

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Ших Евгении Валерьевны на диссертацию Абдуллаева Шохруха Пардабойевича «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.13 Урология и андрология

Актуальность темы диссертационного исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — распространённое заболевание у мужчин пожилого возраста, которое сопровождается симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Эти симптомы включают учащённое мочеиспускание, затруднение начала мочеиспускания, слабую струю мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и необходимость ночных пробуждений для мочеиспускания. СНМП значительно снижают качество жизни пациентов, требуя своевременного и эффективного медикаментозного вмешательства.

В медикаментозной терапии ДГПЖ широко применяются α_1 -адреноблокаторы, которые способствуют расслаблению гладкой мускулатуры предстательной железы и шейки мочевого пузыря, что улучшает мочеиспускание и снижает выраженность симптомов. Среди препаратов данной группы наиболее часто используется тамсулозин, который благодаря своей селективности к α_{1A} -адренорецепторам минимизирует побочные эффекты, при этом оставаясь высокоэффективным в снижении степени выраженности СНМП. Тамсулозин обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, что делает его препаратом выбора у большинства пациентов с ДГПЖ.

Тем не менее, у части пациентов терапия тамсулозином оказывается недостаточно эффективной. Одной из возможных причин вариабельности

ответа на препарат являются генетические полиморфизмы ферментов CYP2D6 и CYP3A4/5, участвующих в его метаболизме. Эти ферменты влияют на скорость метаболизма тамсулозина, что может приводить к различиям в концентрации активного вещества в плазме крови, соответственно влияя на эффективность и безопасность терапии. Пациенты с медленным метаболизмом через CYP2D6 могут иметь повышенные риски побочных эффектов, в то время как быстрые метаболизаторы могут не достигать достаточных терапевтических концентраций препарата.

Учитывая данные особенности, персонализированный подход к выбору терапии, основанный на фармакогенетическом профиле пациента, может существенно повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов с ДГПЖ.

Диссертационная работа Абдуллаева Ш.П. посвящена изучению этих вопросов, так как в ней проводится анализ ассоциации полиморфизмов ферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с эффективностью и безопасностью терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Таким образом, исследование Абдуллаева Ш.П. направленное на исследование индивидуального профиля эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных, в том числе фармакогенетических, фармакокинетических и фармакометаболических биомаркеров является актуальным и имеющим значительное практическое применение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, а выводы и практические

рекомендации являются обоснованными. Выводы и практические рекомендации, которые направлены на достижение поставленной цели исследования - изучить индивидуальный профиль и определить генетические и негенетические предикторы эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования, подтверждаются результатами работы, полученными на достаточном фактическом материале. Результаты исследования были доложены автором в виде 5 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием. Полученным автором результаты внедрены в клиническую практику амбулаторно-поликлинического отделения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» и используются в учебных программах кафедры эндоскопической урологии и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала РМАНПО Минздрава России. Результаты исследования Абдуллаева Ш.П. широко представлены в литературе. По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 в периодических журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, в т.ч. 4 статьи в журналах, входящих в международную рецензируемую базу Scopus.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Комплексный подход к исследованию по изучению индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Абдуллаева Ш.П., выверенная статистическая обработка данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов, во многом что определяет научную новизну исследования. Необходимая достоверность полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством пациентов, вошедших в

исследование (142 пациента). Многие положения работы отличаются тем, что они получены в исследованиях, проведенных впервые.

Так впервые в выборке 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 в выборке пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы сопоставлены уровни остаточной равновесной концентрации тамсулозина с частотой носительства фармакогенетических маркеров CYP2D6 и CYP3A 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.

Оценка содержания диссертации

Работа Абдуллаева Ш.П. написана в классическом стиле, изложена на 162 страницах, иллюстрирована 14 рисунками и 73 таблицами. Состоит из 5 глав, введения, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических результатов, 3 приложений и библиографического списка

использованной литературы. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты исследования. Список литературы насчитывает 151 источника, из которых 38 отечественных и 113 зарубежных. Материалы в работе изложены лаконично, логично и последовательно.

Во введении и обзоре литературы автор убедительно обосновывает актуальность изучаемой темы, на основании которой сформированы цель и 6 задач.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Этот анализ литературных источников показывает знание автором изучаемого материала и глубокое проникновение в суть проблемы. Автор творчески подошёл к изучению материала ранее выполненных исследований, и, излагая общие положения, прежде всего данные аналитической оценки вопросов прогнозирования индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования, акцентировал свое внимание на нерешенные проблемы. Обзор написан хорошим литературным языком.

