

На правах рукописи

МАМИНА
РЕГИНА МУРАТОВНА

ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

3.1.24–Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ессентуки, 2023

Работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель: Белопасов Владимир Викторович, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Научный консультант: Кантемирова Бэла Исмаиловна, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Данилов Алексей Борисович, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, доктор медицинских наук;

Баранцевич Евгений Робертович, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в 10.00 часов на заседании объединённого Диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России по адресу г. Пятигорск, проспект Кирова, 30 и на сайте <http://www.skfmba.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 999.237.02,
кандидат медицинских наук, доцент

Е.Н. Чалая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным ВОЗ, около 25% человек на планете страдает хронической болью, обусловленной заболеваниями органов малого таза. Более 60% женщин и 70% мужчин обращаются к узким специалистам в связи с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) (Грек Л.П., 2016; Ефименко Т. О., 2016; Извозчиков С.Б., 2022).

Трудно купируемая тазовая боль, дезорганизует центральные механизмы регуляции важнейших функций организма, изменяет психику и поведение больного, нарушает его социальную адаптацию (Крючкова М.Н., Ибишев Х.С., Солдаткин В.А., 2017; Давыдов О.С., 2018; Данилов А.Б., Исагулян Э.Д., Макашова Е.С., 2018).

Лечение болевого синдрома при СХТБ осуществляется с учетом вклада ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов (Нечипуренко Н.И., 2012; Зайцев А.В., 2016; Балабанова Р. М., 2017; Коган М.И., Ибишев Х.С., 2018).

Несмотря на определенные достижения в диагностике и лечении СХТБ, на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов. Одним из них является проблема безопасности назначения с обезболивающей целью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2C9, имеющим ряд генетических полиморфизмов, связанных с замедлением скорости биотрансформации, кумуляцией и проявлением нежелательных побочных реакций (НПР) (Леонова М. В., 2017; Сычев Д. А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А., 2017; Леонова М. В., Алимова Э. Э., 2018). Наиболее часто НПР регистрируются у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией, носителей функционально неполноценных аллелей гена CYP2C9 (Zhang X., 2017; Zavodovsky V.V., Sivordova L. E., 2018; Zajic S. C., 2019; Shaul C., 2019).

В связи с этим, представляется актуальной и востребованной практическим здравоохранением разработка подходов к персонализированному назначению НПВП у больных с СХТБ, с учетом градации факторов риска развития НПР, наличия сопутствующей коморбидной патологии и результатов индивидуального фармакогенетического тестирования гена CYP2C9.

Степень разработанности темы

В настоящее время представлено большое число исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных эффективному и безопасному назначению НПВП при многих заболеваниях (Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., 2021). НПВП являются наиболее часто назначаемыми препаратами во всем мире. Частота НПР на НПВП также занимает лидирующую мировую позицию (Морозова Т.Е., Шмарова Д.Г., Рыкова С.М., 2016; Lauschke V.M., 2019; McEvoy L., Carr D.F., Pirmohamed M., 2021). Обусловлено это класс-специфическими побочными эффектами препаратов, наследственно-обусловленными особенностями метаболизма НПВП изоферментом CYP2C9 цитохрома P 450, наличием коморбидной патологии и частой необходимостью длительного обезболивания (Caudle K.E., 2014; Bahar M.A. 2017; Matsumoto K., 2020; Al-Tayie S.R. 2021; Kim Y.H. 2021;).

Накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что носительство полиморфных генотипов гена CYP2C9 может определять исходы НПВП терапии – проявления НПР или слабую эффективность обезболивания (Сычев Д.А., 2018, Vyeon J.Y., 2018; Daly A.K., 2018; Lu S., 2018; Dawidowicz M., 2020; Katherine N.T., Craig R.L., Li Gong, Craig R.L., Kelly E.C., 2020; Dean L. 2021; Muradian A.A., 2021).

В Российской Федерации назначение НПВП осуществляется в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение НПВП в клинической практике» (Каратеев А.Е., 2018). Данные рекомендации акцентированы на наличие у больных коморбидной патологии и факторов риска развития НПР при применении НПВП, но не учитывают имеющиеся у них варианты носи-

тельства полиморфных аллелей гена CYP2C9 (Каратеев А. Е. и др. 2018; Кетова Г.Г., Барышева В. О., 2018).

Руководство консорциума для CYP2C9 и НПВП (Consortium CPIC Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, США) рекомендует использовать алгоритмы назначения НПВП с учетом носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9. Данные алгоритмы содержат рекомендации по выбору препарата, его дозы, возможности замены на альтернативный НПВП, не метаболизирующийся изоферментом CYP2C9. Однако эти рекомендации не учитывают наличие коморбидной сопутствующей патологии (Theken K.N. et al., 2020). На данный момент не разработаны комплексные, объединяющие подходы к персонализированному назначению НПВП у больных с СХТБ, с учетом градации факторов риска, наличия сопутствующей коморбидной патологии и результатов индивидуального фармакогенетического тестирования гена CYP2C9, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать подходы к персонализированному лечению синдрома хронической тазовой боли в неврологической практике.

