

АБДУЛЛАЕВ ШОХРУХ ПАРДАБОЙЕВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТАМСУЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ
С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.13 Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Шатохин Максим Николаевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ших Евгения Валерьевна - 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).

Кривобородов Григорий Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится «11» декабря 2024 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125446, г. Москва, ул. Беломорская, дом 19/38 и на сайте <https://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — распространённая урологическая патология у мужчин (В.Б. Филимонов и соавт., 2022; Ф.А. Севрюков, 2023; Г.Г. Кривобородов и соавт., 2024), которая негативно сказывается на физической и социальной активности пациентов, существенно снижая качество жизни (М.С. Евдокимов и соавт., 2022). 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 $\alpha 1$ -адреноблокаторы, получили широкое распространение (В.Б. Филимонов и соавт., 2020). В настоящее время $\alpha 1$ -адреноблокаторы считаются препаратами первой линии для лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП), вызванных ДГПЖ (С.С. Красняк, 2020; J.N. Cornu et al., 2023; Г.Г. Кривобородов и соавт., 2024). Наиболее часто назначаемым препаратом из этой группы в клинической практике является тамсулозин.

Тамсулозин — селективный антагонист $\alpha 1$ -адренорецепторов, который снижает тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и предстательной железы (Л.Г. Спивак, 2021), что приводит к улучшению струи мочи и уменьшению СНМП, связанных ДГПЖ. Эффективность тамсулозина может варьироваться у разных групп людей, и до $\frac{1}{3}$ пациентов сообщают о неэффективности терапии (К.А. Lyseng-Williamson et al., 2002; C.G. Roehborn 2009). 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) (А.Г. Мартов, 2016) и биологические, связанные с различиями в системе ферментов цитохромов P450. 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 (J. Troost et al., 2011). Существуют фармакогенетические исследования, изучающие влияние генетических маркеров на фармакокинетику тамсулозина, что может сказываться на клинических проявлениях (С.-I. Choi et al., 2012, К.А. Kim et al., 2018, G. Villapalos-García et al., 2021). 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 профиля 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 (Е.В. Ших и соавт., 2022; А.А. Скрыбина и соавт., 2022; Н.П. Денисенко и соавт., 2022). 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 (С.-И. Choi et al., 2012; К.А. Kim et al., 2018; G. Villapalos-García et al., 2021). 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 (J.N. Cornu et al., 2023; Г.Г. Кривобородов и соавт., 2024). 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 показателей 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 предстательной железы.

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-диагностических (индекс массы тела (ИМТ), 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, 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.

Полученные результаты исследования могут быть также использованы в учебном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю урология и клиническая фармакология.

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения в учебный процесс от 05 апреля 2024 года). Основные положения

данного исследования внедрены в деятельность врачей-урологов ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» (г. Москва) (акт внедрения в практическую деятельность от 29 марта 2024 года).

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 клинико-диагностических предикторов эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на основе фармакогенетического тестирования.

Методологической базой являлись комплексное использование клинических (данные медицинской документации), 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**), фармакометаболических (активность *CYP3A*), 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 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 Н-теста Крускалла-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» метаболизаторов 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).

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава представляет собой **обзор литературы** отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, охватывающий эпидемиологию, классификацию и патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Рассматриваются показания к консервативному лечению пациентов с СНМП при ДГПЖ, роль $\alpha 1$ -адреноблокаторов среди применяемых препаратов и возможное влияние фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность терапии тамсулозином.

Вторая глава диссертации содержит **материалы и методы**, использованные для выполнения диссертационной работы.

Клиническая часть работы проводилась на базах 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).

Фармакогенетическая и фармакокинетическая части работы проводилась на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Набор материала для исследования проводился в период 2021-2023 гг.

В исследование включены данные обследования и результаты терапии тамсулозином 142 пациентов с СНМП и установленным диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10). У 131 пациентов был произведен забор утренней порции мочи для определения активности СУРЗА методом оценки соотношения концентрации кортизола и 6-бета-гидрокортизола. У 87 пациентов был осуществлен забор плазмы крови для определения равновесной остаточной концентрации (C_{ssmin}) препарата. Из 87 для анализа данных было отобрано 75 образцов, а 12 было исключено ввиду завышенных абсолютных значений C_{ssmin} .

