

*На правах рукописи*



**Гафурова Нупайсат Магомедовна**

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

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Ших Евгения Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Гиляревский Сергей Руджерович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр, ведущий научный сотрудник

**Мирзаев Карин Бадавиевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», главный научный сотрудник, заместитель руководителя

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Savarese G. et al., 2022). 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 (ESC 2023; РКО 2024).

Петлевая диуретическая терапия у пациентов с симптомами сердечной недостаточности (СН) используются почти в 80 % случаев (Greene S.J. and Mentz R.J., 2018). Фуросемид и торасемид – петлевые диуретики, применяемые в клинической практике в России. При этом торасемид обладает рядом отличий по сравнению с фуросемидом, включая лучшую биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия (Pham D. et al., 2017). 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 (Abraham V. et al., 2020), 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 (Mentz R.J. et al., 2023).

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. 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 эволемии (Mullens W. et al., 2019). С другой стороны, резистентность к диуретикам нередко вызывает необходимость в увеличении дозы и связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций (Galve E. et al., 2005). 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% (Vormfelde S. V. et al., 2008, 2004, 2012). В российской популяции носительство аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* составляет от 20-35 % (Сычѳв Д.А., 2018), а распределение генотипов *SLCO1B1 c.521T>C* представлено следующим образом: генотип *TT* – 62 %, *TC* – 32 %, *CC* – 6 % (Sychev D.A. et al., 2016).

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.

### **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. Небольшие исследования влияния генетических полиморфизмов на фармакокинетику и фармакодинамику торасемида в основном проводились на здоровых добровольцах, 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, посвященном 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: объем выделенной мочи не различался в зависимости от полиморфизма *CYP2C9* в течение 24 ч после приема препарата (Vormfelde S.V. et al., 2004). 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 (Werner D. et al., 2008). 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. 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 (Schwartz S. et al., 1993).

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, поскольку большинство пациентов в рамках плановой терапии уже получают препараты, являющиеся индукторами, ингибиторами или субстратами CYP2C9. Фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.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 c.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 c.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 c.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 c.521T>C*, а также оценена ассоциация выявленных генотипов с эффективностью и безопасностью диуретической терапии торасемидом.

Впервые проведен 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 c.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 подтвержденным 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.

### **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.

### **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.

### **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 клиничко-инструментально - лабораторные данные пациентов, проведена статистическая обработка результатов, написаны статьи и все главы диссертации.

### **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 фармакокинетических исследований»; п. №20 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (компетентности)».

### **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); 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе 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). Клинической базой для набора пациентов являлось отделение кардиологии с палатами

реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

В исследование было включено 68 пациентов с подтверждённым диагнозом ХСН I, IIА или IIБ стадии, которые в качестве диуретической терапии принимали торасемид. 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. 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%). 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%). По скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пациенты распределились следующим образом: СКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 6 пациентов (9%), СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 27 пациентов (40%), СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 17 пациентов (25%), СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 13 пациентов (19%), СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 5 пациентов. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 50% и более встречалась у 49 пациентов (72%). ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (41–49%) наблюдалась у 12 пациентов (18%), а низкая ФВЛЖ (40% и менее) была у 7 пациентов (10%). На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных ХСН I стадии была диагностирована у 28 пациентов (41%), ХСН IIА стадии — у 23 пациентов (33,8%), ХСН IIБ стадии — у 17 пациентов (25%). Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов

| Показатели               | Значения        |
|--------------------------|-----------------|
| Возраст (полных лет)     | $75,7 \pm 10,9$ |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | $30,4 \pm 6,24$ |
| САД (мм рт.ст.)          | 140 [125- 150]  |
| ДАД (мм рт.ст.)          | 80 [80- 90]     |
| ЧСС (уд/мин)             | 73,5 [64-100]   |
| SpO <sub>2</sub> (%)     | 96 [95- 97]     |

Продолжение Таблицы 1

|                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| 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 <sup>2</sup> ) | 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]             |

Все пациенты в проводимом исследовании получали мочегонную терапию торасемидом, помимо которого использовались следующие диуретики: спиронолактон (33 пациента; 48,5%), эплеренон (10 пациентов; 14,7%), гидрохлортиазид (8 пациентов; 11,8%), индапамид (2 пациента; 2,9%), хлорталидон (1 пациент; 1,5%). Более половины пациентов принимали ИАПФ или АРА II (62 пациента; 91,2%), БАБ (56 пациентов; 82,4%), гиполипидемические препараты (54 пациента; 79,4%), антикоагулянты (50 пациентов; 73,5%), ИПП (44 пациента; 64,7%). Менее 50% пациентов использовали антиагреганты (27 пациентов; 39,7%), гипогликемические (26 пациентов; 38,2%) и гипоурикемические (22 пациента; 32,4%) средства, блокаторы Са-каналов (16 пациентов; 23,5%).

