

Оценка влияния полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Ш.П. Абдуллаев¹, Ш.П. Абдуллаев^{1✉}, abdullaevsp@gmail.com, М.Н. Шатохин^{1,2}, А.В. Краснов², П.О. Бочков¹, С.Н. Тучкова¹, О.Б. Лоран¹, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Резюме

Введение. CYP2D6 участвует в метаболизме тамсулозина, который используется для лечения симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Однако влияние носительства полиморфных вариантов гена CYP2D6 на клиническую эффективность и безопасность терапии тамсулозином до сих пор остается недостаточно изученным.

Цель. Оценить влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2D6 на остаточную равновесную концентрацию тамсулозина и корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с симптомами нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном исследовании приняли участие 75 пациентов, завершившие все этапы исследования. Медианный возраст пациентов составил 69 лет, индекс массы тела – $27,17 \pm 4,86$ кг/м². У 56 пациентов (74,67%) были сопутствующие заболевания, что означает наличие по крайней мере одного хронического заболевания в дополнение к диагнозу ДГПЖ. 26 человек (34,67%) были отнесены к полиморбидным пациентам, т. е. имеющим сразу несколько сопутствующих заболеваний, в то время как у 19 пациентов (25,33%) не было сопутствующих нозологий помимо ДГПЖ. Генотипирование было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. C_{ss}_{min} тамсулозина определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Эффективность терапии оценивали по изменению баллов по шкале IPSS и Q_{max}. Безопасность оценивалась на основе частоты побочных реакций.

Результаты. Было установлено, что носительство CYP2D6*4 и CYP2D6*10 ассоциировалось со статистически значимым повышением уровня C_{ss}_{min}. Однако выявленные фармакокинетические различия, носительство маркеров CYP2D6 не отражались на клинической эффективности и безопасности тамсулозина.

Выводы. Носительство CYP2D6*4 и CYP2D6*10 может влиять на уровень C_{ss}_{min} препарата, но не влияет на клинические результаты лечения.

Ключевые слова: тамсулозин, фармакогенетика, CYP2D6, концентрация тамсулозина, ДГПЖ

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда по гранту №23-15-00310 «Персонализированная фармакотерапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе использования молекулярных биомаркеров ADME-процессов».

Для цитирования: Абдуллаев ШП, Абдуллаев ШП, Шатохин МН, Краснов АВ, Бочков ПО, Тучкова СН, Лоран ОБ, Сычев ДА. Оценка влияния полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинский совет.* 2024;18(23):244–254. <https://doi.org/10.21518/ms2024-478>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of tamsulosin therapy in patients with benign prostatic hyperplasia

Shokhrukh P. Abdullaev¹, Sherzod P. Abdullaev^{1✉}, abdullaevsp@gmail.com, Maxim N. Shatokhin^{1,2}, Alexander V. Krasnov², Pavel O. Bochkov¹, Svetlana N. Tuchkova¹, Oleg B. Loran¹, Dmitriy A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. *CYP2D6* is involved in the metabolism of tamsulosin, which is used to treat lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia (BPH). However, the impact of carrying polymorphic variants of the *CYP2D6* gene on the clinical efficacy and safety of tamsulosin therapy is still not well understood.

Aim. To evaluate the impact of *CYP2D6* polymorphic variants on steady state concentration of tamsulosin (C_{ss_min}), as well as their correlation with the efficacy and safety of therapy in patients with BPH.

Materials and methods. A single-center prospective study included 75 patients who completed all stages of the study. The median age of the patients was 69 years, body mass index was 27.17 ± 4.86 kg/m². 56 patients (74.67%) had comorbidities, which means the presence of at least one chronic disease in addition to the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. 26 people (34.67%) were classified as polymorbid patients, i.e. having several comorbidities at once, while 19 patients (25.33%) had no comorbidities except for benign prostatic hyperplasia. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. C_{ss_min} of tamsulosin was determined by HPLC-MS/MS. Efficacy of therapy was assessed using IPSS score and Qmax. Safety was assessed based on the incidence of adverse reactions.

Results. Carriage of *CYP2D6**4 and *CYP2D6**10 was found to be associated with statistically significant increases in C_{ss_min} levels. However, the identified pharmacokinetic differences, carriage of *CYP2D6* markers was not reflected in the clinical efficacy and safety of tamsulosin.

Conclusion. *CYP2D6**4 and *CYP2D6**10 may affect the C_{ss_min} levels of the tamsulosin, but does not affect the clinical results of treatment.

Keywords: tamsulosin, pharmacogenetics, *CYP2D6*, tamsulosin concentration, BHP

Acknowledgments. The work was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-15-00310 personalized pharmacotherapy of patients with benign prostatic hyperplasia based on molecular biomarkers of ADME processes.

For citation: Abdullaev ShP, Abdullaev ShP, Shatokhin MN, Krasnov AV, Bochkov PO, Tuchkova SN, Loran OB, Sychev DA. Impact of *CYP2D6* polymorphisms on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of tamsulosin therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):244–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-478>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – полиэтиологическое заболевание, проявляющееся доброкачественным увеличением предстательной железы и приводящее к инфравезикальной обструкции и нарушению мочеиспускания [1]. Клинически ДГПЖ проявляется поллакиурией, ноктурией, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, малообъемным мочеиспусканием и др. Все перечисленные симптомы объединяются под общим названием «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) [2].

В консервативной терапии СНМП при ДГПЖ, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, препараты группы α 1-адреноблокаторов являются «золотым» стандартом стартового лечения. Они могут применяться у пациентов с разной степенью выраженности СНМП, ассоциированных с ДГПЖ [1]. Среди α 1-адреноблокаторов наиболее часто назначается тамсулозин. Однако его эффективность может варьироваться среди разных групп пациентов, и до 30% пациентов могут сообщать о неэффективности препарата [3, 4]. Причинами неэффективности могут быть как физиологические (длина простатической части уретры более 4,5 см, степень внутрипузырного выпячивания более 10 мм, толщина детрузора более 5 мм, вес детрузора более 35 мм), так и биологические факторы, обусловленные различиями активности ферментов цитохрома P450 [5]. Помимо этого, у некоторых пациентов может наблюдаться развитие нежелательных явлений, включая ретроградную эякуляцию, ринит, головокружение, ортостатическую гипотензию и др. [6, 7].