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.

Критерии невключения: 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).

Критерии исключения из исследования: выявление лекарственной непереносимости; отказ пациента от приема назначаемой терапии; отказ пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования. 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.

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 ($Q_{\max}$), 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 (IPSS и QoL). 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).

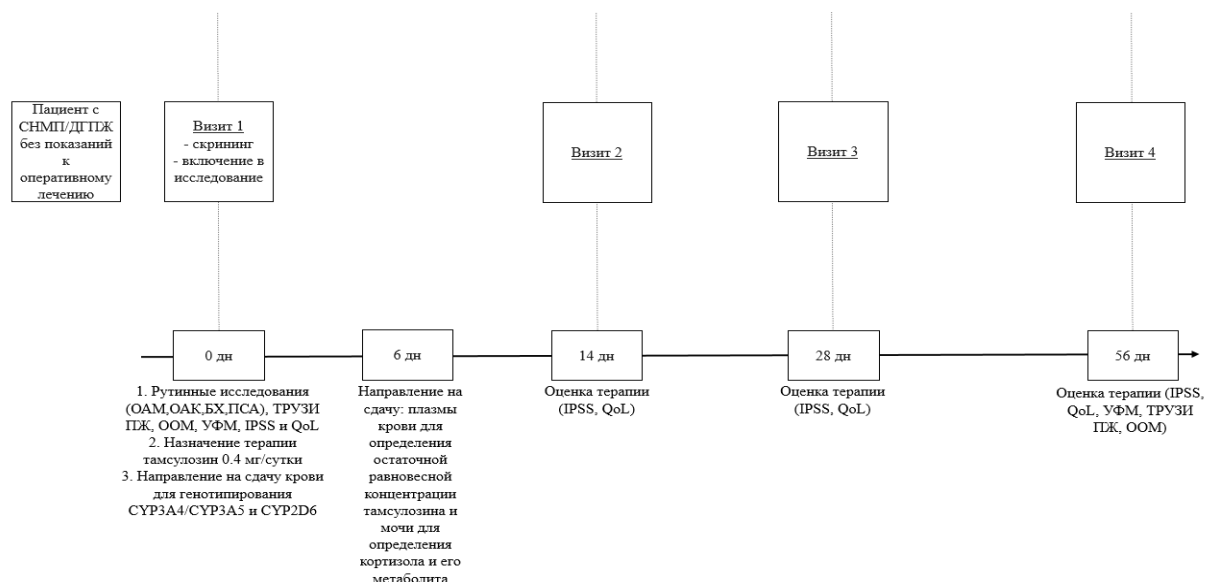


Рисунок 1. Дизайн исследования

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторный этап диагностики включал: общий анализ мочи и клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на) и анализ плазмы на уровни общего и свободного ПСА, их соотношение (свободный ПСА / общий ПСА).

В инструментальных методах исследования использовался ультразвуковой аппарат (Mindray M5, Китай) для оценки объема предстательной железы трансректальным методом и объема остаточной мочи мочевого пузыря при трансабдоминальном сканировании. Для оценки мочеиспускания проводилась УФМ (MMS FlowStar, Нидерланды).

Материалом для определения полиморфизмов генов послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы для взятия венозной крови VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с

КЗ-этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфных маркеров генов *CYP3A4*3* (с.-392G>A, rs2740574), *CYP3A5*3* (с.6986A>G, rs776746), *CYP2D6*3* (с.775del, rs35742686), *CYP2D6*4* (с.506-1G>A, rs3892097), *CYP2D6*10* (с.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).