Лекарственные средства (ЛС), применяемые участниками исследования к моменту выписки из стационара представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Лекарственные средства, применяемые участниками исследования к моменту выписки

| Группа и название препарата | Пациенты (%) |
|-----------------------------|--------------|
| <b>Диуретики</b>            |              |
| торасемид                   | 50 (73,5%)   |
| спиронолактон               | 33 (48,5%)   |
| фуросемид                   | 13 (19,1%)   |
| эплеренон                   | 10 (14,7%)   |
| гидрохлортиазид             | 8 (11,8%)    |
| индапамид                   | 2 (2,9%)     |
| хлорталидон                 | 1 (1,5%)     |
| <b>Бета-адреноблокаторы</b> |              |
| бисопролол                  | 44 (64,7%)   |
| соталол                     | 10 (14,7%)   |
| метопролол                  | 2 (2,9%)     |
| <b>АРА II, АРНИ</b>         |              |
| лозартан                    | 18 (26,5%)   |
| валсартан                   | 13 (19,1%)   |
| сакубитрил+ валсартан       | 4 (5,9%)     |
| телмисартан                 | 3 (4,4%)     |
| азилсартан                  | 2 (2,9%)     |
| кандесартан                 | 2 (2,9%)     |
| эпросартан                  | 1 (1,5%)     |
| <b>ИАПФ</b>                 |              |
| периндоприл                 | 12 (17,6%)   |
| эналаприл                   | 6 (8,8%)     |
| хинаприл                    | 1 (1,5%)     |
| <b>Антиагреганты</b>        |              |
| ацетилсалициловая кислота   | 17 (25%)     |
| клопидогрел                 | 9 (13,2%)    |
| тикагрелор                  | 1 (1,5%)     |
| <b>Антикоагулянты</b>       |              |
| апиксабан                   | 23 (33,8%)   |

Продолжение Таблицы 2

|                             |            |                            |            |
|-----------------------------|------------|----------------------------|------------|
| ривароксабан                | 23 (33,8%) | препараты железа           | 11 (16,2%) |
| дабигатран                  | 4 (5,9%)   | тамсулозин                 | 10 (14,7%) |
| ИПП                         |            | моксонидин                 | 7 (10,3%)  |
| пантопразол                 | 34 (50%)   | левотироксин               | 6 (8,8%)   |
| омепразол                   | 10 (14,7%) | лаптаконитина гидробромид  | 5 (7,4%)   |
| Гиполипидемические средства |            | гидроксизина гидрохлорид   | 4 (5,9%)   |
| аторвастатин                | 25 (36,8%) | дигоксин                   | 4 (5,9%)   |
| розувастатин                | 25 (36,8%) | мемантин                   | 3 (4,4%)   |
| эзетимиб                    | 2 (2,9%)   | амиодарон                  | 3 (4,4%)   |
| симвастатин                 | 1 (1,5%)   | изосорбид                  | 3 (4,4%)   |
| фенофибрат                  | 1 (1,5%)   | пирибедил                  | 3 (4,4%)   |
| Блокаторы Са-каналов        |            | урсодезоксихолевая кислота | 3 (4,4%)   |
| амлодипин                   | 11 (16,2%) | дугастерид                 | 2 (2,9%)   |
| верапамил                   | 2 (2,9%)   | карбамазепин               | 2 (2,9%)   |
| лерканидипин                | 2 (2,9%)   | леводопа                   | 2 (2,9%)   |
| нифедипин                   | 1 (1,5%)   | мадопар                    | 2 (2,9%)   |
| Гипогликемические препараты |            | силодозин                  | 2 (2,9%)   |
| метформин                   | 9 (13,2%)  | алфузозин                  | 1 (1,5%)   |
| вилдаглиптин                | 7 (10,3%)  | амитриптилин               | 1 (1,5%)   |
| гликлазид                   | 3 (4,4%)   | аноро эллипта              | 1 (1,5%)   |
| линаглиптин                 | 3 (4,4%)   | бетагистин                 | 1 (1,5%)   |
| дапаглифлозин               | 2 (2,9%)   | кветиапин                  | 1 (1,5%)   |
| глимепирид                  | 1 (1,5%)   | мебеверин                  | 1 (1,5%)   |
| эмпаглифлозин               | 1 (1,5%)   | прамипексол                | 1 (1,5%)   |
| Гипоурикемические средства  |            | солифенацина сукцинат      | 1 (1,5%)   |
| аллопуринол                 | 21 (30,9%) | сульфасалазин              | 1 (1,5%)   |
| фебуксостат                 | 1 (1,5%)   | тимазол                    | 1 (1,5%)   |
| Другие препараты            |            | тразодон                   | 1 (1,5%)   |

### 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](http://fda.gov/drugs)).

Биохимические показатели крови были исследованы на анализаторе Beckman Coulter DxC 700 AU (США). 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 c.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, SpO<sub>2</sub> 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 объемов 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 объема выпота в плевральных полостях, наличия асцита, признаков застойных изменений в печени, а также диагностики альтернативной патологии органов брюшной полости и почек.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программного пакета IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corporation, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты исследования полиморфизмов генов пациентов

Распределение всех исследуемых генотипов по полиморфизмам *CYP2C9\*2* (*rs1799853*, *430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1 c.521T>C* (*SLCO1B1\*5*, *rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) соответствовало закону Харди - Вайнберга ( $p>0,05$ ). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сопоставление наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по полиморфизмам в соответствии с законом Харди — Вайнберга

| Полиморфизм (Ген)                    | Генотип          | Наблюдаемое (N=68) | Ожидаемое (N=68) | $\chi^2$ | P- value |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|------------------|----------|----------|
| <i>CYP2C9*2</i> ( <i>Arg144Cys</i> ) | <i>144ArgArg</i> | 58                 | 57,4             | 0,82     | 0,37     |
|                                      | <i>144ArgCys</i> | 9                  | 10,1             |          |          |
|                                      | <i>144CysCys</i> | 1                  | 0,4              |          |          |
| <i>CYP2C9*3</i> ( <i>Ile359Leu</i> ) | <i>359IleIle</i> | 62                 | 62,1             | 0,14     | 0,70     |
|                                      | <i>359IleLeu</i> | 6                  | 5,7              |          |          |
|                                      | <i>359LeuLeu</i> | 0                  | 0,1              |          |          |
| <i>SLCO1B1</i> ( <i>Val174Ala</i> )  | <i>174ValVal</i> | 46                 | 43,7             | 3,13     | 0,08     |
|                                      | <i>174ValAla</i> | 17                 | 21,6             |          |          |
|                                      | <i>174AlaAla</i> | 5                  | 2,7              |          |          |

По результатам генотипирования по *CYP2C9* (\*2 и \*3), пациенты были разделены на две группы: экстенсивные метаболизаторы ( $n = 52$ ; 76,5 %) с генотипом *CYP2C9\*1/\*1* и медленные метаболизаторы ( $n = 16$ ; 23,5 %) с одним или двумя минорными аллелями: *CYP2C9\*1/\*2* — 9 (13,2 %), *CYP2C9\*1/\*3* — 6 (8,8 %), *CYP2C9\*2/\*2* — 1 (1,5 %). По *SLCO1B1 c.521T>C* пациенты были распределены на три группы по активности транспортера OATP1B1: 46 пациентов (67,6 %) с нормальной активностью — генотип *TT*, 17 пациентов (25%) с промежуточной активностью — генотип *TC*, 5 пациентов (7,14%) с низкой активностью — генотип *CC*.

### Результаты анализа фармакотерапии пациентов

Каждый пациент получал от 3 до 14 ЛС в сутки, в среднем — по 8 препаратов (Ме 8 [7–10]). У большинства пациентов (66 человек, 97 %) количество препаратов составляло 5 и более в сутки. Сопутствующую терапию препаратами, метаболизирующимися с участием *CYP2C9*, наряду с торасемидом, получали 60 (88,2 %) пациентов. Чаще всего это были следующие ЛС: лозартан, валсартан, азилсартан, кандесартан, аписабан, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, омега-3, розувастатин, симвастатин, верапамил, гликлазид, глимепирид, дапаглифлозин, фебукозат. Из них 7 (10,3 %) пациентов получали 5 ЛС, метаболизирующихся *CYP2C9*, 18 (26,5 %) — 4 ЛС, 15 (22,1 %) — 3 ЛС, 20 (29,4 %) — 2 ЛС, и 8 (11,8 %) — только торасемид. У 39 (57 %) пациентов в терапии выявлены ингибиторы *CYP2C9*: амиодарон,

амлодипин, аторвастатин, клопидогрел, симвастатин, фенофибрат; у 2 (3 %) — индуктор карбамазепин (рисунок 1).

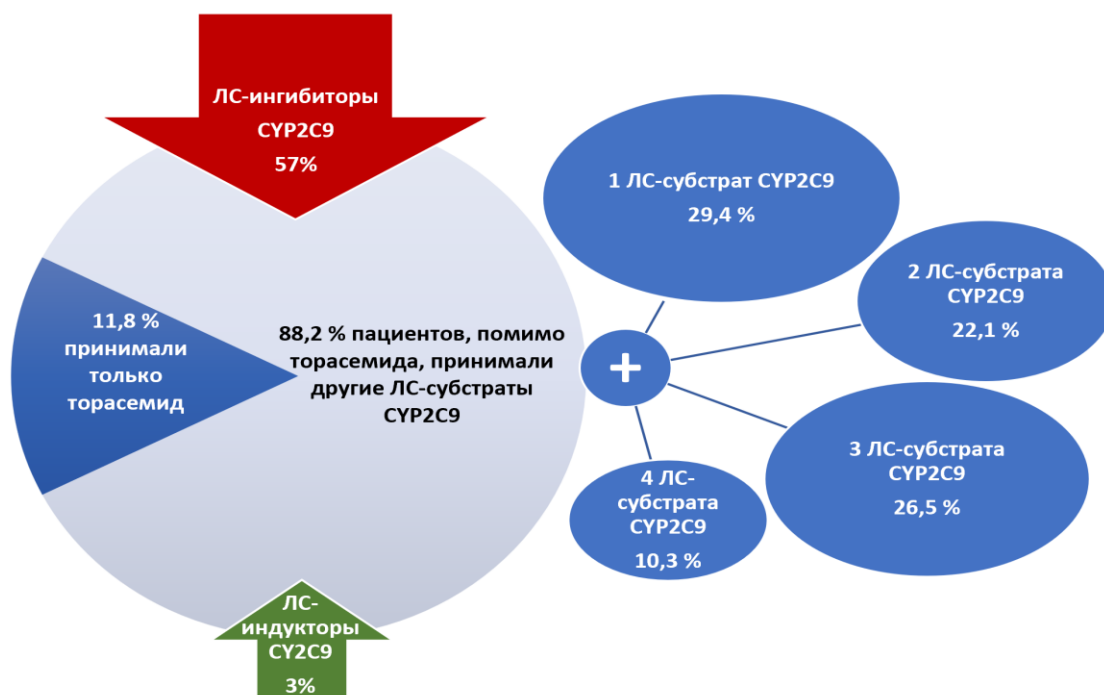


Рисунок 1 - Сопутствующая терапия ЛС – субстратами, ингибиторами, индукторами CYP2C9

57 пациентов (83,8 %) помимо торасемида принимали ЛС, являющиеся субстратами и/или ингибиторами транспортера OATP1B1. К ним относились: валсартан, сакубитрил, кандесартан, аторвастатин, розувастатин, эзетемиб, симвастатин, фенофибрат, верапамил, нифедипин, гликлазид, глимепирид и левотироксин. Из них 4 пациента (5,9 %) получали одновременно 4 ЛС — субстрата и/или ингибитора OATP1B1, 21 (30,9 %) — 3 ЛС, 32 (47,0 %) — 2 ЛС.

#### Анализ динамики дозирования торасемида у пациентов

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. У пациентов, получавших различные дозы торасемида при поступлении, выявлены статистически значимые различия по уровням NT-proBNP, мочевой кислоты и калия. Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов, получавших 10 мг торасемида (3573 [1479–7165] пг/мл) по сравнению с группами, получавшими 2,5 мг (697 [221–1161] пг/мл;  $p = 0,001$ ) и 5 мг (788 [372–1548] пг/мл;  $p = 0,001$ ). Концентрация мочевой кислоты также значительно различалась между группами: медиана уровня мочевой кислоты в группе 2,5 мг составила 342,5 [308–420] мкмоль/л, в группе 5 мг — 376,5 [350,5–421] мкмоль/л, а в группе 10 мг — 469 [389–599] мкмоль/л ( $p = 0,034$ ) (рисунок 2). Уровень калия в сыворотке крови был ниже у пациентов, получавших 2,5 мг торасемида (3,9 [3,8–4,3] ммоль/л) по сравнению с группой 5 мг (4,3 [4,1–4,7] ммоль/л;  $p = 0,033$ ) и 10 мг (4,3 [4,2–4,5] ммоль/л;  $p = 0,004$ ).