Особую обеспокоенность вызывают сосудистые побочные эффекты, которые зачастую приводят к прекращению приема препарата, ухудшая тем самым комплаентность терапии. В связи с этим повышение эффективности и безопасности терапии тамсулозином при СНМП остается актуальной задачей.

Тамсулозин метаболизируется в основном ферментами суперсемейства цитохромов P450, в частности *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* [8], активность которых может в значительной степени варьироваться ввиду полиморфной природы генов этих ферментов.

На основе различной детерминируемой аллелями активности *CYP2D6* было выделено пять фенотипов фермента: ультрабыстрые метаболизаторы, быстрые метаболизаторы, нормальные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы и медленные метаболизаторы [9]. В инструкции по применению тамсулозина, утвержденной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), отмечается, что эффект тамсулозина у медленных метаболизаторов *CYP2D6* эквивалентен терапии с одновременным приемом пароксетина – мощным ингибитором *CYP2D6*¹. Так, в исследовании [10] показано, что совместное применение тамсулозина вместе с пароксетином значительно повышает уровни максимальной концентрации (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) на 34 и 64% соответственно. Аналогично Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендует соблюдать осторожность при назначении

¹ US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Biomarkers in Drug Labeling. Published August 2020. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>.

тамсулозина пациентам, фенотипически классифицируемым как медленные метаболизаторы по CYP2D6 или принимающим ингибиторы CYP3A4 [11]. У медленных метаболизаторов ожидается значительно более высокий уровень концентрации тамсулозина, что делает их более уязвимыми к проявлению нежелательных побочных реакций на фоне терапии. В отличие от этого ультрабыстрые метаболизаторы по CYP2D6 обычно демонстрируют субтерапевтические концентрации препарата, что может привести к снижению эффективности лечения тамсулозином.

На сегодняшний день проведено несколько исследований, посвященных влиянию аллелей генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетический профиль тамсулозина [11–13]. Авторы заключают, что носительство генетических вариантов CYP2D6 влияет на уровень концентрации тамсулозина в плазме, в то время как полиморфизмы CYP3A4/5 играют менее значимую роль. Однако до сих пор не было опубликовано ни одного клинического исследования, оценивающего влияние фармакогенетических маркеров тамсулозина на клинические показатели у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

В связи с этим **целью** данного исследования было оценить влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2D6 на остаточную равновесную концентрацию тамсулозина (Омник) и корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры эндоскопической урологии и НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Этические аспекты

Исследование было одобрено этическим комитетом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №13 от 27.12.2021 г.) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская

декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г.; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005). Письменное информированное добровольное согласие было получено от всех участников.

Дизайн исследования

Было проведено одноцентровое проспективное обсервационное открытое нерандомизированное исследование. Всего в исследование было включено 88 пациентов мужского пола с жалобами на СНМП и установленным диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10), которые в период с 12.2021 г. по 06.2023 г. наблюдались в поликлинике. Все пациенты с ДГПЖ находились под наблюдением на протяжении как минимум 8 нед. и были обследованы 4 раза (0 день, 2, 4 и 8-я нед.) в динамике согласно дизайну исследования (рис. 1). У всех пациентов был осуществлен забор плазмы крови для определения равновесной остаточной концентрации ($C_{ss\min}$) препарата. Из 88 проб, отобранных для анализа, 13 были исключены ввиду завышенных абсолютных значений $C_{ss\min}$, что могло быть связано с тем, что пациенты принимали очередную дозу препарата перед приемом у врача и до сдачи образца плазмы крови. В конечном итоге все этапы исследования прошли 75 человек, которые вошли в анализ.

Критерии включения/невключения/исключения

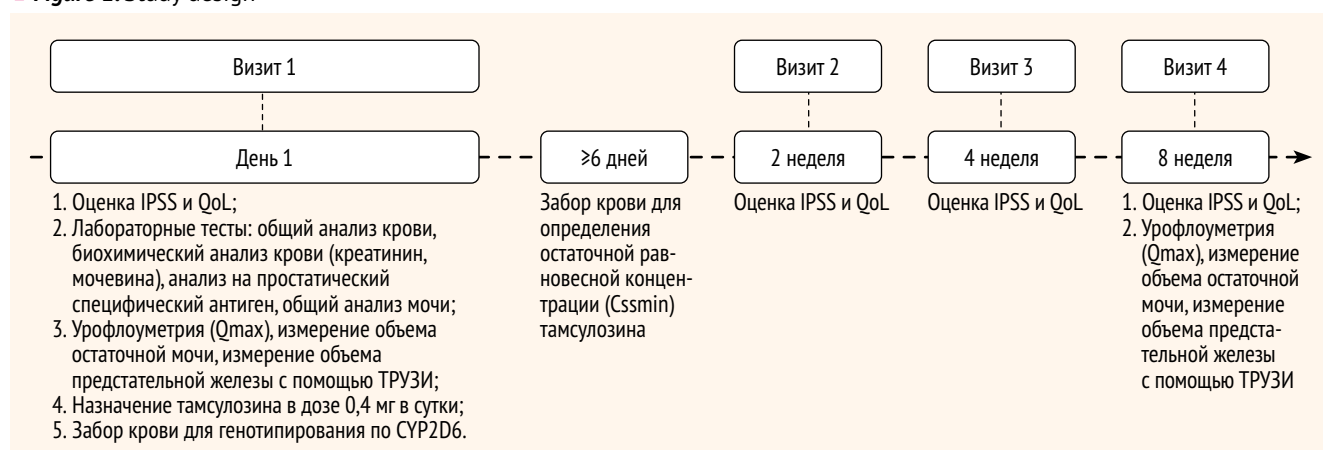
Критериями включения были: мужской пол, возраст ≥ 40 лет; согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом; установленный и подтвержденный диагноз ДГПЖ по МКБ-10 (N40); жалобы на симптомы умеренной или сильной степени выраженности по шкале IPSS ≥ 7 баллов; определенный по УЗИ мочевого пузыря объем остаточной мочи < 100 мл; определенный по трансректальному УЗИ объем предстательной железы в пределах от 30 до 100 см³; исключенный рак предстательной железы.