В главе «материалы и методы исследования» подробно и детально, описаны дизайн научной работы, характеристика обследованных пациентов, критерии включения, невключения и исключения, использованные методики. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена подробно с указанием всех исходно оцениваемых показателей.

Становится понятно, что работа отличается полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, применением современных и корректных статистических методов с использованием соответствующего программного обеспечения, которые позволили авторы высказать изложенные в работе оценки, гипотезы, выводы и практические рекомендации.

В первой главе диссертации представлен обширный современный обзор литературы, посвящённый актуальной проблеме лечения СНМП при ДГПЖ с использованием α 1-адреноблокаторов, в частности тамсулозина. Особое внимание уделено анализу имеющихся данных о влиянии полиморфизмов гена CYP2D6 на фармакокинетический профиль препарата. Автор рассмотрел исследования, проведённые на здоровых добровольцах, что позволяет лучше понять вариабельность ответа на терапию в зависимости от генетических особенностей метаболизма. Такой подход демонстрирует высокий уровень научной обоснованности и обширное погружение в проблему.

Во второй главе детально изложены материалы и методы исследования, включая используемые методики для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Важным элементом данной главы является клинико-эпидемиологическая характеристика участников исследования, что позволяет полноценно оценить полученные результаты. Представленные данные дают всестороннее представление о структуре и организации исследования, что способствует достоверности и надёжности выводов, сделанных в работе.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты собственных исследований автора, посвящённые изучению эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы с учётом их фармакогенетического профиля. Особое внимание уделено исследованию влияния полиморфизмов генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на клинические и фармакокинетические параметры терапии. Автором проведён анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с изменением клинических показателей, таких как скорость потока мочи ($Q_{\max}$), остаточный объём мочи и суммарные баллы по шкале IPSS. В ходе исследования установлено, что носительство определённых аллельных вариантов CYP2D6 оказывает значительное влияние на эффективность терапии тамсулозином, что проявляется в более выраженном улучшении клинических параметров у

пациентов с генетическими предикторами, ассоциированными с замедленным метаболизмом препарата. В третьей главе диссертации также представлены результаты, касающиеся выявления полиморфизмов, ассоциированных с повышением равновесной остаточной концентрации тамсулозина в плазме крови. Наиболее значимыми оказались аллельные варианты генов CYP2D6, которые существенно влияют на метаболизм препарата, а, следовательно, и на его клиническую эффективность.

Кроме того, автором предложена модель прогнозирования эффективности терапии на основе как генетических, так и клинко-диагностических предикторов. В эту модель включены такие факторы, как носительство полиморфизмов CYP2D6, а также клинко-диагностические параметры, включая индекс массы тела и объем предстательной железы, что позволяет более точно прогнозировать исход лечения тамсулозином. Эта модель является ценным инструментом для персонализированного подбора терапии и имеет высокую практическую значимость, так как она позволяет повысить как эффективность, лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций данного диссертационного исследования определяется возможностью применения предложенного автором набора генетических и клинко-диагностических предикторов для прогнозирования эффективности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации.

Завершающей главой диссертации является глава «Обсуждение», в которой автором представлены и обобщены основные результаты проведенных исследований с работами зарубежных и отечественных авторов. Приведенная аргументация позволяет считать выводы и практические рекомендации выполненной научной работы обоснованными и закономерно вытекающими из изложенного материала. Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация заслуживает максимально высокой оценки, так как в ней на достаточно высоком научно-методическом уровне. Продемонстрирована возможность провести исключительно ценное для науки и практики завершённое исследование с решением поставленных задач в полном объёме. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования. Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний по диссертации нет. При анализе работы возникли вопросы, требующие пояснения в формате научной дискуссии:

1. Почему не изучались аллели CYP2D6, кодирующие повышение ферментативной активности?
2. Как определялась степень достоверности причинно-следственной связи возникших нежелательных реакций с приемом тамсулозина?

Соответствие содержанию автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированных в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Заключение

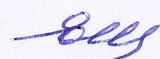
Таким образом, диссертационная работа Абдуллаева Шохруха Парадбойевича «Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход» является самостоятельной, завершённой научно-квалифицированной работой, в которой содержится новое решение современной актуальной научной задачи -

изучения индивидуального профиля и определения генетические и клинико-диагностических предикторы эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)



Ших Е.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ших Евгении Валерьевны заверяю:

Ученый секретарь Университета
д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.

« 11 » ноября 2024

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел: + 7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru