

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Гафурова Нупайсат Магомедовна

**Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида
у пациентов с ХСН**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Ших Евгения Валерьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Актуальность проблемы и особенности классификации сердечной недостаточности	15
1.2 Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности и подходы к назначению петлевых диуретиков.....	17
1.2.1 Механизм действия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики петлевых диуретиков	22
1.2.2 Клинико-фармакологические особенности торасемида	24
1.3 Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии	26
1.3.1 Особенности функционирования CYP2C9 и клиническое значение его генетических полиморфизмов	29
1.3.2 Характеристика белков-транспортеров и их участие в процессах биотрансформации	33
1.3.3 Клиническое значение полиморфизмов генов и субстратных взаимодействий белков–транспортеров.....	36
1.4 Влияние генетических полиморфизмов на фармакокинетические параметры и фармакодинамическую эффективность торасемида.....	38
1.4.1 Влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику торасемида	40
1.4.2 Влияние полиморфизмов генов SLCO1B1 и SLC22A на фармакокинетику торасемида	44
1.5 Применение фармакогенетического тестирования и распространенность генотипов CYP2C9 и SLCO1B1 с.521T>C в российской популяции	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Организация исследования и дизайн исследования	47

2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	49
2.3 Объем и характеристика лекарственной терапии у пациентов в исследовании.....	53
2.4 Методы исследования.....	58
2.5 Статистическая обработка результатов	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
3.1 Оценка носительства генотипов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и SLCO1B1 с.521T>C	62
3.2 Частота назначения лекарственных средств — субстратов, ингибиторов и индукторов CYP2C9, а также субстратов и ингибиторов OATP1B1	66
3.3 Анализ динамики дозирования торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	69
3.4 Оценка ассоциации полиморфизмов генов CYP2C9 и SLCO1B1 с.521T>C с эффективностью и безопасностью торасемида.....	73
3.5 Анализ клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей и их взаимосвязь с эффективностью торасемида.....	76
3.6 Прогнозирование факторов, влияющих на диуретическую терапию торасемидом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой и представляет собой новую эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), охватывая более 64 млн человек по всему миру [1]. Улучшение клинического состояния, повышение функциональной способности и качества жизни, а также предотвращение госпитализаций и снижение смертности - цели лечения пациентов с ХСН. В соответствии с актуальными европейскими и российскими клиническими рекомендациями, назначение диуретиков показано пациентам с ХСН и симптомами задержки жидкости [2–6].

Петлевая диуретическая терапия у пациентов с симптомами сердечной недостаточности (СН) используются почти в 80 % случаев [7]. Фуросемид и торасемид – петлевые диуретики, применяемые в клинической практике в России. При этом торасемид обладает рядом преимуществ по сравнению с фуросемидом, включая лучшую биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия, что делает его более удобным для длительного применения в терапии сердечной недостаточности [8,9]. Однако в настоящее время в рамках доказательной медицины отсутствуют однозначные данные, подтверждающие преимущество одного петлевого диуретика над другим. В метаанализе, который включал 19 исследований с участием более 19000 пациентов, применение торасемида по сравнению с фуросемидом при СН было связано с более высокой клинической эффективностью и снижением сердечно-сосудистой смертности [10], но в недавно завершившемся крупном открытом рандомизированном исследовании «Сравнение торасемида с фуросемидом при лечении сердечной недостаточности» (TRANSFORM-HF), в котором приняли

участие 2859 участников, госпитализированных с СН (независимо от фракции выброса левого желудочка) в 60 больницах США, применение торасемида по сравнению с фуросемидом не привело к существенной разнице в смертности от всех причин в течение года [11].

Несмотря на то, что диуретики широко используются, отсутствуют рекомендации по тому, как лучше их титровать при длительном использовании и на какие объективные лабораторно-инструментальные параметры надёжнее ориентироваться при их дозировании [3,9,12,13]. В связи с возможными электролитными нарушениями, ухудшением почечной функции, симптоматической гипотензией и дальнейшей нейрогормональной активацией рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии [14]. С другой стороны, резистентность к диуретикам нередко вызывает необходимость в увеличении дозы и связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций [15]. Применение методов персонализации - один из путей повышения безопасности и эффективности фармакотерапии. По данным некоторых исследований, клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться на 46,7 % вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизмов гена *CYP2C9* составляет около 20 %, полиморфизмов гена *SLCO1B1* – примерно 15,5 %, полиморфизмов генов *SLC22A6* и *SLC22A11* – около 10% [16–18]. В российской популяции носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составляет от 20-35 %, а распределение генотипов *SLCO1B1* с.521T>C представлено следующим образом: генотип *TT* – 62 %, *TC* – 32 %, *CC* – 6 % [19,20].

С учетом распространенности генетических полиморфизмов белков, участвующих в метаболизме и транспорте торасемида, а также важности оптимального дозирования диуретической терапии у пациентов с ХСН, необходима персонализация лечения и выявление факторов, влияющих на диуретическую терапию [21].

Степень разработанности темы исследования

Генетические полиморфизмы являются потенциальными биомаркерами для прогнозирования индивидуального ответа, но не так много данных об их воздействии на эффекты петлевых диуретиков. На сегодняшний день в России, как и в мире в целом, отсутствуют масштабные исследования, направленные на изучение генетических предикторов для персонализации петлевой диуретической терапии [21]. Небольшие исследования влияния генетических полиморфизмов на фармакокинетику и фармакодинамику торасемида в основном проводились на здоровых добровольцах [16–18,22], что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на пациентов с ХСН и мультиморбидной патологией. Генетические полиморфизмы, влияющие на фармакокинетические параметры у здоровых людей, не обязательно оказывают влияние на клинические показатели или исходы. В исследовании, посвящённом влиянию полиморфизмов гена *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику торасемида у здоровых добровольцев, было установлено, что наличие аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* приводит к значимому снижению клиренса торасемида, однако не оказывает существенного влияния на выраженность его диуретического эффекта: объём выделенной мочи не различался в зависимости от полиморфизма *CYP2C9* в течение 24 ч после приёма препарата [16]. При исследовании ассоциации генетической вариабельности транспортера *OATP1B1* и фармакокинетики торасемида у пациентов с артериальной гипертензией было установлено, что у носителей генотипа *SLCO1B1 c.521TC* показатель AUC был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом *c.521TT*, но непосредственное влияние данного полиморфизма на клинический эффект торасемида не оценивалось [23]. Кроме того, у пациентов с нарушенными компенсаторными свойствами влияние генетических полиморфизмов может быть более выраженным по сравнению со здоровыми людьми. С другой стороны, их влияние может быть незначительным и нивелироваться различными физиологическими механизмами [21]. Например, у

пациентов с циррозом печени на фоне снижения печёночного клиренса препарата, доля торасемида в моче возрастает на 70 %, однако усиления натрийуреза не возникает, вероятно, из-за компенсаторных изменений в фармакокинетике торасемида [24].

Изучение влияния генетических полиморфизмов на клинические эффекты диуретиков является сложной задачей в связи с методологическими и практическими трудностями. С одной стороны, исследование влияния полиморфизмов исключительно на фармакокинетические параметры не в полной мере отражает степень их воздействия на клинические эффекты диуретиков. С другой стороны, изучение влияния генетических полиморфизмов у мультиморбидных пациентов, как правило, возрастных и с полипрагмазией, связано с некоторыми ограничениями, например, применением лозартанового теста для оценки фенотипической активности цитохрома CYP2C9 [6], поскольку большинство пациентов в рамках своей плановой терапии уже получают препараты, являющиеся индукторами, ингибиторами или субстратами CYP2C9. Фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C, оказывающих влияние на фармакокинетику торасемида, а также оценка ассоциации полученных генотипов с эффективностью и безопасностью терапии торасемидом у пациентов с ХСН может иметь важное значение для персонализации лечения и оптимизации диуретической терапии.

Цель и задачи исследования

Разработать подход к дозированию диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН на основании анализа клинического профиля, сопутствующей фармакотерапии и генетических полиморфизмов генов изофермента CYP2C9 и белка-переносчика OATP1B1.

1. Определить генетические полиморфизмы генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C в группе пациентов с ХСН.
2. Проанализировать фармакотерапию с учетом лекарственных взаимодействий на уровне изофермента *CYP2C9* и белка-переносчика *OATP1B1* у стационарных пациентов с ХСН, принимающих торасемид.
3. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C с клинической эффективностью и безопасностью применения торасемида у стационарных пациентов с ХСН.
4. Оптимизировать диуретическую терапию торасемидом у пациентов с ХСН на основании выявленных генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C и клинико-лабораторно-инструментальных факторов.

Научная новизна

Впервые на российской популяции пациентов с ХСН проведено генетическое исследование носительства генотипов *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 и *SLCO1B1* с.521T>C, а также оценена ассоциация выявленных генотипов с эффективностью и безопасностью диуретической терапии торасемидом.

Впервые проведён комплексный анализ фармакотерапии у стационарных пациентов с ХСН, принимающих торасемид, с учетом лекарственных взаимодействий на уровне изофермента *CYP2C9* и белка-переносчика *OATP1B1*.

Впервые установлены прогностические значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА), NT-proBNP, сывороточного креатинина и индекса массы тела (ИМТ) для прогнозирования дозы торасемида у пациентов с ХСН, разработана прогностическая модель для определения вероятности увеличения дозы торасемида или его замены на фуросемид.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе диссертационной работы на основании детального анализа клинико-лабораторно-инструментальных данных, а также сопутствующей фармакотерапии с учетом генетических особенностей систем биотрансформации выявлены ключевые факторы, определяющие необходимость коррекции петлевой диуретической терапии у стационарных пациентов с ХСН. При выборе петлевой диуретической терапии у пациентов с ХСН необходимо учитывать риск межлекарственных взаимодействий, обусловленных полипрагмазией и мультиморбидностью этой категории пациентов. Установлено, что каждый пациент с ХСН в среднем принимает по 8 лекарственных препаратов в сутки, при этом больше половины пациентов, помимо торасемида, получают сопутствующую терапию препаратами, в метаболизме которых также принимают участие *CYP2C9* и *OATP1B1*. На основании проведенной научно-исследовательской работы статистически значимая связь между эффективной дозой торасемида и генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* у пациентов с ХСН не обнаружена, но отмечена тенденция к превалированию генотипов со сниженной активностью транспортера *OATP1B1* в группе пациентов с увеличением дозы торасемида или его замены на фуросемид. Генетические полиморфизмы генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не оказали значимого влияния на уровень мочевой кислоты и электролитов. Статистически значимые различия в уровне мочевой кислоты были выявлены у пациентов, получавших различные дозы торасемида: при дозе 10 мг уровень мочевой кислоты был статистически выше, чем при дозах 2,5 мг и 5 мг. При недостаточной эффективности терапии торасемидом у пациентов с ХСН установлены статистически значимо более высокие показатели СДЛА, NT-proBNP и креатинина; у пациентов, получавших торасемид в дозе 2,5 мг, - более высокий показатель ИМТ.

Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации петлевой диуретической терапии у пациентов с ХСН и в образовательном процессе

в рамках программы подготовки специалистов по профилю клиническая фармакология, кардиология и терапия, а также быть использованы для дальнейшей научно-исследовательской работы.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования является применение генетических методов (полимеразной цепной реакции (ПЦР)) для определения аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C в сочетании со стандартными клинико-лабораторно-инструментальными методами обследования пациентов с ХСН с целью изучения роли генетических полиморфизмов и клинических факторов в прогнозировании эффективности и безопасности петлевой диуретической терапии у пациентов с ХСН. Предметом исследования является оптимизация дозирования петлевого диуретика торасемида у пациентов с ХСН с учетом клинико-лабораторно-инструментальных данных и генетических особенностей. Объектом исследования являются 68 пациентов с подтверждённым диагнозом ХСН, находящиеся на стационарном лечении в федеральном государственном бюджетном учреждении «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 05-18 от 16 мая 2018 года.

Личный вклад автора

На всех этапах исследования личный вклад автора является определяющим. Исследователю принадлежит ведущая роль в анализе литературы, разработке дизайна и программы исследования. На основании критериев включения и исключения автор проводил отбор пациентов для исследования, принимал участие в обследовании и лечении 68 кардиологических пациентов с ХСН, наборе биоматериала для проведения генотипирования по *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*. В последующем были проанализированы клинико-инструментально-лабораторные данные пациентов, проведена статистическая обработка результатов, написаны статьи и все главы диссертации.

Положения, выносимые на защиту

Генетические полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* в популяции пациентов с ХСН соответствуют закону Харди — Вайнберга и не оказывают статистически значимого влияния на клиническую эффективность и безопасность применения торасемида.

Не установлена ассоциация между носительством генотипов *CYP2C9* и эффективной дозой торасемида или необходимостью коррекции диуретической терапии торасемидом, что делает нецелесообразным проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* в целях персонализации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН.

Ассоциация между носительством генотипов *SLCO1B1 c.521T>C* и эффективной дозой торасемида не установлена. У пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии в виде увеличения дозы

торасемида или его замены на фуросемид, выявлена тенденция к преобладанию генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1*.

Высокие значения СДЛА, NT-proBNP, креатинина, ИМТ, а также выраженность полипрагмазии являются прогностическими факторами необходимости коррекции диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или его замены на фуросемид. Прогрессирование стадии ХСН и повышение уровня креатинина достоверно увеличивают вероятность повышения дозы торасемида или его замены на фуросемид.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Гафуровой Н.М., включающее вопросы совершенствования прогнозирования действия торасемида с целью повышения эффективности и безопасности диуретической терапии у пациентов с ХСН, соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Диссертационное исследование соответствует областям исследования, утвержденным в паспорте специальности, а именно пунктам: п. №6 – «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека»; п. №9 – «Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; п. №10 – «Проведение фармакогенетических исследований»; п. №20 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что результаты проведенного исследования получены на сертифицированном оборудовании, имеющем соответствующую правилам инструкции по эксплуатации приборов, калибровку: носительство полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* определялось с помощью приборов CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA), результаты лабораторно-инструментальных данных получены с использованием сертифицированного оборудования, соответствующего установленным нормативным требованиям. В исследовании применены современные методы сбора и обработки исходных данных, а также обоснованный подход к формированию выборки и определению объекта исследования. Используемые методики соответствуют целям и задачам диссертации. Анализ полученных данных проведен с применением адекватных методов математической статистики. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достоверных результатах исследования.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 08.04.2025 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации по теме исследования. Материалы исследования были представлены в докладах на научно-практических конференциях: XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 9-12 апреля 2018 г. (Россия, г. Москва); II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!», 21-24 мая 2024 г. (Россия, г. Москва); 3) XXI научно-практическая конференция «Биомедицина и биомоделирование», 21-22 мая 2025 г. (Россия, г. Москва).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования»; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы содержит 40 отечественных и 140 зарубежных источников. Работа включает 24 таблицы и 24 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность проблемы и особенности классификации сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность является одним из самых частых осложнений целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет глобальную проблему с предполагаемой распространенностью более 64 миллионов пациентов во всем мире, число которых увеличивается с возрастом населения. Несмотря на достижения в терапии за последние несколько десятилетий, СН остается серьезным бременем для общественного здравоохранения, а прогноз при сердечной недостаточности хуже, чем у большинства видов рака [1]. Согласно данным российских эпидемиологических исследований, с 1998 по 2017 г. распространённость ХСН в Российской Федерации увеличилась с 6,1 % до 8,2 %, а распространённость пациентов с клинически выраженной ХСН увеличилась с 1,8 до 3,1 % [21,25].

Медикаментозная терапия при ХСН направлена главным образом на уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества жизни, а также на улучшение прогноза и, соответственно, на снижение смертности и предотвращение госпитализаций [26–28]. Выраженность симптомов сердечной недостаточности традиционно характеризуется функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Пациенты с I ФК не имеют каких-либо проявлений, связанных с заболеванием сердца; пациенты со II, III или IV ФК имеют соответственно незначительные, умеренные и выраженные симптомы сердечной недостаточности. В российских рекомендациях по ХСН 2024 г. предложена новая классификация по стадиям ХСН: предсердная недостаточность – отсутствие симптомов и признаков сердечной недостаточности, но наличие структурного и/или функционального поражения

сердца и/или повышение уровня NT-proBNP; стадия 1 – проявляющаяся клинически СН; стадия 2 – далеко зашедшая, клинически тяжёлая СН [4,29,30].

В зарубежных и отечественных рекомендациях фармакотерапия при ХСН зависит главным образом от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ключевого показателя гемодинамики, имеющего большое прогностическое значение[3–6]. В зависимости от ФВ ЛЖ различают пациентов с ХСН со сниженной ФВ (40 % и менее) (ХСНнФВ), с умеренно сниженной ФВ (от 41 % до 49 %) (ХСНусФВ) и с сохраненной ФВ (50 % и более) (ХСНсФВ). Принципы медикаментозной терапии в XXI веке строятся преимущественно на основе доказательной медицины, и в отношении пациентов с ХСНнФВ существует множество доказательств эффективности медикаментозных препаратов [31–38]. На основании мета-анализов и субанализов ранее выполненных исследований, в лечении пациентов с ХСНусФВ рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, аналогичные тем, что применяются для лечения пациентов с низкой фракцией выброса [39–42]. Терапия ХСН с сохранённой ФВЛЖ долгое время ограничивалась выявлением и коррекцией всех заболеваний и факторов, которые способствуют диастолической дисфункции (умеренные аэробные физические нагрузки, нормализация массы тела, контроль артериального давления и гликемии, полноценное лечение ишемической болезни сердца) [43–47]. В последние годы активно исследуются возможности терапии для пациентов с СНусФВ и СНсФВ. Были проведены важные клинические испытания для этих групп пациентов, так, например, применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT2) у пациентов с ХСН с фракцией выброса более 40 % продемонстрировало статистически достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по сравнению с плацебо [48,49]. Согласно концепции, изложенной Милтоном Пакером, будущее фармакотерапии ХСНсФВ связано с комбинированным воздействием на ключевые нейрогормональные звенья патогенеза. Предполагается, что перспективными направлениями терапии в данной категории пациентов являются препараты, воздействующие на системы лептина, альдостерона, неприлизина и натрий-

глюкозного котранспортёра 2 типа, с целью достижения клинически значимого снижения заболеваемости и смертности. Терапевтические подходы при ХСН со сниженной фракцией выброса, как предполагается, будут преимущественно сосредоточены на применении препаратов, активирующих аутофагию. Согласно текущим представлениям, активация аутофагии может способствовать снижению выраженности окислительного стресса, уменьшению воспалительных реакций и защите клеток от повреждений, а также обеспечивать адаптивное ремоделирование структурных и функциональных характеристик кардиомиоцитов [50]. Однако стоимость разработки нового препарата для ХСН огромна, учитывая необходимость долгосрочных широкомасштабных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность. Если в ценообразовании или использовании новых фармацевтических препаратов не произойдет серьезных изменений, лекарственное развитие для сердечной недостаточности прекратится [51]. Таким образом, изучение имеющихся в настоящее время препаратов, применяемых для лечения ХСН, остается весьма актуальным.

1.2 Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности и подходы к назначению петлевых диуретиков

Типичными проявлениями сердечной недостаточности, начиная со II ФК, являются застой жидкости, формирование отёков, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке [50]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г., петлевые диуретики рекомендуются пациентам с застойными явлениями ХСНсФВ, ХСНусФВ и ХСНнФВ для облегчения симптомов и признаков СН, улучшения переносимости физических нагрузок и снижения числа госпитализаций по поводу ХСН [5,12]. В обновленных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по ХСН 2023

диуретики сохранили 1-й класс рекомендаций для облегчения симптомов и признаков ХСН [6].

Согласно российским клиническим рекомендациям РКО–НОИСН–ОССН (2020 г.), назначение диуретических препаратов пациентам с ХСН и признаками задержки жидкости рекомендуется с целью снижения риска госпитализаций, обусловленных декомпенсацией сердечной недостаточности, а также для уменьшения выраженности симптомов и повышения толерантности к физической нагрузке. Кроме того, диуретики показаны пациентам с ХСНсФВ, находящимся в эуволемическом состоянии, но испытывающим выраженные функциональные ограничения в сочетании с тяжёлой диастолической дисфункцией левого желудочка [3,8,52]. В обновлённых рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, опубликованных в РФ в 2024 году, принципиальных изменений в подходах к диуретической терапии не зафиксировано [4,21].

Несмотря на широкое применение диуретических препаратов в лечении ХСН, в настоящее время отсутствуют чёткие рекомендации, касающиеся оптимальной стратегии их титрования при длительном применении. Также не определены надёжные лабораторно-инструментальные показатели, на которые следует ориентироваться при выборе дозировки. Кроме того, до настоящего времени не проводилось крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку влияния диуретической терапии на показатели смертности и заболеваемости [9,12,13]. Некоторые наблюдательные исследования указывают на возможную ассоциацию между применением петлевых диуретиков и повышением уровня смертности среди пациентов с ХСН [53]. В отличие от результатов отдельных наблюдательных исследований, метаанализ, опубликованный Cochrane, продемонстрировал, что применение петлевых и тиазидных диуретиков у пациентов с ХСН связано со снижением риска летального исхода и прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо, а также способствует повышению физической активности [54].

В 2019 году Европейская ассоциация по сердечной недостаточности (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology) опубликовала специальный

консенсусный документ — The use of diuretics in heart failure with congestion: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [14], в котором изложены согласованные подходы к выбору и применению диуретиков при ХСН в различных клинических ситуациях.

Целью диуретической терапии при декомпенсации пациентов с сердечной недостаточностью, как со сниженной, так и сохранной фракцией выброса, является достижение эуволемии посредством удаления избытков натрия (и сопровождающей его воды) [55]. Измерение содержания натрия в моче в последнее время вызывает новый интерес в качестве индикатора для мочегонного ответа [56–58]. В недавно проведенном исследовании высокое содержание натрия в моче после введения фуросемида у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью было связано с более низкой частотой госпитализаций через 30 дней [59]. Предполагается, что недостаточный уровень натрийуреза, а также менее благоприятный прогноз у данной категории больных могут быть обусловлены в том числе развитием диуретической резистентности [60–62].

Резистентность к диуретической терапии, в частности к петлевым диуретикам, представляет собой достаточно распространённое явление в клинической практике, особенно у пациентов с ХСН [60,63–68]. Этиопатогенез данного состояния является мультифакторным и включает как системные, так и локальные механизмы. В условиях прогрессирующей ХСН или кардиогенного шока с выраженным снижением сердечного выброса наблюдается ухудшение почечной гемодинамики, обусловленное как снижением среднего артериального давления, так и повышением центрального венозного давления. Эти изменения ведут к уменьшению почечной перфузии, что ограничивает секрецию петлевых диуретиков в проксимальные канальцы нефрона и сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, в результате чего существенно ослабляется диуретический ответ [69]. У пациентов с нарушением функции почек конкуренция между другими органическими кислотами (например, азотом мочевины крови) и диуретиками за транспортные системы органических анионов в проксимальных канальцах почек может приводить к снижению доставки активного вещества к

месту действия, что, в свою очередь, препятствует достижению пороговой концентрации, необходимой для реализации фармакологического эффекта [9]. У больных с выраженным венозным застоем при СН нередко наблюдается отёк кишечной стенки, обусловленный гипоперфузией слизистой оболочки и нарушением моторной функции вследствие повышенной симпатической активности. Эти изменения могут существенно замедлять всасывание и достижение терапевтической концентрации мочегонных препаратов в плазме крови [70]. Кроме того, адаптивные изменения в механизмах натриевого транспорта, возникающие в ответ на длительное применение диуретиков, могут снижать эффективность терапии. Так, в интервалах между приёмами препарата отмечается усиление реабсорбции натрия, известное как «пост-диуретический эффект» [71]. При длительном применении диуретиков развивается так называемый феномен торможения, ассоциированный с гипертрофией клеток в дистальных отделах нефрона. Это ведёт к усиленной реабсорбции натрия вне зоны действия петлевых диуретиков, тем самым ослабляя их клинический эффект [55]. Дополнительным фактором, способствующим формированию резистентности, является сопутствующий приём лекарственных средств, в частности НПВП, широко применяемых в амбулаторной практике без рецепта врача, которые могут блокировать синтез простагландинов и снижать перфузию почек [72,73].

С учетом риска развития электролитных нарушений, вторичной нейрогормональной активации, ухудшения функции почек и появления симптоматической артериальной гипотензии терапию петлевыми диуретиками при ХСН рекомендовано проводить с применением минимально эффективной дозы, необходимой для поддержания эуволемического состояния. При этом целесообразно учитывать индивидуальные особенности клинического и лабораторного статуса пациента для оптимизации диуретической нагрузки [15,50].

Признак	Застой			
	Эвolemия			
Ортопноэ	Нет	Слабое	Среднее	Сильное
Давление в яремой вене (см)	<8 и нет ПЯР	8-10 или ПЯР+	11-15	>16
Гепатомегалия	Нет	+1	+2	+3/+4
Тест 6- минутной ходьбы	>300 м	200-300 м	100-200 м	<100 м
BNP	<100	100-299	300-500	>500
NT-proBNP	<400	400-1500	1500-3000	>3000
Рентгенографи я грудной клетки	Без изменений	Кардиомегал ия	Венозное полнокровие, небольшой плевральный выпот	Интерстициал ьный или альвеолярный отек
УЗИ НПВ: 1.Максимальн ый диаметр >2,2 см 2.Коллабирова ние <50%	Ни один признак	Один из двух признаков		Оба
УЗИ лёгких	<15 Б – линий при сканировани и 28 межреберны х промежутков	15-30 Б – линий при сканировании 28 межреберных промежутков		>30 Б – линий при сканировании 28 межреберных промежутков

Рисунок 1 — Многопараметрическая оценка наличия перегрузки объёмом

Однако до сих пор не существует достоверного практического теста у постели больного для определения нормоволемии, так как еще не ясно, что включает в себя нормоволемия. Теоретически, это оптимальный объем жидкости, который удовлетворяет метаболические потребности организма без избытка интерстициальной жидкости или развития патологического увеличения давления наполнения сердца. В настоящее время наилучшим подходом к оценке объёмной

перегрузки является многопараметрическая оценка, основанная на совокупности клинических данных в покое и при физической нагрузке, биомаркеров и результатов инструментальных исследований (рисунок 1) [14,50,74–76].

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью является сложной задачей. Обобщая текущие рекомендации, можно сделать вывод, что диуретики разумно использовать в наименьшей клинически эффективной дозе ввиду ограниченных данных влияния диуретического эффекта на заболеваемость и смертность. Учитывая то, что остается много сложных и нерешенных вопросов для доказательной медицины в отношении диуретической терапии при сердечной недостаточности, необходимы дополнительные исследования, направленные на персонализацию терапии, для определения идеальной диуретической стратегии.

1.2.1 Механизм действия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики петлевых диуретиков

Петлевые диуретики занимают ведущую позицию в фармакотерапии у пациентов с хронической и острой сердечной недостаточностью, что подтверждается высокой частотой их применения, достигающей порядка 80 % при ХСН и превышающей 90 % в условиях декомпенсации [7,77,78]. Фуросемид, торасемид и буметанид - лекарственные препараты, относящиеся к петлевым диуретикам [79,80]. После попадания в системный кровоток основная доля петлевых диуретиков связывается с плазменными белками, вследствие чего их доставка к нефрону осуществляется преимущественно через органические анионные транспортные системы (OAT1 и OAT3) проксимального канальца [81]. После секреции в проксимальных канальцах нефрона петлевые диуретики достигают восходящего сегмента петли Генле, где осуществляют ингибирование $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера, тем самым нарушая обратное всасывание натрия,

хлора и калия, что приводит к выраженному натрийурезу [82]. Фармакодинамическая зависимость между дозой и эффектом этих препаратов описывается сигмовидной кривой: достижение терапевтического эффекта требует превышения определённого «порогового» уровня концентрации, в то время как дальнейшее усиление диуреза достигается преимущественно увеличением кратности введения, а не за счёт увеличения дозы [83,84]. Фармакокинетические параметры представителей класса петлевых диуретиков демонстрируют существенные различия (таблица 1) [85,86]. Так, пероральная биодоступность торасемида и буметанида составляет 80–100 %, тогда как у фуросемида она варьирует в более широком диапазоне — от 10 до 100 % [9,83]. Приём пищи способен оказывать заметное влияние на фармакокинетические параметры диуретиков: наблюдается почти двукратное снижение максимальной концентрации в плазме крови, а время достижения C_{max} удлиняется примерно на 30–60 минут [87–89]. Наиболее выраженные изменения абсорбции отмечаются при приёме фуросемида и буметанида, в то время как биодоступность торасемида остаётся практически неизменной независимо от приёма пищи [9]. Период полувыведения этих препаратов также варьирует: для фуросемида при пероральном введении он составляет около 2 часов, для буметанида примерно 1 час, тогда как торасемид характеризуется наиболее продолжительным периодом полувыведения – около 3,5 часов [90]. Особенностью фармакокинетики торасемида является тот факт, что при нарушении функции почек его период полувыведения существенно не изменяется, что объясняется его преимущественным метаболизмом (около 80% дозы) в печени [50,91]. Начальные, стандартные и максимально допустимые суточные дозировки этих препаратов представлены в таблице 1 в соответствии с рекомендациями ОССН–РКО–РНМОТ 2018 года [92].