Носительство полиморфных маркеров *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP2D6*2* (с.886C>T, rs16947), *CYP2D6*6* (с.454del, rs5030655), *CYP2D6*9* (с.841_843del, rs5030656) и *CYP2D6*41* (с.985+39G>A, rs28371725) выявлялось с помощью наборов реагентов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG (Applied Biosystems, Foster City, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Кортизол является специфическим субстратом *CYP3A4*. Посредством расчета метаболического отношения концентраций кортизола и его метаболита 6-бета-гидроксикортизола устанавливалась активность *CYP3A*: высокие значения показателя отношения трактовались как высокая активность изофермента, низкие – как низкая активность. Методика определения активности *CYP3A* была общепринятой (Д.А. Сычев и др., 2009; В.В. Смирнов, 2011). Кортизол и его метаболит, для определения активности *CYP3A*, идентифицировались при помощи ВЭЖХ-МС/МС на приборе Agilent 1200 LC/MS (Agilent Technologies Inc., США, 2008).

Определение концентрации тамсулозина в образцах плазмы крови проводили методом ВЭЖХ-МС/МС. Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок).

Третья глава диссертации описывает полученные результаты и структурирует их, согласно дизайну исследования.

В **разделе 3.1** диссертации представлена общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование (таблица 1).

Также дана оценка степени выраженности СНМП при ДГПЖ по шкале IPSS, качество жизни, оцениваемое по опроснику QoL, субшкалы выраженности обструктивных и ирритативных симптомов шкалы IPSS, размеры предстательной железы по данным ТРУЗИ, объем остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря и максимальная скорость струи мочи пациентов по данным урофлоуметрии на момент включения в исследование. Проведен статистический анализ исследуемых групп.

В **разделе 3.2** диссертации представлена оценка эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ в общей группе и подгруппах умеренно выраженных симптомов (УВС) и тяжело выраженных симптомов (ТВС). На протяжении всего наблюдения тамсулозин

показал эффективность в лечении СНМП при ДГПЖ. За 2 месяца было зарегистрировано 36 нежелательных реакций, однако ни одна из них не привела к отмене терапии.

Таблица 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
pH	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, n (%):		
- 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)	
- Без сопутствующей патологии	34 (23,9)	
- Коморбидные пациенты	51 (35,9)	

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

В разделе 3.3 диссертации описаны 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 изучаемым аллельным вариантам соответствовало ожидаемым и согласовывалось с распределением по закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Среди 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, принимавших тамсулозин, по уровню активности CYP2D6: 1 пациент (0,8%) был отнесен к «медленным» метаболизаторам, 41 (29,5%) – к «промежуточным» метаболизаторам и 100 (69,7%) – к «нормальным» метаболизаторам, что соответствует данным литературы (K.E. Caudle et al., 2020). По вариантам CYP3A распределение было: 8 пациентов (5,6%) было отнесены к «медленным» метаболизаторам, 117 (82,4%) – к «промежуточным» и 17 (12%) – «быстрым» метаболизаторы, что соответствует данным литературы (Elens et al., 2013).

В разделе 3.4 диссертации представлены результаты выявления фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от фенотипа CYP2D6: группа «нормальных» метаболизаторов (NM, $n = 100$) и объединенная группа «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов (IM+PM, $n = 41+1$). При оценке связи фенотипа по CYP2D6 и эффективности терапии тамсулозином, анализ выявил наличие значимых различий между группами пациентов NM и IM+PM в отношении $\Delta Q_{\max}$ ($p = 0,000296$).

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 $p=0,009$). Уродинамическое исследование показывает, что к концу наблюдения у пациентов с аллелем CYP2D6*9 скорость струи мочи была ниже, чем у пациентов с диким генотипом. 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 CC и CT соответственно, $p=0,03$).

Пациенты были поделены на две группы в зависимости от суммы баллов при субъективной оценке СНМП по шкале IPSS: в первую подгруппу были отнесены пациенты с умеренно выраженными симптомами, набравшие 8-19 баллов IPSS (подгруппа УВС), во вторую подгруппу – пациенты с тяжело выраженными симптомами, набравшие более 20 баллов IPSS (подгруппа ТВС). Различий по распределению фенотипов по CYP2D6 между сравниваемыми подгруппами не было. Анализ вклада типа фенотипа по CYP2D6 в подгруппах УВС и ТВС продемонстрировал наличие статистически значимых различий в отношении $\Delta Q_{\max}$ в группе УВС ($p=0,001826$ по U-тесту Манна-Уитни). Среди пациентов с умеренно выраженной симптоматикой носительство CYP2D6*10 (c.100C>T, rs1065852) ассоциировалось с более низким снижением баллов по шкале субъективной оценки симптомов по шкале IPSS от базового значения, начиная уже со второй недели наблюдения (2 визит). Однако, статистически значимым это различие становилось на 4 и 8

неделю от начала терапии (3 и 4 визиты) (3 визит $p=0,05$; 4 визит $p=0,04$). 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 сравнению с пациентами с диким генотипом.