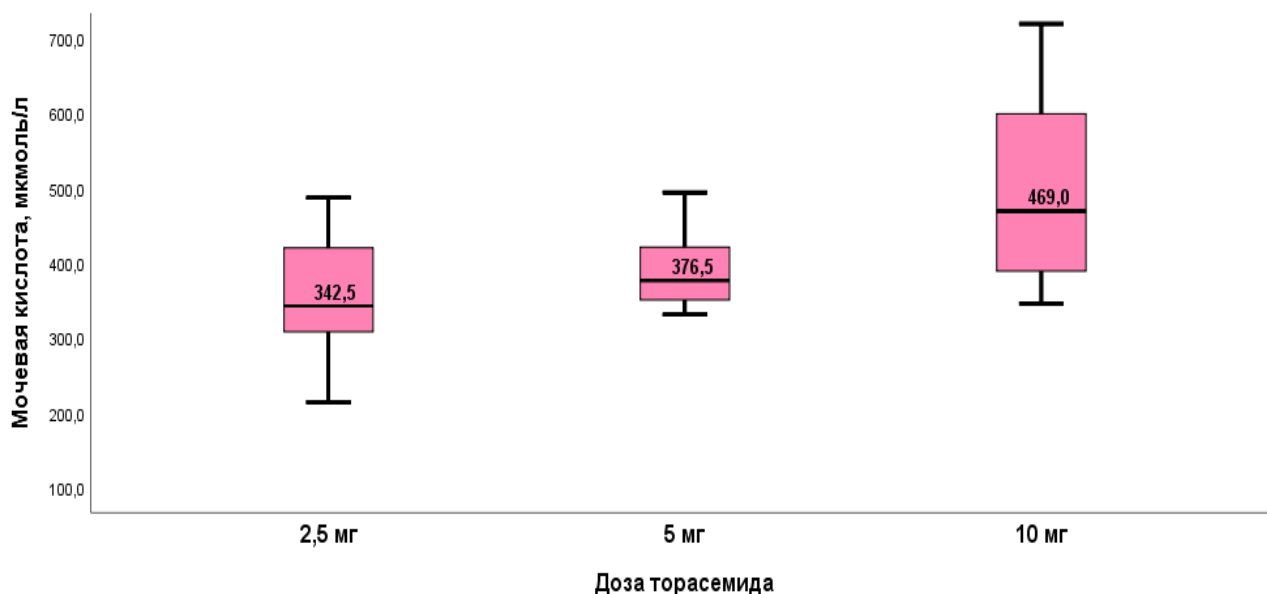


Рисунок 2 - Уровень мочевой кислоты в зависимости от дозы торасемида при поступлении в стационар

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. У 30 пациентов (44,1 %) коррекция дозы торасемида не потребовалась. Повышение дозы потребовалось у 14 (20,6 %) пациентов, снижение — у 6 (8,8 %). Торасемид был отменён у 5 (7,4 %) пациентов в связи с регрессом симптомов ХСН. У 13 (19,1 %) пациентов препарат был заменён на фуросемид: в 10 случаях (14,7 %) — из-за низкой эффективности, в 3 (4,4 %) — в связи с тяжёлой ХБП.

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

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 *TT* эффективность наблюдалась у 67,4% пациентов (31 из 46), при гетерозиготном *TC* — у 52,9% (9 из 17), тогда как при гомозиготном варианте *CC* — 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. Данные представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - Результаты сравнения эффективности терапии торасемидом и клинико-лабораторных показателей в зависимости от скорости метаболизма по CYP2C9

| Показатели                 | Фенотип CYP2C9                             |                                      |       |       | p     |
|----------------------------|--|--------------------------------------|-------|-------|-------|
|                            | «Экстенсивные»<br>метаболизаторы<br>(n=52) | «Медленные»<br>Метаболизаторы (n=16) |       |       |       |
|                            |  | *1/*1                                | *1/*2 | *1/*3 |       |
| Эффективность терапии      |  |                                      |       |       |       |
| Да, абс                    | 32   | 9                                    |       |       | 0,774 |
| Нет, абс                   | 20   | 7                                    |       |       |       |
| 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 |
| ХСН I ст., абс             | 23   | 5                                    |       |       | 0,476 |
| ХСН 2А ст., абс            | 18   | 5                                    |       |       |       |
| ХСН 2Б ст., абс            | 11   | 6                                    |       |       |       |

Таблица 5 - Результаты сравнения эффективности терапии торасемидом и клинико-лабораторных показателей в зависимости от генотипа *SLCO1B1 c.521T>C*

| Показатели                 | Генотип <i>SLCO1B1 c.521T&gt;C</i> |                     |                     | p     |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
|                            | <i>TT</i><br>(n=46)                | <i>TC</i><br>(n=17) | <i>CC</i><br>(n=5)  |       |
| Эффективность терапии      |                                    |                     |                     |       |
| Да, абс                    | 31                                 | 9                   | 1                   | 0,093 |
| Нет, абс                   | 15                                 | 8                   | 4                   |       |
| 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                   |       |

В процессе исследования была проведена выборка 50 пациентов, получавших торасемид в эффективных дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, скорректированных в стационаре. По результатам статистического анализа не выявлено значимой взаимосвязи между генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* и эффективной дозой торасемида ( $p=0,919$  и  $p=0,134$  соответственно).

Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - 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]         |       |

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

У пациентов с неэффективной терапией торасемидом по сравнению с теми, у кого был достигнут положительный эффект наблюдались статистически значимые отличия по ряду показателей: отмечено более высокое СДЛА— 43 мм рт.ст. [37–56] vs 36 мм рт.ст. [30–41] ( $p = 0,012$ ); уровень NT-proBNP был достоверно выше в группе неэффективной терапии— 1278 пг/мл [746–2879] vs 800 пг/мл [241–1545] ( $p = 0,034$ ); концентрация креатинина также была выше при недостаточном терапевтическом ответе— 115 мкмоль/л [92–148] vs 89 мкмоль/л [76–106] ( $p = 0,008$ ); в группе с неэффективной терапией фиксировалось большее количество одновременно принимаемых ЛС — 9 [8–10] vs 8 [7–9] ( $p = 0,013$ ). Анализ стадии ХСН показал, что I стадия чаще наблюдалась в группе с эффективной терапией (23 vs 5 пациентов;  $p = 0,002$ ), тогда как II стадия достоверно преобладала при отсутствии эффекта (14 vs 3 пациентов;  $p < 0,001$ ).

При оценке подгруппы пациентов, получавших торасемид в дозировке 2,5 мг, ИМТ оказался достоверно выше у пациентов с неэффективным диуретическим ответом по сравнению с пациентами, демонстрировавшими клиническую эффективность терапии ( $p=0,038$ ). С использованием ROC-анализа были определены пороговые значения ИМТ, при превышении которых 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  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>. ROC-кривая представлена на рисунке 3.

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. 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  $\geq 42$  мм рт.ст. ROC-кривая представлена на рисунке 4.

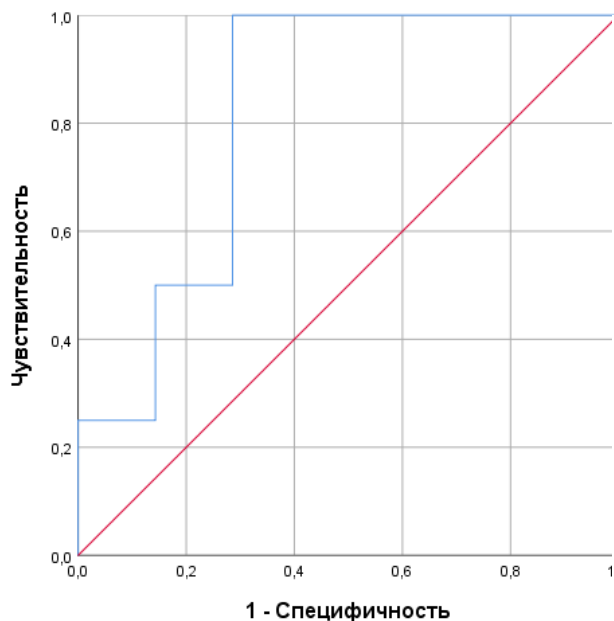


Рисунок 3 - ROC-кривая прогностического маркера ИМТ в прогнозировании неэффективности назначения 2,5 мг торасемида

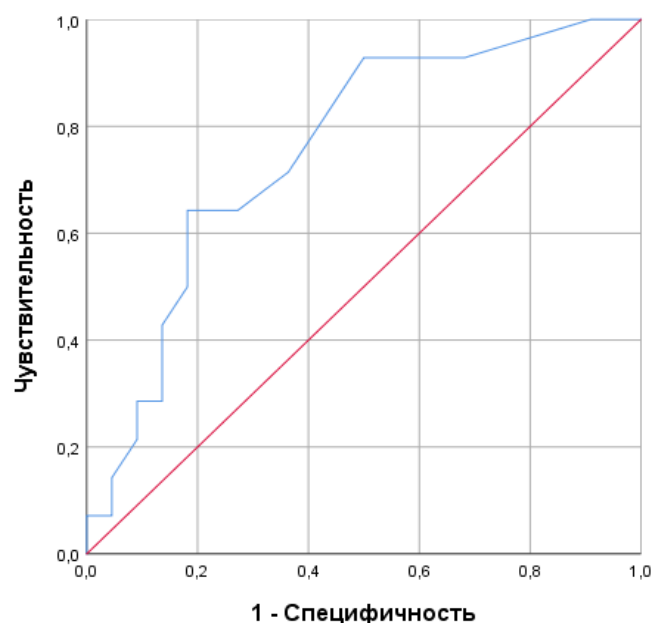


Рисунок 4 - ROC-кривая прогностического маркера СДЛА в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида

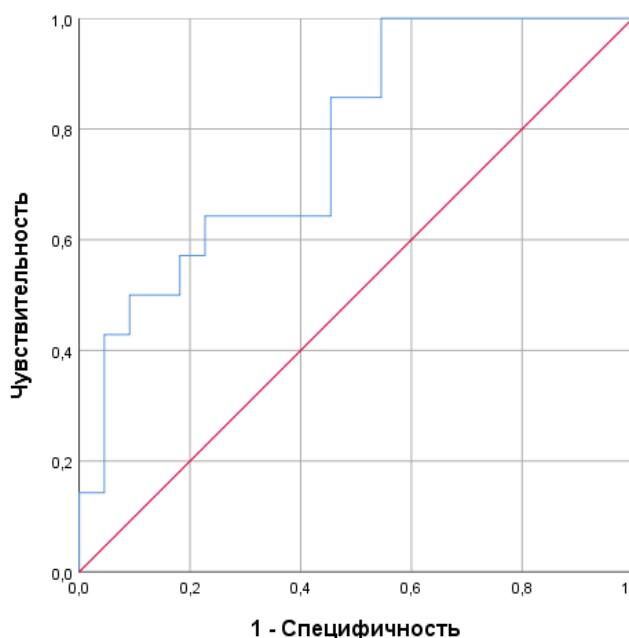


Рисунок 5 - ROC-кривая прогностического маркера NT-proBNP в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида

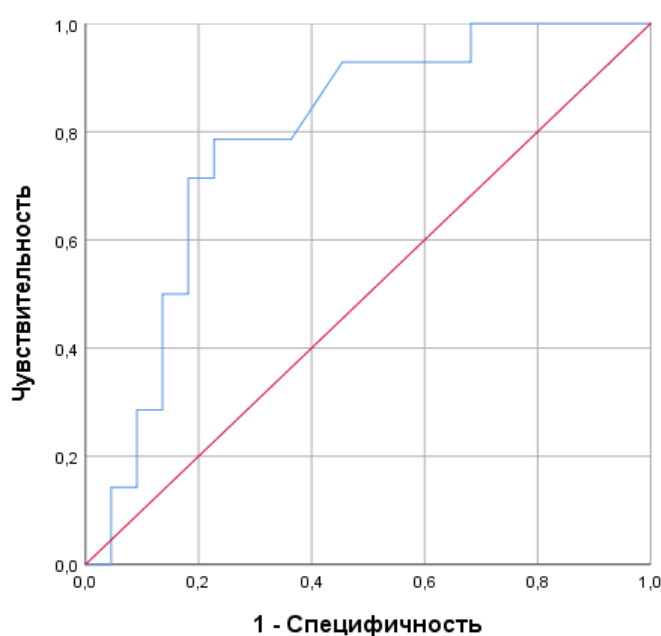


Рисунок 6 - ROC-кривая прогностического маркера креатинина в прогнозировании необходимости назначения 10 мг торасемида

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  $\geq 1019$  пг/мл. ROC-кривая представлена на рисунке 5. 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  $\geq 110$  мкмоль/л. ROC-кривая представлена на рисунке 6.

### Прогнозирование факторов, влияющих на интенсификацию диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН

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 7.

Таблица 7 - Результаты сравнения клинико-лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от диуретической терапии

| Показатели                                  | Диуретическая терапия    |  | p       |
|---|--------------------------|--|---------|
|   | Без изменений<br>(n=30)  | Доза торасемида<br>увеличена или<br>произведена замена<br>на фуросемид<br>(n=27) |         |
| Возраст (полных лет)                        | 75,5 [64-84]             | 77 [71-88]   | 0,162   |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                    | 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   |
| 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  |         |
| c.521TT, абс                                | 22                       | 15   | 0,073   |
| c.521TC, абс                                | 8                        | 8  |         |
| c.521CC, абс                                | 0                        | 4  |         |

Анализ групп показал, что у пациентов, которым потребовалось увеличение дозы торасемида или замена на фуросемид, были статистически значимо выше 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 значимым 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.

Разработана прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность необходимости увеличения дозы торасемида либо его замены на фуросемид с учётом стадии ХСН, уровня сывороточного креатинина, количества назначенных ЛС, а также генотипов *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* и *SLCO1B1 c.521T>C*. 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 его на фуросемид. При пороговом значении логистической функции Р, 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 8, а на рисунке 7 приведены скорректированные отношения шансов с 95 % доверительными интервалами для включённых в модель переменных.