Таблица 1 — Сравнительная характеристика свойств петлевых диуретиков

Показатель	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Сравнительная внутривенная активность, мг	40	20	1

Продолжение Таблицы 1

Отношение пероральной к внутривенной дозе	2:1	1:1	1:1
Биодоступность, %	10-100 (в среднем - 50)	80-100	80-100
Влияние пищи	да	нет	да
Пути метаболизма	50 % почечная конъюгация	80 % - печеночный метаболизм	50 % - печеночный метаболизм
Время наступления эффекта при пероральном приеме, мин	30-60	30-60	30-60
Время достижения Смах в сыворотке после перорального приема, ч	1	0,5-2	0,5-2
t _{1/2} в норме, ч	1,5-2,0	3-4	1
t _{1/2} при почечной недостаточности, ч	2,8	4-5	1,6
t _{1/2} при печеночной недостаточности, ч	2,5	8	2,3
t _{1/2} при сердечной недостаточности, ч	2,7	6	1,3
Средняя продолжительность действия, ч	6-8	6-8	4-6
Начальная доза, мг	20-40	5-10	0,5-1
Обычная доза при ХСН, мг	40-240	10-20	1-5
Макс. суточная доза, мг	600	200	10

1.2.2 Клинико-фармакологические особенности торасемида

Торасемид отличается от других петлевых диуретиков своими аддитивными антифибротическими и нейрогормональными эффектами [93,94]. Доклинические и небольшие клинические исследования показали, что торасемид подавляет

активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путём модуляции активности альдостерона как за счет блокады рецепторов, подобно антагонисту альдостерона, так и за счет ингибирования высвобождения альдостерона [95,96]. Благоприятная нейрогормональная модуляция считается механизмом, с помощью которого торасемид, возможно, уменьшает фиброз миокарда и способствует обратному ремоделированию желудочков [97].

В небольших сравнительных исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость, а также способность уменьшать число повторных госпитализаций [98,99]. Исследование «Торсемид при хронической сердечной недостаточности», которое сравнивает фуросемид с торасемидом, показало, что у пациентов в группе торасемида наблюдалось снижение риска общей смертности, снижение сердечной смертности и улучшение функционального статуса, но, к сожалению, исследование представляло собой открытое нерандомизированное проспективное когортное исследование, поэтому сравнение торасемида и фуросемида вряд ли было беспристрастным [100]. В метаанализе, который включал 19 исследований с участием более 19000 пациентов, применение торасемида по сравнению с фуросемидом при СН было связано с более высокой клинической эффективностью и снижением сердечно-сосудистой смертности [10]. В недавно закончившемся крупном открытом рандомизированном исследовании «Сравнение торасемида с фуросемидом при лечении сердечной недостаточности» (TRANSFORM-HF), в котором приняли участие 2859 участников, госпитализированных с СН (независимо от фракции выброса) в 60 больницах США, применение торасемида по сравнению с фуросемидом не привело к существенной разнице в смертности от всех причин в течение 12 месяцев. Интересно, что заранее сформулированная основная гипотеза заключалась в том, что торасемид снизит смертность от всех причин на 20% по сравнению с фуросемидом [11].

Учитывая, с одной стороны, то, что петлевые диуретики используются у 80-90 % пациентов с ХСН, представляя собой давно устоявшуюся основу симптоматического лечения, а, с другой стороны, отсутствие убедительной

доказательной базы относительно мочегонной терапии, необходим индивидуальный подход к пациентам, нуждающимся в диуретиках.

1.3 Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии

Внедрение принципов персонализированного подхода в клиническую практику рассматривается как один из перспективных путей повышения эффективности и профиля безопасности лекарственной терапии. В основе методов персонализации лежит индивидуальный подход к выбору фармакотерапии и режимов дозирования с учётом факторов, которые влияют на фармакологический ответ у конкретного пациента [101–104]. Фармакологический ответ на лекарственные средства определяется совокупностью индивидуальных факторов, таких как возраст, пол, наличие мультиморбидности, характер сопутствующей медикаментозной терапии, образ жизни, включая пищевые привычки и вредные привычки, а также общее функциональное состояние организма. Согласно данным современных исследований, до 50% неблагоприятных эффектов фармакотерапии, включая недостаточную терапевтическую эффективность и развитие нежелательных лекарственных реакций, обусловлены генетическими особенностями пациента [105]. Изучение генетических вариаций, влияющих на индивидуальную чувствительность к лекарствам, стало ключевым этапом формирования фармакогенетики как научного направления и последующего становления персонализированной медицины [106].

Наиболее распространёнными генетическими предикторами являются полиморфизмы участков генов, кодирующих белки, которые участвуют в фармакокинетических и фармакодинамических процессах. Так, аллельные вариации генов ферментов метаболизма лекарственных средств и мембранных транспортёров могут изменять параметры абсорбции, распределения, метаболизма

и выведения, то есть фармакокинетический профиль препарата. В то же время, полиморфизмы генов терапевтических мишеней и молекул, участвующих в патогенезе заболевания, способны влиять на фармакодинамику [102,107–109].

В настоящее время доказано, что именно полиморфизм генов, кодирующих ферментные системы биотрансформации и транспортные белки, является одним из важнейших факторов межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров [110,111].

Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, позволяет выделить три основных фенотипа метаболизаторов: экстенсивные, медленные и быстрые. К группе экстенсивных метаболизаторов относятся индивиды с нормальной скоростью метаболических процессов, характерной для большинства популяции. В генетическом плане они, как правило, являются гомозиготами по «дикой» аллели соответствующего фермента. Медленные метаболизаторы характеризуются сниженной скоростью биотрансформации препаратов. Это может быть связано с наследованием мутантных («медленных») аллелей: либо в гомозиготной форме (при аутосомно-рецессивном типе наследования), либо в гетерозиготной (при доминантном типе). У таких пациентов фермент либо вовсе не синтезируется, либо имеет дефектную структуру и функционально неактивен. В результате снижается клиренс препарата, что приводит к его накоплению в организме и увеличению риска развития нежелательных реакций. В таких случаях требуется снижение дозы или подбор альтернативного средства. Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы, напротив, обладают повышенной скоростью метаболизма определённых ЛС, что обусловлено наличием «быстрых» аллелей соответствующих ферментов. Они могут быть гомозиготами или гетерозиготами по данным вариантам генов. Из-за ускоренного метаболизма стандартные дозы препарата могут не обеспечивать достижения терапевтической концентрации в крови, вследствие чего может потребоваться увеличение дозы или коррекция терапии [112].

В 1957 году биохимик Мартин Клингенберг, работая в составе Исследовательского фонда Джонсона при Университете Пенсильвании, обнаружил

в микросомах печени крысы специфический цитохром, формирующий комплекс с монооксидом углерода, обладающий характерным спектром поглощения с максимумом при длине волны 450 нм [113]. Позднее, в 1964 году, японские учёные Цунео Омура и Рио Сато экспериментально доказали, что данный фермент содержит в своём составе гем, выполняющий функцию связывания молекулы СО. В связи с этим открытием фермент получил название «пигмент 450» или цитохром Р-450 [114]. Впоследствии стало известно, что цитохром Р-450 (также известный как СYP или цитохром Р450-зависимая монооксигеназа) представляет собой обширное суперсемейство ферментов, играющих ключевую роль в метаболизме широкого спектра как эндогенных, так и экзогенных соединений. Эти ферменты участвуют в биосинтетических и катаболических процессах стероидов, жирных кислот, холестерина, желчных кислот, эйкозаноидов, витаминов, а также в детоксикации ксенобиотиков [107]. Цитохромы Р-450 обладают универсальностью и филогенетической древностью: они обнаружены во всех царствах живых организмов — от бактерий и архей до грибов, растений и животных. У человека ферменты этой группы экспрессируются в различных органах и тканях, включая печень, кишечник, почки, лёгкие, надпочечники, мозг, кожу, плаценту и миокард. Большая часть метаболически активного цитохрома Р-450 локализуется в гепатоцитах, где и осуществляется основная часть процессов биотрансформации. Немаловажное значение имеет система цитохрома Р-450 в энтероцитах эпителия тонкой кишки, участвуя в пресистемном метаболизме и снижая биодоступность лекарственных препаратов; система цитохрома Р-450 в лёгких способна влиять на предрасположенность к различным заболеваниям лёгких, а также на фармакокинетику препаратов, используемых ингаляционно [115–117].

У человека выявлено 57 генов системы цитохрома Р450 и выделено более 1000 изоферментов цитохрома Р-450 [118,119]. Цитохромы Р-450 классифицируются по их аминокислотному составу и обозначаются номером семейства, буквой подсемейства, номером внутри подсемейства и звездочкой, за которой следует число для каждого генетического (аллельного) варианта. Как

правило, *1 обозначает аллель дикого типа, а другие числа (например, *2 или *3) — альтернативные аллели.

Цитохромы Р-450, принадлежащие к семействам CYP1, CYP2 и CYP3, ответственны за метаболизм около 80% клинических препаратов [120]. Среди них CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, при этом CYP3A4 и CYP2D6 вносят свой вклад в более чем 50% общего метаболизма препаратов, связанных с CYP (рисунок 2) [121].

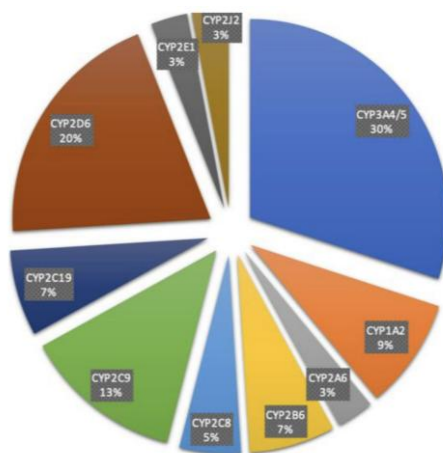


Рисунок 2 — Вклад изоформ цитохрома Р-450 в метаболизм лекарственных средств

1.3.1 Особенности функционирования CYP2C9 и клиническое значение его генетических полиморфизмов

Изофермент CYP2C9 принимает участие в метаболическом клиренсе множества лекарственных препаратов, включая НПВС, пероральные антикоагулянты, некоторые диуретики (в том числе торасемид), антигипертензивные и гипогликемические препараты. Изменения его активности, связанные с фармакогенетической вариабельностью или метаболическими взаимодействиями (ингибирование, индукция), могут способствовать развитию побочных эффектов, обусловленных нарушением метаболизма этих лекарств [122–124].

Субстраты, индукторы и ингибиторы CYP2C9 представлены в таблице 2 [125–127]. Под индукцией ферментов биотрансформации или транспортных белков принято понимать увеличение их экспрессии и/или функциональной активности под действием определённых химических веществ, включая лекарственные средства. Для ферментных систем это часто сопровождается структурными изменениями, такими как гипертрофия эндоплазматического ретикулума. Усиление активности ферментов метаболизма ускоряет трансформацию ряда лекарств, что, как правило, снижает их фармакологическую эффективность при совместном применении с индуктором. В противоположность этому, ингибирование метаболических ферментов представляет собой снижение их активности под воздействием определённых соединений, что приводит к накоплению субстрата в плазме и удлинению периода его полувыведения. Этот процесс развивается значительно быстрее, чем индукция, и может быть выявлен уже в течение первых суток после начала терапии ингибитором. Степень и скорость ингибирования зависят от дозы ингибирующего вещества, а также от способа его введения — внутривенное введение обеспечивает более быстрое начало действия [115].

Таблица 2 — Субстраты, индукторы, ингибиторы CYP2C9

Субстраты	Флубипрофен, Диклофенак, Напроксен, Пироксикам, Супрофен, Ибупрофен, Мефенамовая кислота, Целекоксиб, Индометацин Глимепирид, Толбутамид, Глипизид, Глибурид, Росиглитазон, Хлорпропрамид, Натеглинид Варфарин, Аценокумарол Торасемид, Сульфинпиразон Лозартан, Ибесартан, Кандесартан, Валсартан Зафирлукаст, Монтелукаст, Зилеутон Фенитоин, Фенобарбитал, Триметадион Циклофосфамид, Тамоксифен Арахидоновая кислота, 5-Гидрокситриптамиин, Линолевая к-та Местранол, Флувастатин, Розувастатин, Дельта9-тетрагидроканнабинол, Бензопирин, Флуоксетин, Силденафил
Индукторы	Барбитураты, Аминоглутетимид, Карбамазепин, Гризесовульфин, Рифабутин, Рифампицин, Бозентам, Зверобой

Продолжение Таблицы 2

Ингибиторы	Амиодарон, Клопидогрел, Дисульфирам, Флуконазол, Иматиниб, Лефлуномид, Метронидазол, Миконазол, Сульфаметоксазол, Вальпроевая кислота, Вориконазол
-------------------	--

Например, при одновременном назначении амиодарона и варфарина отмечается увеличение риска кровотечений из-за повышения уровня варфарина вследствие ингибирующего влияния амиодарона на CYP2C9. Таким же образом, антикоагулянтный эффект варфарина усиливается при его сочетании с метронидазолом или флуконазолом [123,128]. В литературе описан клинический случай усиления антикоагулянтного действия варфарина при его совместном применении с торасемидом у 43-летней пациентки с ХСН, фибрилляцией предсердий и механическим митральным клапаном. Через неделю после назначения торасемида в дозе 60 мг в сутки отмечено значительное повышение МНО. Предполагаемый механизм взаимодействия связан с конкуренцией за метаболизм CYP2C9 и вытеснением варфарина из связи с белками плазмы, что привело к усилению его антикоагулянтного эффекта [129].

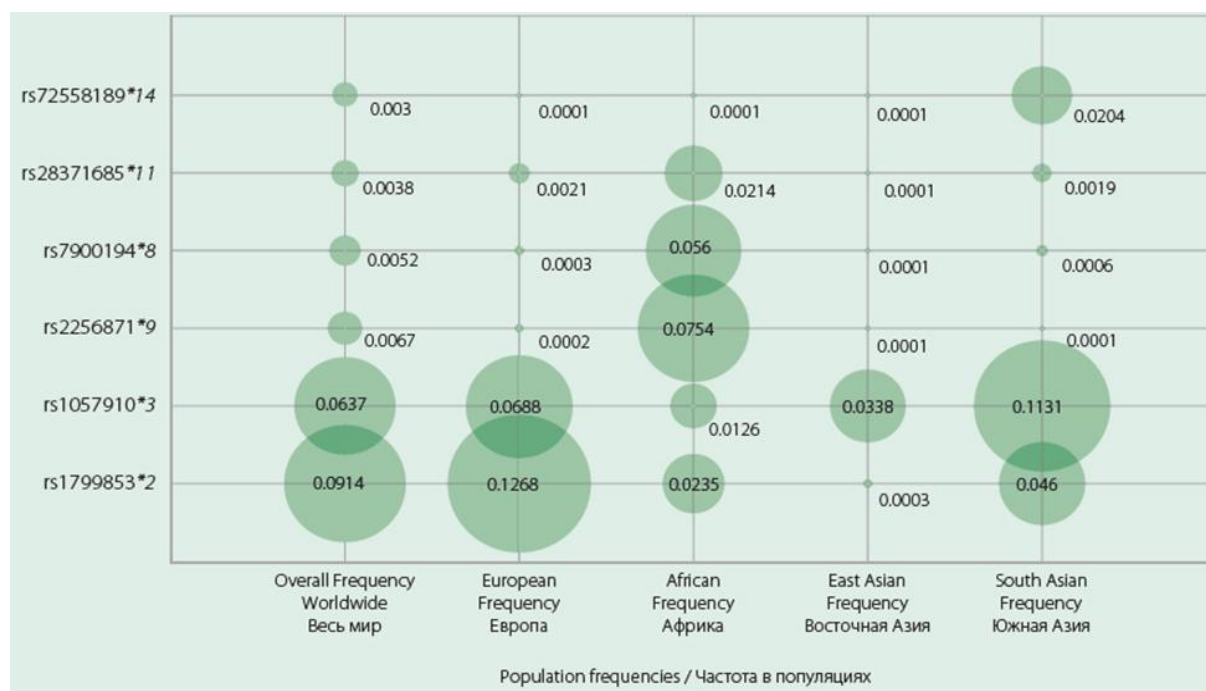


Рисунок 3 — Варианты аллелей CYP2C9 и частота в разных этнических группах

Изофермент цитохрома Р-450 2С9 - белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков. Ген, кодирующий CYP2C9, локализован на 10 хромосоме (10q24,1-24,3). В настоящее время уже хорошо известен генетический полиморфизм изофермента CYP2C9 (рисунок 3) [122,127]. Аллельные варианты *CYP2C9*2 (C430T) / (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910)* являются наиболее изученными и распространенными на сегодняшний день. Аллель *CYP2C9*2* связан с заменой аминокислоты аргинина на цистеин в положении 144, а *CYP2C9*3* – с заменой изолейцина на лейцин в 359 позиции аминокислотной последовательности. Оба этих полиморфизма приводят к снижению метаболической активности фермента по сравнению с аллелью дикого типа *CYP2C9*1*, который считается нормальным вариантом.

С клинической точки зрения, наибольшее значение имеет аллель *CYP2C9*3*. Его наличие, особенно в гомозиготной форме, приводит к существенному снижению скорости метаболического клиренса ряда лекарственных средств, что может способствовать накоплению препарата в организме и увеличению вероятности развития неблагоприятных реакций. У пациентов с фенотипом «медленного» метаболизатора по CYP2C9 чаще наблюдаются следующие нежелательные реакции: гипогликемия при применении производных сульфонилмочевины (толбутамид, глипизид), геморрагические осложнения при терапии варфарином, желудочно-кишечные кровотечения при использовании НПВП [122,130]. Пациенты с генотипами CYP2C9, ассоциированными со сниженным клиренсом фенитоина, подвергаются большему риску развития побочных эффектов со стороны ЦНС, а также серьезных кожных побочных реакций при применении обычных доз фенитоина [131,132]. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что носители аллеля *CYP2C9*3* проявляют более слабый антигипертензивный ответ на лозартан, так как вследствие сниженного метаболизма образуется меньше его активного метаболита [133,134]. С возрастом активность фермента CYP2C9 в печени снижается, поэтому у пожилых людей увеличивается риск побочных эффектов, например, со стороны почек и ЖКТ при применении НПВП [135].

1.3.2 Характеристика белков-транспортеров и их участие в процессах биотрансформации

Транспортеры представляют собой белки, обеспечивающие перемещение как эндогенных молекул, так и ксенобиотиков через клеточные мембраны посредством пассивных или активных механизмов. В геноме человека выявлены два ключевых семейства мембранных транспортеров, насчитывающих свыше 400 различных белков: переносчики растворённых веществ (Solute Carriers, SLC) и транспортеры, связывающие АТФ (ATP-Binding Cassette, ABC). Белки семейства SLC участвуют в пассивной транспортировке соединений путём диффузии без использования энергии АТФ, тогда как белки семейства ABC обеспечивают активный перенос молекул, сопряжённый с потреблением энергии, высвобождаемой при гидролизе АТФ. Хотя большинство транспортеров способны к двунаправленному транспорту, чаще транспортеры ABC участвуют в выведении субстратов из клетки, в то время как транспортеры SLC опосредуют поглощение субстратов клетками [136].

Семейство переносчиков SLC (от англ. solute carrier single-level cell, «переносчики органических электролитов») объединяет множество белков, отвечающих за транспорт различных небольших молекул через клеточные мембраны. Данные транспортные системы осуществляют перенос молекул без использования энергии АТФ, обеспечивая транспорт веществ с разным уровнем гидрофильности и липофильности. Наиболее представительной группой в составе суперсемейства переносчиков SLC является Major Facilitator Superfamily (MFS), включающая свыше 74 различных семейств белков [137]. Внутри MFS особое значение имеет семейство SLC22, объединяющее переносчики органических анионов (OAT — organic anion transporter), органических катионов (OCT — organic cation transporter), а также транспортеры, ответственные за транспорт как катионов, так и карнитина (OCTN — organic cation and carnitine transporter). Семейство транспортеров SLC22 состоит из более чем двух десятков членов, которые

экспрессируются в почках, печени и других тканях. Исследования с использованием нокаутных моделей мышей, лишённых генов SLC22, а также другие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что белки-транспортёры семейства SLC22 участвуют в регуляции важнейших метаболических процессов. Эти транспортеры обеспечивают перенос низкомолекулярных эндогенных соединений, лекарств и токсических веществ (как эндогенных, так и экзогенных) между различными тканями и биологическими жидкостями организма. К SLC транспортерам относится также суперсемейство SLCO, состоящее из полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP, organic anion transporting polypeptide). Таким образом, OCT опосредуют перенос органических катионов, OATP обеспечивают транспорт крупных, преимущественно гидрофобных органических анионов, тогда как OAT ответственны за перенос более мелких и гидрофильных органических анионов [122]. В таблице 3 приведены субстраты и локализация некоторых представителей суперсемейства SLC [138,139].

Таблица 3 — Семейство транспортеров SLC

Транспорт ер	Ген	Субстраты	Места экспрессии
OCT1	<i>SLC22A1</i>	метформин, цисплатин, иматиниб, прокаионамид, циталопрам, циметидин, хинидин, путресцин, тиамин, карнитин	печень, тонкий кишечник
OCT2	<i>SLC22A2</i>	метформин, цисплатин, иматиниб, прокаионамид, циталопрам, циметидин, хинидин	
OCT3	<i>SLC22A3</i>	катионные препараты, эпинефрин	сердце, ЦНС скелетная мускулатура,
OCTN1	<i>SLC22A4</i>	карнитин, ацетилхолин	почки кишечник
OCTN2	<i>SLC22A5</i>	карнитин, холин	скелетная мускулатура, почки
OAT1	<i>SLC22A6</i>	анионные препараты, альфа-кетоглутарат, индоксил сульфат, пара-крезол сульфат, ураты	почки, сосудистое сплетение

Продолжение Таблицы 3

OAT2	<i>SLC22A7</i>	анионные препараты, цГМФ, креатинин	печень, почки
OAT3	<i>SLC22A8</i>	анионные препараты, эстрон сульфат, желчные кислоты, флавоноиды, креатинин	почки, мозг, сетчатка, яички
OAT4	<i>SLC22A11</i>	ураты, эстрон сульфат	плацента, почки, мозг
FLIPT2	<i>SLC22A16</i>	карнитин, лекарственные препараты	костный мозг, яички
OATP1A2	<i>SLCO1A2</i>	талинолол, правастатин, питавастантин, розувастатин, метотрексат, эритромицин, левофлоксацин, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, иматиниб, рокуроний	мозг, яички, простата
OATP1B1	<i>SLCO1B1</i>	цефоперазон, цефоперазон, цефазолин, нафциллин, рифампицин, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, питавастантин, правастатин, розувастатин, эзетимиб, глюкуронид, бозентан, эналаприл, олмесартан, валсартан, торасемид, лопинавир, фексофенадин, метотрексат	печень
OATP1B3	<i>SLCO1B3</i>	метотрексат, паклитаксел, рифампицин, бозентан, олмесартан, телмисартан, валсартан, дигоксин, питавастантин, розувастатин, флувастатин, эналаприл	печень
OATP2B1	<i>SLCO2B1</i>	талинолол, целипролол, аторвастатин, правастатин, питавастантин, розувастатин, бензилпенициллин, глибенкламид, монтелукаст	кишечник, печень, яичники, яички
OATP4C1	<i>SLCO4C1</i>	дигоксин, убаин, метотрексат	почки

Мембранные транспортные белки, опосредующие трансмембранное перемещение лекарственных соединений, локализованы в различных анатомических барьерах организма, включая эндотелиальные структуры гематоэнцефалического барьера, энтероциты кишечника, гепатоциты и эпителий почечных канальцев. Указанные транспортеры играют важную роль в регуляции всасывания, распределения, биотрансформации и элиминации лекарственных

агентов. Наличие генетических полиморфизмов в кодирующих их генах может приводить к вариабельности уровня экспрессии и функциональной активности данных белков, что, в свою очередь, отражается на фармакокинетике препаратов и индивидуальном ответе на терапию [122,140].

1.3.3 Клиническое значение полиморфизмов генов и субстратных взаимодействий белков – транспортеров

Наиболее ярким примером влияния на фармакокинетику является полиморфизм переносчика OATP1B1, который находится на базолатеральной мембране гепатоцитов и участвует в поглощении печенью субстратных препаратов. Важной функцией OATP1B1 является транспортировка субстратов из крови в печень для последующего метаболизма и выведения. Ген *SLCO1B1*, кодирующий OATP1B1, имеет более 50 несинонимичных вариантов, некоторые из которых связаны со снижением транспортной активности [141]. Функционально ослабленные OATP1B1 меньше поглощают лекарственные субстраты в гепатоциты, снижая печеночный метаболизм, тем самым усиливая системное воздействие. Активность OATP1B1 зависит от генетического полиморфизма и конкурентных лекарственных взаимодействий. Наиболее часто изучаемые варианты OATP1B1 - *SNP 521T>C (rs4149056)* и *SNP 388A>G (rs2306283)*. Вариантный аллель *521T>C* чаще встречается среди европейцев (8–20 %) и азиатов (9–16 %), реже у афроамериканцев [142,143]. При анализе транспорта *in vitro* ряда субстратов, включая эстрон-3-сульфат, эстрадиол-17 β -D-глюкуронид, правастатин, аторвастатин, цериастатин и рифампицин, было обнаружено, что данный полиморфизм вызывает функциональное снижение активности OATP1B1. На основании данных полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) SERCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), включавшего 85 пациентов с миопатией, вызванной применением

статинов, и 90 человек без признаков этого осложнения в группе контроля, был выявлен полиморфизм *SLCO1B1**5 (521T>C) как генетический предиктор развития статин-индуцированной миопатии. В данном исследовании при применении симвастатина в дозе 80 мг у пациентов с генотипом *CC* миопатия развивалась в 17 раз чаще, а у пациентов с генотипом *CT* - в 2,5 раза чаще в сравнении с пациентами с генотипом *TT*. Данный феномен связан с тем, что у пациентов с генотипами *CT*, и, особенно *CC*, по полиморфному маркеру *SLCO1B1**5, активность данного транспортера низкая. Низкая активность транспортера *OATP1B1* приводит к нарушению транспорта статинов в гепатоциты (точка приложения статинов), накоплению их в системном кровотоке и негативному воздействию на поперечно-полосатую мускулатуру [144].

Другими примерами клинической значимости генетических вариаций генов, кодирующих белки-переносчики, являются полиморфизмы *OCT1* и *OCT2*, связанные со снижением способности метформина уменьшать уровень глюкозы [145]; есть данные о влиянии полиморфизма *OCT2* на связанную с цисплатином почечную токсичность [146].