При анализе вклада отдельных полиморфизмов в группе ТВС по *CYP2D6*41* было получено достоверное различие в отношении: ООМ ($p=0,007$) и $Q_{\max}$ ($p=0,007$) при использовании U-теста Манна-Уитни. У пациентов с диким генотипом GG по *CYP2D6*41* фиксировались значимо более низкие значения ООМ в результате терапии.

Анализ вклада других изученных полиморфизмов *CYP3A4* и *CYP3A5* в общей группе не выявил статистически значимых взаимосвязей по всем исследуемым показателям, что не подтверждает гипотезу о вкладе фенотипа по *CYP3A* на эффективность терапии тамсулозином в выборке обследованных пациентов с СНМП при ДГПЖ. В подгруппах УВС и ТВС был произведен поиск взаимосвязей между клиническими параметрами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов и носительством отдельных полиморфных маркеров генов *CYP3A4* и *CYP3A5*.

В подгруппе УВС статистически значимые различия были выявлены по ΔOOM 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) ($p=0,015$). 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) ($p=0,015$).

В разделе 3.5 диссертации представлены результаты выявления фармакогеномных биомаркеров, определяющих безопасность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Проводился поиск ассоциации между частотой развития нежелательных реакций (НР) у пациентов с их фенотипами по *CYP2D6* и *CYP3A4/5*. Не было выявлено статистически значимых различий в распределении фенотипов по *CYP2D6* и *CYP3A4/5* у пациентов в зависимости от частоты развития всех НР, НР со стороны сердечно-сосудистой системы и НР со стороны мочеполовой системы.

Также был оценен вклад носительства отдельных аллельных вариантов гена *CYP2D6* и *CYP3A4/5* на частоту развития НР среди пациентов. 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* и *CYP3A4/5* также не выявил значимых ассоциаций ($p>0,05$).

В разделе 3.6 диссертации представлены результаты оценки взаимосвязи между фенотипированием и генотипированием по *CYP3A* у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Метаболическое отношение 6β -НС/кортизол в моче было определено у 131 пациента. Не было обнаружено связи между метаболическим отношением 6β -НС/кортизол в моче и фенотипом *CYP3A*, кодируемым по сочетанию генотипов вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* как в общей группе пациентов ($p=0,235$), так и в подгруппах по степени выраженности симптомов у пациентов УВС ($p=0,1605$) и ТВС ($p=0,8878$).

В разделе 3.7 диссертации представлены результаты оценки взаимосвязи между *Cssmin* тамсулозина с безопасностью терапии и с распределением вариантов генов *CYP2D6* и *CYP3A*. Оценка выявила статистически значимые различия между носителями аллельных вариантов по *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, и у объединённой группы фенотипов «медленных» и «промежуточных» метаболитаторов по *CYP2D6*.

В разделе 3.8 диссертации представлены результаты построения моделей логистической регрессии для предсказания эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Для определения предиктивной значимости клинико-anamнестических 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 (таблица 3). 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 2 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 ($p=0,002$). 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 2. 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> (rs3892097) GA	$2,325 \pm 0,567$	$[1,023; 3,962]$	10,22 [2,78; 52,56]	$<0,001$
<i>CYP2D6*10</i> (rs1065852) 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 отношении прогнозирования безопасности терапии тамсулозином пациентов с СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, выполнено многофакторное логистическое регрессионное моделирование. За клинический исход было принято возникновение НР. По результатам пошагового отбора финальная модель не содержала статистически значимых независимых предикторов ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно анализа данных 142 пациентов с СНМП и установленным диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10), которые получали тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки, почти во всех случаях терапия тамсулозином оказалась эффективной и безопасной у пациентов с разной степенью выраженности СНМП при ДГПЖ.

