. Del Tredici et al. // *The Journal of Molecular Diagnostics*. - 2021. - Vol. 23, N. 9 - P. 1047-1064.
95. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy / K.R. Crews, A.A. Monte, R. Huddart et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2021. - Vol. 110, N. 4 - P. 888-896.
96. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics / C. Taylor, I. Crosby, V. Yip et al. // *Genes*. - 2020. - Vol. 11, N. 11 - P. 1295.
97. Depot Haloperidol Treatment in Outpatients With Schizophrenia on Monotherapy: Impact of CYP2D6 Polymorphism on Pharmacokinetics and Treatment Outcome / G. Panagiotidis, H.W. Arthur, J.D. Lindh et al. // *Therapeutic Drug Monitoring*. - 2007. - Vol. 29, N. 4 - P. 417-422.

98. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations / A. Gaedigk, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo et al. // *Genetics in Medicine*. - 2017. - Vol. 19, N. 1 - P. 69-76.
99. Klyushova, L.S., Perepechaeva M.L., Grishanova A.Y. The Role of CYP3A in Health and Disease / L.S. Klyushova, M.L. Perepechaeva, A.Y. Grishanova // *Biomedicines*. - 2022. - Vol. 10, N. 11 - P. 2686.
100. Evidence of significant contribution from cyp3a5 to hepatic drug metabolism / W. Huang, Y.S. Lin, D.J. McConn et al. // *Drug Metabolism and Disposition*. - 2004. - Vol. 32, N. 12 - P. 1434-1445.
101. Quantitative Prediction of CYP3A4- and CYP3A5-Mediated Drug Interactions / Y. Guo, A. Lucksi, G.L. Dickinson// *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2020. - Vol. 107, N. 1 - P. 246-256.
102. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism / J.K. Lamba, Y.S. Lin, E.G. Schuetz et al. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - 2002. - Vol. 54, N. 10 - P. 1271-1294.
103. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method / V. Ozdemir, W. Kalow, B.K. Tang et al. // *Pharmacogenetics*. - 2000. - Vol. 10, N. 5 - P. 373-88.
104. CYP3A4*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? / T.A.M. Mulder, R.A.G. van Eerden, M. de With // *Frontiers in Genetics*. - 2021. - Vol.12 - P. 1-10.
105. Effect of the Most Relevant CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetic Parameters of 10 CYP3A Substrates / M. Saiz-Rodríguez, S. Almenara, M. Navares-Gómez et al. // *Biomedicines*. - 2020. - T.8. - N. 4. - P. 94.
106. Werk, A.N. Functional Gene Variants of CYP3A4 / A.N. Werk, I. Cascorbi // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2014. - Vol. 96, N. 3 - P. 340-348.
107. CYP3A4*22 : promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy / L. Elens, T. van Gelder, D.A. Hesselink // *Pharmacogenomics*. - 2013. - Vol. 14, N. 1 - P. 47-62.

108. CYP3A Variation and the Evolution of Salt-Sensitivity Variants / E.E. Thompson, H. Kuttub-Boulos, D. Witonsky et al. // The American Journal of Human Genetics. - 2004. - Vol. 75, N. 6 - P. 1059-1069.
109. Fukasawa, T. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines / T. Fukasawa, A. Suzuki, K. Otani // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. - 2007. - Vol. 32, N. 4 - P. 333-341.
110. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing / K.A. Birdwell, B. Decker, J.M. Barbarino et al. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2015. - Vol. 98, N. 1 - P. 19-24.
111. Молекулярно-генетические предикторы эффективности и безопасности терапии тамсулозином / Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, О.В. Теодорович и др. // Урология. – 2022. – N 6. - С.122-126
112. Tolou Ghamari, Z. Review on Clinical Pharmacokinetics of Tamsulosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia / Z. Tolou Ghamari, H. Mazdak // Jundishapur Journal of Chronic Disease Care. - 2016. - Vol. 6, N. 1 - P. 1-4.
113. Evaluation of the pharmacokinetics and food effects of a novel formulation tamsulosin 0.4 mg capsule compared with a 0.2 mg capsule in healthy male volunteers / M.S. Ban, Y.K. Kim, B. Kim et al. // Translational and Clinical Pharmacology. - 2020. - Vol. 28, N. 4 - P. 181-188.
114. Drugbank Tamsulosin. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00706> (дата обращения: 22.06.2024)
115. Franco-Salinas, G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamsulosin in its Modified-Release and Oral Controlled Absorption System Formulations / G. Franco-Salinas, J.J.M.C.H. de la Rosette, M.C. Michel // Clinical Pharmacokinetics. - 2010. - Vol. 49, N. 3 - P. 177-188.
116. Effects of diltiazem, a moderate inhibitor of CYP3A4, on the pharmacokinetics of tamsulosin in different CYP2D6 genotypes / J.-Y. Byeon, Y.J. Lee, Y.-H. Kim et al. // Archives of Pharmacal Research. - 2018. - Vol. 41, N. 5 - P. 564-570.