Транспортеры *OAT* переносят широкий спектр лекарственных веществ, включая β -лактамы антибиотики, противовирусные и противоопухолевые средства, диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и НПВП. *OAT1*, *OAT2* и *OAT3* преимущественно локализованы на базолатеральной мембране клеток проксимальных почечных канальцев и обеспечивают транспорт лекарственных соединений из кровотока внутрь клеток. *OAT4*, в свою очередь, находится на апикальной мембране этих клеток и отвечает за выведение субстратов в просвет канальцев, способствуя их экскреции с мочой [147,148]. В совокупности эти транспортеры несут ответственность за перемещение лекарственных субстратов из крови в мочу. Полиморфизмы *OAT* встречаются редко, и их функциональная и клиническая значимость требует дальнейшего изучения, но из-за широкого спектра специфичности *OAT* возможны лекарственные взаимодействия. Взаимодействие между пробенецидом и метотрексатом, впервые описанное в 1978 г. [149], сегодня можно объяснить ингибированием

пробенецидом ОАТ3- и ОАТ1- опосредованного транспорта метотрексата [150]. Кроме того, совместное введение пробенецида с фуросемидом и другими петлевыми диуретиками может снижать эффективность этих диуретиков за счет снижения их ОАТ-опосредованной секреции в проксимальные каналы [151,152].

1.4 Влияние генетического полиморфизма на фармакокинетические параметры и фармакодинамическую эффективность торасемида

После перорального приёма торасемид быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Эффект пресистемного метаболизма (эффект «первого прохождения» через печень) выражен незначительно. Максимальная концентрация в плазме крови, как правило, достигается в течение первого часа после перорального приёма; при совместном приёме с пищей время достижения C_{max} удлиняется примерно до 1,5 часов. Большая часть торасемида, а именно свыше 99%, связывается с белками плазмы крови. Объём распределения у здоровых добровольцев, а также у пациентов с лёгкой или умеренной почечной дисфункцией и сердечной недостаточностью составляет 12–18 литров; при наличии цирроза печени данный показатель увеличивается вдвое. Около 80 % принятой дозы подвергается метаболизму в печени с участием изофермента CYP2C9, в меньшей степени — изоферментов CYP2C8 и CYP2C18. В результате образуется пять метаболитов, среди которых M5 является неактивным, M3 проявляет около 10% активности исходного соединения, а M1 по фармакологической активности сопоставим с самим торасемидом. На долю неизменённого торасемида приходится приблизительно 80 % общего диуретического эффекта, а оставшиеся 9 % и 11 % обусловлены действием метаболитов M1 и M3 соответственно [153,154]. Выведение препарата осуществляется как через печень (примерно 80%), так и через почки (около 20 %) в неизменённой форме. Период полувыведения составляет около 3,5 часов [155]. С учётом особенностей метаболизма и путей элиминации,

нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику торасемида, поскольку при снижении почечного клиренса возрастает печёночный клиренс, что предотвращает его накопление у пациентов с ХБП [156]. У пациентов с циррозом печени биодоступность торасемида возрастает приблизительно на 80 %, что, по-видимому, связано со снижением пресистемного метаболизма. Также фиксируется увеличение объема распределения, удлинение периода полувыведения и усиление почечной экскреции препарата. Количество неизменённого торасемида, выводимого с мочой, возрастает примерно на 70%. Однако значимых различий в уровне натрийуреза не выявлено, что, возможно, объясняется фармакодинамической резистентностью, возникающей при циррозе печени. Несмотря на увеличение концентрации и выведение торасемида с мочой, чувствительность почечных структур к диуретическому эффекту снижается, вероятно, вследствие компенсаторной активации РААС и других адаптивных механизмов. В результате фармакокинетические изменения компенсируют снижение фармакодинамической активности препарата, обеспечивая приблизительно сопоставимый натрийурез у пациентов с циррозом и у здоровых лиц (таблица 4) [24,50].

Таблица 4 — Сравнение фармакокинетики торасемида после перорального приёма 10 мг у пациентов с циррозом и у здоровых добровольцев

Параметр	Пациенты с циррозом	Здоровые добровольцы
C _{max} (нг/мл)	1,45	1,27
AUC (ч × нг/мл)	4,5	3,7
T _{1/2}	7,5	3,5
Cl _R (мл/мин)	10,8	7,2
Ae (% дозы)	26,9	14,9

Генетические полиморфизмы рассматриваются как потенциальные биомаркеры, позволяющие прогнозировать индивидуальные реакции на терапию. Однако в отношении петлевых диуретиков количество доступных данных о влиянии генетических факторов всё ещё ограничено. Согласно ряду исследований, при пероральном применении торасемида его клиренс может варьировать до

46,7 % в зависимости от генетических особенностей: около 20 % изменчивости связано с полиморфизмами гена *CYP2C9*, примерно 15,5 % — с изменениями в *SLCO1B1* и около 10 % — с вариациями в *SLC22A6* и *SLC22A11* [17]. В одном из исследований, оценивавших влияние полиморфизмов в генах *SLC12A3*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, *GNB3*, *ANP*, *ACE I/D*, *ADD1* на диуретический эффект у здоровых людей, было установлено, что восемь генетических вариантов объясняют примерно одну шестую часть межиндивидуальных различий, что потенциально важно для клинической практики [18,21,157].

1.4.1 Влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на фармакокинетику торасемида

В Германии было проведено небольшое исследование, в котором оценивалась связь между полиморфизмами гена *CYP2C9* и фармакокинетикой торасемида у здоровых добровольцев [16]. В исследовании приняли участие 36 человек, распределённых по генотипам следующим образом: 12 человек с *CYP2C9* *1/*1, 9 - *1/*2, 1 - *2/*2, 9 - *1/*3, 3 - *2/*3 и 2 - *3/*3. Всем участникам однократно назначали пероральную дозу торасемида 10 мг, после чего проводили оценку объёма мочи и экскреции натрия, калия, хлора и мочевой кислоты на фоне ограниченного потребления соли (таблица 5) [122].

Таблица 5 - Сравнительная характеристика торасемида в зависимости от полиморфизма *CYP2C9*

Генотипы <i>CYP2C9</i>	*1/*1 (12)	*1/*2 (9)	*2/*2 (1)	*1/*3 (9)	*2/*3 (3)	*3/*3 (2)	P value †
C _{max} (мг/л)	1,1	1,1	2,0	1,5	1,4	1,8	0,03*
AUC (мг х ч/л)	3,0	3,0	4,4	4,5	5,1	8,4	< 0,001*
T _{1/2} (ч)	2,6	2,8	7,6	4,3	5,3	5,1	0,015*
Cl общий (л/ч)	3,4	3,4	2,3	2,2	2	1,2	< 0,001*
Cl <i>CYP2C9</i> (л/ч)	1,4	1,7	1,4	1	0,77	0,18	< 0,001*

Продолжение Таблицы 5

Cl почечный (л/ч)	0,87	1,1	0,63	0,66	0,62	0,54	0,007*
M1 AUC (мг х ч/л)	0,18	0,17	0,11	0,17	0,17	0,12	0,007*
M5 AUC (мг х ч/л)	1,3	1,2	1,5	1,3	1,3	0,72	0,08
Элиминация торасемида с мочой (мг за 24 ч)	2,4	3,1	2,7	3,2	3,6	4,6	< 0,001*
Элиминация торасемида и метаболитов в моче (% от дозы)	75	86	91	79	79	62	NS
Примечание: M1 – метаболит гидрокси-торасемид; M5 – метаболит карбоксил-торасемид; † статистическая значимость согласно критериям Джонкира-Терпстры; *- различия показателей статистически значимы (p < 0,05).							

Установлено, что наличие аллеля *3 сопровождается выраженными изменениями фармакокинетических характеристик торасемида. Так, у гетерозиготных пациентов (*1/*3 и *2/*3) максимальные концентрации препарата в плазме, а также площади под кривой «концентрация–время» возрастали примерно в 1,5 раза, тогда как у гомозигот (*3/*3) эти показатели увеличивались в 2 раза (таблица 5). У индивидуумов с генотипами *2/*2 и *3/*3 общий клиренс препарата снижался на 30% и 60% соответственно. Наиболее выраженное снижение печёночного клиренса отмечалось у носителей аллельного варианта *3. У индивидов с гомозиготным генотипом *3/*3 доля торасемида, выделяемого в неизменённой форме с мочой, практически вдвое превышала аналогичный показатель у лиц с генотипом дикого типа. При этом суммарная экскреция торасемида и его метаболитов с мочой в течение 24 часов существенно не различалась между генотипическими подгруппами. Примечательно, что у носителей генотипа *3/*3 общий клиренс препарата оказался даже ниже, чем у пациентов с циррозом [24]. При сравнении с другими субстратами изофермента CYP2C9 различия в клиренсе торасемида у носителей аллеля *3 выражены в

меньшей степени: для толбутамида снижение составляет в 6,5 раза [158], для аценокумарола — в 10 раз [159], для S-варфарина — в 11 раз [160]. Вероятной причиной данного феномена является то, что часть введённого торасемида выводится почками в неизменённой форме, а его метаболизм частично обеспечивается и другими ферментными системами, включая CYP2C8 [161]. Эта гипотеза подтверждается меньшей выраженностью вариабельности уровней метаболитов торасемида (более специфичный показатель активности CYP2C9) по сравнению с рядом других препаратов. Так, например, при применении лозартана концентрация активного метаболита различалась более чем в 10 раз между носителями генотипов *1/*1 и *3/*3 [162].

Дополнительным интересным наблюдением оказалась зависимость почечного клиренса торасемида от генотипа CYP2C9: у носителей аллеля *3 он был статистически значимо снижен. Механизм данного явления до конца не установлен, однако, учитывая высокую степень связывания торасемида с белками плазмы (более 99%), его почечная экскреция преимущественно осуществляется путём активной канальцевой секреции с участием органических анионных транспортеров (OAT1 и OAT3). Возможно, при сниженной метаболической активности CYP2C9 повышенные концентрации торасемида в плазме могут приводить к насыщению транспортной системы канальцевой секреции, что частично объясняет снижение почечного клиренса у таких пациентов. Кроме того, нельзя исключить влияние как наследственных, так и приобретённых факторов, влияющих на активность OAT.

Несмотря на существенные различия фармакокинетики, полиморфизмы CYP2C9 оказывают ограниченное влияние на фармакодинамическую активность торасемида. Так, у носителей аллеля *3 на ранних этапах (в первые 8 часов) наблюдалось увеличение экскреции натрия, калия и хлора на 25 %, однако спустя 24 часа выраженных межгенотипических различий не фиксировалось. В то же время, наличие различных аллелей CYP2C9 может оказывать влияние на профиль побочных эффектов диуретической терапии. Побочные эффекты диуретической терапии также могут варьировать в зависимости от генотипа CYP2C9. Одним из

потенциально значимых осложнений является гипокалиемия. В исследовании различия в экскреции калия были минимальны и статистически, однако в эксперименте использовалась относительно низкая доза торасемида, в то время как риск гипокалиемии возрастает при увеличении доз петлевых диуретиков. Другим побочным эффектом является задержка мочевого кислоты. Несмотря на сложную регуляцию уровня мочевого кислоты (производство, секреция, реабсорбция), был выявлен статистически значимый тренд к снижению экскреции мочевого кислоты при увеличении числа аллелей *CYP2C9**3. Так, 24-часовая экскреция мочевого кислоты составляла 451 мг у носителей 0 аллелей 3, 350 мг — у носителей одного аллеля и 249 мг — у носителей двух аллелей *CYP2C9**3 (таблица 6) [122]. Предполагается, что данная тенденция может быть обусловлена конкуренцией между торасемидом и мочевого кислотой за канальцевую секрецию, опосредованную органическими анионными транспортёрами, однако не исключается участие и других механизмов.

Таблица 6 — Генотипы *CYP2C9* и их влияние на диуретический эффект торасемида

Показатели	Не носители *3 аллели (n=21)	Носители одной *3 аллели (n=12)	<i>CYP2C9</i> *3/*3 (n=2)	P value †
Объём мочи 0-24 ч	4,5 л	4,9 л	3,9 л	NS
Натрий 0-8 ч	218 ммоль	278 ммоль	236 ммоль	0,10
Натрий 0-24 ч	308 ммоль	333 ммоль	273 ммоль	NS
Калий 0-8 ч	40 ммоль	44 ммоль	44 ммоль	0,09
Калий 0-24 ч	69 ммоль	70 ммоль	65 ммоль	NS
Хлор 0-8 ч	235 ммоль	302 ммоль	276 ммоль	0,06
Хлор 0-24 ч	313 ммоль	333 ммоль	306 ммоль	NS
Мочевая кислота 0-8 ч	130 мг	105 мг	8 мг	0,08
Мочевая кислота 0-24 ч	451 мг	350 мг	249 мг	0,003*
Примечание: † статистическая значимость согласно критериям Джонкира-Терпстры; *- различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

1.4.2 Влияние полиморфизмов генов *SLCO1B1* и *SLC22A* на фармакокинетику торасемида

В другом немецком исследовании изучалась взаимосвязь между генетической вариабельностью транспортера *OATP1B1* и фармакокинетическими параметрами торасемида у 24 пациентов, страдающих артериальной гипертензией или ХСН II-III ФК класса по классификации NYHA, получающих терапию торасемидом [23]. Было установлено, что у пациентов с генотипом *SLCO1B1* *c.521TC* показатель AUC ($487,6 \pm 218,4$ мкг х ч/л/мг) был статистически достоверно выше, чем у носителей генотипа *c.521TT* ($352,3 \pm 114,0$ мкг х ч/л/мг). Кроме того, у данной подгруппы отмечалось значимое снижение клиренса торасемида - $2,3 \pm 0,7$ л/ч против $3,0 \pm 0,8$ л/ч у носителей *c.521TT*, что подтверждает влияние полиморфизма *SLCO1B1* на фармакокинетику препарата (таблица 7). При генетических вариантах *OATP1B1* уменьшается поступление торасемида в гепатоциты, что снижает общий клиренс препарата. Данный факт подтверждает важность участия указанного транспортера в печёночной фазе элиминации торасемида, где его дальнейший метаболизм осуществляется при участии изофермента CYP2C9 [122].

Таблица 7 — Сравнительная характеристика фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма *SLCO1B1 c.521T>C*

Показатели	Генотипы <i>SLCO1B1 c.521T>C</i>	
	<i>TT</i> (n=13)	<i>TC</i> (n=11)
AUC _{24,ss} /D (мкг х ч/л/мг)	352,3±114,0	487,6±218,4*
T _{max} (ч)	1,0	2,0
T _{1/2} (ч)	2,9±0,9	3,7±1,1
Cl (л/ч)	3,0±0,8	2,3±0,7*
Примечание: * – статистически значимые различия.		

При исследовании влияния генетических вариаций ОАТ на клиренс торасемида немецкие исследователи проанализировали 22 полиморфизма в генах

транспортеров *SLC22A6* (OAT1), *SLC22A8* (OAT3) и *SLC22A11* (OAT4), а также их гаплотипы, и измерили почечный клиренс торасемида у 95 здоровых мужчин. Было выявлено, что генетические вариации в гене, кодирующем OAT4, оказывают большее влияние на почечный клиренс торасемида, чем в генах, кодирующих OAT1 и OAT3. Полиморфизм *rs11231809* в гене *SLC22A11* (OAT4) был связан с изменением почечного клиренса торасемида: при *AA* - генотипе клиренс торасемида 13,3 мл/мин, при *AT* – 15,1 мл/мин, при *TT* – 18,0 мл/мин ($p=0,002$) [22].

1.5 Применение фармакогенетического тестирования и распространенность генотипов CYP2C9 и SLCO1B1 с.521T>C в российской популяции

Фармакогенетическое тестирование заключается в определении специфических генотипов, связанных с изменением фармакологического ответа на лекарственное воздействие. Эти тесты основаны на методе ПЦР, который используется для анализа генетического материала, чаще всего получаемого из крови пациента или соскоба буккального эпителия. Результаты фармакогенетического анализа представляют собой выявленные у пациента генотипы по определённым полиморфным маркерам. На основании полученных данных клинический фармаколог проводит их интерпретацию и разрабатывает рекомендации по выбору препарата и оптимальному режиму дозирования, индивидуально адаптированному для данного пациента. Современные технологии, такие как микрочипы (*microarray-technology*), позволяют осуществлять неточечный анализ отдельных полиморфизмов, а комплексный скрининг практически всех аллельных вариантов в геноме, которые связаны с вариабельностью фармакологического ответа. Именно это и является фундаментальной задачей фармакогеномики, при этом в перспективе может возникнуть возможность

составления генетического паспорта пациента, что расширит горизонты персонализированной медицины [19,163].

Относительно *CYP2C9* и транспортера *OATP1B1*, которые участвуют в биотрансформации и транспорте торасемида, примерами фармакогенетических тестов, включённых в 2011 г. в практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда [164] ввиду их клинической значимости, являются определение аллельных вариантов гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) при назначении варфарина и определение аллельного варианта гена *SLCO1B1* *c.521T>C* при назначении статинов. Частота встречаемости аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в российской популяции колеблется в диапазоне 20–35 %, что соответствует показателям, характерным для европейских этнических групп [19,165]. Распределение генотипов полиморфизма *SLCO1B1* *c.521T>C* среди населения России составляет: *TT* — 62 %, *TC* — 32 % и *CC* — 6 % [20].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования и дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено в период с 2018 по 2021 г. на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на базе отделения кардиологии с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 05-18 от 16 мая 2018 года.

В проспективное наблюдательное исследование были включены 68 пациентов в соответствии с критериями включения, невключения и исключения. Все участники перед началом исследования были ознакомлены с его целями и условиями и предоставили добровольное информированное письменное согласие на участие, включая согласие на фармакогенетическое тестирование.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с подтверждённым диагнозом ХСН I, IIА или IIБ стадии;
- Применение торасемида в качестве петлевого диуретика;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании и на проведение фармакогенетического тестирования.

Критерии невключения:

- Наличие противопоказаний к применению торасемида, указанные в инструкции к препарату;

- Хроническая болезнь почек 5 стадии;
- Активные заболевания печени или превышение уровня сывороточных трансаминаз более чем в три раза относительно верхней границы нормы;
- Сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Наличие психических нарушений, способных повлиять на согласие и возможность пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Возникновение острой сердечно-сосудистой патологии в ходе наблюдения;
- Наличие лабораторно подтверждённого диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Дизайн исследования включал 3 этапа (рисунок 4):

1 этап–отбор пациентов с ХСН на основании заранее определённых критериев включения, невключения и исключения; получение согласия на участие в исследовании; сбор клинических и анамнестических данных; анализ проводимой лекарственной терапии с фокусом на возможные взаимодействия на уровне CYP2C9 и OATP1B1;

2 этап–изучение генетического полиморфизма генов *CYP2C9*2* (*rs1799853*, *Arg144Cys*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1 c.521T>C* (*rs4149056*, *Val174Ala*) у пациентов с ХСН, принимающих торасемид. Оценка ассоциации полиморфизма генов *CYP2C9*2* (*rs1799853*, *Arg144Cys*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1 c.521T>C* (*rs4149056*, *Val174Ala*) с эффективностью и безопасностью торасемида у пациентов с ХСН.

3 этап–ранжирование пациентов с ХСН на группы в зависимости от эффективности терапии торасемидом; выявление и анализ факторов, оказывающих наибольшее влияние на изменение терапии торасемидом у пациентов с ХСН.

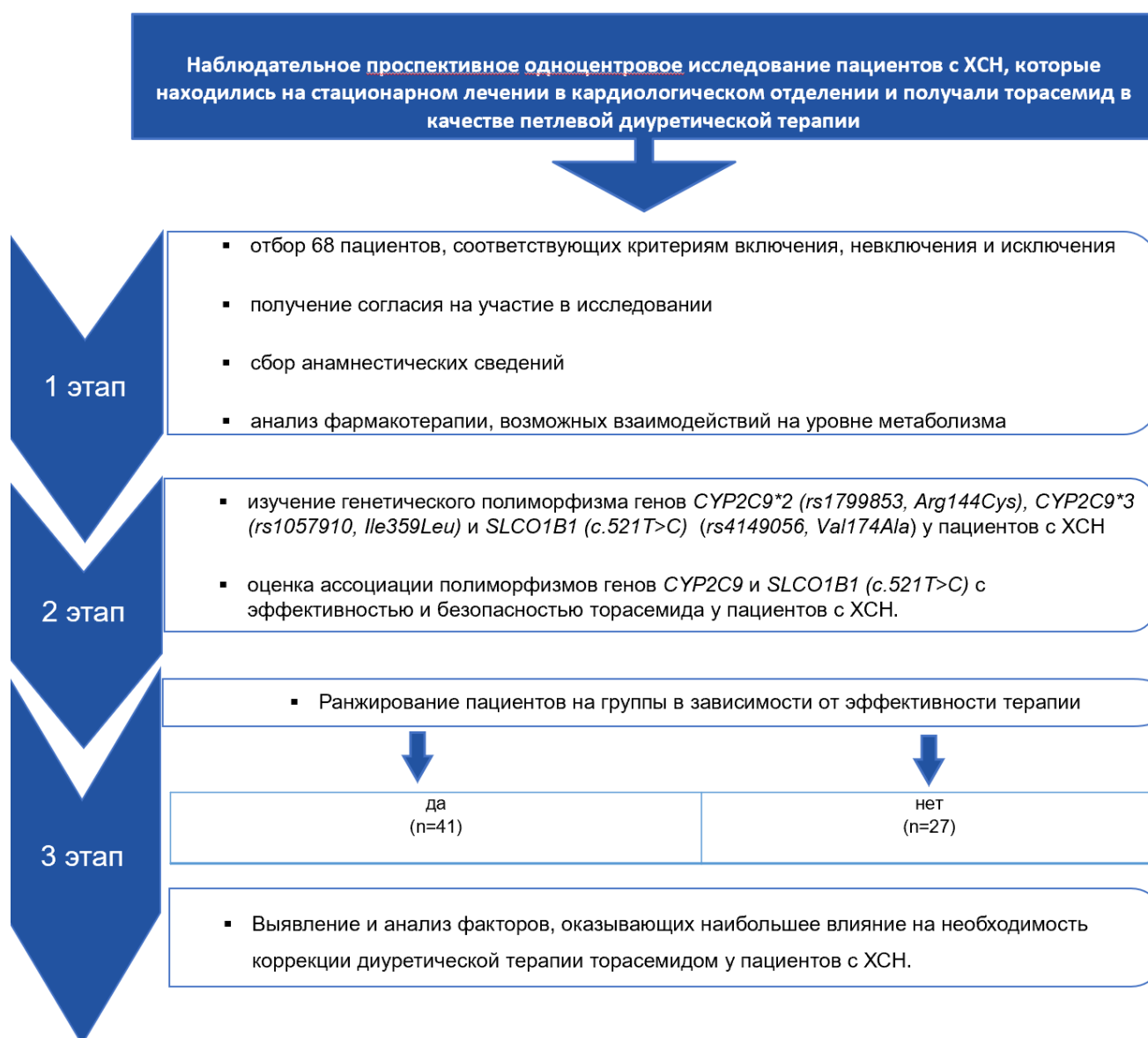


Рисунок 4 — Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Среди участников исследования мужчины составили 41 человек (60,3 %), женщины — 27 человек (39,7 %). Возраст варьировал от 42 до 93 лет, при этом среднее значение составило $75,7 \pm 10,9$ лет. По возрастному составу пациенты были представлены следующим образом: 42-59 лет – 4 (5,9 %) пациента, 60-74 года – 26 (38,2 %) пациентов, 75-93 года – 38 (55,9 %) пациентов.

Основными причинами развития ХСН у пациентов являлись следующие заболевания: гипертоническая болезнь в 41 случае (60,3 %), ИБС: постинфарктный кардиосклероз у 18 пациентов (26,5 %) и приобретенные пороки сердца в 9 случаях (13 %) (рисунок 5).

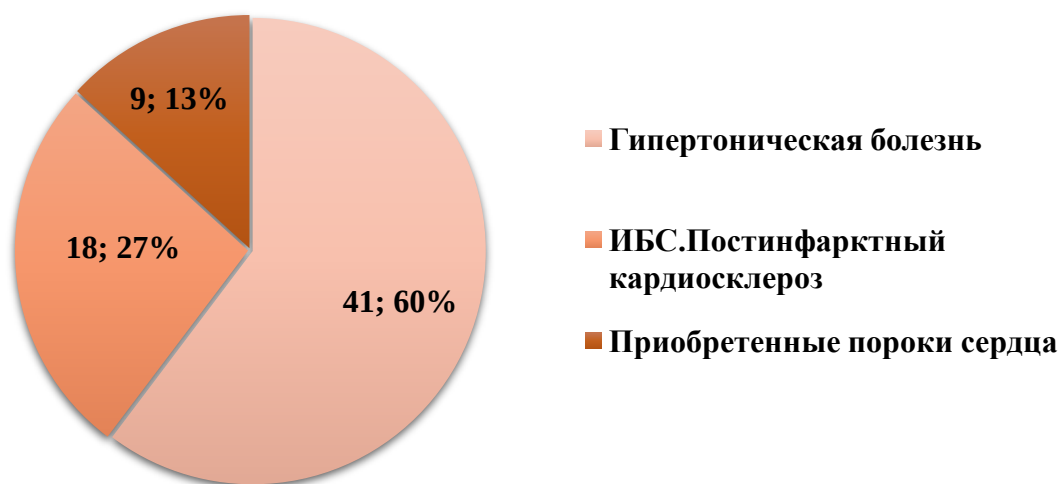


Рисунок 5 — Причины развития ХСН у пациентов

Наряду с основным заболеванием, у большинства пациентов имелась сопутствующая патология. Наиболее часто встречались: фибрилляция предсердий — у 50 пациентов (74 %), ИБС — у 44 пациентов (65 %), сахарный диабет 2 типа — у 21 пациента (31 %), гиперурикемия — у 22 пациентов (32,4 %), хронические обструктивные заболевания лёгких — у 13 (19 %), доброкачественная гиперплазия предстательной железы — у 13 (19,1 %), железодефицитная анемия — у 11 (16,2 %), перенесённое нарушение мозгового кровообращения — у 9 (13 %), гипотиреоз — у 6 (8,8 %), паркинсонизм — у 6 (8,8 %) и тревожные расстройства — у 6 пациентов (8,8 %).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 8. Наличие и степень ожирения определялись путем расчета ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) = масса тела (кг)/рост (м^2). Средний ИМТ составил $30,4 \pm 6,24 \text{ кг}/\text{м}^2$. Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 $\text{кг}/\text{м}^2$) отмечалась у 19 пациентов (27,9 %), ожирение 1 степени (ИМТ 30-35 $\text{кг}/\text{м}^2$) — у 21 пациента

(30,9 %), 8 (11,8 %) пациентов страдало ожирением 2 степени (ИМТ 35-40 кг/м²), 6 (8,8 %) пациентов имели 3 степень ожирения (ИМТ более 40 кг/м²).

Таблица 8 — Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели	Значения
Возраст (полных лет)	75,7 ± 10,9
ИМТ (кг/м ²)	30,4 ± 6,24
САД (мм рт.ст.)	140 [125-150]
ДАД (мм рт.ст.)	80 [80- 90]
ЧСС (уд/мин)	73,5 [64-100]
SpO ₂ (%)	96 [95-97]
Шкала Борга (баллы)	3 [2-3]
NT-proBNP (пг/мл)	897,5 [419,5-2748,8].
Креатинин (мкмоль/л)	97 [77-136,5]
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	63,5 [45,5-84]
Мочевая кислота (мкмоль/л)	389 [347-450]
Калий (ммоль/л)	4,3 [3,9-4,5]
Натрий (ммоль/л)	141,6 [139,6-142,8]
Хлориды (ммоль/л)	104,4 [102,3-106,1]
АЛТ (Ед/л)	22 [13,5-26,6]
АСТ(Ед/л)	27 [21,0-31,1]
Глюкоза (ммоль/л)	5,7 [5,3-6,7]
ФВ ЛЖ (%)	59 [48-60]
СДЛА (мм рт.ст.)	39 [30-49]

По результатам анализа данных осмотра пациентов медиана систолического АД составила 140 [125-150] мм рт.ст., медиана диастолического АД – 80 [80-90] мм рт.ст., медиана ЧСС – 73,5 [64-100] уд/мин, медиана SpO₂ – 96 [95-97] %.