Задачи исследования

1. Провести генетическое исследование и оценить частоту носительства полиморфных аллелей изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

2. При помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL BREF) изучить в динамике, на фоне проводимого лечения, качество жизни пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

3. Оценить в динамике на фоне проводимого лечения концентрацию провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-1 β у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

4. Разработать алгоритмы персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с синдромом хронической тазовой

боли, с учетом результатов генетического тестирования и наличия коморбидной патологии.

5. Оценить эффективность и безопасность разработанных адресных программ лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

Научная новизна

В условиях Астраханского региона определена частота носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9, выявлены новые аспекты патогенеза прогрессирования боли и формирования нежелательных побочных реакций у пациентов с СХТБ. Дана фармакогенетическая оценка пациентов с СХТБ, установлена ассоциативная связь между генотипом CYP2C9 и коморбидной патологией. Выявлено, что в Астраханском регионе отмечается более частая встречаемость РМ-генотипа (32%), по сравнению с жителями других регионов РФ.

Установлено, что персонализированная фармакотерапия наиболее позитивно влияет на качество жизни пациентов с синдромом хронической тазовой боли. Разработаны алгоритмы персонализированного назначения НПВП у больных с СХТБ на основании результатов фармакогенетического тестирования, оценки форм коморбидной патологии, оценки факторов риска, с учетом рекомендаций руководства консорциума (CPIC) для CYP2C9 и нестероидных противовоспалительных препаратов, российских клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике», в соответствии с инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования вносят значимый вклад в изучение патогенетических механизмов СХТБ, способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии, что положительно отражается на прогнозе заболевания и качестве жизни пациентов.

Применение результатов работы в практическом здравоохранении позволяет в короткие сроки, доступно, по результатам фармакогенетического тестирования и учета форм коморбидной патологии, назначать персонализированную схему применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с

СХТБ, обеспечивающую эффективное обезболивание и более лучшую переносимость терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с синдромом хронической тазовой боли определены два наследственно-обусловленных типа скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9 – NM (n=70; 68,7%) и PM (n=32; 31,3%).

2. У пациентов с синдромом хронической тазовой боли при поступлении в стационар отмечалось снижение показателей качества жизни, определяемое при помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL BREF), максимально выраженное у пациентов мужского пола.

3. При поступлении в стационар у пациентов с синдромом хронической тазовой боли отмечалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, коррелирующее с интенсивностью боли и ее оценкой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

4. На основании клинико-неврологической характеристики пациентов, результатов фармакогенетического тестирования, с учетом форм коморбидной патологии, в рамках стандартов оказания медицинской помощи, в соответствии с инструкциями назначаемых препаратов были разработаны и клинически апробированы подходы к персонализированному назначению НПВС у пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

5. При помощи оценки клинических критериев эффективности терапии, изучения качества жизни пациентов с СХТБ в динамике, определения концентрации провоспалительных цитокинов, показателей шкалы Наранжо, дана оценка эффективности и безопасности разработанных адресных программ лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования освоены и внедрены в практику неврологическими отделениями ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова», ЧУЗ Медико-санитарная часть, ГП №5 г. Астрахани. Теоретический материал, практические рекомендации используются в учебном процессе у студентов, ординаторов, аспирантов, врачей на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования и кафедре фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации автором опубликованы 9 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в журналах, цитируемых в международных реферативных базах SCOPUS и WebofScience.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует пункту 15 паспорта специальности 3.1.24 Неврология по разработке терапевтических подходов в лечении болевых синдромов.

Личное участие автора

Авторский вклад состоит в личном участии диссертанта в работе на всех этапах представленного исследования. Совместно с научным руководителем и консультантом осуществлялось планирование объема и дизайна работы, сформулированы её цель и задачи. Автор самостоятельно проводил литературный поиск по изучаемой теме, сбор клинического материала, участвовал в организации и выполнении клинико-лабораторных исследований, проведении статистической обработки полученных результатов, написании текста рукописи диссертации, автореферата и научных статей.

Объем и структура диссертации

Рукопись диссертационного исследования состоит из «Введения», «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», включающей 6 подглав. Результаты исследования изложены на 147 страницах, иллюстрированы 12 рисунками, 26 таблицами. Список литературы включает 200 источников, из них российских – 78, иностранных – 122.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Набор больных осуществлялся в 2016-2017 годах на базе неврологического отделения ЧУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахани. В проспективном, когортном научном исследовании приняли участие 102 пациента с СХТБ; группа

контроля – 50 чел. того возраста. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Клиническая характеристика основной группы пациентов с СХТБ

Клиническая характеристика		Оценка (абс. знач. (%)); М±m
Пол	Женский	54 (52,9%)
	Мужской	48 (47,1%)
Возраст		49,7±13,43 лет
Длительность болевого синдрома		4,5±3,3 лет
Количество обострений		6,7±3,8
Интенсивность боли при поступлении		7,9±2,1 балла

Таблица 2 – Степень выраженности болевого синдрома при поступлении в зависимости от гендерных принадлежностей

Интенсивность болевого синдрома (ВАШ)	Мужчины (n=48)		Женщины (n=54)	
	4-6 баллов	7-10 баллов	4-6 баллов	7-10 баллов
При поступлении в стационар	12 (25%)	36 (75%)	15 (27,7%)	39(72,3%)

Боль и парестезии у больных с СХТБ, независимо от пола, локализовались в области крестца, копчика, ягодиц, ануса, надлобковой области, проекции половых органов, верхней трети, задней и внутренней поверхности бедер. У большей части из них боль была постоянная (41%) или в виде «прострелов» (37%), иррадиировала до нижней трети бедра, колена. У 127 пациентов была выявлена сопутствующая коморбидная патология: со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) – 54 (42,5%); желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 41 больного (32,3%).

