Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности лечения пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: результаты пилотного исследования

Абдуллаев Ш. П.¹, Заверячев С. В.², Абдуллаев Ш. П.¹, Шатохин М. Н.¹, Сычев Д. А.¹

¹ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; тамсулозин; CYP2D6

Для цитирования:

Абдуллаев Ш. П., Заверячев С. В., Абдуллаев Ш. П., Шатохин М. Н., Сычев Д. А. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности лечения пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: результаты пилотного исследования. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):3–4. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-3-4>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – широко распространённое заболевание среди мужчин среднего и пожилого возраста, проявляющаяся симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [1]. Широкое распространение получили методы консервативной терапии ДГПЖ, с использованием α 1-адреноблокаторов как «золотого стандарта». Вместе с тем, нерешённой проблемой остаётся высокая частота клинически значимых неблагоприятных сосудистых побочных реакций, проявляющихся в реальной клинической практике. Другой проблемой фармакотерапии пациентов с СНМП при ДГПЖ является вариабельность эффективности препаратов у различных групп населения, а до 1/3 пациентов могут заявлять о их неэффективности [2]. Определённая роль в подобной вариабельности может принадлежать генетическим факторам.

Тамсулозин – наиболее широко используемый препарат для терапии СНМП при ДГПЖ, метаболизируется изоферментами цитохрома P450 – CYP2D6 и CYP3A4/5, гены которых отличаются высокой степенью полиморфности, что может отражаться на их активности.

В мировой литературе в ряде работ исследовалась возможная связь между полиморфными вариантами CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 и изменением фармакокинетического профиля тамсулозина [3, 4]. Однако исследований, изучающих возможное влияние аллельных вариантов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на эффективность и безопасность тамсулозина у пациентов с СНМП при ДГПЖ, не проводилось.

Цель

Установить значимые ассоциации между фармакогенетическими биомаркерами CYP2D6 (*3, rs4986774; *4, rs3892097; *6, rs5030655; *9, rs5030656; *10, rs2837172; *41; rs1065852), CYP3A4 (*1B, rs2740574; *22, rs3559936) и CYP3A5 (*3, rs776746) и показателями эффективности и безопасности терапии тамсулозином СНМП у пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы

В исследовании на данный момент приняло участие 55 мужчин с подтверждённым диагнозом ДГПЖ и жалобами на СНМП (N40 по МКБ 10) в возрасте от 49 до 84 лет (средний возраст 67 ± 7). Все пациенты получали α 1-адреноблокатор тамсулозин в режиме монотерапии. В соответствии с клиническими рекомендациями

для оценки выраженности СНМП использовался опросник IPSS и QoL на первый день и через 2, 4 и 8 недель после включения в исследование. Проводилось динамическое наблюдение пациентов: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) для определения объёма предстательной железы, урофлоуметрия (УФМ) для оценки максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$), УЗИ мочевого пузыря для оценки остаточной мочи (ОМ) после микции. Генотипирование полиморфных вариантов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени. Соответствие независимому распределению аллелей по каждому гену по закону Харди–Вайнберга проверялось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки достоверности различий количественных показателей был применён U-критерий Манна–Уитни. Статистическая обработка результатов осуществлялась программным обеспечением STATISTICA 12. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05.

Результаты

По результатам генотипирования в зависимости от фенотипической активности [5] все пациенты были разделены на «промежуточных» ($n = 14$) и «нормальных» метаболизаторов ($n = 41$) по *CYP2D6*; на «промежуточных» ($n = 4$) и «нормальных» метаболизаторов ($n = 51$) по *CYP3A4/5*. При оценке динамики выраженности СНМП/ДГПЖ на фоне терапии тамсулозином между фенотипическими группами по *CYP2D6* или *CYP3A4/5* — по IPSS на 0 и 2, 4 и 8 неделе, по QoL на 0 и 2, 4 и 8 неделе, по ТРУЗИ объёма предстательной железы на 0 и 4 неделе, по УФМ $Q_{\max}$ на 0 и 4 неделе, по ОМ на 0 и 4 неделе — статистически значимых данных выявлено не было. За период наблюдения было зарегистрировано наиболее опасное сосудистое осложнение в виде ортостатической гипотензии: 1 случай у «промежуточных» и 5 — у «нормальных» метаболизаторов по *CYP2D6* ($\chi^2 = 0,274, p > 0,05$).

Заключение

Изучено влияние носительства аллельных вариантов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* на эффективность и безопасность фармакотерапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Значимых ассоциаций не обнаружено. Данные результаты являются первичными, исследование продолжается, планируется: увеличение объёма выборки, оценка фармакокинетических параметров тамсулозина, активности *CYP2D6* и *CYP3A4*, их ассоциация с генетическими маркерами.

Список литературы / References

1. Cai T, Cui Y, Yu S, Li Q, Zhou Z, Gao Z. Comparison of Serenoa repens With Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health*. 2020 Mar-Apr;14(2):1557988320905407. DOI: 10.1177/1557988320905407.
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: что нового в 2016 году. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. 2016;23(3):6–12. [Martov AG, Yergakov DV. Therapy of the Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: Update 2016. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i Nefrologiya*. 2016;23(3):6–12. (In Russ).].
3. Kim KA, Park IB, Park JY. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genetic polymorphisms on steady-state pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;74(10):1281–1289. DOI: 10.1007/s00228-018-2501-x.
4. Villalpalos-García G, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Saiz-Rodríguez M, Mejía-Abril G, Martín-Vilchez S, Román M, Ochoa D, Abad-Santos F. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 7;12:718281. DOI: 10.3389/fphar.2021.718281.
5. Руководства Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики, 2022. [Rukovodstva Konsorciuma po vnedreniyu klinicheskoy farmakogenetiki. (In Russ).]. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/>