Степень одышки при физической нагрузке оценивалась с использованием модифицированной шкалы Борга [166,167], шкала субъективной оценки одышки по Боргу представлена на рисунке 6, диапазон распределения составил 7 баллов, медиана 3 [2-5] балла, что соответствует средней степени выраженности одышки.

При анализе лабораторных показателей медиана маркера сердечной недостаточности NT-proBNP составила 897,5 пг/мл [419,5-2748,8]. Медианное значение мочевой кислоты находилось на уровне 389 [347-450] мкмоль/л. Электролиты крови были в пределах нормы: калий — 4,3 [3,9-4,5] ммоль/л,

натрий — 141,6 [139,6-142,8] ммоль/л, хлориды — 104,4 [102,3-106,1] ммоль/л. Уровень глюкозы составил 5,7 [5,3-6,7] ммоль/л. Показатели АЛТ (22 [13,5-26,6] Ед/л) и АСТ (27 [21,0-31,1] Ед/л) находились в пределах референсных значений.



Рисунок 6 — 10-ти балльная шкала субъективной оценки одышки по Боргу

Медиана креатинина составила 97 [77-136,5] мкмоль/л, СКФ — 63,5 [45,5-84] мл/мин/1,73м². По стадиям хронической болезни почек пациенты распределились следующим образом: ХБП 1 стадии (СКФ > 90 мл/мин/1,73м²) выявлена у 6 пациентов (9 %) пациентов, ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73м²) – у 27 пациентов (40 %), ХБП 3А стадии (СКФ 45-59 мл/мин/1,73м²) у 17 пациентов (25 %), ХБП 3Б стадии (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м²) у 13 пациентов (19 %), ХБП 4 стадии (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м²) страдали 5 пациентов (7%).

По данным ЭхоКГ медиана ФВЛЖ составила 59 [48-60] %, среднее давление в легочной артерии (СДЛА) — 39 [30-49] мм рт. ст. ХСН с сохраненной ФВЛЖ (50 % и более) встречалась у 49 (72 %) пациентов, ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (41-49%) — у 12 (18%), 7 (10%) пациентов имели низкую ФВЛЖ (40% и менее) (рисунок 7).

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных у 28 пациентов (41 %) недостаточность кровообращения была I стадии, застойными явлениями по малому кругу кровообращения страдали 19 (28 %) пациентов, по большому кругу кровообращения — 4 (6 %), у 17 (25%) пациентов явления ХСН имелись по обоим кругам кровообращения (рисунок 7).

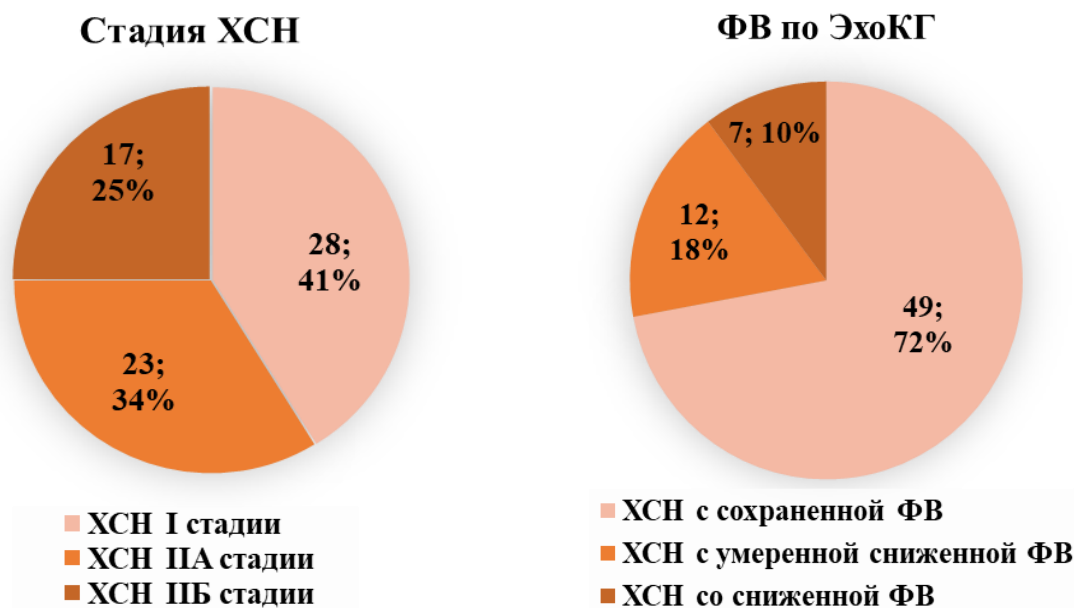


Рисунок 7 — Распределение пациентов по степени выраженности ХСН

2.3 Объем и характеристика лекарственной терапии у пациентов в исследовании

Все пациенты в проводимом исследовании получали мочегонную терапию торасемидом, помимо которого использовались следующие диуретики: спиронолактон — у 33 пациентов (48,5 %), эплеренон — 10 (14,7 %), гидрохлортиазид — 8 (11,8 %), индапамид -2 (2,9 %), хлорталидон – 1 (1,5 %).

Более половины пациентов принимали ИАПФ или АРА II — 62 пациента (91,2 %), БАБ — 56 (82,4 %), гиполипидемические препараты — 54 (79,4 %), антикоагулянты — 50 пациентов (73,5 %), ИПП — 44 (64,7 %). Менее 50 % пациентов использовали антиагреганты — 27 пациентов (39,7 %), гипогликемические препараты — 26 (38,2 %) и гипоурикемические средства — 22 (32,4 %), блокаторы Са-каналов — 16 (23,5 %) (рисунок 8).

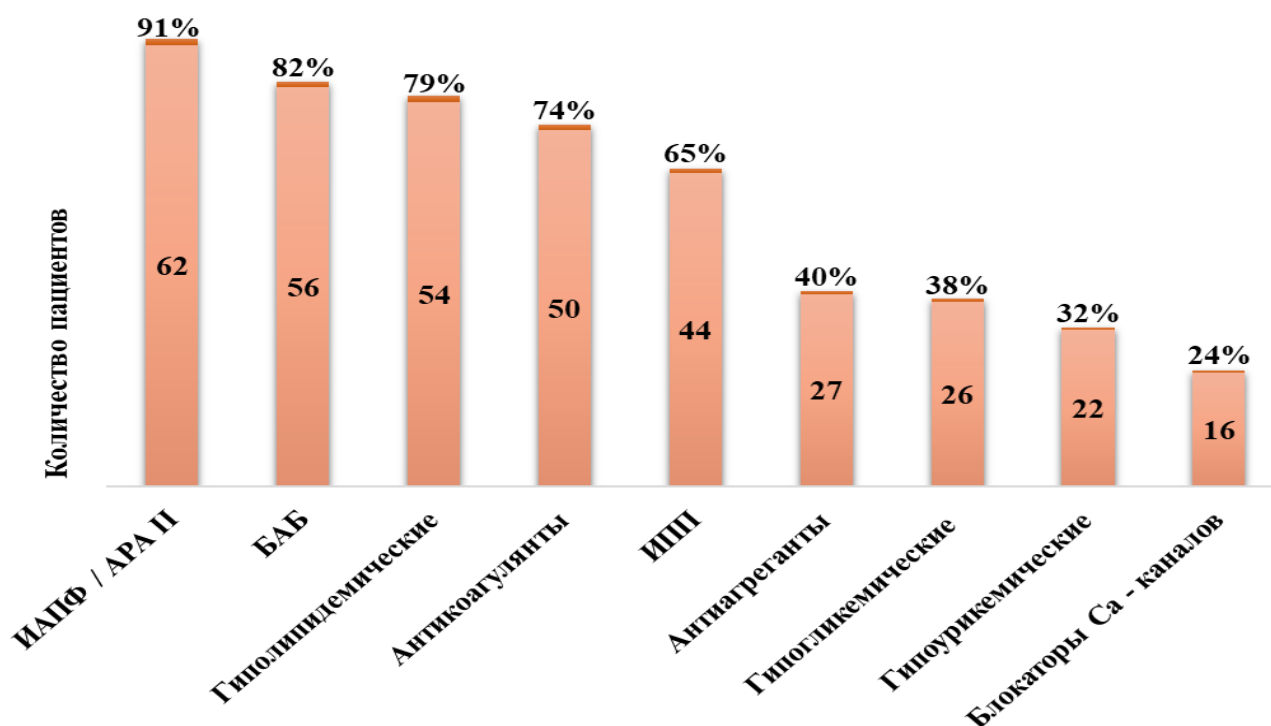


Рисунок 8 — Наиболее часто назначаемые группы лекарственных препаратов у пациентов с ХСН (без учёта диуретиков)

Анализ лекарственной терапии у стационарных пациентов с ХСН показал, что наиболее часто назначались БАБ: бисопролол получали 44 (64,7 %) пациентов, соталол — 10 (14,7 %), метопролол — 2 (2,9 %); АРА II: лозартан — 18 (26,5 %), валсартан — 13 (19,1 %), сакубитрил + валсартан — 4 (5,9 %), телмисартан — 3 (4,4 %), кандесартан — 2 (2,9 %), эпросартан — 1 (1,5 %); иАПФ: периндоприл — 12 (17,6 %), эналаприл — 6 (8,8 %), хинаприл — 1 (1,5 %). Среди блокаторов кальциевых каналов наиболее часто назначался амлодипин — 11 (16,2 %) пациентам; верапамил и лерканидипин получали по 2 (2,9 %) пациента, нифедипин был назначен 1 (1,5 %) пациенту. Ввиду имеющейся фибрилляции предсердий больше половины участников исследования получали антикоагулянты: ривароксабан и апиксабан по 23 (33,8 %) пациента, дабигатран — 4 (5,9 %). Среди антиагрегантов назначались: ацетилсалициловая кислота — 17 (25 %), клопидогрел — 9 (13,2 %), тикагрелор — 1 (1,5 %). Получаемые пациентами ингибиторы протонной помпы распределились следующим образом: пантопразол — 34 (50 %), омепразол — 10 (14,7 %). Среди гиполипидемических

препаратов обычно назначались статины: аторвастатин и розувастатин получали по 25 (36,8 %) пациентов. Из гипогликемических средств чаще использовались следующие препараты: метформин — 9 (13,2 %), вилдаглиптин — 7 (10,3 %).

Анализируя наиболее часто назначаемые препараты из других групп ЛС, стоит отметить такие препараты как: аллопуринол — был назначен 21 (30,9 %) пациенту, препараты железа принимали 11 (16,2 %) пациентов, тамсулозин — 10 (14,7 %) пациентов, моксонидин — 7 (10,3 %), левотироксин — 6 (8,8 %), лаппаконитина гидробромид — 5 (7,4 %). Список всех лекарственных препаратов, которые получали участники исследования к моменту выписки из стационара, представлен в таблице 9. На рисунке 9 отображены лекарственные препараты, наиболее часто получаемые пациентами к моменту выписки из стационара в проведенном исследовании [168].

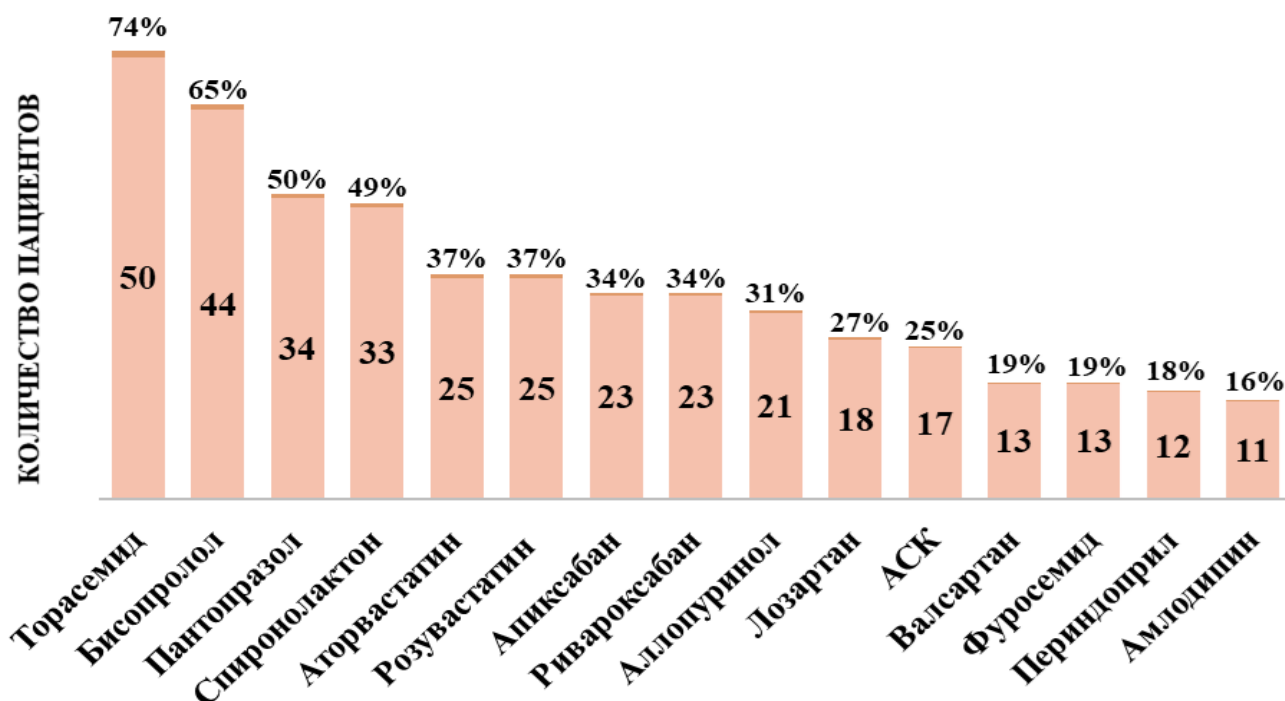


Рисунок 9 — Лекарственные препараты, наиболее часто применяемые при выписке из стационара

Таблица 9 — Лекарственные препараты, применяемые участниками исследования к моменту выписки, и частота их назначений

Группа препаратов	Название препарата	Число пациентов	%пациентов	% от всех лекарств
БАБ	бисопролол	44	64,7%	7,9%
	соталол	10	14,7%	1,8%
	метопролол	2	2,9%	0,4%
АРА II, АРНИ	лозартан	18	26,5%	3,2%
	валсартан	13	19,1%	2,3%
	сакубитрил+валсартан	4	5,9%	0,7%
	телмисартан	3	4,4%	0,5%
	азилсартан	2	2,9%	0,4%
	кандесартан	2	2,9%	0,4%
	эпросартан	1	1,5%	0,2%
иАПФ	периндоприл	12	17,6%	2,2%
	эналаприл	6	8,8%	1,1%
	хинаприл	1	1,5%	0,2%
Антиагреганты	ацетилсалициловая кислота	17	25%	3,0%
	клопидогрел	9	13,2%	1,6%
	тикагрелор	1	1,5%	0,2%
Антикоагулянты	апиксабан	23	33,8%	4,1%
	ривароксабан	23	33,8%	4,1%
	дабигатран	4	5,9%	0,7%
ИПП	пантопразол	34	50%	6,1%
	омепразол	10	14,7%	1,8%
Гиполипидемические	аторвастатин	25	36,8%	4,5%
	розувастатин	25	36,8%	4,5%
	эзетимиб	2	2,9%	0,4%
	симвастатин	1	1,5%	0,2%
	фенофибрат	1	1,5%	0,2%
Диуретики	торасемид	50	73,5%	9,0%
	спиронолактон	33	48,5%	5,9%
	фуросемид	13	19,1%	2,3%
	эплеренон	10	14,7%	1,8%
	Гидрохлортиазид	8	11,8%	1,4%
	индапамид	2	2,9%	0,4%
	хлорталидон	1	1,5%	0,2%
Блокаторы Са-каналов	амлодипин	11	16,2%	2,0%
	верапамил	2	2,9%	0,4%
	лерканидипин	2	2,9%	0,4%
	нифедипин	1	1,5%	0,2%

Продолжение Таблицы 9

Гипогликемические препараты	метформин	9	13,2%	1,6%
	вилдаглиптин	7	10,3%	1,3%
	гликлазид	3	4,4%	0,5%
	линаглиптин	3	4,4%	0,5%
	дапаглифлозин	2	2,9%	0,4%
	глимепирид	1	1,5%	0,2%
	эмпаглифлозин	1	1,5%	0,2%
Гипоурикемические средства	аллопуринол	21	30,9%	3,8%
	фебуксостат	1	1,5%	0,2%
Другие препараты	препараты железа	11	16,2%	2,0%
	тамсулозин	10	14,7%	1,8%
	моксонидин	7	10,3%	1,3%
	левотироксин	6	8,8%	1,1%
	лаппаконитина гидробромид	5	7,4%	0,9%
	гидроксизина гидрохлорид	4	5,9%	0,7%
	дигоксин	4	5,9%	0,7%
	мемантин	3	4,4%	0,5%
	амиодарон	3	4,4%	0,5%
	изосорбид	3	4,4%	0,5%
	пирибедил	3	4,4%	0,5%
	урсодезоксихолевая кислота	3	4,4%	0,5%
	дутастерид	2	2,9%	0,4%
	карбамазепин	2	2,9%	0,4%
	леводопа	2	2,9%	0,4%
	мадопар	2	2,9%	0,4%
	силодозин	2	2,9%	0,4%
	алфузозин	1	1,5%	0,2%
	амитриптилин	1	1,5%	0,2%
	аноро эллипта	1	1,5%	0,2%
	бетагистин	1	1,5%	0,2%
	кветиапин	1	1,5%	0,2%
	мебеверин	1	1,5%	0,2%
	панкреатин	1	1,5%	0,2%
	прамипексол	1	1,5%	0,2%
	солифенацина сукцинат	1	1,5%	0,2%
	сульфасалазин	1	1,5%	0,2%
	тимазол	1	1,5%	0,2%
	тразодон	1	1,5%	0,2%

2.4 Методы исследования

Клиническая оценка эффективности и безопасности терапии сердечной недостаточности проводилась по следующим критериям: наличие или отсутствие одышки, слабости, периферических отёков, асцита, гепатомегалии; оценивалась аускультативная картина в лёгких, объём диуреза, жалобы пациентов.

Анализ путей метаболизма наиболее часто назначаемых лекарственных средств пациентам в исследовании осуществлялся на основании данных, представленных в специализированных фармакологических ресурсах: Drugs.com, DrugBank, а также официального сайта FDA (fda.gov/drugs).

Биохимические показатели крови были исследованы на анализаторе Beckman Coulter DxC 700 AU (США): глюкоза с использованием реагента OSR 6121 (референсные значения 3,9-5,8 ммоль/л); креатинин с использованием реагента OSR 6178 (референсные значения 40-120 мкмоль/л); моченая кислота с использованием реагента OSR 6198 (референсные значения 210- 420 мкмоль/л для мужчин, 150-350 мкмоль/л для женщин); АЛТ с использованием реагента OSR 6107 (референсные значения 5,0-40,0 Ед/л); АСТ с использованием реагента OSR 6109 (референсные значения 5,0-42,0 Ед/л); электролиты с использованием ISE Reagent Pack (референсные значения калия (K^+): 3,50-5,30 ммоль/л, натрия (Na^+): 135,0-152,0 ммоль/л, хлоридов (Cl^-): 98,0–110,0 ммоль/л). Концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) определялась методом иммунохроматографического анализа с использованием тест-системы RAMP (Response Biomedical, Канада), референсные значения – менее 125 пг/мл.

Для определения генетических полиморфизмов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C у исследуемых производился забор венозной крови в объеме 3 мл в вакуумные пробирки ЗДРАВМЕДТЕХ (Россия) с ЭДТА-К3 (этилендиаминтетраацетатом). Для выделения нуклеиновых кислот применялись наборы «ДНК-сорб-В», вариант 100, производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, каталожный номер К1-2-100 в Компании "Интерлабсервис"

(ИЛС). Носительство полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов “SNP-Скрин” (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) на термоциклере C1000 Touch с реакционным оптическим модулем CFX96 производства компании Bio-Rad Laboratories (США).

Динамика ЧДД, ЧСС, АД, SpO₂ проводилась с помощью прикроватных мониторов фирмы Dräger (Германия).

Электрокардиография в 12 стандартных отведениях выполнялась с использованием компьютерного электрокардиографа «Миокард-12.339» (ООО «НИМП ЕСН», г. Саров) с оценкой сердечного ритма, ЧСС, нарушений проводимости и признаков рубцового поражения миокарда.

Всем пациентам для оценки структуры и функции сердца выполнялась ЭхоКГ на аппаратах EPIQ CVx и EPIQ 5 (Philips, США). Для оценки систолической функции левого желудочка использовался метод Симпсона с определением систолического и диастолического объёмов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях для расчета ФВ ЛЖ. Расчет СДЛА производился путем определения пикового градиента давления на трикуспидальном клапане с использованием модифицированной формулы Бернулли ($P_g = 4V^2$), где V — максимальная скорость потока регургитации через трикуспидальный клапан, с последующим учетом центрального венозного давления.

Прицельная рентгенография органов грудной клетки проводилась на аппарате AXIOM Luminos TF (Siemens, Германия) для выявления альтернативных заболеваний лёгких, нарушений легочной гемодинамики, выпота в плевральных полостях, отека легких.

По показаниям выполнялось УЗИ плевральных полостей, брюшной полости и почек на аппарате HI VISION Preirus (Hitachi, Япония) с целью оценки объёма выпота в плевральных полостях, наличия асцита, признаков застойных изменений в печени, а также диагностики альтернативной патологии органов брюшной полости и почек.

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программного пакета IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Inc, США). Для количественных переменных оценивалось соответствие нормальному распределению с использованием показателей эксцесса и асимметрии, а также критериев Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в форме среднего значения (M) со стандартным отклонением ($\pm SD$), медианы (Me) с интерквартильным размахом [$Q1 - Q3$], а также в виде процентного распределения. Связь между показателями оценивалась посредством корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В связи с небольшим объемом выборки и отклонением распределения от нормального, при сравнении количественных показателей между группами применялись непараметрические методы (критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с последующей коррекцией Бонферрони). Сравнение частот категориальных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера с применением коррекции Бенджамини–Хохберга для учёта множественных сравнений. Оценка соблюдения закона Харди–Вайнберга осуществлялась путём расчёта ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов и последующей проверки χ^2 Пирсона. Прогностическая модель была разработана с помощью ROC–анализа и методом бинарной логистической регрессии. Для анализа мощности использовались пакеты R 4.1.0 и pwrss 0.3.1. Размер выборки был рассчитан при базовой частоте исходного события 20–50% у пациентов с диким генотипом *CYP2C9*1/*1*, эффект дозировки аллеля на шкале отношения шансов (OR) был установлен равным 3. Генотипы распределялись в соответствии с законом Харди–Вайнберга, отражающим данные о распространённости в российской популяции [169]. Для контроля уровня ошибки I рода 5% и ошибки II рода 20% требуется от 57 участников (при базовой частоте исхода 20%) до 73

участников (при частоте 50%). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка носительства генотипов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и *SLCO1B1 c.521T>C*

Генотипирование было проведено у 68 стационарных пациентов с ХСН. Определение полиморфных вариантов *CYP2C9*2* (*rs1799853*, 430C>T, *Arg144Cys*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*, 1075A>C, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1 c.521T>C* (*SLCO1B1*5*, *rs4149056*, c.521T>C, Val174Ala) осуществлялось путем ПЦР в режиме реального времени.

У пациентов идентифицировали наиболее частые в популяции аллели *CYP2C9*2* (*Arg144Cys*) и *CYP2C9*3* (*Ile359Leu*). Поскольку наличие других генетических вариантов не определяли, отсутствие указанных аллелей условно приравнивали к «дикому» типу и обозначали *CYP2C9*1*. По результатам генетического анализа у 58 человек (85,3 %) был выявлен генотип *CC* по аллельному варианту *CYP2C9*2*, что соответствует нормальной скорости метаболизма торасемида. Генотипы *CT* и *TT*, ассоциированные с замедленной скоростью метаболизма, были установлены у 9 (13,2 %) и 1 (1,5 %) человека соответственно. У 62 (91,2 %) человек выявлено носительство генотипа *AA* по аллельному варианту *CYP2C9*3*. Этот генотип ассоциирован с нормальной скоростью метаболизма торасемида. Генотип *AC*, ассоциированный с замедленной скоростью метаболизма, определился у 6 (8,8 %) человек [21]. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Генетический полиморфизм по гена *SLCO1B1 c.521T>C* у пациентов распределился следующим образом: гомозиготный генотип *TT*, ассоциированный с нормальной активностью транспортного белка ОАТР1В1, был выявлен у 46 (67,6 %) человек; гетерозиготный генотип *TC*, соответствующий умеренно сниженной транспортной функции, — у 17 (25 %) человек; гомозиготный по

минорному аллелю генотип *CC*, обуславливающий значительное снижение активности транспортера, — у 5 (7,4 %) участников исследования. Полученные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 10 — Распределение аллельных вариантов *CYP2C9* у обследованных пациентов с ХСН

<i>CYP2C9</i> *2		Частота	Проценты	<i>CYP2C9</i> *3	Частота	Проценты
<i>CC</i>		58	85,3	<i>AA</i>	62	91,2
<i>CT</i>		9	13,2	<i>AC</i>	6	8,8
<i>TT</i>		1	1,5	<i>CC</i>	-	-

Таблица 11 — Распределение аллельных вариантов *SLCO1B1 c.521 T>C* у обследованных пациентов с ХСН

<i>SLCO1B1 c.521T>C</i>	Частота	Проценты
<i>TT</i>	46	67,6
<i>TC</i>	17	25,0
<i>CC</i>	5	7,4

Распределение всех исследуемых генотипов по *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 и *SLCO1B1 c.521T>C* соответствовало закону Харди – Вайнберга, $p > 0,05$: *CYP2C9**2 (*Arg144Cys*) ($\chi^2 = 0,82$; $p = 0,37$), *CYP2C9**3 (*Ile359Leu*) ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,7$), *SLCO1B1 c.521T>C* (*Val174Ala*) ($\chi^2 = 3,13$; $p = 0,08$). Результаты представлены в таблицах 12-14.

Таблица 12 — Сопоставление наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по полиморфизму *Arg144Cys* гена *CYP2C9* в соответствии с законом Харди — Вайнберга

Генотип	Распределение генотипов, N=68	
	наблюдаемое	ожидаемое
<i>144ArgArg</i>	58	57,4
<i>144ArgCys</i>	9	10,1
<i>144CysCys</i>	1	0,4
χ^2	0,8201	
P	0,3652	

Таблица 13 — Сопоставление наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по полиморфизму *Ile359Leu* гена *CYP2C9* в соответствии с законом Харди — Вайнберга

Генотип	Распределение генотипов, N=68	
	наблюдаемое	ожидаемое
<i>359IleIle</i>	62	62,1
<i>359IleLeu</i>	6	5,7
<i>359LeuLeu</i>	0	0,1
χ^2	0,1449	
P	0,7035	

Таблица 14 — Сопоставление наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по полиморфизму *Val174Ala* гена *SLCO1B1 c.521T>C* в соответствии с законом Харди — Вайнберга

Генотип	Распределение генотипов, N=68	
	наблюдаемое	ожидаемое
<i>174ValVal</i>	46	43,7
<i>174ValAla</i>	17	21,6
<i>174AlaAla</i>	5	2,7
χ^2	3,1260	
P	0,0771	

Таблица 15 — Фенотипическая характеристика полученных генотипов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Фенотип	<i>CYP2C9</i>	Частота	Проценты
«Экстенсивные» метаболизаторы	<i>*1/*1</i>	52	76,5
«Медленные» метаболизаторы	<i>*1/*2</i>	9	13,2
	<i>*1/*3</i>	6	8,8
	<i>*2/*2</i>	1	1,5
Всего		68	100

По результатам генотипирования по *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от скорости метаболизма: «экстенсивные» (нормальные) и «медленные» метаболизаторы. Первая группа включала 52 пациента (76,5 %) с нормальной скоростью метаболизма и генотипом *CYP2C91/*1*, не содержащим минорных аллелей. Во вторую группу вошли 16 пациентов (23,5 %) с замедленным метаболизмом, у которых был выявлен один или

два минорных аллеля: генотип *CYP2C9*1/*2* выявлен у 9 (13,2 %) пациентов, *CYP2C9*1/*3* – у 6 (8,8 %) пациентов, *CYP2C9*2/*2* обнаружен у 1 пациента (1,5 %) (таблица 15).