К критериям не включения относились: осложненное течение ДГПЖ; любые сопутствующие онкологические, осложненные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания;

Критериями исключения служили: лекарственная непереносимость; отзыв со стороны пациента согласия на участие в исследовании.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design



Отбор фармакогенетических маркеров для исследования

На основе обзора научной литературы и базы данных ведущего ресурса по фармакогенетике PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) нами были отобраны генетические маркеры, которые могут быть потенциально ассоциированы с вариабельностью фармакокинетических параметров препарата. При выборе генов-кандидатов для фармакогенетического тестирования учитывались следующие параметры: сила доказательной базы, распространенность аллельных вариантов в популяции и включение их в профессиональные международные рекомендации по фармакогенетике.

Согласно консенсусной рекомендации Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) к ключевым аллелям первого уровня, рекомендованным для клинического тестирования по *CYP2D6*, относят варианты *2 (rs16947), *3 (rs4986774), *4 (rs3892097), *6 (rs5030655), *9 (rs5030656), *10 (rs1065852), *17 (rs28371706), *29 (rs59421388), *41 (rs28371725) и дубликации, кодирующие повышение ферментативной активности [14]. Однако аллельные варианты *17 (rs28371706) и *29 (rs59421388) имеют низкую распространенность в европейской популяции, <0,5% [15], поэтому не были включены в анализ. Данные полиморфные маркеры были широко изучены в отношении других лекарственных средств. Для них наработана высокая доказательная база по возможности практического применения: для атомоксетина, ондансетрона, трициклических антидепрессантов и других препаратов [16–18].

Генотипирование

Материалом для определения аллельных вариантов генов служили 4 мл венозной крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с K2-ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстракт-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва).

Определение носительства отобранных генетических маркеров *CYP2D6*: *CYP2D6**2 (rs16947), *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4 (rs3892097), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10 (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) – проводили на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Для этого использовался метод ПЦР в режиме реального времени с помощью коммерческих наборов в соответствии с инструкцией производителя.

На основе результатов генотипирования пациенты были разделены на группы в соответствии с их предполагаемыми фенотипами *CYP2D6* [19]. Итоговой фенотип пациента по *CYP2D6* определялся суммой значений активности аллелей: при сумме значений активности аллелей, равной 0, пациент классифицировался по *CYP2D6* как «медленный» метаболизатор, 0,25–1,0 – «промежуточный» метаболизатор, 1,25–2,25 – «нормальный» метаболизатор и более 2,25 – «сверхбыстрый» метаболизатор [9].

Определение плазменной концентрации тамсулозина

Концентрацию тамсулозина (Омник) в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектиро-

ванием (ВЭЖХ-МС/МС) на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008 г.). В работе использовалась колонка Agilent Polaris 3 C18-A (длина 50 мм; внутренний диаметр 3,0 мм; зернение 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40 °С. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой, деионизированной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования.

Пробоподготовку проводили методом осаждения белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1%-ной соляной кислотой HCl (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин. Затем образцы перемешивали еще раз. Далее полученные образцы центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа для проведения анализа.

Для детектирования спектров тамсулозина использовали масс-спектрометр Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров препарата проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объемная скорость осушающего газа 10 л/мин, температура ионного источника 350 °С. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений – 30 В. В этих условиях предел количественного определения тамсулозина составил 1 нг/мл.

Обработку результатов осуществляли с использованием ПО Agilent MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition for 6400 Series Triple Quadrupole (version B.08.02).

Статистическая обработка

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2010.

Для анализа характера распределения данных в выборке использовали тесты Шапиро – Уилка и критерий Колмогорова – Смирнова. Результаты описательной статистики приведены в виде значений медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (Q1 и Q3) для переменных с ненормальным характером распределения; с использованием средних значений (M) со стандартным отклонением (SD – для нормально распределенных переменных). Для описания и сравнения категориальных переменных использовался χ^2 Пирсона.

Для сравнения нормально распределенных количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента; для сравнения переменных с непараметрическим характером распределения в двух независимых группах использовался U-тест Манна – Уитни.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки влияния клинических параметров и Css_{min} на развитие нежелательных побочных реакций была использована логистическая регрессия. Для оценки влияния клинических факторов и Css_{min} на эффективность лечения (относительно оценки по шкале IPSS) была использована множественная линейная регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборки

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных и прошедших все этапы исследования, представлена в *табл. 1*.

В исследование были включены 75 пациентов, завершивших все этапы исследования. Медианный возраст пациентов составил 69 лет, индекс массы тела (ИМТ) – $27,17 \pm 4,86$ кг/м². Важно отметить, что у 56 пациентов (74,67%) были сопутствующие заболевания, что означает наличие по крайней мере одного хронического заболевания в дополнение к ДГПЖ. 26 человек (34,67%) были отнесены к полиморбидным пациентам, т. е. имеющим сразу несколько сопутствующих заболеваний, в то время как у 19 пациентов (25,33%) не было сопутствующих нозологий помимо ДГПЖ. Список препаратов, принимаемых пациентами для лечения сопутствующих заболеваний, представлен в *табл. 2*. Ни один из пациентов в исследуемой группе не принимал препараты, которые могли бы ингибировать, индуцировать или иметь субстратную специфичность к *CYP2D6*, что могло бы потенциально влиять на метаболизм тамсулозина.

В выборке исследования из 75 пациентов распределение генотипов по изучаемым аллельным вариантам соответствовало ожиданиям и находилось в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) (*табл. 3*).