Полиморфизма гена CYP2C9 (rs1799853 и rs1057910) гена CYP2C9 выявляли методом полимеразной цепной реакции («БИОЧИП-ИМБ», г. Москва).

Оценку эффективности и безопасности терапии проводили с помощью клинического критерия «благоприятного ответа на лечение» – уменьшение боли более чем на 30% от исходного к 7 дню стационарного лечения и изучения качества

жизни пациентов с СХТБ при помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF).

Определение концентрации П-1 β и П-6 в динамике проводили с использованием наборов реагентов фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Для оценки причинно-следственной связи между появлением НПР и приемом НПВП использовали шкалу Наранжо (Астахова А.В., Лепяхин В.К., 2006). При сумме баллов 9 и более связь «НПР-лекарство» интерпретировали как определенную, при 5-8, как вероятную, 1-4, как возможную, и 0 баллов, как сомнительную.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием компьютерных программ для статистической обработки StatTech v. 1.2.0 (разработчик –ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Достоверными считались различия признаков при $p < 0,05$. Определение соответствия частот генотипов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга проводили методом χ^2 .

Разработка персонализированных подходов проводилась в соответствии со стандартами оказания помощи пациентам с СХТБ, Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение НПВП в клинической практике», инструкциями государственного реестра лекарственных средств, с использованием алгоритма назначения НПВП, разработанным А. Е. Каратеевым (2014 г.), учитывающим градации факторов риска в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Пациентам с СХТБ, являющихся NM-метаболизаторами гена *CYP2C9* и имеющими, по данным нашего исследования, коморбидную ССС патологию (42%), был назначен целекоксиб в дозе 200 мг в сутки, однократно, в течение 10 дней, с контролем эффективности и безопасности после 7-ми дневного курса лечения. Выбор препарата был обусловлен его минимальным влиянием на дестабилизацию артериального давления (Каратеев А.Е., 2018; 2020).

При лечении в группе больных с СХТБ, носителей РМ-аллеля гена *CYP2C9*, и имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (24% больных) был назначен ацеклофенак (аэртал), на метаболизм которого не влияет полиморфизм

гена CYP2C9 (Theken K.N., 2018; Katherine N.T., Craig R.L., Gong Li, 2020). Препарат назначался, согласно инструкции по применению, в дозе 200 мг/сут, разделенной на 2 приема, в течение 10 дней, с контролем эффективности и безопасности после 7-ми дневного курса лечения.

Пациенты группы контроля (50 человек), получали НПВП по общепринятым схемам (диклофенака натриевая соль в дозе 75мг/сут), в течение 10 дней. Препарат назначался совместно с ингибитором протонной помпы омепразолом, в дозе 20 мг утром натощак, за 15 минут до еды.

Частота назначения различных видов физиотерапевтического воздействия и симптоматических средств была сопоставимой во всех группах клинического наблюдения, включая группу контроля.

Результаты исследования

Оценка частоты носительства полиморфных генотипов изофермента цитохрома P450 гена CYP2C9 у пациентов с синдромом хронической тазовой боли. Распределение генотипов в нашей выборке (n=102) соответствовало закону Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,2445$; $p=0,6210$ ($p>0,05$)). Нормальный генотип (NM) wt/wt гена CYP2C9 определен у 70 пациентов с СХТБ (68,7%). Промежуточный генотип (IM) *2/n (rs1799853 CYP2C9*2 (C430T)) встречался у 10 пациентов (9,8% случаев). Полиморфный медленный аллель (PM) rs 1057910 CYP2C9*3 (A1075C) с индексом активности 0,5 был выявлен у 22 пациентов (21,5% случаев). Поскольку промежуточные метаболизаторы фенотипически являются индивидуумами со сниженной функцией CYP2C9, их традиционно объединяют в одну общую подгруппу – индивидуумов со сниженной функцией, что в общей выборке исследования (n=102) составило 32 человека (31,3%).

Изучение качества жизни пациентов с СХТБ. При изучении качества жизни (КЖ) у пациентов с СХТБ при помощи краткого опросника ВОЗ при поступлении, оказалось, что все четыре сферы у опрошенных респондентов были снижены от максимально возможных значений (Таблица 3).

Наиболее низкое значение имела сфера №4 «Социальное благополучие», показатели которой составили 42,8% от максимально возможных значений. На оценку физического благополучия мужчинами и женщинами, влияла не только длительность, но и выраженность болевого синдрома. Мужчины испытывали физическое и психическое неблагополучие уже при оценке боли по шкале ВАШ в 4-6 баллов. Разница статистически значима ($p < 0,05$).