По результатам генотипирования по *SLCO1B1 c.521T>C* пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от активности транспортера OATP1B1. В 1-ю группу вошли 46 (67,6 %) пациентов с нормальной активностью транспортера — генотип *TT*. Во 2-ю группу вошли 17 (25 %) пациентов с промежуточной активностью транспортера — генотип *TC*. В 3-ю группу вошли 5 (7,4 %) пациентов с низкой активностью транспортера — генотип *CC* (таблица 16).

Таблица 16 — Фенотипические характеристика полученных генотипов *SLCO1B1 c.521T>C* у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Фенотип	<i>SLCO1B1 c.521T>C</i>	Частота	Проценты
Нормальная активность	<i>TT</i>	46	67,6
Промежуточная активность	<i>TC</i>	17	25,0
Низкая активность	<i>CC</i>	5	7,4
Всего		68	100

У 36 (52,9%) пациентов гены *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *SLCO1B1 c.521T>C* были гомозиготными по дикому типу. Минорный аллель в *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* или *SLCO1B1 c.521T>C* встречался у 26 (38,2%) пациентов, а 6 (8,8%) пациентов были гомозиготными по одному из исследуемых полиморфизмов (рисунок 10) [170].

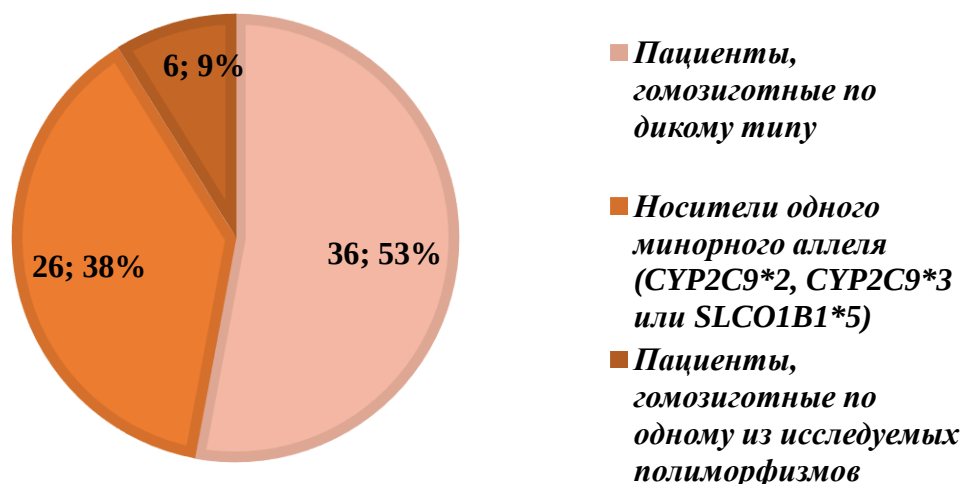


Рисунок 10 — Распределение пациентов по наличию минорных аллелей в генах *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*

3.2 Частота назначения лекарственных средств — субстратов, ингибиторов и индукторов *CYP2C9*, а также субстратов и ингибиторов *OATP1B1*

Пациенты, страдающие ХСН, как правило, нуждаются в приёме большого количества лекарственных средств. Помимо препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, таких как ИАПФ, АРА II, АРНИ, ИНГЛТ-2, БАБ, антагонисты альдостерона, диуретической симптоматической терапии, пациентам необходима фармакотерапия по поводу сопутствующих заболеваний. В проводимом исследовании каждый пациент принимал от 3 до 14, а в среднем по 8 лекарственных средств в сутки (Me 8 [7-10]), 66 (97 %) пациентов принимали ≥ 5 препаратов в сутки.

По результатам анализа путей метаболизма сопутствующей терапии пациентов в исследовании, определено, что субстратами *CYP2C9* являлись следующие лекарственные средства: лозартан, валсартан, азилсартан, кандесартан, апиксабан, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, омепразол, розувастатин, симвастатин, верапамил, гликлазид, глимепирид, дапаглифлозин, фебукостат

(рисунок 11). 60 (88,2 %) пациентов, помимо торасемида, принимали сопутствующую терапию препаратами, которые также, как и торасемид метаболизируются с участием CYP2C9 [168].

При более детальном анализе терапии выявлено, что 7 (10,3 %) пациентов получали одновременно 5 лекарственных средств, включая торасемид, которые метаболизируются с участием CYP2C9, 18 (26,5 %) пациентов — 4 ЛС-субстрата CYP2C9, 15 (22,1 %) пациентов — 3 ЛС-субстрата CYP2C9, 20 (29,4 %) пациентов — 2 ЛС-субстрата CYP2C9 и 8 (11,8 %) пациентов принимали только торасемид. В сопутствующей терапии у 39 (57 %) пациентов встречались ЛС с ингибирующим действием на CYP2C9 — амиодарон, амлодипин, atorвастатин, клопидогрел, симвастатин, фенофибрат, 2 (3 %) пациента принимали индуктор CYP2C9 — карбамазепин (рисунок 12) [168].

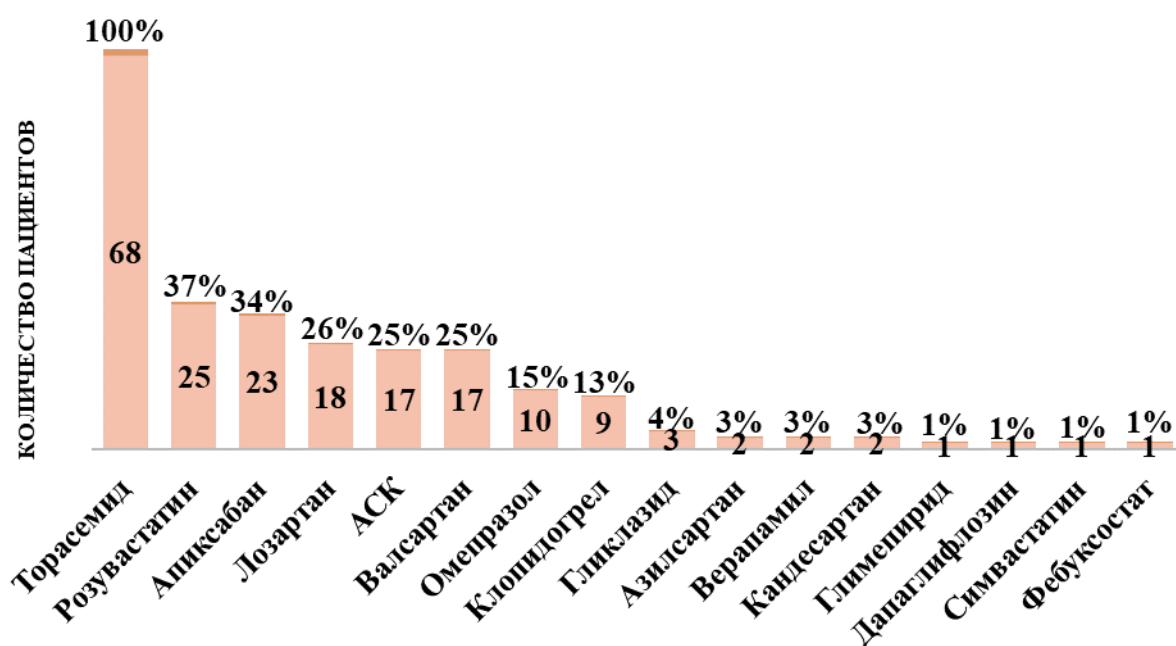


Рисунок 11 — Терапия ЛС-субстратами CYP2C9 у пациентов в исследовании

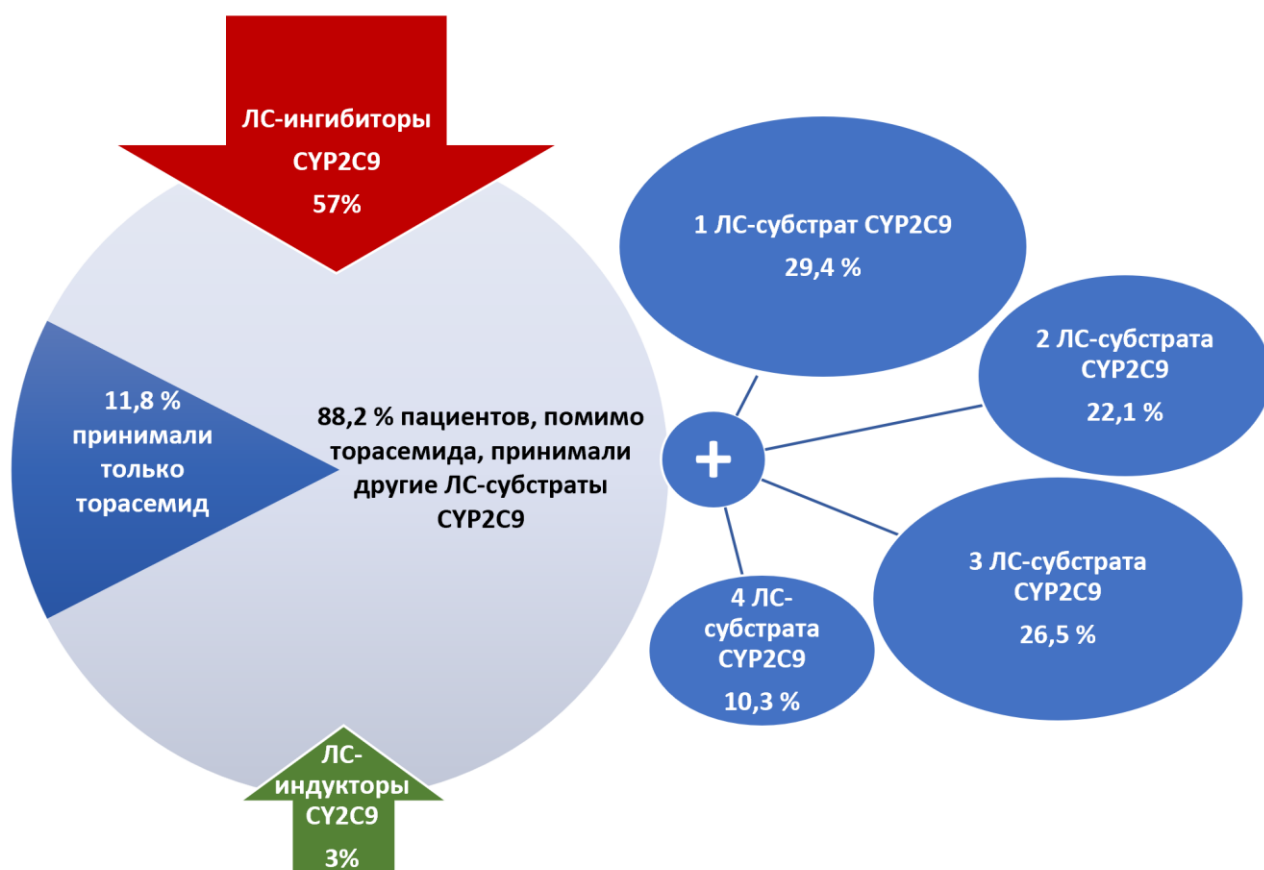


Рисунок 12 — Сопутствующая терапия ЛС – субстратами, ингибиторами, индукторами CYP2C9

При анализе лекарственной терапии выявлено, что субстратами и/или ингибиторами транспортера OATP1B1 были следующие лекарственные средства: валсартан, сакубитрил, кандесартан, atorвастатин, розувастатин, эзетемиб, симвастатин, фенофибрат, верапамил, нифедипин, гликлазид, глимепирид, левотироксин (рисунок 13). 57 (83,8 %) пациентов, помимо торасемида, принимали сопутствующую терапию препаратами, которые являлись субстратами и/или ингибиторами транспортера OATP1B1. 4 (5,9 %) пациента получали одновременно 4 лекарственных средства, включая торасемид, которые являются субстратами и/или обладают ингибирующим действием на транспортер OATP1B1, 21 (30,9 %) пациент — 3 ЛС субстрата и/или ингибитора OATP1B1, 32 (47,0 %) пациента — 2 ЛС- субстрата и/или ингибитора OATP1B1.

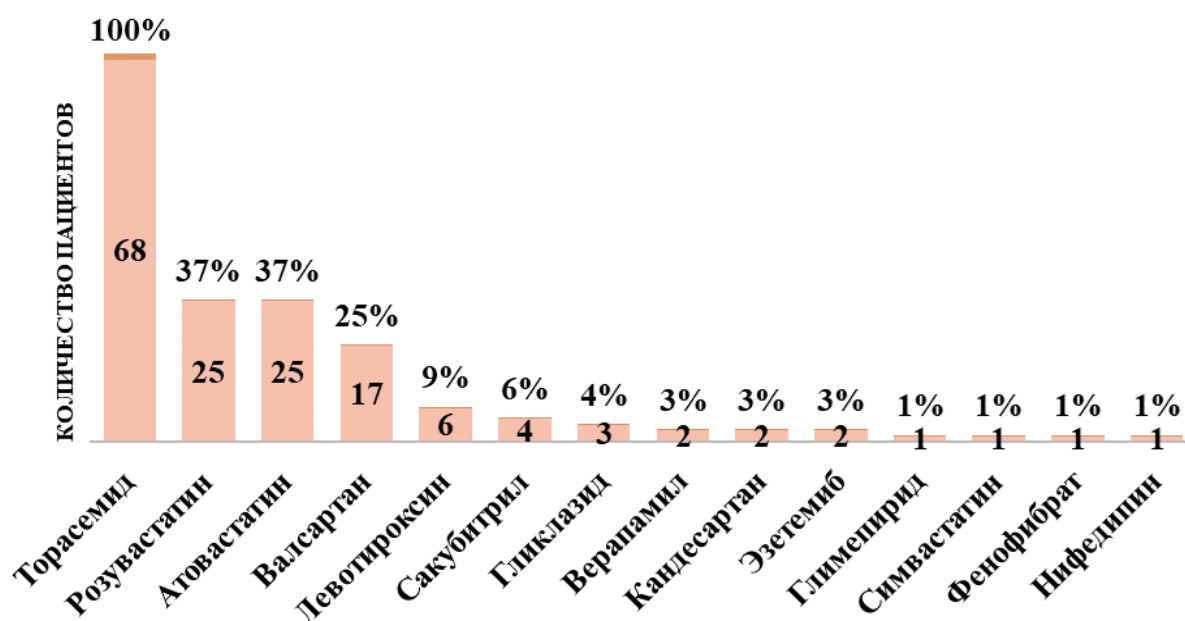


Рисунок 13 — Терапия ЛС-субстратами и ингибиторами транспортера OATP1B1 у пациентов в исследовании

Согласно результатам проведенного анализа фармакотерапии, у 97 % пациентов в исследовании наблюдалась полипрагмазия. В схемах сопутствующей терапии выявлено значительное количество ЛС — субстратов и/или ингибиторов изофермента CYP2C9 и транспортера OATP1B1. Учитывая, что торасемид метаболизируется и транспортируется с участием указанных мишеней, наличие лекарственных взаимодействий на этом уровне потенциально может оказывать влияние на фармакокинетику препарата за счет изменения процессов биотрансформации и транспорта.

3.3 Анализ динамики дозирования торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Анализ динамики дозирования диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН в стационаре отображен на рисунке 14. При поступлении в стационар 15 (22,1 %) пациентов принимали торасемид в дозе 2,5 мг, по 5 и 10 мг

получали 36 (52,9 %) и 17 (25%) пациентов, соответственно. При выписке торасемид был отменён у 18 (26,5 %) пациентов, 2,5 мг продолжили получать 8 (11,8 %) пациентов, 5 мг – 27 (39,7 %) пациентов, 10 мг – 15 (22,1 %) пациентов [21].

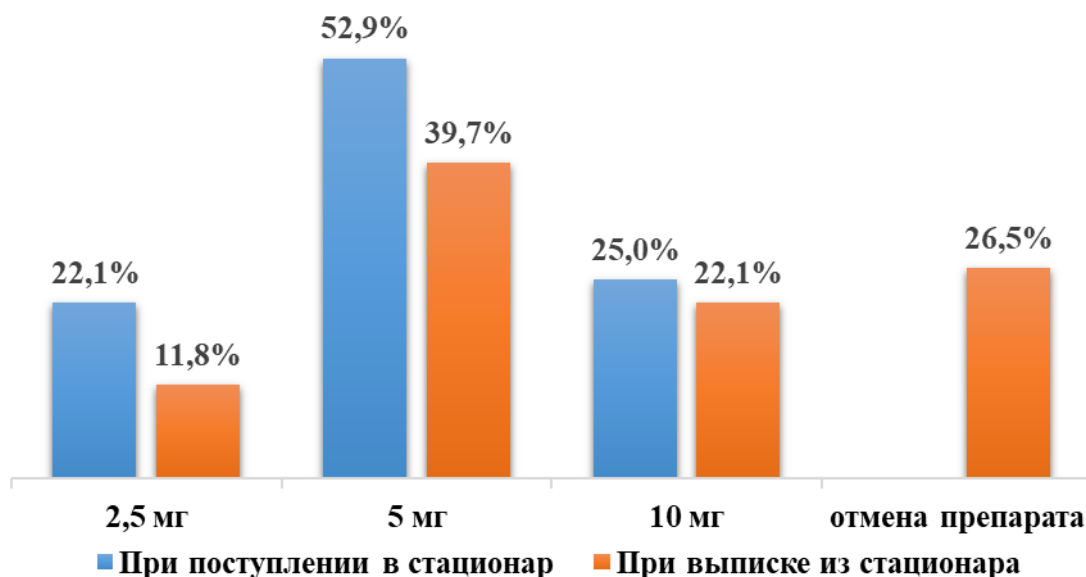


Рисунок 14 — Динамика дозирования торасемида у пациентов с ХСН

Результаты сравнения возраста, ИМТ, субъективного восприятия одышки по десятибалльной шкале Борга, показателей ЭхоКГ (ФВЛЖ, СДЛА), лабораторных показателей (NT-proBNP, сывороточные креатинин, моченая кислота, калий, натрий и хлориды), количества одновременно принимаемых ЛС, стадии ХСН, генотипов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и *SLCO1B1 c.521T>C*, количества одновременно принимаемых ЛС – субстратов/ингибиторов *CYP2C9* и *OATP1B1* в зависимости от дозы торасемида при поступлении в стационар представлены в таблице 17.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи изначально принимаемой дозы торасемида с уровнем NT-proBNP ($r_s = 0,364$; $p = 0,006$), креатинином ($r_s = 0,271$; $p = 0,026$), моченой кислотой ($r_s = 0,469$; $p = 0,008$), калием ($r_s = 0,382$; $p = 0,001$), количеством одновременно принимаемых ЛС ($r_s = 0,279$; $p = 0,021$), количеством одновременно принимаемых ЛС-субстратов/ингибиторов *CYP2C9* ($r_s = 0,291$; $p = 0,016$), количеством одновременно

принимаемых ЛС-субстратов/ингибиторов ОАТP1B1 ($r_s = 0,271$; $p = 0,026$). Все выявленные связи имели слабую или умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Таблица 17 — Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей в зависимости от диуретической терапии при поступлении в стационар

Показатели	Доза торасемида при поступлении, мг			p
	2,5 (n = 15)	5 (n = 36)	10 (n = 17)	
Возраст (полных лет)	76 [74,5-86,5]	73,5 [69-83]	78 [65-86]	0,410
ИМТ (кг/м ²)	30,1[25,2-33,1]	30,2 [25,7-34,1]	30 [26-37,2]	0,931
Шкала Борга (баллы)	3 [2-4,5]	3 [2-4]	5 [1-5]	0,393
ФВЛЖ (%)	59 [48-60]	60 [55-61]	50 [41-60]	0,094
СДЛА (мм рт.ст.)	38 [32-43,5]	38,5 [32-50]	40 [30-55]	0,795
NT-proBNP (пг/мл)	697 [221-1161]	788 [372-1548]	3573 [1479-7165]	0,001* $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Креатинин (мкмоль/л)	89 [68-103,5]	97 [81-136]	115 [81-155]	0,072
Мочевая кислота (мкмоль/л)	342,5 [308-420]	376,5 [350,5-421]	469 [389-599]	0,034* $p_{1-3} = 0,029$
Калий (ммоль/л)	3,9 [3,8-4,3]	4,3 [4,1-4,7]	4,3 [4,2-4,5]	0,005* $p_{1-2} = 0,033$ $p_{1-3} = 0,004$
Натрий (ммоль/л)	141,5 [139,1-142,8]	142,7 [140,6-143,5]	140,3 [138,9-141,5]	0,089
Хлориды (ммоль/л)	105,3 [101-107]	104 [102,8-106,1]	103,8 [102-105,5]	0,966
Одновременно принимаемые ЛС (кол-во)	7 [6,5-8]	8 [7-9,5]	9 [7-10]	0,070
ХСН I ст., абс	9	14	5	0,424
ХСН 2А ст., абс	3	14	6	
ХСН 2Б ст., абс	3	8	6	
CYP2C9 *1/*1, абс	11	26	15	0,256
CYP2C9 *1/*2, абс	2	7	0	
CYP2C9 *1/*3, абс	2	3	1	
CYP2C9 *2/*2, абс	0	0	1	

Продолжение Таблицы 17

Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы CYP2C9 (кол-во)	3 [2-4]	4 [3-4]	4 [3-5]	0,052
<i>c.521TT</i> , абс	8	23	15	0,232
<i>c.521TC</i> , абс	5	10	2	
<i>c.521CC</i> , абс	2	3	0	
Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы OATP1B1 (кол-во)	1 [1,5-2]	2 [2-3]	3 [2-3]	0,025* $p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,049$
Примечания: *- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

Проведенный анализ позволил установить статистически значимые различия уровня NT-proBNP ($p = 0,001$), мочевой кислоты ($p = 0,034$), калия ($p = 0,005$) и количества одновременно принимаемых ЛС-субстратов/ингибиторов OATP1B1 ($p = 0,025$) у пациентов с различными дозами торасемида при поступлении. Апостериорные сравнения показали, что уровень NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов, которые принимали торасемид в дозе 10 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими торасемид как в дозе 2,5 мг ($p = 0,001$), так и 5 мг ($p = 0,001$). Уровень мочевой кислоты был статистически значимо ниже у тех, кто принимал торасемид в дозе 2,5 мг по сравнению с теми, кто получал 10 мг ($p = 0,029$). Уровень сывороточного калия был статистически значимо ниже у пациентов, которые принимали торасемид в дозе 2,5 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими торасемид как в дозе 5 мг ($p = 0,033$), так и 10 мг ($p = 0,004$). Количество одновременно принимаемых ЛС-субстратов/ингибиторов OATP1B1 было статистически значимо ниже у пациентов, принимавших торасемид в дозе 2,5 мг, по сравнению с теми, кто принимал 5 мг и 10 мг ($p = 0,039$ и $p = 0,049$, соответственно). При сравнении доз торасемида, которую пациенты получали при поступлении, в зависимости от генотипов CYP2C9 ($p = 0,256$) и SLCO1B1 *c.521T>C* ($p = 0,232$) статистически значимых различий не обнаружено.

30 (44,1 %) участникам исследования на основании клинико-лабораторно-инструментальных данных коррекция дозы торасемида не потребовалась. В увеличении дозы торасемида возникла необходимость у 14 (20,6 %) пациентов, 6 (8,8 %) пациентам доза была уменьшена. По причине регресса симптомов ХСН 5 (7,4 %) пациентам торасемид был отменён. У 13 (19,1 %) пациентов торасемид был заменён на фуросемид, в 10 (14,7 %) случаях в связи с низкой эффективностью диуретической терапии торасемидом, а в 3 (4,4%) из-за тяжёлой ХБП (рисунок 15).

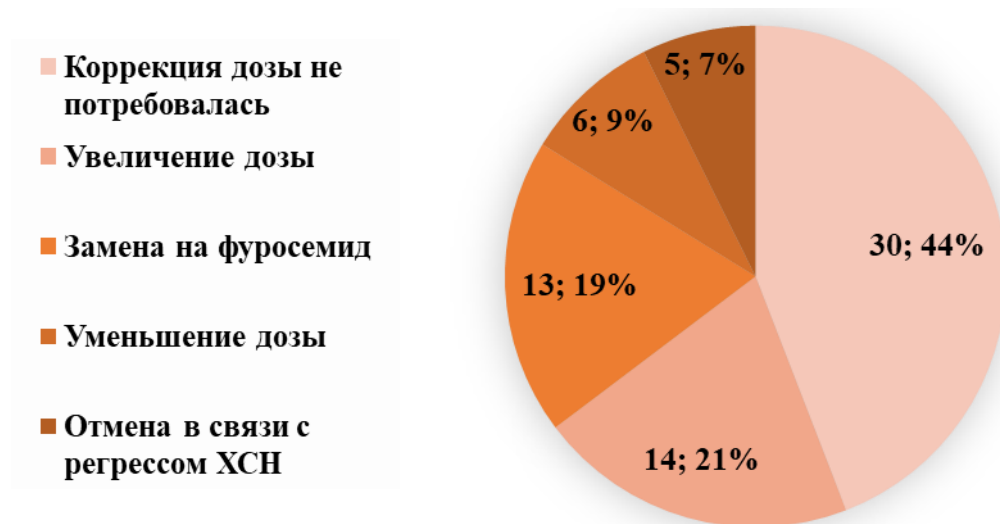


Рисунок 15 — Характеристика коррекции терапии торасемидом у пациентов с ХСН

3.4 Оценка ассоциации полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C с эффективностью и безопасностью торасемида

В процессе исследования была проведена выборка 50 пациентов, получавших торасемид в эффективных дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Изучалась возможная ассоциация между эффективной дозой препарата и наличием полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C [170]. По результатам статистического анализа не выявлено значимой взаимосвязи между генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C и эффективной дозой торасемида ($p = 0,919$ и $p = 0,134$ соответственно) (таблица 18).