117. FDA U.S. Flomax® (tamsulosin hydrochloride) Capsules, 0.4 mg. Highlights of prescribing information. — 1997. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020579s026lbl.pdf (дата обращения: 22.06.2024).
118. Impact of four loci on serum tamsulosin hydrochloride concentration / R. Takata, K. Matsuda, J. Sugimura et al. // Journal of Human Genetics. - 2013. - Vol. 58, N. 1 - P. 21-26.
119. Dorji, P.W. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review / P.W. Dorji, G. Tshering, K. Na-Bangchang. // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. - 2019. - Vol. 44, N. 4 - P. 508-524.
120. CYP2D6 allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of CYP2D6 genotypes / J.-Y. Byeon, Y.-H. Kim, C.-M. Lee et al. // Archives of Pharmacal Research. - 2018. - Vol. 41, N. 9 - P. 921-930.
121. Раснер, П. И. МЗ РФ Клинические рекомендации доброкачественная гиперплазия предстательной железы / П. И. Раснер, А. В. Сивков, Р. Р. Харчилова. – 2020.
122. EAU Young Academic Urologists BPH Group Arnhem, The Netherlands The diagnosis of benign prostatic obstruction: Development of a clinical nomogram: Qmax and TZV Accurately Predict BPO / C. De Nunzio, R. Autorino, A Bachmann et al. // Neurourology and Urodynamics. - 2016. - Vol. 35, N. 3 - P. 235-240.
123. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations / V.M. Pratt, L.H. Cavallari, M.L. Fulmer et al. // The Journal of Molecular Diagnostics. - 2023. - Vol. 25, N. 9 - P. 619-629.
124. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy / J.T. Brown, J.R. Bishop, K. Sangkuhl et al. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2019. - Vol. 106, N. 1- P. 94-102.

125. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron / G.C. Bell, K.E. Caudle, M. Whirl-Carrillo et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2017. - Vol. 102, N. 2 - P. 213-218.
126. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants / C.A. Bousman, J.M. Stevenson, L.B. Ramsey et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2023. - Vol. 114, N. 1 - P. 51-68.
127. CYP2D6 CPIC guidelines. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://cpicpgx.org/gene/cyp2d6/> (дата обращения: 22.06.2024).
128. Смирнов, В.В. Разработка методики определения кортизола и 6-бета-гидрокортизола в моче с целью установления активности CYP3A4. автореф. дис д-ра фарм. наук. – М., 2011. – 95 с.
129. Сычев, Д.А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению / Д.А. Сычев, В.Г. Кулес. — Методические рекомендации. - М, 2009.
130. Galteau, M.M. Urinary 6b-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals / M.M. Galteau, F. Shamsa. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2003. - Vol. 59, N. 10 - P. 713-733.
131. Cortisol metabolism by human liver in vitro—I. Metabolite identification and inter-individual variability / S.M. Abel, J.L. Maggs, D.J. Back et al. // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. - 1992. - Vol. 43, N. 7 - P. 713-719.
132. Dunn, C.J. Tamsulosin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in the Management of Lower Urinary Tract Symptoms / C.J. Dunn, A. Matheson, D.M. Faulds // *Drugs & Aging*. - 2002. - Vol. 19, N. 2 - P. 135-161.

133. Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4*1B, CYP3A4*22 и CYP3A5*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Ш. П. Абдуллаев, М. Н. Шатохин, О. Л. Сигаило и др. // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 1, N 1. – С. 32-48.
134. Speakman, M.J. Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): More Than Treating Symptoms? / M.J. Speakman // European Urology Supplements. - 2008. - Vol. 7, N. 11 - P. 680-689.
135. Строчкий, А.В. Что мешает жить пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: мифы и реальность / А.В. Строчкий // Медицинские новости. - 2022. - Т. 3, N. 330 - С. 13-15.
136. Dhingra, N. Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment / N. Dhingra N., D. Bhagwat. // Indian Journal of Pharmacology. - 2011. - Vol. 43, N. 3 - P. 6-12.
137. Russo, G. I. Epidemiology of LUTS and BPH / G. I. Russo, D. Urzi, S. Cimino. // Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. – Elsevier, 2018. – P. 1-14.
138. Race/Ethnicity, Obesity, Health Related Behaviors and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial / A.R. Kristal, K.B. Arnold, J.M. Schenk et al. // Journal of Urology. - 2007. - Vol. 177, N 4 - P. 1395-1400.
139. The Effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results From the CombAT Study / C.G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin et al. // Journal of Urology. - 2008. - Vol. 179, N. 2 - P. 616-621.
140. Ensembl 2024 / P.W. Harrison, M.R. Amode, O. Austine-Orimoloye // Nucleic Acids Research. - 2024. - Vol. 52, N. D1 - P. D891-D899.
141. Фурса, О.О. Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов / О.О. Фурса,