Частота полиморфных вариантов значительно варьируется среди разных этнических групп. Например, *CYP2D6**3, *4, *5, *6 и *41 более распространены в европейских популяциях, *CYP2D6**17 чаще встречается у африканцев, а *CYP2D6**10 преимущественно встречается у азиатов [19]. В нашем исследовании распределение генотипов соответствовало данным российских популяционных исследований, где полиморфизмы *CYP2D6**4 и *CYP2D6**10 были наиболее распространенными. В российской популяции неактивный аллель *CYP2D6**4 встречается с частотой от 17,4 до 27,1%, в то время как *CYP2D6**10 обнаруживается у 16% населения. Нормальные метаболизаторы являются преобладающим фенотипом *CYP2D6*, а промежуточные метаболизаторы встречаются с частотой от 21,5 до 33% [19, 20].

На основе результатов генотипирования и распределения предполагаемой по данным определения генотипов фенотипической активности *CYP2D6* [14, 19] пациенты были разделены на три группы: медленные метаболизаторы (PM) (*3/*4, $n = 1$), промежуточные метаболизаторы (IM) (*4/*10, *1/*4, *1/*3, *1/*6, *9/*41, $n = 24$) и нормальные метаболизаторы (NM) (*1/*1, *1/*41, *1/*10, $n = 50$).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение (n = 75)
Средний возраст (Ме [мин.; макс.]), лет	69 [44; 83]
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	27,17 ± 4,86
Курение, n	12
Алкоголь, n	38
Креатинин, ммоль/л (M ± SD)	84,94 ± 16,41
Мочевина, ммоль/л (M ± SD)	5,72 ± 1,53
Относительная плотность, г/л (M ± SD)	1022,9 ± 5,12
pH мочи	5,8 ± 0,51
Гемоглобин, г/л (M ± SD)	149,53 ± 14,38
Эритроциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	5,03 ± 0,42
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	7,9 ± 2,66
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	265,89 ± 65,86
СОЭ, мм/ч (M ± SD)	11,92 ± 10,58
ПСА, нг/мл (M ± SD)	2,59 ± 1,5
Сопутствующие заболевания, n (%):	
1. Сердечно-сосудистые:	35 (46,67)
• Гипертоническая болезнь	35 (46,67)
• Ишемическая болезнь сердца	13 (17,3)
• Другие	3 (4,0)
2. Эндокринологические (сахарный диабет 2-го типа – инсулинонезависимый)	3 (4,0)
3. Пульмонологические (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	5 (6,67)
4. Гастроэнтерологические	5 (6,67)
5. Урологические (мочекаменная болезнь, киста почки, эректильная дисфункция)	2 (2,67)
6. Неврологические (дегенеративно дистрофические заболевания позвоночника, межпозвоночные грыжи)	3 (4,0)
Итого, %	56 (74,67)
Коморбидные пациенты	26 (34,67)
Без сопутствующей патологии	19 (25,33)

Примечание. pH – кислотно-основное состояние мочи, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ПСА – простатический специфический антиген.

Влияние полиморфизмов *CYP2D6* на Css_{min} тамсулозина
Данные по Css_{min} обобщены в *табл. 4*.

Сравнение значений Css_{min} тамсулозина в группах с фенотипами PM + IM ($n = 25$) и NM ($n = 50$) выявило значительные различия ($p = 0,004$) (*рис. 2*).

Сравнение уровней Css_{min} тамсулозина в группах пациентов в зависимости от носительства отдельных аллелей *CYP2D6* выявило статистически значимые различия в отношении маркеров *CYP2D6**4 и *CYP2D6**10. У пациентов,

● **Таблица 2.** Препараты сопутствующей терапии и потенциальные взаимодействия CYP2D6 у пациентов, проходящих терапию тамсулозином (Омник)

● **Table 2.** Concomitant drugs and potential CYP2D6 interactions in patients undergoing tamsulosin (Omnic) therapy

Лекарственная группа	n	Препараты	Ингибиторы CYP2D6	Индукторы CYP2D6	Субстраты CYP2D6
Диуретики	4	Индапамид, спиронолактон	нет	нет	нет
Блокаторы кальциевых каналов	3	Амлодипин, лерканидипин, нифедипин	нет	нет	нет
Антагонист ангиотензиновых рецепторов	2	Кандесартан, валсартан	нет	нет	нет
Гипогликемические	3	Метформин, манинил, гликлазид	нет	нет	нет
иАПФ	7	Периндоприл, лизиноприл, эналаприл	нет	нет	нет
β-адреноблокаторы	8	Бисопролол, небиволол, метопролол	нет	нет	нет
Статины	7	Аторвастатин, розувастатин, симвастатин	нет	нет	нет
НПВП	1	Парацетамол	нет	нет	нет
Антиагреганты	10	Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор	нет	нет	нет
Другие	10	Месалазин, изосорбитол, динитрит, тербинафин, формотерол, метотрексат, тофизолам, аминоксалициловая кислота, будесонид + формотерол	нет	нет	нет
Без сопутствующей медикаментозной терапии, n (%)	34 (45,33)				

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

● **Таблица 3.** Распределение генотипов по изучаемым полиморфизмам по частоте, соответствие распределения закону Харди – Вайнберга

● **Table 3.** Frequency distribution of genotypes by polymorphisms studied, distribution compliance with the Hardy-Weinberg principle

Аллельный вариант	Генотипы	n (%)	χ^2	Значение p
CYP2D6*2 rs16947	AA	8 (10,7)	1,9238	0,3821
	AG	41 (54,7)		
	GG	26 (34,7)		
CYP2D6*3 rs4986774	AA	72 (96,0)	0,0312	0,9845
	A/(-)	3 (4,0)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*4 rs3892097	GG	55 (73,3)	1,7751	0,4116
	GA	20 (26,7)		
	AA	0 (0)		
CYP2D6*6 rs5030655	AA	72 (96,0)	0,0312	0,9845
	A/(-)	3 (4,0)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*9 rs5030656	CTT/CTT	74 (98,7)	0,0033	0,9983
	CTT/(-)	1 (1,3)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*10 rs1065852	CC	52 (69,3)	2,4598	0,2923
	CT	23 (30,7)		
	TT	0 (0)		
CYP2D6*41 rs28371725	GG	64 (85,3)	0,315	0,8542
	GA	9 (12,0)		
	AA	0 (0,0)		