При анализе влияния полиморфных вариантов генов ферментов метаболизаторов 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*).

Носительство полиморфных вариантов *CYP2D6*4* (*rs3892097*), *CYP2D6*10* (*rs1065852*) оказывало статистически значимое влияние на равновесную остаточную концентрацию (C_{minss}) тамсулозина. Безопасность терапии тамсулозином не определялась и не зависела от носительства какого-либо из изученных фармакогенетических маркеров. Результаты показали, что варианты фенотип ферментов *CYP3A4/5* не согласуются с данными по анализу отношений концентрации эндогенного метаболита кортизола 6 β -НС к концентрации исходного кортизола.

В завершении был проведен регрессионный анализ с целью определения предиктивной значимости таких показателей, как клиничко-anamнестические, данные инструментальных методов исследования, результаты генетического исследования в отношении прогнозирования эффективности терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ. По результатам пошагового отбора были выделены статистически значимые независимые предикторы для финальной модели: ИМТ, 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, $p=0,701$).

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 (ΔQ_{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 (ΔQ_{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 ΔОМ к 8 неделе терапии по сравнению с пациентами с диким генотипом (AA) (Δ ОМ -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) (Δ Qmax 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, Qol, 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 ассоциировалась 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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Публикации в рецензируемых научных изданиях,
рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и входящих в
международные базы Web of Science, Scopus и RSCI в области медицины**
1. **Абдуллаев, Ш.П.** Молекулярно-генетические предикторы эффективности и безопасности терапии тамсулозином / **Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, О.В. Теодорович, Д.А. Сычев** // Урология. – 2022. - №6. – С. 122-126. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.122-126>
 2. **Абдуллаев, Ш.П.** Влияние аллельных вариантов тамсулозина у пациентов с ДГПЖ: результаты пилотного исследования / **Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев** // Урология. – 2023. - №6. – С. 5-13. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.6.5-13>
 3. **Абдуллаев, Ш.П.** Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4*1B, CYP3A4*22 и CYP3A5*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с ДГПЖ / **Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, О.Л. Сигаило, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев** // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 1, N 12. – С. 32-48. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-1-32-48>

Публикации в изданиях, входящих в международные базы Web of Science, Scopus и RSCI в области медицины

4. **Abdullaev, S.P.** Effects of CYP2D6 allelic variants on therapy with tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia / **S.P. Abdullaev, M.N. Shatokhin, S.N. Tuchkova, S.P. Abdullaev, O.V. Teodorovich, O.B. Loran, D.A. Sychev** // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2023. – Vol. 38, N. 4 – P. 1-8. <https://dx.doi.org/10.1515/dmpt-2023-0050>

Основные работы, опубликованные в других изданиях

5. **Абдуллаев, Ш.П.** Влияние полиморфизма в генах цитохром P450 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность альфа1-адреноблокатора тамсулозина у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / **Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко** // Урология. – 2021. - №5 (приложение). – С. 439-440.
6. **Абдуллаев, Ш.П.** Прогнозирование индивидуального профиля эффективности и безопасности тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: фармакогенетический подход / **Ш.П.**

Абдуллаев, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко, О.В. Теодорович, Д.А. Сычев // Материалы конференции XXII конгресса российского общества урологов. - Санкт-Петербург, 2022. - С. 480.

7. **Абдуллаев, Ш. П.** Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности лечения пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: результаты пилотного исследования / **Ш.П. Абдуллаев**, С.В. Заверячев, М.Н. Шатохин, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. - №2. – С. 3-4.

8. **Абдуллаев, Ш.П.,** Влияние полиморфизмов CYP2D6 и CYP3A4/5 на терапию СНМП при ДГПЖ: результаты пилотного исследования / **Ш.П. Абдуллаев**, М.Н. Шатохин, С.Н. Тучкова, О.В. Теодорович, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Сычев // Материалы конференции XXIII конгресса российского общества урологов. - Казань, 2023. - С. 462.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6-β-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