Таблица – 3 Результаты общей оценки качества жизни больных с СХТБ при поступлении

Сферы \ Показатели	Сырые показатели	Максимальные показатели	%	Значение
Сфера 1 «Физическое и психическое благополучие»	17,03±2,62	35	48,5%	Средний показатель
Сфера 2 «Самовосприятие»	17,37±2,6	30	57,9%	Средний показатель
Сфера 3 «Микросоциальная поддержка»	8,37±2,03	15	55,8%	Средний показатель
Сфера 4 «Социальное благополучие»	21,13±4,3	49	42,8%	Средний показатель

Коэффициент корреляции между показателями КЖ и интенсивностью боли по ВАШ у мужчин $r = -0,444$ (обратная корреляционная связь умеренной силы). Женщины связывали снижение показателя сферы «Физическое и психическое благополучие» с большей выраженностью интенсивности боли – $20,1 \pm 1,2$ VS $17,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между показателями КЖ и интенсивностью боли по ВАШ у женщин $r = -0,196$ (обратная корреляционная связь слабой силы).

Изучение концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. Концентрация И-1 β и И-6 у пациентов с СХТБ статистически значимо зависела от интенсивности боли при поступлении и не отличалась у пациентов в зависимости от гендерной принадлежности. Концентрация И-1 β у мужчин и женщин, имеющих при поступлении оценку интенсивности боли по ВАШ 4-6

баллов, была статистически значимо ниже концентрации соответствующих показателей у пациентов с оценкой боли по ВАШ 7-10 баллов $92,7 \pm 3,18$ VS $104,2 \pm 4,42$ ($p < 0,05$; $p = 2,11$) и $89,35 \pm 4,67$ VS $98,45 \pm 5,67$ ($p < 0,05$) соответственно (Рисунок 1).

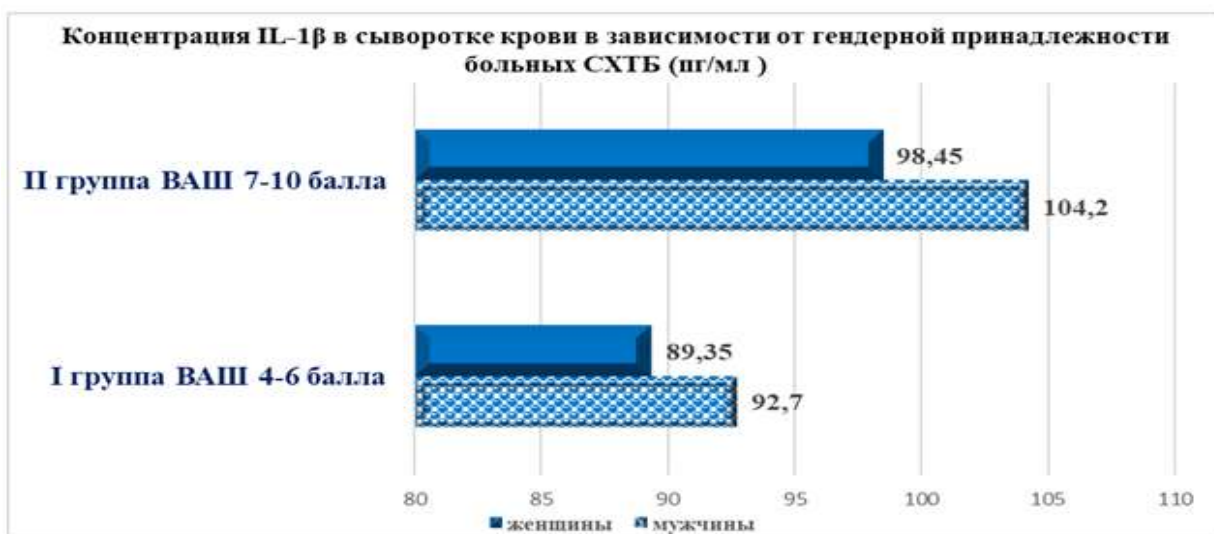


Рисунок 1 – Зависимость концентрации IL-1 β в сыворотке крови от интенсивности боли и гендерной принадлежности при поступлении больных СХТБ в стационар.

Аналогичные данные были получены при определении в сыворотке крови содержания IL-6 (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Зависимость концентрации IL-6 в сыворотке крови от интенсивности боли и гендерной принадлежности при поступлении больных СХТБ в стационар.

У женщин, оценивающих интенсивность болевых ощущений по ВАШ 4-6 балла, концентрация ИЛ-6 была равна $58,29 \pm 3,27$ пг/мл, при 7-10 баллах достигала $87,49 \pm 3,16$ пг/мл. Разница статистически значима ($p < 0,001$; $p = 6,42$), то же у мужчин – $62,9 \pm 3,32$ VS $83,78 \pm 3,42$ ($p < 0,001$; $p = 4,38$).

Оценка эффективности и безопасности разработанных адресных программ лечения пациентов с синдромом хронической тазовой боли.

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов контрольной группы. К 7 дню терапии у всех пациентов после приема диклофенака натриевой соли в дозе 75 мг/сут отмечалось уменьшение интенсивности боли более чем на 30% ($p < 0,05$; $5,29 \pm 0,92$ VS $7,86 \pm 1,09$) (Рисунок 3).

При оценке КЖ оказалось, что статистически значимо возросли только показатели двух сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ($t = 3,66$; $p < 0,001$; $17,2 \pm 0,67$ VS $21,4 \pm 0,92$) и сферы №2 «Самовосприятие» ($16,42 \pm 0,85$ VS $19,87 \pm 0,63$; $t = 3,26$; $p < 0,001$).

Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-1 β статистически значимо уменьшалась к 7-му дню терапии – $73,05 \pm 3,37$ VS $52,8 \pm 2,19$ ($t = 5,04$; $p < 0,001$) и $96,01 \pm 4,48$ VS $62,3 \pm 3,24$ ($t = 6,10$; $p < 0,001$) соответственно (Рисунок 3).

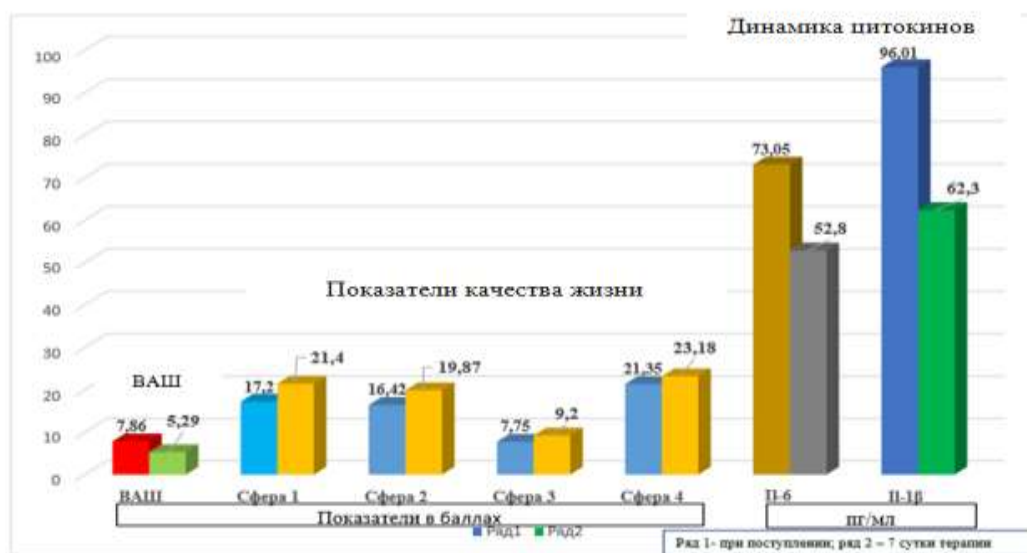


Рисунок 3 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у пациентов группы контроля при приеме диклофенака натриевой соли в дозе 75 мг/сутки.

В контрольной группе пациентов с СХТБ отмечались проявления НПР со стороны ЖКТ в виде диспепсии – у 9 пациентов (18%); изжоги, горечи во рту – у 2 пациентов (4%); болей в гастродуоденальной зоне – у 3 человек (6%). Связь появления НПР с приемом диклофенака, согласно шкале Наранжо, составила $7,78 \pm 0,41$ баллов. Побочные эффекты со стороны ССС в виде нестабильности артериального давления отмечались у 6 пациентов (12%). Качественная оценка появления НПР по шкале Наранжо составила $7,16 \pm 0,47$ баллов.

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с СХТБ, являющихся нормальными метаболиторами гена CYP2C9 (wt/wt). К 7 дню терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение интенсивности боли более чем на 30% ($p < 0,05$; $t = 1,98$; $5,74 \pm 0,65$ VS $7,77 \pm 0,79$). При оценке КЖ пациентов с СХТБ в динамике оказалось, что статистически значимо увеличивались показатели 3-х сфер: сферы 1 «Физическое и психическое благополучие» ($t = 4,02$; $p < 0,001$; $18,3 \pm 0,59$ VS $22,8 \pm 0,95$); сферы № 2 «Самовосприятие» ($15,98 \pm 0,76$ VS $19,92 \pm 0,74$; $t = 3,71$; $p < 0,001$) и сферы № 4 «Социальное благополучие» ($22,18 \pm 0,64$ VS $5,29 \pm 1,3$; $t = 2,15$; $p < 0,05$).

Концентрация И-6 и И-1 β статистически значимо уменьшалась – $79,24 \pm 4,18$ VS $57,9 \pm 3,46$ ($t = 3,93$; $p < 0,001$) и $100,01 \pm 4,23$ VS $67,4 \pm 2,97$ ($t = 6,31$; $p < 0,001$) (Рисунок 4).