Таблица 18 — Сравнительный анализ эффективной дозы торасемида в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*

Генотипы	Доза торасемида, мг	p
<i>CYP2C9</i> *1/*1	5 [5-10]	0,919
<i>CYP2C9</i> *1/*2	5 [3,75-7,5]	
<i>CYP2C9</i> *1/*3	7,5 [3,75-10]	
<i>CYP2C9</i> *2/*2	5	
<i>c.521TT</i>	5 [5-7,5]	0,134
<i>c.521TC</i>	5 [2,5-10]	
<i>c.521CC</i>	10 [7,5-10]	

Результаты сравнения эффективности терапии и клинико-лабораторных показателей в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 — Результаты сравнения эффективности терапии торасемидом и клинико-лабораторных показателей в зависимости от скорости метаболизма по *CYP2C9*

Показатели	Фенотип CYP2C9				p
	«Экстенсивные» метаболизаторы (n = 52)	«Медленные» Метаболизаторы (n = 16)			
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	
Эффективность терапии					0,774
Да, абс	32	9			
Нет, абс	20	7			
Доза торасемида					0,445
2,5 мг, абс	11	4			
5 мг, абс	26	10			
10 мг, абс	15	2			
Возраст (полных лет)	76 [68,5-85]	77 [70-87]			0,51
ФВ ЛЖ (%)	59,5 [48-60]	55 [46,5-60]			0,296
СДЛА (мм рт.ст.)	38,5 [30-44,5]	42,5 [32-62,5]			0,177
NT-proBNP (пг/мл)	848 [404-2865]	1177 [623-2231]			0,613
Креатинин (мкмоль/л)	95,5 [76-136,5]	107 [90-133,5]			0,322
Мочевая кислота (мкмоль/л)	411 [347-471]	353,5 [344-408,5]			0,437
Калий (ммоль/л)	4,2 [3,9-4,5]	4,3 [4-4,4]			0,522
Натрий (ммоль/л)	141,6[139,9-142,7]	141,8[139,3-143,2]			0,977
Хлориды (ммоль/л)	104,4[102,2-106,1]	104,5[102,8-105,8]			0,868

Продолжение Таблицы 19

ХСН I ст., абс	23	5	0,476
ХСН 2А ст., абс	18	5	
ХСН 2Б ст., абс	11	6	

Таблица 20 — Результаты сравнения эффективности терапии торасемидом и клинико-лабораторных показателей в зависимости от генотипа *SLCO1B1 c.521T>C*

Показатели	Генотип <i>SLCO1B1 c.521T>C</i>			p
	<i>TT</i> (n = 46)	<i>TC</i> (n = 17)	<i>CC</i> (n = 5)	
Эффективность терапии				
Да, абс	31	9	1	0,093
Нет, абс	15	8	4	
Доза торасемида				0,232
2,5 мг, абс	8	5	2	
5 мг, абс	23	10	3	
10 мг, абс	15	2	0	
Возраст (полных лет)	77,5 [68-85]	75 [66,5-84]	80 [74-86]	0,829
ФВ ЛЖ (%)	58 [45-60]	60 [58,5-60,5]	59,5 [55-62]	0,180
СДЛА (мм рт.ст.)	39,5 [30-46]	37 [30-44]	43 [36-52]	0,493
NT-proBNP (пг/мл)	1067 [454-2755]	687 [246-969]	1554 [747-3453]	0,269
Креатинин (мкмоль/л)	96 [77-137]	100 [79-139]	108 [78-115]	0,862
Мочевая кислота (мкмоль/л)	415 [348-473]	367 [330-411]	386 [300-394]	0,106
Калий (ммоль/л)	4,3 [4-4,5]	4,2 [3,8-4,5]	4,1 [3,9-4,1]	0,256
Натрий (ммоль/л)	141,6 [139-142,7]	141,2 [139-142,7]	141,7 [140,3-142,8]	0,307
Хлориды (ммоль/л)	104,1 [102,3-106,5]	104,6 [102,5-106,0]	104,8 [102-105,5]	0,547
ХСН I ст., абс	20	8	0	0,375
ХСН 2А ст., абс	15	5	3	
ХСН 2Б ст., абс	11	4	2	

При сравнении генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* в зависимости от эффективности терапии статистически значимых различий получено не было ($p = 0,774$ и $p = 0,093$, соответственно), однако прослеживается тенденция к снижению эффективности терапии у пациентов с генотипом *c.521CC*: при генотипе

ТТ эффективность наблюдалась у 67,4 % пациентов (31 из 46), при гетерозиготном ТС — у 52,9 % (9 из 17), тогда как при гомозиготном варианте СС — лишь у 20,0 % (1 из 5) пациентов. При этом, при сравнении тяжести ХСН между пациентами с разными вариантами генотипа *SLCO1B1 c.521T>C* статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,375$).

Значимых различий в уровнях мочевой кислоты и сывороточных электролитов в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не выявлено, что может свидетельствовать о том, что эти генетические факторы не оказывают заметного влияния на профиль безопасности диуретической терапии торасемидом.

3.5 Анализ клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей и их взаимосвязь с эффективностью торасемида

Для анализа клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей и их взаимосвязи с эффективностью терапии пациенты были распределены на группы по наличию или отсутствию клинического эффекта, а также на подгруппы по применяемой дозе: 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, данные представлены в таблицах 21 и 22.

У пациентов с неэффективной терапией торасемидом в принимаемой изначально дозе наблюдались статистически значимо более высокие значения СДЛА ($p = 0,012$), NT-proBNP ($p = 0,034$), креатинина ($p = 0,008$), количества одновременно принимаемых ЛС ($p = 0,013$). Установлено, что у пациентов с недостаточной эффективностью терапии достоверно чаще выявлялась IIБ стадия ХСН ($p < 0,001$), в то время как среди больных, продемонстрировавших положительный терапевтический ответ, преобладала стадия I ХСН ($p = 0,002$).

При оценке подгруппы пациентов, получавших торасемид в дозировке 2,5 мг, ИМТ оказался достоверно выше у пациентов с недостаточным диуретическим ответом по сравнению с пациентами, у которых была клиническая эффективность терапии ($p = 0,038$). С использованием ROC-анализа было определено пороговое значение ИМТ, при превышении которого применение торасемида в дозе 2,5 мг оказывалось неэффективным. Площадь под ROC-кривой (AUC — area under the curve) составила $0,821 \pm 0,121$ (95 % ДИ: 0,584–1,0; $p = 0,037$), чувствительность метода достигала 100 %, а специфичность — 71 % при точке отсечения ≥ 27 кг/м². ROC-кривая представлена на рисунке 16.

Таблица 21 — Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей в зависимости от эффективности диуретической терапии

Показатели	Эффективность терапии					
	да (n = 41)	нет (n = 27)	p	Доза 2,5 (n = 15)		p
				да (n = 7)	нет (n = 8)	
Возраст (полных лет)	76 [66-83]	77 [72-88]	0,229	82[76-86,5]	75[72,5-88]	0,397
ИМТ (кг/м ²)	30,3 [24,7-34,3]	30 [27,1-32,2]	0,688	24,7 [23,3-30,3]	30,9 [29,6-33,6]	0,038*
Шкала Борга (баллы)	3 [1-5]	3 [2-5]	0,198	2 [2-4]	3,5 [2-4,5]	0,694
ФВ ЛЖ (%)	60 [48-61]	58 [48-60]	0,158	60 [42-62]	57 [48-60]	0,694
СДЛА (мм рт.ст.)	36 [30-41]	43 [37-56]	0,012*	38 [30-43]	37 [31-45]	1,00
NT-proBNP (пг/мл)	800 [241-1545]	1278 [746-2879]	0,034*	241 [200-1056]	869 [514-1596]	0,281
Креатинин (мкмоль/л)	89 [76-106]	115 [92-148]	0,008*	93 [76-106]	74 [63-110]	0,536
Мочевая кислота (мкмоль/л)	389 [344-447]	395 [350-459]	0,711	349 [308-410]	336 [330-420]	0,917
Калий (ммоль/л)	4,2 [3,9-4,4]	4,3 [4,0-4,5]	0,341	4 [3,8-4,3]	3,9 [3,8-4]	0,613
Натрий (ммоль/л)	141,7 [139,3-143,3]	141,4 [140,3-142,6]	0,603	140,7[138,8-142,4]	141,1[136,6-142,7]	0,955
Хлориды (ммоль/л)	104,2 [102,8-106,6]	104,7 [102,2-105,7]	0,620	107 [100,7-109,1]	104,8[101,8-105,5]	0,463
Одновременно принимаемые ЛС (кол-во)	8 [7-9]	9 [8-10]	0,013*	7 [6,5-8]	7 [6,5-9]	0,779
ХСН I ст., абс	23 (p = 0,002*)	5	< 0,001*	6	3	0,236
ХСН 2А ст., абс	15	8		1	2	
ХСН 2Б ст., абс	3	14 (p < 0,001*)		0	3	
CYP2C9 *1/*1, абс	32	20	0,849	5	6	0,988
CYP2C9 *1/*2, абс	5	4		1	1	
CYP2C9 *1/*3, абс	3	3		1	1	
CYP2C9 *2/*2, абс	1	0		0	0	

Продолжение Таблицы 21

Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы CYP2C9 (кол-во)	3 [3-4]	4 [2,5-4]	0,964	3 [3-3,5]	2,5 [1,5-4]	0,536
<i>c.521TT</i> , абс	31	15	0,093	5	3	0,500
<i>c.521TC</i> , абс	9	8		2	3	
<i>c.521CC</i> , абс	1	4		0	2	
Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы OATP1B1 (кол-во)	2 [2-3]	2 [2-3]	0,198	2 [1,5-2]	2 [1,5-2]	0,694
Примечания: *- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).						

Таблица 22 — Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей в зависимости от эффективности диуретической терапии

Показатели	Эффективность терапии					
	5 (n = 36)		p	10 (n = 17)		p
	да (n = 22)	нет (n=14)		да (n = 12)	нет (n = 5)	
Возраст (полных лет)	72 [66-82]	78 [71-88]	0,095	79,5 [64-85]	78 [68-88]	0,646
ИМТ (кг/м ²)	30,1 [26,3-34,1]	29,7 [25,1-32,4]	0,860	31,1 [25,9-38,6]	26,9 [26,4-27,7]	0,721
Шкала Борга (баллы)	2,5 [1-4]	3 [2-4]	0,215	5 [1-5]	5 [3-5]	0,799
ФВ ЛЖ (%)	60 [57-62]	58 [49-60]	0,083	49 [41-60]	55 [39-59]	0,879
СДЛА (мм рт.ст.)	36 [30-41]	44 [39-66]	0,010*	34 [30-53]	50 [37-61]	0,195

Продолжение Таблицы 22

NT-proBNP (пг/мл)	650 [193-1158]	1158 [708-2816]	0,041*	2557 [889-6570]	19108 [2284-25000]	0,064
Креатинин (мкмоль/л)	85 [75-105]	125 [105-148]	0,003*	95 [76-126]	159 [148-165]	0,009*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	348 [340-353]	403 [377-421]	0,106	469 [422-473]	490 [363-659]	0,905
Калий (ммоль/л)	4,3 [3,8-4,5]	4,3 [4,1-4,5]	0,311	4,2 [4-4,4]	4,5 [4,4-4,9]	0,048*
Натрий (ммоль/л)	142,6[139,9-143,7]	142,2[140,9-142,8]	0,962	142[137,7-142,7]	140,3[139-140,9]	0,160
Хлориды (ммоль/л)	103,4[102,9-105,6]	104,7[102,2-107,2]	0,761	104,7[102,5-106,8]	103 [98,9-105,5]	0,234
Одновременно принимаемые ЛС (кол-во)	7,5 [6-9]	9,5 [8-10]	0,002*	9 [7-10,5]	10 [9-10]	0,574
ХСН I ст., абс	13 (p=0,002*)	1	0,001*	4	1	0,036*
ХСН 2А ст., абс	8	6		6	0	
ХСН 2Б ст., абс	1	7 (p=0,001*)		2	4 (p=0,013*)	
CYP2C9 *1/*1, абс	17	9	0,543	10	5	0,779
CYP2C9 *1/*2, абс	4	3		0	0	
CYP2C9 *1/*3, абс	1	2		1	0	
CYP2C9 *2/*2, абс	0	0		1	0	
Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы CYP2C9 (кол-во)	3,5 [3-5]	4 [3-4]	0,911	3,5 [3-5,5]	4 [4-5]	0,442
c.521TT, абс	15	8	0,658	11	4	0,515
c.521TC, абс	6	4		1	1	
c.521CC, абс	1	2		0	0	

Продолжение Таблицы 22

Одновременно принимаемые ЛС-субстраты/ингибиторы ОАТР1В1 (кол-во)	2 [2-3]	2,5 [2-3]	0,227	3 [1,5-3,5]	2 [2-3]	0,721
Примечания: *- различия показателей статистически значимы (p < 0,05).						

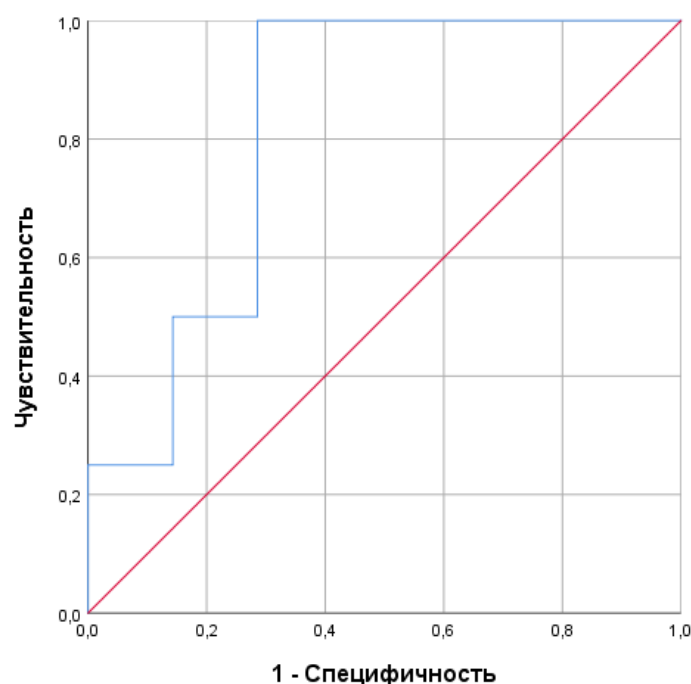


Рисунок 16 — ROC-кривая прогностического маркера ИМТ в прогнозировании неэффективности назначения 2,5 мг торасемида; AUC: $0,821 \pm 0,121$, 95 % ДИ: 0,584–1,0; $p = 0,037$

У пациентов с неэффективной диуретической терапией в дозе 5 мг были статистически значимо более высокие показатели СДЛА ($p = 0,01$), NT-proBNP ($p = 0,041$) и креатинина ($p = 0,003$). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения СДЛА, NT-proBNP и сывороточного креатинина, при которых целесообразно назначать терапию торасемидом с 10 мг/с.

Площадь под кривой (AUC) для СДЛА составила $0,756 \pm 0,082$ с 95 % ДИ: 0,596–0,917 ($p = 0,01$), чувствительность данного показателя составила 64 %, а специфичность – 82 % при точке отсечения ≥ 42 мм рт.ст. ROC-кривая представлена на рисунке 17.

Площадь под кривой (AUC) для NT-proBNP составила $0,776 \pm 0,078$ с 95 % ДИ: 0,623–0,929 ($p = 0,006$), чувствительность данного показателя составила 64 %, а специфичность - 77 % при точке отсечения ≥ 1019 пг/мл. ROC-кривая представлена на рисунке 18.

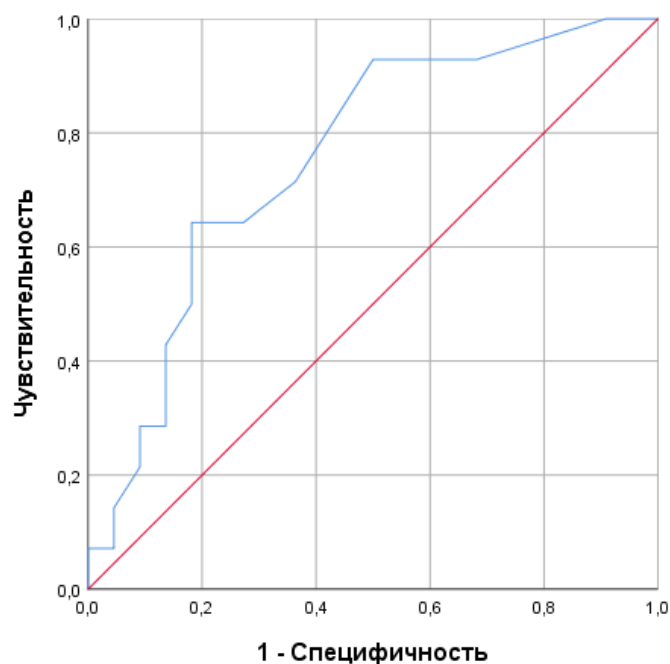


Рисунок 17 – ROC-кривая прогностического маркера СДЛА в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида; AUC: $0,756 \pm 0,082$, 95 % ДИ: 0,596–0,917; $p = 0,01$

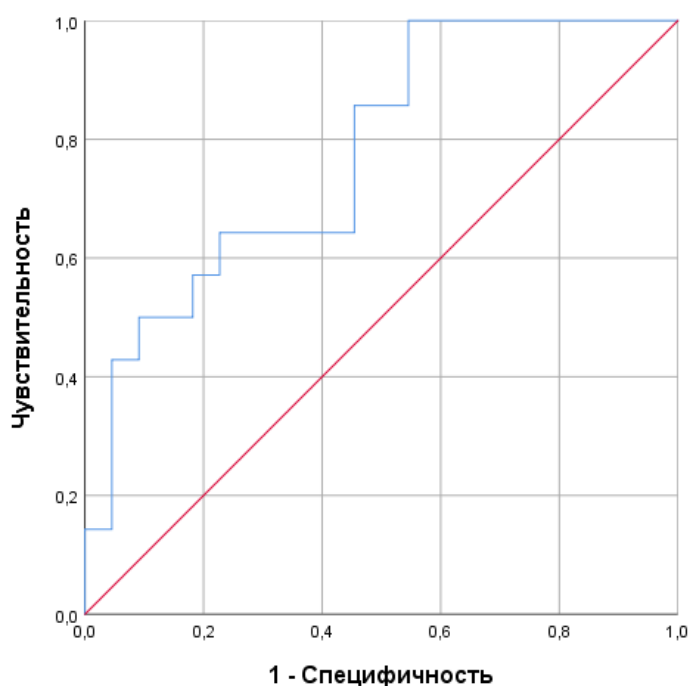


Рисунок 18 — ROC-кривая прогностического маркера NT-proBNP в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида; AUC: $0,776 \pm 0,078$, 95 % ДИ: 0,623–0,929; $p = 0,006$

Площадь под кривой (AUC) для сывороточного креатинина составила $0,789 \pm 0,077$ с 95 % ДИ: 0,637–0,940 ($p = 0,004$), чувствительность данного

показателя составила 71 %, а специфичность – 82 % при точке отсечения ≥ 110 мкмоль/л. ROC-кривая представлена на рисунке 19.

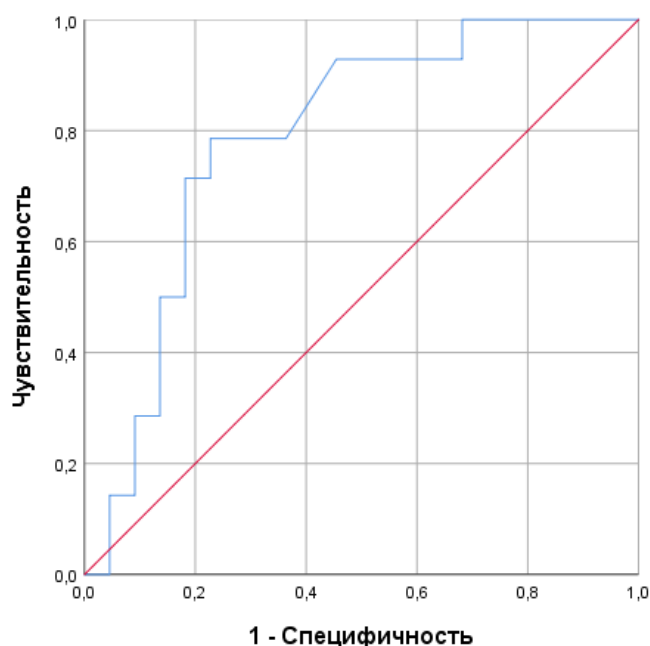


Рисунок 19 - ROC-кривая прогностического маркера креатинина в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида AUC: $0,789 \pm 0,077$, 95 % ДИ: 0,637–0,940; $p = 0,004$

Анализ данных подгруппы пациентов, получавших торасемид в дозировке 10 мг, показал, что среди больных с недостаточной эффективностью терапии отмечались статистически значимо более высокие значения креатинина ($p = 0,009$) и калия ($p = 0,048$) по сравнению с пациентами, продемонстрировавшими положительный терапевтический эффект.

Частота выявления ХСН IIБ стадии была достоверно выше в группах с отсутствием терапевтического эффекта как при применении торасемида в дозе 5 мг ($p = 0,001$), так и при дозе 10 мг ($p = 0,013$).

При сравнении эффективности лечения в зависимости от генотипов *CYP2C9* ($p = 0,849$) и *SLCO1B1* с.521T>C ($p = 0,093$) достоверных различий выявлено не было. Однако отмечена тенденция к более частому выявлению генотипа с.521CC у пациентов, для которых терапия оказалась неэффективной, по сравнению с группой с положительным ответом на лечение.

3.6 Прогнозирование факторов, влияющих на диуретическую терапию торасемидом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

По результатам коррекции диуретической терапии торасемидом в стационаре у 30 пациентов (44,1 %) схема лечения не изменилась; у 27 пациентов (39,7 %) доза торасемида была увеличена или проведена замена на фуросемид в дозе 40–80 мг; у 11 пациентов (16,2 %) дозировка торасемида была снижена либо петлевые диуретики были отменены [168]. Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи изменения диуретической терапии со стадией ХСН ($r_s = 0,423$; $p < 0,001$), СДЛА ($r_s = 0,276$; $p = 0,023$), сывороточным креатинином ($r_s = 0,288$; $p = 0,017$), количеством одновременно принимаемых ЛС ($r_s = 0,301$; $p = 0,013$). Все выявленные связи имели слабую или умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных и фармакогенетических показателей у пациентов без изменений в терапии торасемидом и у тех, кому доза торасемида была увеличена или произведена замена на фуросемид, представлены в таблице 23 [168].

Анализ групп показал, что у пациентов, которым потребовалось увеличение дозы торасемида или замена на фуросемид, были статистически значимо более высокие показатели СДЛА ($p = 0,014$), NT-proBNP ($p = 0,020$), креатинина ($p = 0,011$) и количество одновременно принимаемых лекарственных средств ($p = 0,017$). Терапия у пациентов с ХСН I стадии чаще оставалась неизменной ($p = 0,001$), тогда как у пациентов с ХСН IIБ стадии значительно чаще отмечалась необходимость в увеличении дозы торасемида или замене на фуросемид ($p < 0,001$). Значимых различий по генотипам *CYP2C9* между группами не выявлено ($p = 0,906$). Анализ распределения генотипов *c.521T>C* гена *SLCO1B1* выявил тенденцию к различиям между пациентами, получавшими торасемид без изменения дозы, и теми, кому потребовалась коррекция терапии ($p = 0,073$). Гомозиготный вариант *c.521CC* был обнаружен у 4 пациентов в группе, где

проводилось увеличение дозы или замена на фуросемид, тогда как в группе без изменений дозы данный генотип не встречался.

Таблица 23 — Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от диуретической терапии

Показатели	Диуретическая терапия		p
	Без изменений (n=30)	Доза торасемида увеличена или произведена замена на фуросемид (n=27)	
Возраст (полных лет)	75,5 [64-84]	77 [71-88]	0,162
ИМТ (кг/м ²)	30,8 [24,1-35,1]	30,1 [27,2-33]	0,955
Шкала Борга (баллы)	2 [1-5]	3 [2-5]	0,176
ФВ ЛЖ (%)	60 [45-60]	58 [48-60]	0,273
СДЛА (мм рт.ст.)	36 [30-41]	43 [37-56,5]	0,014*
NT-proBNP (пг/мл)	750 [200-1479]	1278 [746-2879]	0,020*
Креатинин (мкмоль/л)	81 [73-102]	114,5 [86-148]	0,011*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	371 [340-445]	395 [350-459]	0,599
Калий (ммоль/л)	4,1 [3,9-4,3]	4,5 [4,4-4,6]	0,296
Натрий (ммоль/л)	140,4 [139-142,6]	143,4 [143,1-144,8]	0,792
Хлориды (ммоль/л)	104,5 [102,7-106,2]	104,2 [104-109,8]	0,689
Одновременно принимаемые препараты (кол-во)	7,5 [7-9]	9 [8-10]	0,017*
ХСН I ст, абс	18 (p ₁₋₂ =0,001*)	5	< 0,001*
ХСН 2А ст, абс	10	8	
ХСН 2Б ст, абс	2	14 (p ₁₋₂ < 0,001*)	
CYP2C9 *1/*1, абс	23	20	0,906
CYP2C9 *1/*2, абс	5	4	
CYP2C9 *1/*3, абс	2	3	
CYP2C9 *2/*2, абс	0	0	
Одновременно принимаемые ЛС- субстраты/ингибиторы CYP2C9 (кол-во)	3 [3-4]	4 [2,5-4]	0,850
c.521TT, абс	22	15	0,073
c.521TC, абс	8	8	
c.521CC, абс	0	4	

Продолжение Таблицы 23

Одновременно принимаемые ЛС- субстраты/ингибиторы ОАТР1В1 (кол-во)	2 [2-3]	2 [2-3]	0,645
Примечания: *- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность необходимости увеличения дозы торасемида либо его замены на фуросемид с учётом стадии ХСН, уровня сывороточного креатинина, количества назначенных лекарственных средств, а также генотипов *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 и *SLCO1B1* с.521T>C. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100 \%$$

$$z = -5,71 + 1,59 * X_{\text{ХСН}} + 0,19 * X_{\text{Креатинин}} + 0,21 * X_{\text{ЛС}} + 0,86 * X_{\text{SLCO1B1}*5} - 0,71 * X_{\text{CYP2C9}},$$

где P – вероятность необходимости увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид (%), $X_{\text{ХСН}}$ – стадия ХСН (1, 2А, 2Б), $X_{\text{Креатинин}}$ – уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л), $X_{\text{ЛС}}$ – одновременно принимаемые лекарственные средства (количество), $X_{\text{SLCO1B1}*5}$ – генотип *SLCO1B1* с.521T>C (TT, CT, CC), X_{CYP2C9} – генотип *CYP2C9* (*1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2). Построенная регрессионная модель показала статистическую значимость ($p < 0,001$). По коэффициенту детерминации Найджелкерка, факторы, включённые в модель, объясняют 52% вариации вероятности необходимости увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид. При пороговом значении логистической функции P, равном 50%, чувствительность модели составила 77,8 %, а специфичность – 90 %. Анализ регрессионных коэффициентов выявил положительную корреляцию стадии ХСН и уровня сывороточного креатинина с вероятностью корректировки терапии. Прогрессирование стадии ХСН повышает вероятность увеличения дозы торасемида или перехода на фуросемид в 4,99 раза (95 % ДИ: 1,81–13,74; $p = 0,002$), а рост уровня креатинина на 1 мкмоль/л - в 1,02 раза (95 % ДИ: 1,01–1,04; $p = 0,035$). Подробные характеристики предикторов представлены в таблице 24, а на рисунке 20 приведены скорректированные отношения шансов с 95 % доверительными интервалами для включённых в модель переменных [21].