- В.Л. Козловский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2014. - Vol. 114, N. 4 - С. 111-122.
142. ADME Pharmacogenetics: Future Outlook for Russia / K.B. Mirzaev, D.S. Fedorinov, D.V. Ivashchenko et al. // Pharmacogenomics. - 2019. - Vol. 2, N. 11 - P. 847-865.
143. Identification of cytochrome P450 isozymes involved in metabolism of the α 1-adrenoceptor blocker tamsulosin in human liver microsomes / H. Kamimura, S. Oishioe, H. Matsushima et al. // Xenobiotica. - 1998. - T. 28, N. 10 - С. 909-922.
144. Effects of CYP2D6 allelic variants on therapy with tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia / S. P. Abdullaev, M. N. Shatokhin, S. N. Tuchkova et al. // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2023. – Vol. 38, N 4. – P. 1-8
145. Влияние аллельных вариантов генов CYP2D6 и CYP3A на эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с дгпж: результаты пилотного исследования / Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, С.Н. Тучкова и др. // Урология. – 2023. – Т. 6. – С. 5-13.
146. Влияние активности сур3а на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиаземина (феназепам®) у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, А.П. Антоненко, А.С. Сорокин и др. // Медицинская генетика. - 2018. - Т. 17, N. 11 - С. 28-36.
147. Влияние активности сур3а на эффективность и безопасность карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, А.С. Панов, Е.А. Гришина и др. // Наркология. - 2019. - Т. 18, N. 2 - С. 60-68.
148. Roehrborn, C.G. α 1 -Adrenergic Receptors and Their Inhibitors in Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia / C.G Roehrborn, D.A. Schwinn D.A. // Journal of Urology. - 2004. - Vol. 171, N. 3 - С. 1029-1035.
149. Impact of Metabolic Syndrome on Benign Prostatic Hyperplasia in Elderly Chinese Men / X. Zhang, X. Zeng, Y. Liu et al. // Urologia Internationalis. - 2014. - Vol. 93, N. 2 - P. 214-219.

150. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index, and metabolic syndrome in Chinese men / Z. Yin, J.-R. Yang, J.-M. Rao et al. // Asian Journal of Andrology. - 2015. - Vol. 17, N. 5 - C. 826-830.
151. Measurement Committee of the American Urological Association The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia / M.J. Barry, F.J. Fowler Jr, M. P. O'Leary et al. // Journal of Urology. - 2017. - Vol. 197, N. 2S - P. 189-197.

Шкала IPSS	Никогда	Реже, чем 1 раз из 5 случаев	Менее, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половины случаев	Почти всегда	
	0	1	2	3	4	5	
1. В течение последнего месяца как часто у Вас возникало ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?							
2. В течение последнего месяца кап часто у Вас была потребность помочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания?							
3. Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?							
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания?							
5. В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор мочевой струи?							
6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание?							
В течение последнего месяца как часто в среднем Вам приходилось вставать, чтобы помочиться, начиная со времени, когда Вы ложились спать, и кончая временем, когда Вы вставали утром?							
Суммарный балл IPSS=							
Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания							
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни	очень хорошо	хорошо	удовлетворительно	смешанное чувство	неудовлетворительно	плохо	ужасно
Индекс оценки качества жизни L=							

Приложение 2.

ДНЕВНИК МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Ф.И.О. пациента: _____ Дата заполнения: _____

Время	Выпито Что выпито? Сколько?		Объем мочи при мочеиспускании (мл)	Подтекание мочи (да, нет/ сколько?)	Сильный позыв (да/нет)	Ваши действия в момент подтекания мочи: кашель, смех, работа с водой	Смена прокладки (да, нет)

Приложение 3. Гены-кандидаты, отобранные для фармакогенетического исследования [pharmgkb.org; [13, 14, 15]]

Ген	#	SNP	Замена	Функциональная активность	rs	Встречаемость в европейских популяциях (в среднем)
CYP2D6	1	CYP2D6*2	c.886C>T	нормальная	rs16947	33.37% / 66.65%
	2	CYP2D6*3	c.775del	отсутствие функции	rs35742686	1.70% / 98.30
	3	CYP2D6*4	c.506-1G>A	отсутствие функции	rs3892097	80.06% / 19.94%
	4	CYP2D6*6	c.454del	отсутствие функции	rs5030655	1.18% / 98.82%
	5	CYP2D6*9	c.841_843del	сниженная	rs5030656	2.84% / 97.16%
	6	CYP2D6*10	c.100C>T	сниженная	rs1065852	22.30% / 77.70%
	7	CYP2D6*41	c.985+39G>A	сниженная	rs28371725	90.49% / 9.51%
CYP3A4	8	CYP3A4*3	c.-392G>A	сниженная	rs2740574	3.57% / 96.43%
	9	CYP3A4*22	c.522-191C>T	сниженная	rs35599367	4.88% / 95.12%
CYP3A5	10	CYP3A5*3	c.6986A>G	отсутствие функции	rs776746	93.09% / 6.91%