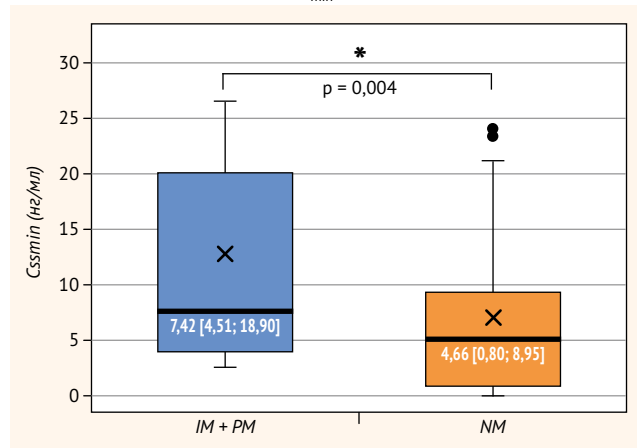
● **Таблица 4.** Данные описательной статистики $C_{ss\min}$ тамсулозина (Омник)

● **Table 4.** $C_{ss\min}$ descriptive statistics data for tamsulosin (Omnic)

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

● **Рисунок 2.** Сравнение значений $C_{ss\min}$ в зависимости от фенотипа CYP2D6

● **Figure 2.** Comparison of $C_{ss\min}$ values by CYP2D6 Phenotype



несущих аллель *CYP2D6*4* (генотип GA, $n = 20$), уровни Css_{min} были статистически значимо выше по сравнению с носителями (генотип GG, $n = 55$) при $p = 0,006$ (рис. 3).

У пациентов-носителей аллеля *CYP2D6*10* (генотип CT) значения Css_{min} были статистически значимо выше по сравнению с пациентами с диким типом генотипа (CC) при $p = 0,029$ (рис. 4).

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (с. 886C > T, rs16947), *CYP2D6*3* (с.775del, rs35742686), *CYP2D6*6* (с.Т1707del, rs5030655), *CYP2D6*9* (с.841_843del, rs5030656) и *CYP2D6*41* (с.985 + 39G > A, rs28371725) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей между значениями Css_{min} тамсулозина и носительством проанализированных аллельных вариантов гена *CYP2D6* в исследованной выборке пациентов.

Влияние на эффективность терапии тамсулозином

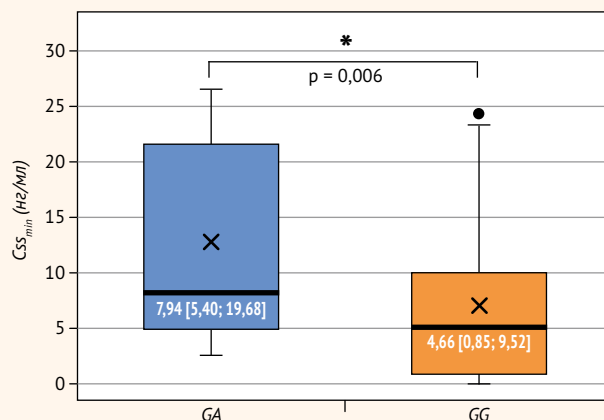
Согласно ранее упомянутым руководствам [1] клинически значимым снижением общего балла по шкале IPSS считается уменьшение на 25% и более, а также увеличение Q_{max} более 30%. Сравнение значений Css_{min} между группами, достигшими снижения IPSS на $\geq 25\%$ и увеличения Q_{max} на $\geq 30\%$ и не достигшими пороговых значений, не выявило статистически значимых различий (рис. 5).

Корреляционный анализ Спирмена также показал отсутствие статистически значимой связи между Css_{min} тамсулозина и изменением по шкале IPSS, по шкале оценки качества жизни (QoL), по объему остаточной мочи и Q_{max} между первым и последним визитом за 8-недельный период наблюдения (табл. 5).

Согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа носительство вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* не оказывало значимого влияния на значения Css_{min} или общего балла по шкале IPSS ($p > 0,05$). Таким образом, в исследуемой выборке не было выявлено значимых взаимосвязей между уровнями Css_{min} тамсулозина, наличием вариантов *CYP2D6* и эффективностью терапии СНМП при ДГПЖ.

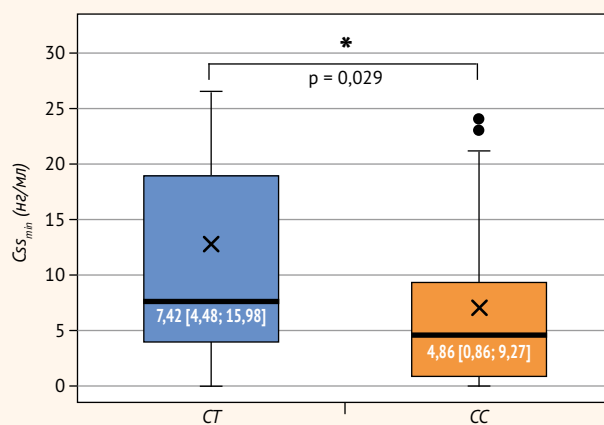
● **Рисунок 3.** Сравнение Css_{min} между генотипами GA и GG маркера *CYP2D6*4*