Таблица 24 — Характеристики связи предикторов модели с вероятностью увеличения дозы торасемида или его замены на фуросемид

Предикторы	Некорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	(95 % ДИ)	p	(95 % ДИ)	p
ХСН (стадии 1, 2А, 2Б)	4,64; 2,02 – 10,64	<0,001*	4,99; 1,81-13,74	0,002*
Креатинин (мкмоль/л)	1,02; 1,00 - 1,04	0,015*	1,02; 1,01 -1,04	0,035*
Одновременно принимаемые препараты (кол-во)	1,39; 1,02 - 1,89	0,037*	1,29; 0,90 - 1,85	0,164
<i>CYP2C9</i> (генотипы *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2)	1,19; 0,52 – 2,72	0,675	0,52; 0,16 – 1,69	0,277
<i>SLCO1B1</i> с.521Т>С (ТТ, ТС, СС)	2,47; 0,98 – 6,24	0,056	3,12; 0,91 – 10,65	0,07

Примечания: *- различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

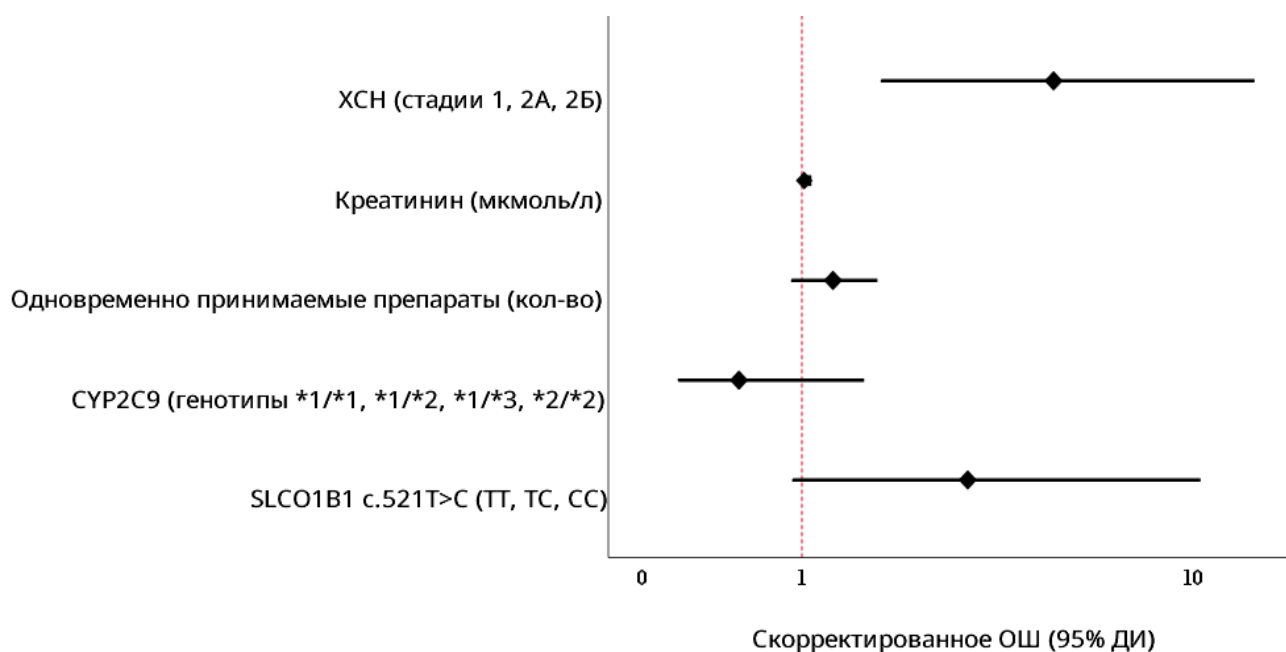


Рисунок 20 — Оценка отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с СН представляет собой сложную задачу, включающую множество нерешённых вопросов и требующую индивидуального подхода. В связи с риском электролитных нарушений, ухудшения функции почек, симптоматической гипотензии и активации нейрогормональных систем рекомендуется применять петлевые диуретики в минимально эффективной дозе, обеспечивающей поддержание эуволемического состояния. [15]. С другой стороны, резистентность к петлевым диуретикам является сложной и многофакторной проблемой, требующей индивидуального подхода. Помимо трудностей в выборе оптимального диуретика и его дозы, сложность терапии пациентов с ХСН обусловлена, как правило, их мультиморбидностью и необходимостью приёма большого количества лекарственных препаратов с риском межлекарственных взаимодействий [168].

Полипрагмазия и СН приобретают всё большую распространённость на фоне старения населения и роста мультиморбидности [171]. Увеличение средней продолжительности жизни, обусловленное совершенствованием кардиологической помощи и лечением сопутствующей патологии, приводит к старению когорты пациентов с СН, что в свою очередь способствует возрастанию числа сопутствующих заболеваний и повышению риска полипрагмазии [172,173]. В проведенном исследовании средний возраст пациентов составил 75,7 лет, при этом возраст половины участников исследования был старше 75 лет. По данным литературы, пациенты с СН принимают в среднем 6,8 рецептурных препаратов ежедневно [174], а общее число назначаемых препаратов, включая безрецептурные, может достигать 13,3 [175]. Аналогичные результаты были получены в проведенном исследовании, где медиана числа препаратов на одного пациента составила 8 [7-10], при этом 97 % пациентов принимали пять и более лекарственных средств одновременно. Высокая распространённость полипрагмазии среди пациентов с СН объясняется необходимостью комплексного

медикаментозного лечения самой сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний, что делает полипрагмазию практически неизбежным явлением [168]. При этом назначение сопутствующей терапии может усугублять течение СН за счёт прямого кардиотоксического воздействия (отрицательные инотропные, лужитропные и хронотропные эффекты), провоцирования артериальной гипертензии вследствие задержки натрия, а также через лекарственные взаимодействия, которые могут снижать эффективность терапии сердечной недостаточности [175]. У пожилых пациентов дополнительно отмечается замедление метаболизма ЛС, что связано с атрофией печёночной паренхимы, снижением числа активных гепатоцитов, понижением ферментативной активности и изменением экспрессии ферментов системы цитохрома P450 [176].

С увеличением количества принимаемых лекарственных препаратов возрастает риск развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Согласно данным, у пациентов, использующих минимум два рецептурных препарата, вероятность возникновения неблагоприятных взаимодействий составляет 13 %, при приёме четырёх препаратов этот показатель достигает 38 %, а при семи и более — возрастает до 82 % [177]. Интересно, что количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов оказалось выше в группе пациентов, которым потребовалось повышение дозы торасемида или замена на фуросемид, по сравнению с группой пациентов без изменений в терапии ($p = 0,017$) (рисунок 21). Такая тенденция, вероятно, связана с более выраженной мультиморбидностью у данных пациентов, требующей назначения большего количества препаратов, однако не исключается также прямое влияние полипрагмазии на необходимость коррекции диуретической терапии [168].

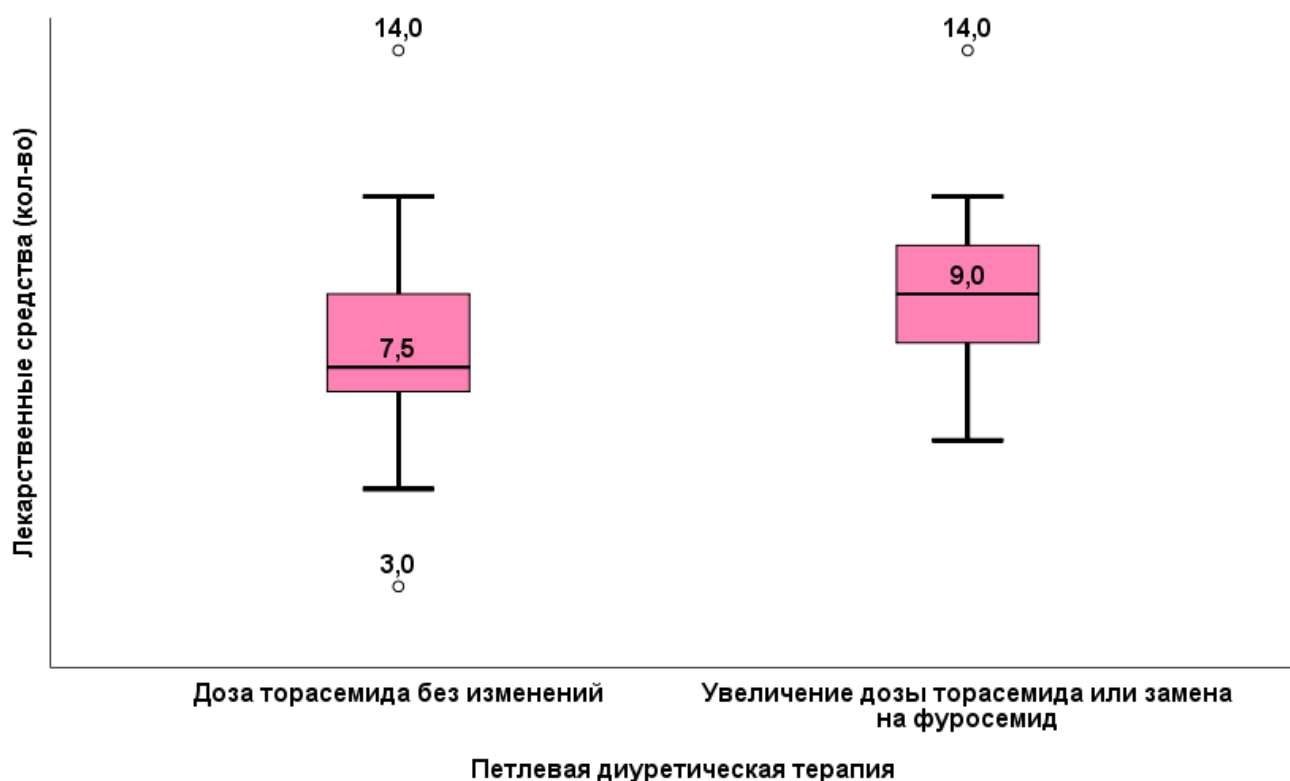


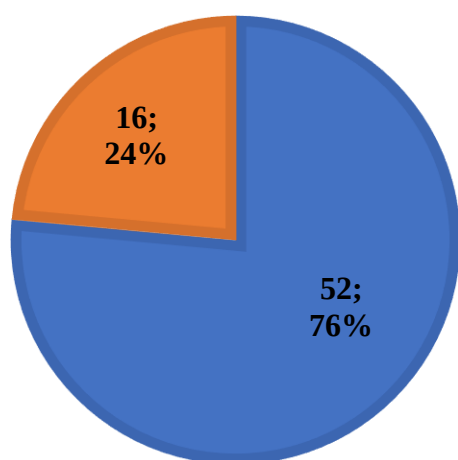
Рисунок 21 — Количество одновременно принимаемых лекарственных средств в зависимости от диуретической терапии

Известно, что в фармакокинетике торасемида принимает участие белок-переносчик OATP1B1, обеспечивая захват торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформации в печени преимущественно изоферментом CYP2C9. Помимо торасемида, множество других ЛС являются субстратами CYP2C9 и OATP1B1, что может иметь клиническую значимость в условиях полипрагмазии. Одним из распространённых механизмов лекарственных взаимодействий выступает ингибирование, включая конкурентное, при котором снижается метаболизм препаратов-субстратов, что может приводить к увеличению их концентрации в плазме и, как следствие, к повышенному риску побочных эффектов [126,178]. По результатам проведённого исследования, 88,2 % пациентов наряду с торасемидом получали сопутствующую терапию ЛС-субстратами и/или ингибиторами CYP2C9 и 83,8 % — субстратами и/или ингибиторами OATP1B1. Количество одновременно принимаемых ЛС-субстратов/ингибиторов OATP1B1 было статистически значимо ниже у пациентов, принимавших при поступлении в стационар торасемид в дозе 2,5 мг, по сравнению с теми, кто принимал 5 мг и 10 мг

($p = 0,039$ и $p = 0,049$, соответственно), такая же тенденция прослеживалась и для одновременно принимаемых ЛС- субстратов/ингибиторов CYP2C9 ($p = 0,052$), что обусловлено скорее всего тем, что пациенты, поступившие в стационар с более низкой дозой торасемида принимали меньшее количество ЛС в целом ($p = 0,070$). При сравнении пациентов с эффективной и неэффективной терапией торасемидом не выявлено статистически значимых различий по количеству одновременно принимаемых ЛС-субстратов и/или ингибиторов CYP2C9 и OATP1B1 ($p = 0,964$ и $p = 0,198$, соответственно).

Еще одним фактором, влияющим на эффективность и безопасность лекарственной терапии, является полиморфизм генов систем биотрансформации и транспортеров ЛС. Согласно данным некоторых исследований, в основном проведенных на здоровых добровольцах, клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться вследствие генетических особенностей: около 20 % вариабельности объясняется полиморфизмами гена CYP2C9, и примерно 15,5 % — полиморфизмами гена SLCO1B1 [17,179]. В рамках данной научной работы изучено влияние полиморфизмов генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и SLCO1B1*5 на диуретическую терапию торасемидом у стационарных пациентов с СН. Фармакогенетическое тестирование у 68 пациентов с ХСН, показало, что девять (13,2 %) пациентов были гетерозиготны по CYP2C9*2, 6 (8,8 %) пациентов были гетерозиготны по CYP2C9*3. Один (1,5 %) пациент был гомозиготен по CYP2C9*2, гомозиготных по CYP2C9*3 пациентов не было. Отсутствие полиморфизмов CYP2C9*2 или CYP2C9*3 считалось аллелем дикого типа и обозначалось как CYP2C9*1/*1. В целом, распределение генотипов CYP2C9 в исследуемой популяции было следующим: 52 (76,5 %) человека имели генотип CYP2C9*1/*1, 9 (13,2 %) человек имели генотип CYP2C9*1/*2, 6 (8,8 %) человек имели генотип CYP2C9*1/*3, а 1 (1,5 %) человек имел генотип CYP2C9*2/*2. Распределение полиморфизма с.521T>C гена SLCO1B1 среди пациентов было следующим: 46 (67,6 %) пациентов имели генотип TT, 17 (25 %) – TC и 5 (7,4 %) – CC [21].

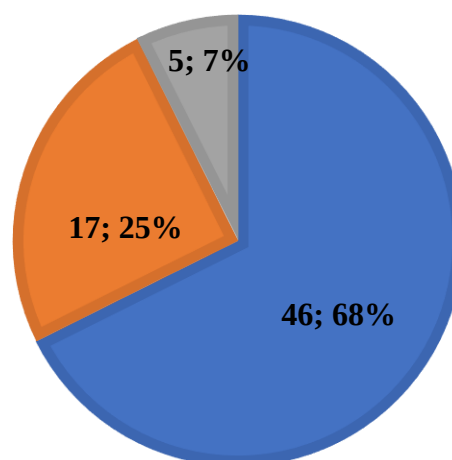
**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
ПАЦИЕНТОВ ПО
СКОРОСТИ МЕТАБОЛИЗМА
СУБСТРАТОВ CYP2C9**



■ "Экстенсивные" метаболизаторы (CYP2C9*1/*1)

■ "Медленные" метаболизаторы (CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2)

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
ПАЦИЕНТОВ ПО
АКТИВНОСТИ OATP1B1**



■ Нормальная активность (ТТ)

■ Промежуточная активность (ТС)

■ Низкая активность (СС)

Рисунок 22 — Распределение пациентов по скорости метаболизма субстратов CYP2C9 и активности транспортера OATP1B1

Полученные данные соотносятся с данными литературы, по которым в российской популяции носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составляет 20-35 %, а распределение генотипов *SLCO1B1 c.521T>C* представлено следующим образом: генотип *TT* – 62 %, *TC* – 32 %, *CC* – 6 % [19–21]. Распределение пациентов с ХСН, участвовавших в исследовании, по скорости метаболизма субстратов CYP2C9 и активности транспортера OATP1B1 представлено на рисунке 22.

В результате сравнения генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* в зависимости от эффективной дозы торасемида, скорректированной в условиях стационара, статистически значимых различий получено не было ($p=0,919$ и $p=0,134$, соответственно). При сравнении эффективности терапии в зависимости от генотипов *CYP2C9* ($p=0,744$) и *SLCO1B1 c.521T>C* ($p=0,093$) статистически значимых различий не обнаружено, но следует отметить, что генотип *c.521CC*

заметно чаще встречается среди тех, у кого лечение оказалось неэффективным, при этом значимых различий по тяжести ХСН между генотипами *SLCO1B1 c.521T>C* не выявлено ($p=0,375$). Гомозиготный вариант *c.521CC* гена *SLCO1B1* чаще встречался у пациентов, которым потребовалась коррекция терапии в виде увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид, по сравнению с пациентами, которые не нуждались в коррекции дозы торасемида ($p=0,07$), что, возможно, свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этой области. Профиль безопасности терапии торасемидом в исследуемой группе пациентов, оцененный по уровню мочевой кислоты и электролитов в сыворотке крови, не показал значимых различий в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*. Ограничением проведенного исследования является относительно небольшой объем выборки и высокая распространенность мультиморбидности с полипрагмазией среди пациентов с ХСН.

Генетические полиморфизмы, влияющие на фармакокинетические параметры у здоровых людей, не обязательно оказывают влияние на клинические показатели или исходы. У пациентов с нарушенными компенсаторными свойствами влияние этих генетических полиморфизмов может быть более выраженным по сравнению со здоровыми людьми. С другой стороны, их влияние может быть незначительным и нивелироваться различными физиологическими механизмами, что обуславливает необходимость изучения влияния генетических полиморфизмов на клинические исходы терапии петлевыми диуретиками [21]. Можно выдвинуть несколько гипотез, почему пациенты со сниженной активностью транспортера *OATP1B1* и тем самым замедленным выведением, и гипотетически более высокой концентрацией торасемида, нуждались в большей дозе диуретика. Учитывая наличие значимого генетического полиморфизма в гене *SLCO1B1*, не исключено, что подобная изменчивость присутствовала и среди транспортеров органических анионов, тем самым ухудшая поступление торасемида к месту его действия. Кроме того, возможным механизмом наблюдаемого феномена может быть то, что при более длительной экспозиции торасемида активируются процессы диуретической резистентности, при которых

необходима более высокая доза препарата для преодоления «диуретического порога».

В процессе стационарного лечения 30 (44,1 %) участникам исследования на основании клинико-лабораторно-инструментальных данных коррекция дозы торасемида не потребовалась, 27 (39,7 %) пациентам доза торасемида была увеличена или произведена замена на фуросемид, 11 (16,2 %) доза торасемида была уменьшена или произведена отмена петлевых диуретиков (рисунок 23).

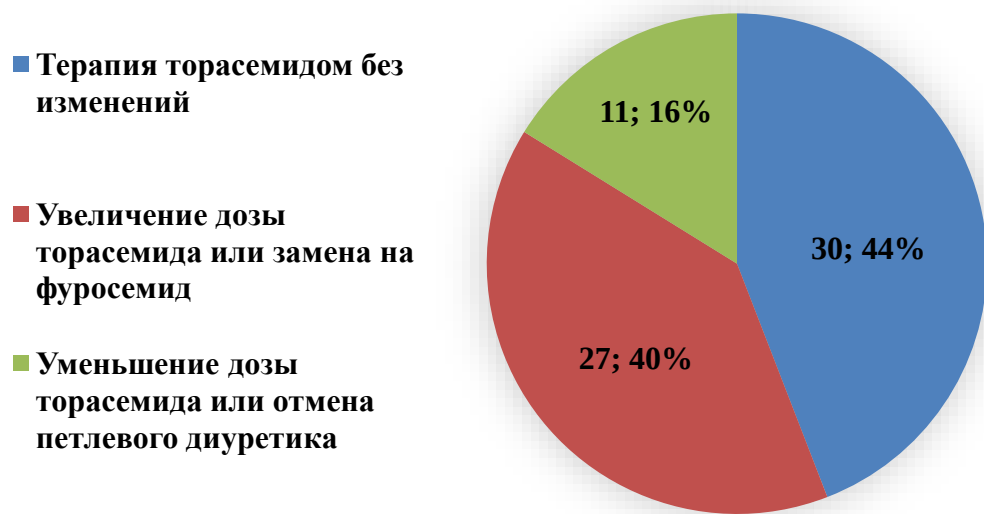


Рисунок 23 — Характеристика петлевой диуретической терапии у пациентов с ХСН

При сравнении различных доз торасемида при поступлении в стационар выявлены статистически значимые различия уровней NT-proBNP ($p = 0,001$), мочевой кислоты ($p = 0,034$) и калия ($p = 0,005$). Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов, которые принимали торасемид в дозе 10 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими торасемид как в дозе 2,5 мг ($p = 0,001$), так и 5 мг ($p = 0,001$), что объясняется скорее всего тем, что пациенты с более выраженной ХСН были вынуждены принимать более высокую дозу торасемида. Известно, что одним из неблагоприятных эффектов диуретиков является гиперурикемия вследствие конкурентного ингибирования почечной экскреции мочевой кислоты [180], что подтверждают данные нашего исследования, где уровень мочевой кислоты был статистически значимо выше у

тех, кто принимал торасемид в дозе 10 мг по сравнению с теми, кто получал 2,5 мг ($p = 0,029$) (рисунок 24).

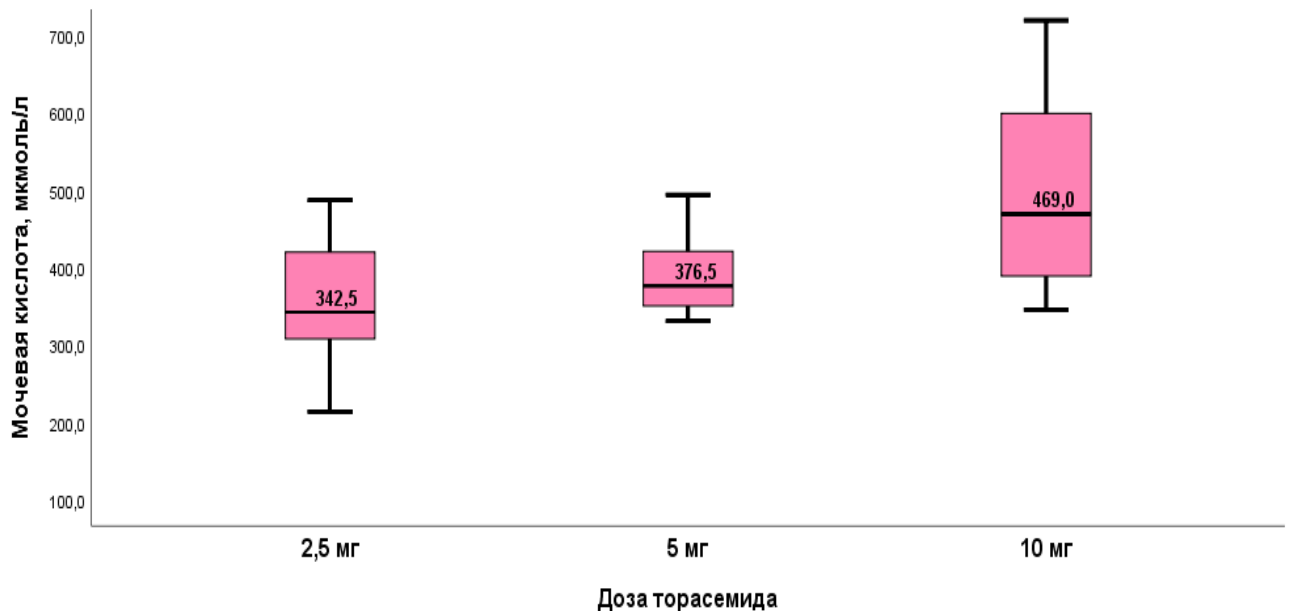


Рисунок 24 — Уровень мочевой кислоты в зависимости от дозы торасемида при поступлении в стационар

У пациентов, которым потребовалась коррекция терапии торасемидом вследствие её неэффективности, отмечались статистически значимо более высокие показатели СДЛА ($p = 0,012$), NT-proBNP ($p = 0,034$), креатинина ($p = 0,008$), количества одновременно принимаемых ЛС ($p = 0,013$). Стадия ХСН 2Б статистически чаще была диагностирована у пациентов с неэффективной терапией ($p < 0,001$), тогда как I стадия ХСН преобладала в группе с положительным эффектом от терапии ($p = 0,002$).

При сравнении пациентов, получавших торасемид в дозе 2,5 мг, ИМТ был статистически значимо выше у тех, у кого терапия оказалась неэффективной ($p = 0,038$). Согласно проведённому ROC-анализу, у пациентов с ХСН при значениях ИМТ ≥ 27 кг/м² ($AUC = 0,821 \pm 0,121$; 95 % ДИ: 0,584–1,0; $p = 0,037$) назначение торасемида в дозе 2,5 мг прогнозируется как неэффективное. Пациенты с неэффективной дозой торасемида 5 мг характеризовались статистически значимо более высокими показателями СДЛА ($p = 0,01$), NT-proBNP ($p = 0,041$) и

креатинина ($p = 0,003$). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения СДЛА, NT-proBNP и сывороточного креатинина, при которых целесообразно назначать терапию торасемидом с 10 мг/с. Согласно проведённому ROC-анализу, у пациентов с ХСН при значениях СДЛА ≥ 42 мм рт.ст. ($AUC = 0,756 \pm 0,082$; 95 % ДИ: 0,596–0,917; $p = 0,01$), NT-proBNP ≥ 1019 пг/мл ($AUC = 0,776 \pm 0,078$, 95 % ДИ: 0,623–0,929; $p = 0,006$) и сывороточного креатинина ≥ 110 мкмоль/л ($0,789 \pm 0,077$, 95 % ДИ: 0,637–0,940; $p = 0,004$) целесообразно назначать терапию торасемидом с 10 мг/с.

Согласно построенной прогностической модели методом бинарной логистической регрессии, прогрессирование стадии ХСН увеличивает шансы повышения дозы торасемида или его замены на фуросемид в 4,99 раза (95 % ДИ: 1,81–13,74; $p = 0,002$); повышение уровня сывороточного креатинина на 1 мкмоль/л увеличивает шансы повышения дозы торасемида или его замены на фуросемид в 1,02 раза (95 % ДИ: 1,01–1,04; $p = 0,035$) [21].

Таким образом, несмотря на данные о полиморфизмах генов *CYP2C9* и *SLCO1B1*, основными факторами, влияющими на необходимость коррекции диуретической терапии торасемидом, остаются клинико-лабораторно-инструментальные показатели. Проведение генетического тестирования по *CYP2C9* и *SLCO1B1* нецелесообразно для рутинной практики у пациентов с ХСН, в отличие от тщательной оценки клинического профиля пациентов. Выявленная тенденция к преобладанию генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* у пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид, представляет интерес и требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной кардиологии, что обусловлено её высокой распространённостью, ассоциацией с высокой смертностью и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов. В терапии ХСН петлевые диуретики занимают важное место, однако вопросы их оптимального применения, включая выбор препарата и подбор дозы, до сих пор остаются нерешёнными.

В настоящем исследовании впервые на российской популяции пациентов с ХСН проведено генотипирование по полиморфизмам *CYP2C9* и *SLCO1B1* *c.521T>C*, а также выполнен анализ их возможного влияния на эффективность и безопасность диуретической терапии торасемидом. Дополнительно проанализирована фармакотерапия пациентов и оценены клиничко-лабораторно-инструментальные показатели, влияющие на необходимость коррекции терапии торасемидом.

Установлено, что распределение аллельных вариантов *CYP2C9* и *SLCO1B1* в исследуемой когорте соответствует уравнению Харди — Вайнберга и данным литературы о российской популяции. При сравнении эффективности и безопасности терапии торасемидом в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1* статистически значимых различий выявлено не было, что свидетельствует о нецелесообразности рутинного фармакогенетического тестирования по данным полиморфизмам для индивидуализации терапии у пациентов с ХСН. Вместе с тем, отмечена тенденция к более высокой частоте генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* среди пациентов, которым потребовалась интенсификация диуретической терапии, что указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Комплексный анализ фармакотерапии показал, что пациенты с ХСН в среднем получают около восьми лекарственных средств в сутки, при этом более

80 % одновременно принимают препараты, метаболизм которых связан с CYP2C9 и OATP1B1, что обуславливает высокий риск межлекарственных взаимодействий. Результаты исследования выявили, что необходимость увеличения дозы торасемида либо его замены на фуросемид определяется совокупностью клинических факторов, среди которых наибольшее прогностическое значение имеют СДЛА, уровень NT-proBNP, сывороточного креатинина и ИМТ. При назначении высоких доз торасемида целесообразен регулярный контроль уровня мочевой кислоты ввиду риска гиперурикемии. Полученные данные имеют практическую значимость для оптимизации диуретической терапии в клинической практике, а также формируют основу для дальнейших исследований, направленных на изучение фармакогенетики торасемида.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациентов с ХСН распределение генотипов гена *CYP2C9* было следующим: 76,5 % пациентов имели генотип *CYP2C9**1/*1, 13,2 % — *CYP2C9**1/*2, 8,8 % — *CYP2C9**1/*3, и 1,5 % — *CYP2C9**2/*2. Распределение генотипов гена *SLCO1B1* *c.521T>C*: 67,6 % имели генотип *TT*, 25 % — *TC* и 7,4 % — *CC*. Частоты генотипов *CYP2C9**2 ($\chi^2 = 0,82$; $p = 0,37$), *CYP2C9**3 ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,70$) и *SLCO1B1* *c.521T>C* ($\chi^2 = 3,13$; $p = 0,08$) соответствовали уравнению Харди — Вайнберга.

2. Анализ лекарственной терапии показал наличие полипрагмазии у 97 % обследованных пациентов с ХСН: каждый пациент в среднем принимал по 8 лекарственных средств в сутки. 88,2 % пациентов наряду с торасемидом получали сопутствующую терапию ЛС — субстратами и/или ингибиторами *CYP2C9* и 83,8 % — субстратами и/или ингибиторами *OATP1B1*. Пациенты, которым потребовалось увеличение дозы торасемида или переход на фуросемид, получали статистически большее количество лекарственных препаратов по сравнению с пациентами, чья диуретическая терапия не нуждалась в коррекции ($p = 0,017$).