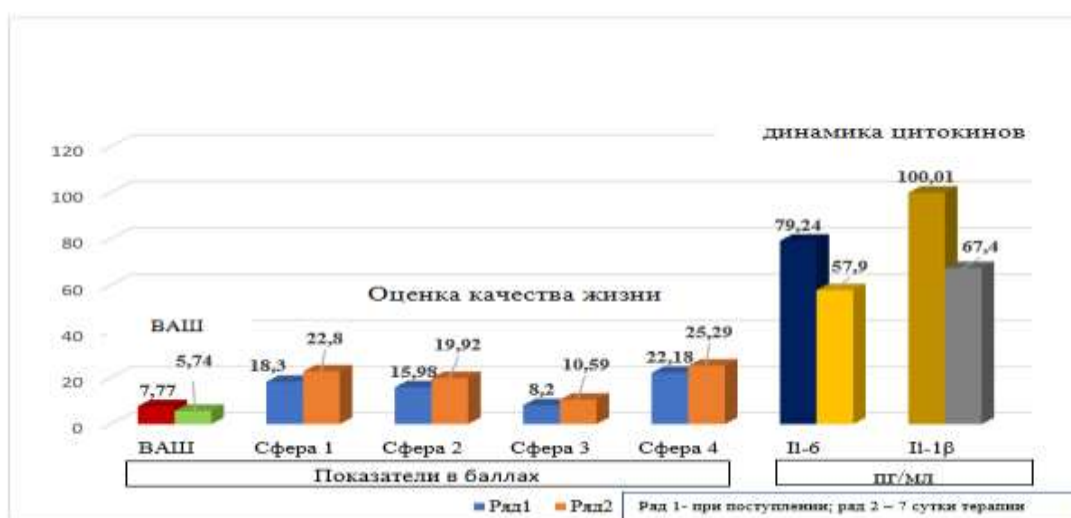


Рисунок 4 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у нормальных метаболиторов CYP2C9 wt/wt при приеме целекоксиба в дозе 200 мг/сутки.

Количество НПР со стороны ЖКТ (в виде диспепсии) было значительно меньше, чем в контрольной группе – 4 (5,7%) VS 14 (28%). Качественная оценка появления НПР по шкале Наранжо составила $7,0 \pm 0,4$ баллов. НПР со стороны ССС наблюдались в три раза реже, чем у пациентов группы контроля 2 (2,8%) VS 6 (12%) (метод Фишера $p=0,0238$). Оценка НПР, в виде повышения АД, по шкале Наранжо составила $6,0 \pm 0,5$ балла.

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с СХТБ, являющиеся медленными метаболиторами гена CYP2C9.

К 7-му дню терапии пациенты этой группы отмечали уменьшение интенсивности болевого синдрома более чем на 30%: $8,6 \pm 1,4$ VS $5,09 \pm 1,3$ ($t=1,92$; $p<0,05$).

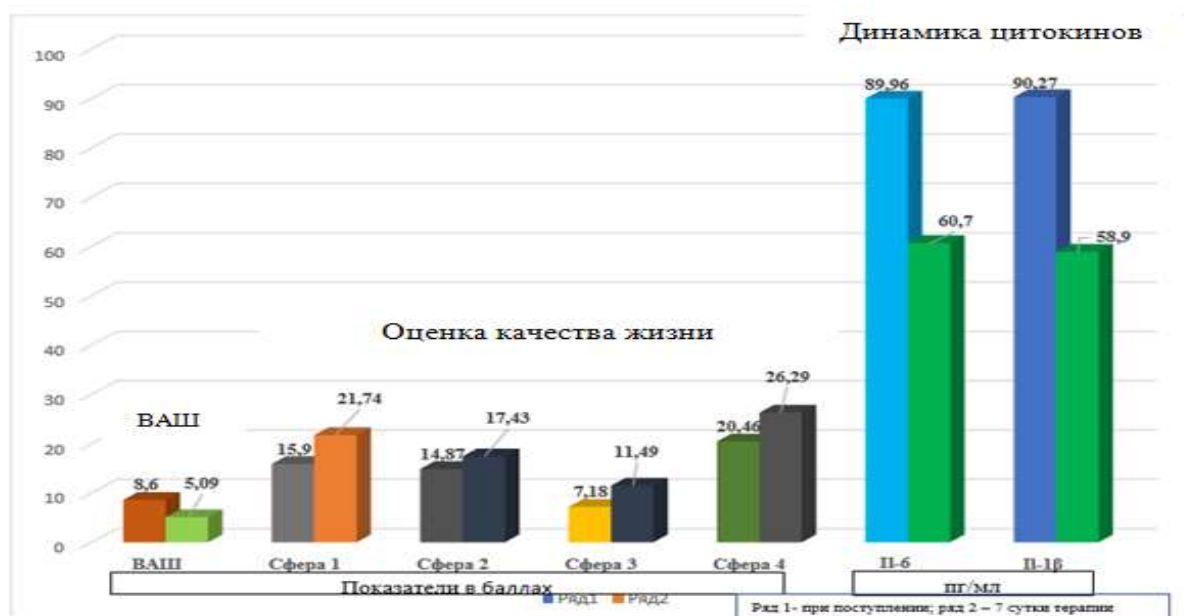


Рисунок 5 – Динамика интенсивности боли, содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и оценки сфер качества жизни у РМ-метаболиторов гена CYP2C9 при приеме ацеклофенака в дозе 200 мг/сутки.

При оценке КЖ пациентов с СХТБ статистически значимо увеличивались показатели всех 4-х сфер: сферы № 1 «Физическое и психическое благополучие» ($t=4,92$; $p<0,001$; $15,9 \pm 0,67$ VS $21,74 \pm 0,98$), сферы № 2 «Самовосприятие» ($14,87 \pm 0,93$ VS $17,43 \pm 0,92$; $t=1,96$; $p<0,05$), сферы № 3 «Микросоциальная поддержка» ($7,18 \pm 1,02$ VS $11,49 \pm 1,84$; $t=2,53$ $p<0,01$); сферы № 4 «Социальное благополучие» ($20,46 \pm 0,79$ VS $26,29 \pm 1,7$; $t=3,11$ $p<0,001$) (Рисунок 5).