● **Figure 3.** Css_{min} Comparison Between GA and GG Genotypes of *CYP2D6*4*



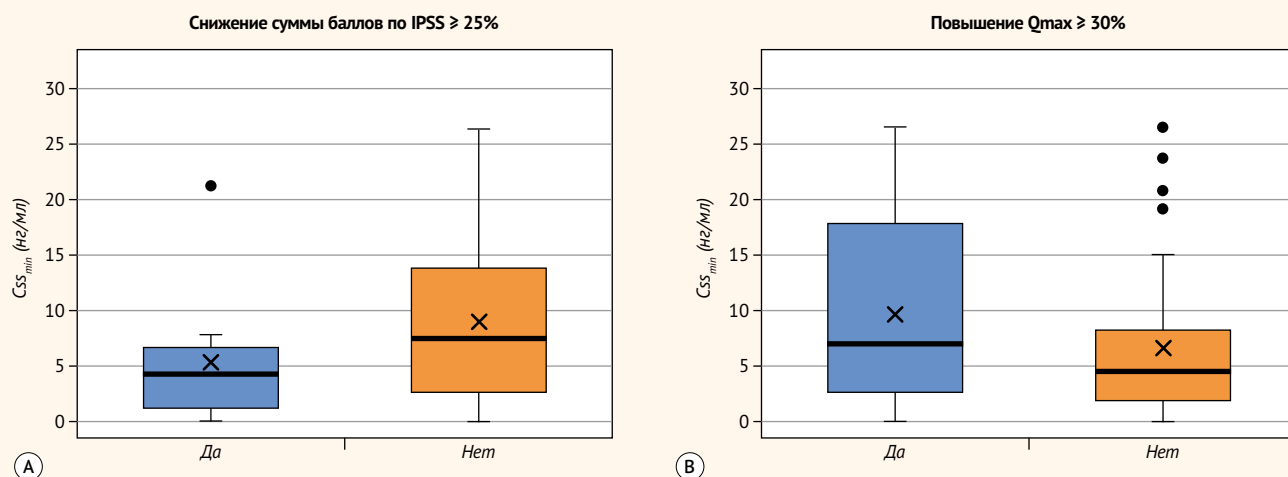
● **Рисунок 4.** Сравнение Css_{min} между генотипами CT и CC маркера *CYP2D6*10*

● **Figure 4.** Css_{min} (ng/mL) Comparison Between CT and CC Genotypes of *CYP2D6*10*



● **Рисунок 5.** Диаграммы Css_{min} в отношении критериев эффективности

● **Figure 5.** Boxplots of Css_{min} regarding to efficacy criteria



A – парное сравнение групп относительно снижения IPSS на $\geq 25\%$ и Css_{min} ($p = 0,15$); B – относительно увеличения Q_{max} на $\geq 30\%$ и Css_{min} ($p = 0,25$)

● **Таблица 5.** Результаты анализа корреляции между C_{ss_min} и параметрами оценки эффективности тамсулозина (Омник) между первым и последним визитом

● **Table 5.** Results of the analysis of the correlation between C_{ss_min} and tamsulosin (Omnic) efficacy evaluation parameters between the first and last visit

Параметры	r_s	
	C_{ss_min}	p
IPSS	0,006193	>0,05
QoL	0,083928	>0,05
Объем остаточной мочи	0,016711	>0,05
Q_{max}	0,157032	>0,05

Влияние на безопасность терапии тамсулозином

В течение 8 нед. наблюдения у 11 пациентов было выявлено развитие 13 нежелательных реакций на фоне терапии тамсулозином. Распределение нежелательных реакций в выборке пациентов представлено в *табл. 6*.

При этом 9 пациентов заявляли о развитии у них одной нежелательной реакции, а 2 пациента – больше одной. Ни одна из нежелательных реакций не явилась причиной отмены назначенной терапии.

Распределение маркеров $CYP2D6^*4$, $CYP2D6^*10$ и фенотипов $CYP2D6$ никак не ассоциировалось с частотой развития нежелательных реакций (*табл. 7*).

Результаты логистического регрессионного анализа показали, что ни один из клинических факторов или генетических вариантов $CYP2D6$ не предсказал развития побочных реакций ($p > 0,05$). Помимо этого, C_{ss_min} также не имел статистического влияния на частоту развития нежелательных реакций (z-значение интерсепта = 0,04, $p = 0,54$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было оценить влияние носительства полиморфных вариантов гена $CYP2D6$ на значения C_{ss_min} тамсулозина и их корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Результаты нашей работы показывают, что носительство генотипа GA для $CYP2D6^*4$ (с.506-1G > A, rs3892097) и генотипов CT варианта $CYP2D6^*10$ (с.100C > T, rs1065852), кодирующих ферменты с пониженной функциональной активностью, статистически значимо ассоциировалось с повышением значений C_{ss_min} тамсулозина. В частности, у носителей $CYP2D6^*4$ C_{ss_min} был на 68% выше по сравнению с неносителями: 7,94 нг/мл против 4,66 нг/мл соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась для $CYP2D6^*10$, где у носителей аллели значение C_{ss_min} было на 51% выше, чем у неносителей: 7,42 нг/мл против 4,86 нг/мл. Эти результаты согласуются с результатами сравнения C_{ss_min} в группах фенотипических вариантов. У пациентов, классифицированных как нормальные метаболизаторы ($n = 50$), значения C_{ss_min} были статистически значимо ниже в сравнении с объединенной группой промежуточных и медленных

метаболизаторов ($n = 25$): 4,66 нг/мл против 7,42 нг/мл, т. е. снижение на 58% ($p = 0,004$).

Результаты нашего исследования вносят вклад в растущий массив данных о влиянии генетического профиля пациентов на вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических параметров тамсулозина. Схожие результаты были получены в более ранних исследованиях С. Choi и К. Kim, в которых было показано увеличение общей экспозиции препарата у носителей аллеля $CYP2D6^*10$ [12, 13]. В работе К. Kim оценивались вариации значений пиковой концентрации (C_{max}) и общей экспозиции тамсулозина в плазме крови субъектов в зависимости от носительства аллельных вариантов генов $CYP2D6$ (*2, *4, *5, *10, *14, *21, *41 и *xN) и $CYP3A5$ (*3) до и после шестидневного курса тамсулозина в дозе 0,2 мг один раз в сутки. В группе субъектов исследования с генотипами $CYP2D6^*10$ /*10 ($n = 4$) или *5/*10 ($n = 2$) значения C_{max} и AUC тамсулозина были статистически значимо выше на 66 и 103% соответственно. Исследование показало, что снижение метаболической активности $CYP2D6$ (вследствие носительства вариантов *4 и *10) увеличивало уровень тамсулозина в крови, что могло влиять на безопасность терапии тамсулозином [13]. Результаты исследования С. Choi также подтверждали влияние