3. Статистически значимая связь между эффективной дозой торасемида, скорректированной в стационаре, и генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1* *c.521T>C* у пациентов с ХСН в проведенном исследовании не обнаружена. Выявлена тенденция к преобладанию генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* *c.521T>C* у пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид ($p = 0,07$).

4. Генетические полиморфизмы генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* *c.521T>C* не оказали значимого влияния на уровень мочевой кислоты и электролитов. Значимые различия в уровне мочевой кислоты были выявлены у пациентов, получающих различные дозы торасемида: при дозе 10 мг уровень мочевой кислоты был статистически выше, чем при 2,5 мг и 5 мг ($p = 0,034$).

5. При недостаточной эффективности терапии торасемидом у пациентов с ХСН наблюдались статистически значимо более высокие показатели СДЛА ($p = 0,012$), NT-proBNP ($p = 0,034$) и креатинина ($p = 0,008$).

6. Пациентам с ХСН при значениях ИМТ ≥ 27 кг/м² (AUC = $0,821 \pm 0,121$; 95 % ДИ: 0,584–1,0; $p = 0,037$) назначение торасемида в дозе 2,5 мг прогнозируется как неэффективное. Пациентам с ХСН при значениях СДЛА ≥ 42 мм рт.ст. (AUC = $0,756 \pm 0,082$; 95 % ДИ: 0,596–0,917; $p = 0,01$), NT-proBNP ≥ 1019 пг/мл (AUC = $0,776 \pm 0,078$, 95 % ДИ: 0,623–0,929; $p = 0,006$) и сывороточного креатинина ≥ 110 мкмоль/л ($0,789 \pm 0,077$, 95 % ДИ: 0,637–0,940; $p = 0,004$) прогнозируется необходимость назначения торасемида с дозы 10 мг.

7. Прогрессирование стадии ХСН увеличивает шансы повышения дозы торасемида или его замены на фуросемид в 4,99 раза (95 % ДИ: 1,81–13,74; $p = 0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХСН при СДЛА ≥ 42 мм рт.ст., уровне NT-proBNP ≥ 1019 пг/мл и сывороточном креатинине ≥ 110 мкмоль/л рекомендовано назначение торасемида с дозы 10 мг. Пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² рекомендовано назначение торасемида с дозы 5 мг.

2. Пациентам с ХСН, получающим торасемид в дозе 10 мг и выше, целесообразно проводить рутинный мониторинг уровня мочевой кислоты со снижением дозы торасемида с учетом клинической целесообразности.

3. Проведение фармакогенетического тестирования по полиморфизмам *CYP2C9* и *SLCO1B1* с.521T>C в целях персонализации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН нецелесообразно.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – Артериальное давление

АРА II – Антагонисты рецепторов ангиотензина II

АРНИ – Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы

БАБ – Бета-адреноблокаторы

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ИМТ – Индекс массы тела

ИАПФ – Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИНГЛТ-2 — Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИПП – Ингибиторы протонной помпы

ЛС – Лекарственные средства

ЛЖ – Левый желудочек

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

НПВ – Нижняя полая вена

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

ПЯР – Печёчно-яремный рефлюкс

РКО – Российское кардиологическое общество

СДЛА – Систолическое давление в лёгочной артерии

СД – Сахарный диабет

СН – Сердечная недостаточность

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ НПВ – Ультразвуковое исследование нижней полой вены

ФВЛЖ – Фракция выброса левого желудочка

ФК – Функциональный класс

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – ХСН с низкой фракцией выброса

ХСНсФВ – ХСН с сохранённой фракцией выброса

ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса

ЧДД – Частота дыхательных движений

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ЭКГ – Электрокардиограмма

ЭхоКГ – Эхокардиография

AUC (Area Under the Curve) – Площадь под кривой

Ае (% дозы) – Экскреция препарата с мочой (% от дозы)

BNP (Brain Natriuretic Peptide) – Мозговой натрийуретический пептид

Cl общий – Общий клиренс

Clr – Почечный клиренс

Me – Медиана

NT-proBNP (N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide) – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA (New York Heart Association) – Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Q1 – Нижний квартиль

Q3 – Верхний квартиль

SpO₂ - Уровень насыщения крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // Cardiovascular Research. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272–3287.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 11. – С. 6162.
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4083.
4. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК), Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2024) / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Т. М. Ускач [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 0. – № 2. – С. 6–76.
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.
6. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627–3639.
7. Greene, S. J. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a ‘water pill’? / S. J. Greene, R. J. Mentz // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 471–473.
8. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности / В. Ю. Мареев, А. А. Гарганеева, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 12. – С. 13–47.

9. Pham, D. Dilemmas in the dosing of heart failure drugs: titrating diuretics in chronic heart failure / D. Pham, J. L. Grodin // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – Vol. 3. – № 2. – P. 108–112.
10. Meta-analysis comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure / B. Abraham, M. Megaly, M. Sous [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 125, № 1. – P. 92–99.
11. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial / R. J. Mentz, K. J. Anstrom, E. L. Eisenstein [et al.] // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329, № 3. – P. 214–223.
12. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials / R. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 82, № 2. – P. 149–158.
13. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G. M. Felker, K. L. Lee, D. A. Bull [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 9. – P. 797–805.
14. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, V.-P. Harjola [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 137–155.
15. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction / E. Galve, A. Mallol, R. Catalan [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 892–898.
16. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide / S. V. Vormfelde, S. Engelhardt, A. Zirk [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2004. – Vol. 76, № 6. – P. 557–566.
17. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torsemide pharmacokinetics and

pharmacodynamics / S. V. Vormfelde, M. R. Toliat, M. A. Schirmer [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 83, № 6. – P. 815–817.

18. Vormfelde, S. V. The genetics of loop diuretic effects / S. V. Vormfelde, J. Brockmöller // *Pharmacogenomics Journal*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 45–53.

19. Сычёв, Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д. А. Сычёв // *Качественная клиническая практика*. – 2011. – Т. 0. – № 1. – С. 3–10.

20. The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia / D. A. Sychev, G. N. Shuev, J. V. Chertovskih [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2016. – Vol. 9. – P. 59–63.

21. Гафурова, Н. М. Изучение влияния генетических полиморфизмов и клинических факторов на дозирование торасемида у пациентов с сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, Е. В. Ших // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2024. – Т. 31. – № 9. – С. 34–39.

22. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters / S. V. Vormfelde, M. Schirmer, Y. Hagos [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 62. – № 3. – P. 323–335.

23. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers / D. Werner, U. Werner, A. Meybaum [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2008. – Vol. 47. – № 5. – P. 323–332.

24. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis / S. Schwartz, D. C. Brater, D. Pound [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 1993. – Vol. 54. – № 1. – P. 90–97.

25. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4–14.

26. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries / A. P. Ambrosy, G. C. Fonarow, M. Gheorghiade [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 12. – P. 1123–1133.
27. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency / S. D. Anker, S. Schroeder, D. Atar [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 482–489.
28. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives / M. Gheorghiade, A. N. Shah, M. Vaduganathan [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2013. – Vol. 9. – № 3. – P. 285–290.
29. Результаты опроса Российского кардиологического общества «Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы» / О. Б. Иртюга, С. В. Недогода, А. С. Галявич [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 6. – С. 66–71.
30. Шляхто, Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 1. – С. 51–53.
31. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / CONSENSUS Trial Study Group // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316. – № 23. – P. 1429–1435.
32. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker) / K. Dimopoulos, T. V. Salukhe, A. J. S. Coats [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – № 2–3. – P. 105–111.
33. Garg, R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group

on ACE Inhibitor Trials / R. Garg, S. Yusuf // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – № 18. – P. 1450–1456.

34. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / A. P. Maggioni, I. Anand, S. O. Gottlieb [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 40. – № 8. – P. 1414–1421.

35. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – № 23. – P. 2312–2318.

36. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, J. V. McMurray, R. M. Califf [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349. – № 20. – P. 1893–1906.

37. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / SOLVD Investigators [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 325. – № 5. – P. 293–302.

38. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure / E. J. Velazquez, E. Braunwald, D. A. Morrow [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380. – № 6. – P. 539–548.

39. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials / D. J. van Veldhuisen, D. Kotecha, J. Holmes [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 1. – P. 26–35.

40. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum / L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – № 8. – P. 1230–1239.

41. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. D. Solomon, B. Claggett, E. F. Lewis [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 5. – P. 455–462.

42. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, I. S. Anand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1609–1620.

43. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry / G. C. Fonarow, A. F. Hernandez, C. W. Yancy [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – № 2. – P. 184–192.

44. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction / N. Martin, K. Manoharan, J. Thomas [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 6. – № 6. – P. CD012721.

45. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 15. – P. 1383–1392.

46. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure / S. D. Solomon, M. Vaduganathan, B. L. Claggett [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 5. – P. 352–361.

47. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS / D. J. van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M. Böhm [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – № 23. – P. 2150–2158.

48. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, B. Claggett [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387. – № 12. – P. 1089–1098

49. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 16. – P. 1451–1461.

50. Гафурова, Н. М. Современные клиничко-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью / Н. М. Гафурова, Е. В. Ших, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 595–600.

51. Packer, M. The future treatment of heart failure? / M. Packer // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 1. – P. 5–7.

52. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction / P. B. Adamson, W. T. Abraham, R. C. Bourge [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 7. – № 6. – P. 935–944.

53. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction / K. Damman, J. Kjekshus, J. Wikstrand [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18. – № 3. – P. 328–336.

54. Diuretics for heart failure / R. F. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – № 2. – P. CD003838.

55. Diuretic response in acute heart failure – pathophysiology, evaluation, and therapy / J. M. ter Maaten, M. A. Valente, K. Damman [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12. – № 3. – P. 184–192.

56. Lack of diuretic efficiency (but not low diuresis) early in an acutely decompensated heart failure episode is associated with increased 180-day mortality / J. P. Ferreira, P. D. Mentz, D. M. Melenovsky [et al.] // *Cardiorenal Medicine*. – 2017. – Vol. 7. – № 2. – P. 137–149.

57. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure / D. Singh, K. Franz, M. Fudim [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2014. – Vol. 20. – № 6. – P. 392–399.

58. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure / J. M. Testani, C. L. Jawaid, K. McCauley [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 9. – № 1. – P. e002370.

59. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit / D. M. Brinkley, K. Zamani, J. T. Soni [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2018. – Vol. 24. – № 6. – P. 349–354.

60. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure / J. M. Testani, E. S. Brisco, L. McCauley [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 261–270.
61. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit / L. F. Buckley, S. M. Field, M. Fudim [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 1–8.
62. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction / F. H. Verbrugge, W. Mullens, R. Penders [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 766–772.
63. Pharmacologic and interventional paradigms of diuretic resistance in congestive heart failure: a narrative review / S. Acar, S. Sanli, C. Oztosun [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2021. – Vol. 53. – № 9. – P. 1839–1849.
64. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial / Z. L. Cox, R. Hung, D. J. Lenihan, J. M. Testani // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. – № 3. – P. 157–168.
65. Diuretic resistance in heart failure / R. Gupta, J. M. Testani, S. Collins // *Current Heart Failure Reports*. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 57–66.
66. Reed, B. N. Diuretic resistance in acute decompensated heart failure: a challenging clinical conundrum / B. N. Reed, S. Devabhakthuni // *Critical Care Nursing Quarterly*. – 2017. – Vol. 40. – № 4. – P. 363–373.
67. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure / N. Shah, B. E. Estep, C. A. Chamarthi [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2017. – Vol. 11. – № 10. – P. 271–278.
68. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure / C. S. Wilcox, J. M. Testani, B. Pitt // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 1045–1054.
69. Lameire, N. Renal mechanisms of diuretic resistance in congestive heart failure / N. Lameire // *Kidney and Dialysis*. – 2023. – Vol. 3. – № 1. – P. 56–72.

70. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure / M. R. Vasko, R. D. Cartwright, J. D. Knochel [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1985. – Vol. 102. – № 3. – P. 314–318.
71. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure / B. Kaissling, B. A. Stanton // *American Journal of Physiology*. – 1988. – Vol. 255. – № 6 Pt 2. – P. F1256–F1268.
72. Diuretic resistance associated with heart failure / E. Shams, S. Bonnice, H. N. Mayrovitz // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – e21369.
73. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population / C. Huerta, L. Varas-Lorenzo, H. Castellsague [et al.] // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – № 11. – P. 1610–1615.
74. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure / S. Coiro, F. Girerd, C. Rossignol [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2015. – Vol. 17. – № 11. – P. 1172–1181.
75. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine / M. Gheorghiade, F. Follath, P. Ponikowski [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12. – № 5. – P. 423–433.
76. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters / P. Thavendiranathan, H. D. Grant, K. Negishi [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113. – № 2. – P. 335–341.
77. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, P. Ambrosy, A. Filipescu [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 10. – P. 1242–1254.
78. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure / G. W. Neuberg, S. Miller, M. O. O'Connor [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 144. – № 1. – P. 31–38.

79. Brater, D. C. Clinical pharmacology of loop diuretics / D. C. Brater // *Drugs*. – 1991. – Vol. 41. – Suppl. 3. – P. 14–22.
80. Chen, B. P. Loop diuretics: comparison of torsemide, furosemide, and bumetanide / B. P. Chen // *Connecticut Medicine*. – 1996. – Vol. 60. – № 6. – P. 343–345.
81. Wilcox, C. S. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease / C. S. Wilcox // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2002. – Vol. 13. – № 3. – P. 798–805.
82. Brater, D. C. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure / D. C. Brater // *British Heart Journal*. – 1994. – Vol. 72. – № 2 Suppl. – P. S40–S43.
83. Ellison, D. H. Diuretic treatment in heart failure / D. H. Ellison, G. M. Felker // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 20. – P. 1964–1975.
84. Felker, G. Michael. Diuretic management in heart failure / G. Michael Felker // *Congestive Heart Failure*. – 2010. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. S68–S72.
85. Diuretic therapy for patients with heart failure / G. M. Felker, D. H. Ellison, W. Mullens [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 10. – P. 1178–1195.
86. Felker, G. M. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure / G. M. Felker, R. J. Mentz // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59. – № 24. – P. 2145–2153.
87. Bard, R. L. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance / R. L. Bard, B. E. Bleske, J. M. Nicklas // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 24. – № 5. – P. 630–637.
88. Beermann, B. Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food / B. Beermann, C. Midskov // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1986. – Vol. 29. – № 6. – P. 725–727.
89. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man / J. L. McCrindle, T. C. Li Kam Wa, W. Barron, L. F. Prescott // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1996. – Vol. 42. – № 6. – P. 743–746.

90. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure / D. L. Vargo, W. G. Kramer, P. K. Black [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 1995. – Vol. 57. – № 6. – P. 601–609.
91. The loop diuretic torasemide in chronic renal failure: pharmacokinetics and pharmacodynamics / H. Knauf, H. Spahn, E. Mutschler // *Drugs*. – 1991. – Vol. 41. – Suppl. 3. – P. 23–34.
92. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58. – № 6S. – С. 8–158.
93. Torasemide inhibits transcadiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure / T. Tsutamoto, H. Sakai, A. Wada [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44. – № 11. – P. 2252–2253.
94. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure / M. Yamato, T. Sasaki, K. Honda [et al.] // *Circulation Journal*. – 2003. – Vol. 67. – № 5. – P. 384–390.
95. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients / J. Buggey, R. J. Mentz, B. Pitt [et al.] // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 169. – № 3. – P. 323–333.
96. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1574–1585.
97. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure / S. Kasama, T. Toyama, T. Hatori [et al.] // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – № 10. – P. 1434–1440.
98. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life / K. Müller, G. Gamba, F. Jaquet, B. Hess // *European Journal of Heart Failure*. – 2003. – Vol. 5. – № 6. – P. 793–801.

99. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide / K. T. Stroupe, M. M. Forthofer, D. C. Brater, M. D. Murray // *Pharmacoeconomics*. – 2000. – Vol. 17. – № 5. – P. 429–440.

100. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosín, J. Díez; TORIC investigators // *European Journal of Heart Failure*. – 2002. – Vol. 4. – № 4. – P. 507–513.

101. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник / В. Г. Кукес, А. К. Стародубцев, Е. В. Ших. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 880 с.

102. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1024 с.

103. Инструменты персонализированной медицины и клинической фармакологии для проведения индивидуальной и безопасной фармакотерапии / В. Г. Кукес, Ю. В. Олефир, А. Б. Прокофьев [и др.]. – Москва, 2017. – 64 с.

104. Кукес, В. Г. Персонализированная медицина: клинко-фармакологические аспекты / отв. ред. В. Г. Кукес; науч. ред. А. Б. Прокофьев, Д. А. Сычев. – Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2014. – 267 с.

105. Кукес, В. Г. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, И. В. Игнатъев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2006. – № 5. – С. 2–15.

106. Сычев, Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами: специальность 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сычев Дмитрий Алексеевич ; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова». – Москва, 2006. – 195 с.

107. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – Москва: Реафарм, 2004. – 144 с.
108. Сычёв, Д. А. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? / Д. А. Сычёв, И. В. Игнатъев, Н. А. Гасанов, В. Г. Кукес // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4 (26). – С. 21–26.
109. Шнайдер, Н. А. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов / Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко, М. С. Пилюгина // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 111–118.
110. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 1. – С. 29–47.
111. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient / S. T. Turner, G. L. Schwartz, A. B. Chapman [et al.] // Journal of Hypertension. – 2001. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–11.
112. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 592 с.
113. Klingenberg, M. Pigments of rat liver microsomes / M. Klingenberg // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1958. – Vol. 75. – № 2. – P. 376–386.
114. Omura, T. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes / T. Omura, R. Sato // Journal of Biological Chemistry. – 1964. – Vol. 239. – № 7. – P. 2370–2378.
115. Кукес, В. Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В. Г. Кукуеса. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
116. Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств / Т. М. Пономаренко, Д. А. Сычёв, А. О. Чикало [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 1. – С. 25–28.

117. Danielson, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans / P. B. Danielson // *Current Drug Metabolism*. – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 561–597.
118. Pikuleva, I. A. Cytochromes P450: roles in diseases / I. A. Pikuleva, M. R. Waterman // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288. – № 24. – P. 17091–17098.
119. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo / D. A. Sychev, G. M. Ashraf, A. A. Svistunov [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12. – P. 1147–1156.
120. Ingelman-Sundberg, M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms / M. Ingelman-Sundberg // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 369. – № 1. – P. 89–104.
121. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans / M. Zhao, J. Ma, M. Li [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 23. – P. 12808.
122. Гафурова, Н. М. Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид / Н. М. Гафурова, Е. В. Ших, О. Д. Остроумова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 119–123.
123. Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам / Т. В. Козлова, Т. В. Таратута, М. Б. Аксенова, Т. В. Хлевчук // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 106–110.
124. Rettie, A. E. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug–drug interactions and pharmacogenetics / A. E. Rettie, J. P. Jones // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2005. – Vol. 45. – № 4. – P. 477–494.
125. Морозова, Т. Е. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-

сосудистыми заболеваниями / Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 39.

126. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии / Д. А. Сычёв, В. А. Отделенов, Н. П. Денисенко, В. В. Смирнов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 4–11.

127. Pharmacogenomics of CYP2C9: functional and clinical considerations / A. K. Daly, A. E. Rettie, D. M. Fowler, J. O. Miners // Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 1.

128. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans / L. D. Heimark, L. Wienkers, K. Kunze [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 1992. – Vol. 51. – № 4. – P. 398–407.

129. Bird, J. Probable interaction between warfarin and torsemide / J. Bird, C. Carmona // Annals of Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42. – № 12. – P. 1893–1898.

130. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии / Д. А. Сычёв, Г. С. Аникин, В. Г. Белолипецкая [и др.] // Фармакология и фармакотерапия. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 100–105.

131. An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects / W.-C. Chang, S.-I. Hung, B. C. Carleton, W.-H. Chung // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2020. – Vol. 16. – № 8. – P. 723–734.

132. Franco, V. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects / V. Franco, E. Perucca // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2015. – Vol. 11. – № 8. – P. 1269–1279.

133. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174: a systematic review and meta-analysis / Y. A. Park, Y. B. Song, J. Yee [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 617.

134. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects / K. Sekino, T. Kubota, Y. Okada [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 59. – № 8–9. – P. 589–592.

135. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs / K. N. Theken, C. R. Lee, L. Gong [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 108. – № 2. – P. 191–200.

136. OATPs, OATs and OCTs: structural characterization, relevance for kidney and liver, and implications for drug disposition and drug–drug interactions / M. Roth, A. Obaidat, B. Hagenbuch // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165. – № 5. – P. 1260–1287.

137. The major facilitator superfamily (MFS) revisited / V. S. Reddy, M. A. Shlykov, R. Castillo [et al.] // *The FEBS Journal*. – 2012. – Vol. 279. – № 11. – P. 2022–2035..

138. Nigam, S. K. The SLC22 transporter family: a paradigm for the impact of drug transporters on metabolic pathways, signaling, and disease / S. K. Nigam // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2018. – Vol. 58. – P. 663–687.

139. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption / Y. Shitara, K. Maeda, K. Ikejiri [et al.] // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2013. – Vol. 34. – № 1. – P. 45–78.

140. Alsanosi, S. M. M. Pharmacokinetic pharmacogenomics / S. M. M. Alsanosi, C. Skiffington, S. Padmanabhan // *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* / ed. S. Padmanabhan. – Amsterdam : Academic Press, 2014. – P. 341–364.

141. Покровский, А. А. Влияние полиморфизма G.-11187A>G гена SLCO1B1 на терапию симвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Покровский, М. Ю. Котловский, Н. М. Титова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – № 5.

142. Impact of drug transporter pharmacogenomics on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability – considerations for drug development / Y. Lai, M. Varma, B. Feng [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2012. – Vol. 8. – № 6. – P. 723–743.

143. Lam, Y. W. F. Principles of pharmacogenomics: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical implications / Y. W. F. Lam, L. H. Cavallari // *Pharmacogenomics*. – London : Informa Healthcare, 2013. – P. 1–44.

144. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study / SEARCH Collaborative Group, E. Link, S. Parish [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – № 8. – P. 789–799.

145. Кучер, А. Н. Роль генетических и средовых факторов в детерминации ответа на метформин / А. Н. Кучер, Н. П. Бабушкина // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 571–582.

146. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity / K. K. Filipinski, R. H. Mathijssen, T. S. Mikkelsen [et al.] // *Clinical Pharmacology and therapeutics*. – 2009. – Vol. 86. – № 4. – P. 396–402.

147. Burckhardt, G. In vitro and in vivo evidence of the importance of organic anion transporters (OATs) in drug therapy / G. Burckhardt, B. C. Burckhardt // *Drug Transporters* / eds. M. F. Fromm, R. B. Kim. – Berlin; Heidelberg: Springer, 2011. – P. 29–104.

148. Li, J. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy / J. Li, M. H. Bluth // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2011. – Vol. 4. – P. 11–33.

149. Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentrations by probenecid / G. W. Aherne, E. Pfall, V. Marks [et al.] // *British Medical Journal*. – 1978. – Vol. 1. – № 6120. – P. 1097–1099.

150. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices / Y. Nozaki, H. Kusuhara, T. Kondo [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2007. – Vol. 322. – № 3. – P. 1162–1170.

151. Honari, J. Effects of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man / J. Honari, A. D. Blair, R. E. Cutler // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 1977. – Vol. 22. – № 4. – P. 395–401.
152. Maideen, N. M. P. A comprehensive review of the pharmacologic perspective on loop diuretic drug interactions with therapeutically used drugs / N. M. P. Maideen, R. Balasubramanian, S. Muthusamy // *Current Drug Metabolism*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 188–199.
153. Knauf, H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide / H. Knauf, E. Mutschler // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1998. – Vol. 34. – № 1. – P. 1–24.
154. Neugebauer, G. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man / G. Neugebauer, E. Besenfelder, E. von Möllendorff // *Arzneimittel-Forschung*. – 1988. – Vol. 38. – № 1A. – P. 164–166.
155. Blose, J. S. Torsemide: a pyridine-sulfonylurea loop diuretic / J. S. Blose, K. F. Adams, J. H. Patterson // *Annals of Pharmacotherapy*. – 1995. – Vol. 29. – № 4. – P. 396–402.
156. The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency / T. W. Gehr, D. W. Rudy, G. R. Matzke [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 1994. – Vol. 56. – № 1. – P. 31–38.
157. Леонова, М. В. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики / М. В. Леонова, Э. Э. Алимова, Ю. Н. Еремина // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18. – № 12. – С. 44–48.
158. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers / J. Kirchheiner, S. Bauer, I. Meineke [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12. – № 2. – P. 101–109.
159. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9*3 / H. H. Thijssen, M. J. Drittij, L. M. V. Vervoort, J. C. de Vries-Hanje // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2001. – Vol. 70. – № 3. – P. 292–298.

160. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance / M. G. Scordo, V. Pengo, E. Spina [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 72. – № 6. – P. 702–710.
161. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes / J. O. Miners, S. Coulter, D. J. Birkett, J. A. Goldstein // *Pharmacogenetics*. – 2000. – Vol. 10. – № 3. – P. 267–270.
162. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / Ü. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 71. – № 1. – P. 89–98.
163. Клинические аспекты персонализированной медицины и фармакотерапии / под ред. Д. А. Сычева. – Москва: Триада, 2021. – 496 с.
164. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics / L. Becquemont, A. Alfievic, U. Amstutz [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 113–124.
165. Мубаракшина, О. А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция / О. А. Мубаракшина, М. Н. Сомова, Г. А. Батищева // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21. – № 10. – С. 74–78.
166. Персиянова-Дуброва, А. Л. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования / А. Л. Персиянова-Дуброва, И. Ф. Матвеева, М. Г. Бубнова // *Профилактическая медицина*. – 2022. – Т. 25, № 9. – С. 90–96.
167. Borg, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion / G. A. Borg // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 1982. – Vol. 14. – № 5. – P. 377–381.
168. Ших, Е. В. Анализ медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учётом лекарственных взаимодействий на уровне CYP2C9 R450: фокус на диуретическую терапию торасемидом / Е. В. Ших, Н. М. Гафурова // *Фармакология и фармакотерапия*. – 2023. – № 2. – С. 20–25.
169. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E. A.

Gaikovitch, I. Cascorbi, P. M. Mrozikiewicz [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 59. – № 4. – P. 303–312.

170. Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов CYP2C9 и SLCO1B1 с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, С. С. Мурашко, Е. В. Ших // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 50–53.

171. Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review / J. Beezer, M. Al Hatrushi, A. Husband [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27. – № 2. – P. 465–492.

172. Multidrug and optimal heart failure therapy prescribing in older general practice populations: a clinical data linkage study / C. A. Rushton, A. Strömberg, T. Jaarsma, U. T. Kadam // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. e003698.

173. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure / C. Y. Wong, S. I. Chaudhry, M. M. Desai, H. M. Krumholz // *American Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 124. – № 2. – P. 136–143.

174. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / R. L. Page II, C. L. O'Bryant, D. Cheng [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – № 6. – P. e32–e69.

175. Medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure / M. R. Cobretti, R. L. Page II, S. A. Linnebur [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2017. – Vol. 12. – P. 679–686.

176. Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста / Д. А. Сычёв, С. П. Бордовский, В. Э. Никулин [и др.] // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2016. – № 2. – С. 19–22.

177. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population / R. M. Goldberg, J. Mabey, L. Chan, S. Wong // *American Journal of Emergency Medicine*. – 1996. – Vol. 14. – № 5. – P. 447–450.

178. Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата / А. А. Кучеров, А. И. Ершова, В. Е. Сюткин, О. М.

Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 12. – С. 3872.

179. Леонова, М. В. Фармакогенетика артериальной гипертонии: особенности фармакогенетики торасемида / М. В. Леонова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 1. – С. 4–8.

180. Ramsay, L. E. Metabolic effects of diuretics / L. E. Ramsay, W. W. Yeo, P. R. Jackson // Cardiology. – 1994. – Vol. 84. – Suppl. 2. – P. 48–56.