При оценке риска НПР только у 1одного пациента зарегистрировано появление тошноты (3,1%). Качественная оценка по шкале Наранжо составила 6 баллов. У двух пациентов наблюдалась нестабильность артериального давления (6,2%), оценка по шкале Наранжо $6,5 \pm 0,5$ балла. Других побочных эффектов выявлено не было.

Оценка эффективности и безопасности разработанных адресных программ лечения пациентов с синдром хронической тазовой боли.

Все назначаемые НПВП позволили уменьшить интенсивность боли более чем на 30% к 7 дню стационарного лечения. При оценке КЖ наиболее интенсивная, статистически значимая положительная динамика показателей отмечалась у пациентов с СХТБ, получающих персонализированную терапию с учетом генетического полиморфизма гена CYP2C9 и сопутствующей патологии.

При сравнении суммарной частоты встречаемости НПР в группе контроля с группами NM и PM-метаболизаторов CYP2C9 разница оказалась существенной: статистически значима 20 (40%) VS 6 (8,57%) – $p=0,0000$ ($p<0,05$) и 20 (40%) VS 3 (9,37%) – $p=0,0025$ ($p<0,05$) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Частота возникновения НПР у пациентов контрольной и двух основных групп – PM и NM- метаболизаторов гена CYP2C9.

На основании результатов проведенного исследования, учитывая стандарты оказания медицинской помощи, инструкции к лекарственным препаратам, российские клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике», рекомендации

Консорциума (США) для CYP2C9 и НПВП, нами разработаны персонализированные алгоритмы для назначения НПВП больным с СХТБ (Рисунки 7, 8, 9).

Предлагаемые нами алгоритмы ориентируют невролога на обязательный мониторинг эффективности и безопасности назначения НПВП у каждого больного индивидуума.



Рисунок 7 – Алгоритм назначения НПВП у больных СХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства нормального генотипа CYP2C9 (Normalmetabolizer; Activityscore=2,0).



Рисунок 8 – Алгоритм назначения НПВП у больных СХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства промежуточного генотипа CYP2C9 (Intermediatemetabolizer; Activityscore=1,5; 1,0).



Рисунок 9 – Алгоритм назначения НПВП у больных СХТБ в зависимости от градации факторов риска осложнений и носительства медленного генотипа CYP2C9 (Poormetabolizer; Activityscore=0,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность диагностики и лечения СХТБ, необходимость длительного назначения обезболивания НПВП-препаратами и высокий риск развития, в связи с этим класс-ассоциированных НПР, снижающих комплаенс к терапии и заставляющих пересматривать схемы лечения, требуют от врача персонализированного подхода к формированию лечебного алгоритма. На основании клико-неврологического обследования, оценки генетического полиморфизма гена CYP2C9, учета сопутствующей патологии, оценки качества жизни пациентов, исследования провоспалительных цитокинов в динамике, в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике», инструкциями государственного реестра лекарственных средств, предложены и клинически апробированы алгоритмы персонализированного назначения НПВП у больных с СХТБ.

Применение разработанных протоколов лечения в стационарных условиях обосновывает сделанный вывод о том, что комплексный подход, учитывающий сопутствующую патологию и индивидуальные особенности фармакогенетики гена CYP2C9, позволяет уменьшить количество НПР, повысить комплаенс к тера-

пии, улучшить качество жизни больных и повысить, в связи с этим, эффективность и безопасность проводимого лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением будущего исследований является продолжение фармакогенетических и этногенетических исследований в Астраханском регионе, оценки ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей генов и индивидуальной реакцией на лекарственные препараты, назначаемых в неврологической практике, с учетом сопутствующей коморбидной патологии. Это позволит персонализировать терапию боли, повысить ее эффективность и безопасность на основе новых научных данных. Для обоснования широкой имплементации фармакогенетических тестов в клиническую практику необходима оценка экономических затрат, что важно для органов здравоохранения. также является перспективой, так как отвечает запросам дальнейшей разработки темы научного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что распределение генотипов гена CYP2C9 у пациентов с СХТБ (n=102) соответствует закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,2445$; $p=0,6210$ ($p>0,05$)). Нормальный генотип wt/wt определен у 70 пациентов (68,7%); промежуточный генотип *2/n (rs1799853 CYP2C9*2) диагностирован у 10 пациентов (9,8%); медленный генотип rs 1057910 CYP2C9*3 (A1075C) – у 22 пациентов (21,5%).

2. Доказано снижение качества жизни у всех пациентов с синдромом хронической тазовой боли, определяемое при помощи краткого опросника (WHOQOL BREF), зависящее от интенсивности боли, согласно визуальной аналоговой шкале, максимально выраженное у пациентов мужского пола ($r=-0,196$ у женщин и $r=-0,444$ у мужчин).

3. Определено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β) у всех пациентов с синдромом хронической тазовой боли до лечения, коррелиру-

ющее со степенью выраженности боли по ВАШ ($p < 0,001$, $p = 4,38$; $p < 0,001$, $p = 6,42$).

4. Разработаны методические подходы к персонализированному назначению НПВП с учетом результатов генетического тестирования и наличия коморбидной патологии, значительно уменьшающие частоту развития НПР ($p < 0,001$).

5. Установлено статистически значимое повышение показателей качества жизни у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, получающих терапию по результатам фармакогенетического тестирования, с учетом коморбидной патологии $p < 0,001$ ($18,3 \pm 0,59$ VS $22,8 \pm 0,95$); $p < 0,001$ ($15,98 \pm 0,76$ VS $19,92 \pm 0,74$); $p < 0,05$ ($22,18 \pm 0,64$ VS $25,29 \pm 1,3$). Доказана лучшая переносимость НПВП в основной группе пациентов с синдромом хронической тазовой боли, получающих персонализированное лечение. В этой группе пациентов частота НПР (со стороны ССС и ЖКТ) была минимальной 3 (9,37%) VS 6 (12%) VS 20 (40%), метод Фишера $p = 0,0238$ и $p = 0,0020$ соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать для персонализации терапии перед назначением НПВП пациентам, страдающим СХТБ, проводить генетическое тестирование для определения носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* и проводить учет сопутствующей коморбидной патологии, с учетом градации факторов риска развития НПР.

2. Использовать для назначения НПВП терапии пациентам с СХТБ разработанные алгоритмы (рисунки 10-12).

3. Рекомендовать пациентам с СХТБ при генотипировании *CYP2C9* и диагностике *CYP2C9**2*3 аллели (как у гомозигот, так и у гетерозигот) назначать НПВП терапию с $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ дозы с последующим титрованием до необходимого терапевтического эффекта.

4. Рекомендовать назначение ацеклофенака пациентам с СХТБ при наличии сопутствующей коморбидной патологии со стороны ЖКТ, у РМ-метаболизаторов в качестве препарата выбора, не метаболизирующегося *CYP2C9*.

5. Рекомендовать пациентам с СХТБ при диагностике коморбидной патологии со стороны ССС, препарат целекоксиб, обладающий более безопасным профилем действия на сердечно-сосудистую систему.

6. Использовать, в качестве мероприятий мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения НПВП-препаратами, клинический критерий эффективности (уменьшение симптома боли по ВАШ более чем на 30% к 7-му дню стационарного лечения), тестировать пациентов в динамике при помощи краткого опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) и определять концентрацию провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамина, Р.М. Типология эмоциональных расстройств у женщин с хронической тазовой болью / Р.М.Мамина, Ж.М. Цоцонава// **Российский журнал боли.** – 2015. – №1 (46). – С. 111-112.

2. Мамина, Р.М. Современные проблемы лечения синдрома хронической тазовой боли / Р.М. Мамина, Б.И. Кантемирова, В.В. Белопасов// **Российский журнал боли.** – 2018. – №2 (56). – С. 209-210.

3. Мамина, Р.М. Алгоритмы персонализированного назначения нестероидных противовоспалительных средств пациентам с синдромом хронической тазовой боли на основе фармакогенетического тестирования // Р.М. Мамина, Б.И. Кантемирова, В.В. Белопасов с соавт. // **Фарматека.** – 2021. – Т.28, №3. – С. 73-80.

4. Мамина, Р.М. Влияние персонализированной терапии на качество жизни больных с синдромом хронической тазовой боли / Р.М. Мамина, Б.И. Кантемирова, В.В. Белопасов, Р.А. Садретдинов, А.М. Саркисян // **Российский журнал боли.** – 2021. – Т.19, №2. – С. 21-26.

5. Mamina, R. Pharmacogenetic profile and personalization possibilities in treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome / R. Mamina, B. Kantemirova, A. Zhidovinov, V. Belopasov [et all.] // **Archiv Euromedica.** – 2021. – Vol.11, num.1. – P. 56-59.

6. Мамина, Р.М. Фармакогенетический подход в осуществлении выбора нестероидного противовоспалительного препарата у пациентки с синдромом хронической тазовой боли / Р.М. Мамина // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – №2. – С. 36-37.

7. Барулин, А.Е. Хроническая тазовая боль / А.Е. Барулин, О.В. Курушина, В.В. Думцев, Р.М. Мамина // Лекарственный вестник. – 2016. – Т.10, №1 (61). – С. 35-41.

8. Мамина, Р.М. Клинико-диагностические аспекты синдрома хронической тазовой боли и современные методы его коррекции / Р.М. Мамина, И.З. Китиашвили, В.В. Белопасов, В.Ю. Киреев, Д.И. Китиашвили// Материалы заочной научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтические науки: от теории к практике», 2016. – С. 63-65.

9. Мамина, Р.М. Клиническая составляющая синдрома хронической тазовой боли / Р.М. Мамина, Б.И. Кантемирова, В.В. Белопасов, А.М. Саркисян // Заметки ученого. – 2020. – №13. – С. 51-54.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КЖ	Качество жизни
Н-НПВП	Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты
НПР	Нежелательные побочные реакции
С-НПВП	Селективные нестероидные противовоспалительные препараты
ССС	Сердечно-сосудистая система
СХТБ	Синдром хронической тазовой боли
СРІС	Руководство консорциума по фармакогенетике (США)
ІІ-1β	Інтерлейкин-1β
ІІ-6	Інтерлейкин-6
ІМ-генотип	Intermediatemetabolizer (промежуточные метаболитаторы)
NM-генотип	Normalmetabolizer (нормальные метаболитаторы)
PM-генотип	Roormetabolizer (медленные метаболитаторы)
VS	Против