Таблица 8 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью увеличения дозы торасемида или замены его 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  |

Продолжение Таблицы 8

|   |                   |       |                    |       |
|---|-------------------|-------|--------------------|-------|
| <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  |

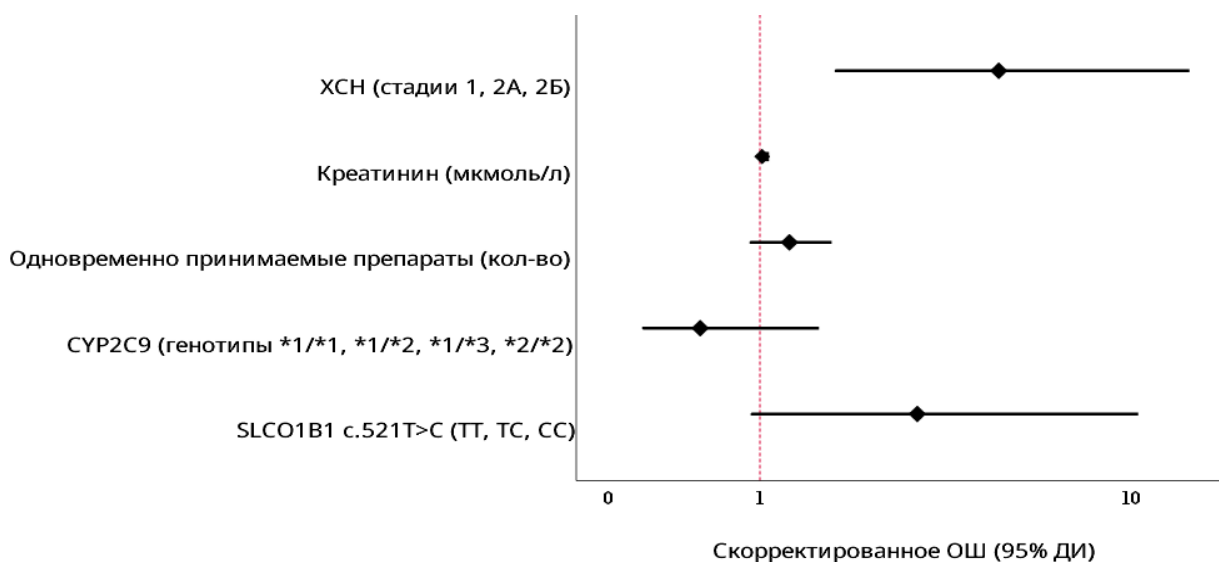


Рисунок 7 - Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов увеличения дозы торасемида или его замены на фуросемид

## 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* с.521Т>С: 67,6 % имели генотип ТТ, 25 % — ТС и 7,4 % — СС. Частоты генотипов *CYP2C9*\*2 ( $\chi^2 = 0,82$ ;  $p = 0,37$ ), *CYP2C9*\*3 ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $p = 0,70$ ) и *SLCO1B1* с.521Т>С ( $\chi^2 = 3,13$ ;  $p = 0,08$ ) 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* с.521Т>С у пациентов с

ХСН в проведенном исследовании не обнаружена. Выявлена тенденция к преобладанию генотипа с.521СС гена *SLCO1B1* с.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* с.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  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> (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  $\geq 42$  мм рт.ст. (AUC =  $0,756 \pm 0,082$ ; 95 % ДИ: 0,596–0,917;  $p = 0,01$ ), NT-proBNP  $\geq 1019$  пг/мл (AUC =  $0,776 \pm 0,078$ , 95 % ДИ: 0,623–0,929;  $p = 0,006$ ) и сывороточного креатинина  $\geq 110$  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  $\geq 42$  мм рт. ст., уровне NT-proBNP  $\geq 1019$  пг/мл и сывороточном креатинине  $\geq 110$  мкмоль/л рекомендовано назначение торасемида с дозы 10 мг. Пациентам с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гафурова, Н. М. Современные клинико-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. – № 4. – С. 595–600;

2. **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. – № 1. – С. 119–123;

3. Ших, Е. В. Анализ медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом лекарственных взаимодействий на уровне CYP2C9 R450 в фокусе влияния на диуретическую терапию торасемидом / Е. В. Ших, **Н. М. Гафурова** // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2023. – № 2. – С. 20–25;

4. 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. – № 1. – С. 50–53;

5. **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 // **Фарматека.** – 2024. – № 9. – С. 34–39.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны)

АРНИ — ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БАБ — бета-адреноблокаторы

ДАД — диастолическое артериальное давление

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ — индекс массы тела

ИПП — ингибиторы протонной помпы

ЛС — лекарственные средства

ПЦР — полимеразная цепная реакция

САД — систолическое артериальное давление

СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭхоКГ — эхокардиография

AUC — area under the curve

CYP2C9 — фермент цитохрома P450 2C9

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

OATP1B1 — полипептид 1B1, транспортирующий органические анионы

SLCO1B1 с.521T>C — вариант гена транспортёра OATP1B1

SpO<sub>2</sub> — уровень насыщения крови кислородом