● **Таблица 6.** Распределение нежелательных реакций в исследуемой выборке

● **Table 6.** Distribution of adverse reactions in the study sample

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

● **Таблица 7.** Сравнение частоты развития нежелательных реакций в зависимости от наличия $CYP2D6^*4$, $CYP2D6^*10$, а также фенотипа $CYP2D6$

● **Table 7.** Comparison of the adverse reaction incidence rates according to the presence of $CYP2D6^*4$, $CYP2D6^*10$, and $CYP2D6$ phenotype

CYP2D6	Генотип/фенотип	Развитие нежелательных реакций		ОШ
		да	нет	
*4	GG	8	47	0,960
	GA	3	17	
*10	CC	7	45	0,739
	CT	4	19	
Фенотип	IM + PM	4	21	1,170
	NM	7	43	

носительства генетических вариантов *CYP2D6* на параметры фармакокинетики тамсулозина. У субъектов с генотипом *CYP2D6**10/*10 значения C_{max} и AUC были на 40 и 64% соответственно выше в сравнении с носителями *CYP2D6**1/*1 [12]. В исследовании G. Villalpos-García в группе 79 здоровых добровольцев было показано, что у медленных (генотипы *4/*4, *4/*5) и промежуточных (генотипы *1/*4, *1/*5, *4/*15) метаболизаторов значения AUC были выше ($p = 0,004$), время полувыведения ($T_{1/2}$) было больше ($p = 0,008$), а клиренс (Cl/F) был ниже ($p = 0,006$) по сравнению с нормальными метаболизаторами (генотип *1/*1) и ультрабыстрыми метаболизаторами (генотип *1/*1 × 2) [11]. Стоит заметить, что все приведенные выше исследования были проведены с участием здоровых молодых мужчин, что является одним из ограничений в контексте оценки вклада вариантов *CYP2D6* на фармакокинетические параметры препарата, его эффективности и безопасности у пациентов с показаниями к приему тамсулозина, поскольку AUC тамсулозина на 40% выше у пожилых людей в возрасте от 55 до 75 лет по сравнению с молодыми мужчинами в возрасте от 20 до 32 лет². Помимо того, исследования K. Kim и C. Choi проводились среди корейцев, а, как известно, частота распределения маркеров *CYP2D6* может различаться между популяциями. Тем не менее все авторы подчеркивают, что исследования в этом направлении могут быть перспективными, а полученные результаты могут стать основой для разработки подходов к персонализированной терапии пациентов с СНМП/ДГПЖ с целью снижения частоты побочных реакций и повышения эффективности фармакотерапии.

С одной стороны, результаты нашего исследования еще раз подтверждают роль полиморфных вариантов *CYP2D6* в изменении метаболизма тамсулозина (Омник). С другой стороны, оно расширяет объем знаний о вкладе фармакогенетики тамсулозина на клинические эффекты у пациентов с целевой нозологией, что добавляет важные практические аспекты. В отличие от предыдущих фармакогенетических исследований, проведенных на молодых, здоровых мужчинах, наше исследование проводилось в условиях реальной клинической практики в выборке пациентов с ДГПЖ с различными клиническими проявлениями СНМП, предоставляя более практическое понимание о вкладе генетических особенностей пациентов на результаты лечения.

Было показано, что более высокие уровни Css_{min} у пациентов-носителей медленных аллельных вариантов *CYP2D6* не отражались в виде улучшения эффективности, измеряемой снижением баллов по шкале IPSS, или улучшением по Q_{max} . Это противоречит гипотезе о том, что более высокая экспозиция препарата может улучшить клинические результаты и предполагает более сложную роль фармакокинетических факторов в эффективности терапии тамсулозином.

В нашем исследовании не было выявлено связей между Css_{min} и безопасностью тамсулозина, что может

объясняться тем, что остаточная равновесная концентрация (Css_{min}) больше связана с параметрами эффективности препарата, тогда как безопасность препарата связана со значениями максимальной концентрации (C_{max}) или общей экспозицией (AUC)³. Ранее было показано, что тяжесть наиболее значимых нежелательных побочных реакций тамсулозина – вазодилатационных осложнений – связана именно с C_{max} и AUC [21].

Несмотря на то что не существует алгоритмов персонализации фармакотерапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ, использующих данные о генетическом профиле пациентов, растущая доказательная база вклада фармакогенетики тамсулозина указывает на то, что она может стать ценным инструментом для оптимизации терапии в будущем. Исследования, проведенные в различных этнических группах, показали, что частота распределения полиморфных вариантов *CYP2D6* значительно варьируется [15], что ставит под вопрос универсальность стандартных рекомендаций по дозированию препаратов для лечения ДГПЖ среди представителей разных этносов и популяций. На мировом фармацевтическом рынке зарегистрированы препараты тамсулозина с дозировками 0,2 и 0,4 мг. В российских и европейских клинических руководствах рекомендуется использование дозировки 0,4 мг для лечения пациентов с ДГПЖ, тогда как дозировка 0,2 мг чаще назначается в странах азиатского региона. Это различие в практике дозирования, вероятно, связано с пониженной активностью ферментов, ответственных за метаболизм тамсулозина, в определенных популяциях, что может быть обусловлено в т. ч. разной частотой распределения фармакогенетических маркеров генов ферментов метаболизаторов тамсулозина с высоким процентом носителей «медленных» аллелей *CYP2D6*. Для таких популяций рационально использовать меньшую дозировку, учитывая низкую активность ферментов, отвечающих за выведение тамсулозина.

Разработка доказательной базы персонализации фармакотерапии тамсулозином с учетом фармакогенетического профиля пациента видится актуальной для оптимизации схем дозирования. Так, пациенты с «медленным» фенотипом метаболизма по *CYP2D6* могут нуждаться в снижении дозы препарата с 0,4 до 0,2 мг/сут, не теряя в эффективности, тогда как пациентам с «быстрым» фенотипом может рекомендоваться увеличение дозы из-за ускоренной элиминации. Схожие выводы относительно потенциала разработки персонализированных режимов дозирования тамсулозина были сделаны G. Villalpos-García et al. в работе 2021 г., где авторы предполагают, что фармакокинетические различия, обусловленные различными фенотипами по *CYP2D6*, могут требовать пересмотра схем дозирования для обеспечения безопасности и эффективности терапии [11]. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Результаты нашего исследования следует рассматривать в контексте его ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки может ограничивать статистическую мощность для выявления более тонких ассоциаций между генетическими вариантами и зафиксированными клиническими результатами.

² FDA U.S. Flomax® (tamsulosin hydrochloride) Capsules, 0.4 mg. Highlights of prescribing information. Published online 1997. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020579s026lbl.pdf.

³ Ibid.

Помимо этого, низкая частота некоторых аллельных вариантов *CYP2D6* в российской популяции, таких как *CYP2D6*3*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*9* и *CYP2D6*41*, дополнительно ограничивала возможность оценить их потенциальное влияние. Еще одним ограничением является наблюдательный характер исследования, проведенного в условиях амбулаторного приема, что не позволяет минимизировать влияние режима дня, образа жизни, диеты, возможной сопутствующей фармакотерапии и других факторов на вариабельность значений Css_{min} и клинических параметров эффективности и безопасности. Будущие исследования с более строгим контролем этих переменных могут дать более ясное представление о том, как генетические маркеры влияют на метаболизм, эффективность и безопасность тамсулозина. Еще одним потенциальным ограничением является то, что мы не оценивали вклад полиморфных вариантов других ферментов, таких как *CYP3A4*, которые также участвуют в метаболизме тамсулозина.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании было показано, что полиморфные маркеры *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* существенно влияют на Css_{min} тамсулозина (Омник) у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Впервые такие связи были показаны в выборке пациентов из реальной клинической практики, получающих рекомендованную терапию α 1-адреноблокатором. Вместе с тем не было выявлено связей между Css_{min} и клинической эффективностью или частотой побочных реакций. Вопрос изучения роли фармакогенетических маркеров в фармакокинетическом профиле, параметров эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов урологического профиля остается открытым.

Поступила / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024

Принята в печать / Accepted 17.10.2024



Список литературы / References

- Cornu JN (Chair), Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). In: *Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS)*. European Association of Urology; 2024. Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793–1803. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.074>.
- Roehrborn CG. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol*. 2009;11(Suppl. 1):S1–S8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20126606>.
- Lyseng-Williamson KA, Jarvis B, Wagstaff AJ. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs*. 2002;62(1):135–167. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00006>.
- Мартов АГ, Ергакоев ДВ. Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: что нового в 2016 году. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2016;(3):6–12. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/9c1/uro_03_2016.pdf.
- Мартов АГ, Ергакоев ДВ. Therapy of the Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: Update 2016. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2016;(3):6–12. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/9c1/uro_03_2016.pdf.
- Oelke M, Gericke A, Michel MC. Cardiovascular and ocular safety of α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1187–1197. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.936376>.
- Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etmann M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40–85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013;347:f6320. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6320>.
- Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D1265–D1275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad976>.
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116–124. <https://doi.org/10.1111/cts.12692>.
- Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):247–256. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03988.x>.
- Villalpalos-García G, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, Michel MC. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin. *Front Pharmacol*. 2021;12:718281. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718281>.
- Choi CI, Bae JW, Jang CG, Lee SY. Tamsulosin exposure is significantly increased by the CYP2D6*10/*10 genotype. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(12):1934–1938. <https://doi.org/10.1177/0091270011432168>.
- 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;74(10):1281–1289. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2501-x>.
- Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J Mol Diagn*. 2021;23(9):1047–1064. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.013>.
- Harrison PW, Amode MR, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba I, Barnes I et al. Ensembl 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D891–D899. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1049>.
- Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>.
- Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):213–218. <https://doi.org/10.1002/cpt.598>.
- Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51–68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>.
- Kane M. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. 2021 Oct 15. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M (eds.). *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601>.
- Fedorinov DS, Mirzaev KB, Mustafina VR, Sychev DA, Maksimova NR, Chertovskikh JV et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking β -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA). *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(4):195–200. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0015>.
- Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*. 2005;95(Suppl. 4):19–28. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05487.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ш.П. Абдуллаев

Концепция и дизайн исследования – М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Написание текста – Ш.П. Абдуллаев

Сбор и обработка материала – Ш.П. Абдуллаев

Обзор литературы – А.В. Краснов, Ш.П. Абдуллаев

Анализ материала – П.О. Бочков, С.Н. Тучкова

Статистическая обработка – Ш.П. Абдуллаев, Ш.П. Абдуллаев

Редактирование – О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sherzod P. Abdullaev

Study concept and design – Maxim N. Shatokhin, Sherzod P. Abdullaev, Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Text development – Sherzod P. Abdullaev

Collection and processing of material – Shokhrukh P. Abdullaev

Literature review – Alexander V. Krasnov, Shokhrukh P. Abdullaev

Material analysis – Pavel O. Bochkov, Svetlana N. Tuchkova

Statistical processing – Shokhrukh P. Abdullaev, Sherzod P. Abdullaev

Editing – Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Approval of the final version of the article – Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Информация об авторах:

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич, аспирант кафедры эндоскопической урологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7737-1534>; luon@mail.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабойевич, к.б.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Шатохин Максим Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач уролог-андролог, Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 84; <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>; sh.77@mail.ru

Краснов Александр Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84; <https://orcid.org/0009-0006-3903-471X>; urologcentr@gmail.com

Бочков Павел Олегович, к.б.н., старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>; bok-of@yandex.ru

Тучкова Светлана Николаевна, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Москва, Россия, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlanatuch1998@gmail.com

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>; oleglozan@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Shokhrukh P. Abdullaev, Postgraduate Student of the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7737-1534>; luon@mail.ru

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Maxim N. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endoscopic Urology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Urologist-Andrologist, Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>; sh.77@mail.ru

Alexander V. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3903-471X>; urologcentr@gmail.com

Pavel O. Bochkov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>; bok-of@yandex.ru

Svetlana N. Tuchkova, Junior Researcher of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlanatuch1998@gmail.com

Oleg B. Loran, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>; oleglozan@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru