

Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики

М.В.Леонова[✉], Э.Э.Алимова, Ю.Н.Еремина

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье обсуждаются вопросы фармакогенетики у пациентов с артериальной гипертензией, влияния фармакогенетического полиморфизма различных генов в эффективности и безопасности петлевого диуретика торасемида. Представлен обзор научных данных по влиянию генетического полиморфизма генов метаболизирующего фермента CYP2C9 и анионного транспортера на фармакокинетику препарата (печеночный и почечный клиренс), а также на фармакодинамику (выраженность диуретического и салуретического эффектов).

Ключевые слова: торасемид, фармакогенетический полиморфизм, метаболизм, транспортер.

[✉]anti23@mail.ru

Для цитирования: Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 44–48.

Torsemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics

M.V.Leonova[✉], E.E.Alimova, Yu.N.Eremina

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article discusses the issues of pharmacogenetics in hypertensive patients, the influence of pharmacogenetic polymorphisms of different genes in the efficacy and safety of loop diuretic torasemide. A review of the scientific evidence on the influence of genetic polymorphism of metabolizing enzyme CYP2C9 and anion transporter on the pharmacokinetics of the drug (hepatic and renal clearance) and the pharmacodynamics (pronounced diuretic and saluretic effects) are also discussed.

Key words: torasemide, pharmacogenetic polymorphisms, metabolism, conveyor.

[✉]anti23@mail.ru

For citation: Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. Torasemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 44–48.

За последние 10 лет интерес к фармакогенетическим проблемам у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) привлекает все больше специалистов разных областей медицины. Ведется активное изучение генов-маркеров неблагоприятного исхода у больных АГ и геном-маркеров фармакологического ответа при проведении фармакотерапии антигипертензивными препаратами. Так, наиболее изученными генами-маркерами являются: ген ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (I/D-аллели), показавший зависимость гипотензивного эффекта (в основном для препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – РААС) и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ; ген ADRB1, показавший зависимость гипотензивного эффекта и риска развития побочных эффектов (для β-адреноблокаторов); ген ADD1, показавший зависимость гипотензивного эффекта (для антигипертензивных препаратов, например диуретиков, β-адреноблокаторов) [1, 2].

Наряду с генами-маркерами клинической эффективности фармакотерапии АГ большую роль играют гены-маркеры вариабельности фармакокинетики антигипертензивных препаратов. В этом направлении накоплено уже большое количество данных о роли полиморфизма генов метаболизирующих ферментов (например, изоферментов цитохрома P450), а также генов – транспортеров лекарственных средств (ЛС).

Таким образом, дальнейшее изучение фармакогенетических факторов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [3].

В недавно опубликованном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ среднего возраста (48 лет) изучалась роль генетического полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [4]. По результатам генотипирования была описана частота встречаемости разных геноти-

пов в популяции пациентов с АГ и выявлено, что наибольшая вариабельность отмечается для изоферментов CYP2D6 (44,6%) и CYP2C9 (39,6%). При анализе частоты применения разных антигипертензивных препаратов было выявлено, что доли препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами, составили 16 и 25% соответственно, а ошибки при назначении этих классов препаратов имели место в 31 и 35% соответственно.

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении АГ. В систематическом обзоре в 1990-х годах плацебо-контролируемых исследований диуретики показали преимущество в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [5]. Эти данные нашли последующее подтверждение в более поздних крупных метаанализах 2000-х годов после появления новых классов антигипертензивных препаратов, показавших явные преимущества диуретиков в предупреждении развития основных исходов АГ, в том числе перед другими классами препаратов [6–8]. Так, по данным Кохрановского метаанализа 19 клинических исследований (2009 г.), применение диуретиков в качестве стартовой терапии АГ достоверно снижало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [9]. По данным нового Кохрановского метаанализа (2015 г.), диуретики в качестве стартовой терапии АГ оказались более эффективны в снижении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта в сравнении с блокаторами РААС [10].

Несмотря на то что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, в современных международных и отечественных рекомендациях к классу диуретиков, которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ, отнесены также петлевые и калийсберегающие диуретики [11, 12]. Это во многом обусловлено распространенной коморбидностью среди пациентов с АГ (наличием ассоциируемой хронической болезни почек – ХБП, ХСН и др.), что повышает значимость применения диуретиков других

групп (петлевых, калийсберегающих диуретиков), особенно новых препаратов (торасемида, эплеренона) [11, 12].

Эти данные подтверждаются результатами крупных фармакоэпидемиологических исследований. Результаты такого популяционного фармакоэпидемиологического исследования в США, выполненного в рамках государственной программы медицинского обеспечения Medicare за период 2006–2010 гг., показали, что диуретики занимают 1/3 всех антигипертензивных препаратов, и доля петлевых диуретиков стабильно удерживается на уровне 12,5% [13].

Таким образом, современной альтернативой тиазидным диуретикам для лечения АГ является петлевой диуретик торасемид, обладающий целым рядом фармакодинамических и фармакокинетических преимуществ в ряду петлевых диуретиков [14].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что торасемид проявляет выраженный диуретический и натрийуретический эффект при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами других петлевых диуретиков (фуросемид) [15, 16]. Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона [17]. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в оптимальной суточной дозе 5 мг и по уровню натрийуреза сопоставима с дозой тиазидного диуретика гидрохлоротиазида 25 мг [18]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов [19]. Длительное применение торасемида для лечения АГ не вызывает нежелательных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена [18].

Фармакология и фармакодинамика торасемида

Торасемид относится к петлевым диуретикам, действующим на уровне восходящей петли Генле, что приводит к быстрой экскреции воды, натрия и хлорида [15, 16]. Торасемид является мощным салуретиком и обладает в 2 раза большей силой действия в сравнении с фуросемидом, вызывая эквивалентный диурез и натрийурез при меньшей концентрации и более длительном действии. К преимуществам торасемида относится наличие антиальдостеронового эффекта, который позволяет в меньшей степени экскретировать калий и кальций во время диуретического эффекта [17]. В результате при применении доз торасемида 2,5–5 мг 24-часовой калийурез практически не увеличивается и сопоставим с действием плацебо. Благодаря антиальдостероновой активности торасемид редко вызывает гипокалиемию.

При однократном применении торасемид в отличие от фуросемида не вызывает компенсаторного парадоксального антидиуретического эффекта. Важной особенностью торасемида является отсутствие клинически значимого влияния на метаболизм глюкозы и липидов (холестерина, триглицеридов) при длительном применении.

Фармакокинетика торасемида

Торасемид является высоколипофильным препаратом, что отличает его фармакокинетику от других петлевых диуретиков. После приема внутрь торасемид имеет высокую и стабильную биодоступность (в среднем 80%), по сравнению с фуросемидом (в среднем 15–80%), и более предсказуемую, что объясняется большей липофильностью. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–1,1 ч. Торасемид имеет наиболее продолжительный период полувыведения – 3,5–4 ч, что обеспечивает большую длительность диуретического эффекта в сравнении с другими петлевыми диуретиками. Постепенное накопление активного вещества уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом лекарственных препаратов, снижает риск развития толерантности [20].

В отличие от фуросемида торасемид подвергается выраженному метаболизму в печени (около 80%), в результате

образуется несколько активных метаболитов, и только 20% выводится почками в неизменном виде (65% фуросемида и 60% буметанида). Выраженность метаболизма в элиминации торасемида практически не изменяет фармакокинетику препарата при нарушении функции почек, но при этом существенно изменяется у пациентов с циррозом печени.

Фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек. В исследованиях у пациентов с ХПН изучалась фармакокинетика торасемида [21, 22]. При умеренной и тяжелой ХПН показатели интегральной кислотности – AUC и период полувыведения торасемида существенно не изменяются в отличие от фуросемида, у которого нет альтернативного пути элиминации, кроме почечной экскреции. Общий клиренс препарата на фоне ХПН также не изменяется, несмотря на 3–4-кратное уменьшение почечного клиренса, что компенсируется увеличением печеночного клиренса.

Вместе с тем фармакокинетика значимо изменяется у пациентов с циррозом печени: отмечается увеличение биодоступности (почти на 80% за счет снижения пресистемного метаболизма), объема распределения, периода полувыведения и увеличение почечного на фоне снижения печеночного клиренса препарата [23]. В результате доля торасемида в моче возрастает на 70%, однако усиления натрийуреза не возникает.

Фармакогенетика торасемида

Решающее значение в метаболизме торасемида отводится изоферменту цитохрома P450 CYP2C9, участвующему в I фазе метаболизма путем оксидации [24, 25].

В настоящее время уже хорошо известен генетический полиморфизм изофермента CYP2C9, описанного наличием двух «медленных» аллельных вариантов – CYP2C9*2 и CYP2C9*3, приводящих к снижению скорости метаболизма оксиредуктазой [26]. Наибольшую клиническую значимость имеет CYP2C9*3, который в гетерозиготном и гомозиготном генотипе достоверно снижает клиренс ЛС.

В присутствии медленных аллелей (особенно CYP2C9*3) наблюдается значимое замедление клиренса торасемида почти в 1,7 раза (табл. 1) [27].

Кроме того, фармакокинетика торасемида зависит от активности анионных транспортеров – organic anion transporter (OAT) 1, OAT3 и OAT4, участвующих в секреции лекарственных средств (ЛС) в канальцах почек [28], а также – organic anion transporting polypeptide (OATP), участвующего в захвате лекарственных препаратов в гепатоциты [27].

В исследовании у 25 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью печени-специфичного транспортера OATP1B1 (ген SLCO1B1) и печеночным клиренсом торасемида [27]. Было установлено, что AUC торасемида достоверно повышен у носителей медленного генотипа CC-аллелей (табл. 2). Это означает наличие значимого OATP1B1-зависимого захвата торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформации изоферментом CYP2C9.

Семейство анионных транспортеров OAT обладает широким спектром специфичности для почечной экскреции органических анионов. Большинство OAT проявляет свою активность в проксимальных канальцах почек и участвует в активной секреции ЛС. OAT1, OAT2 и OAT3 локализованы в базолатеральной мембране, OAT4 и OAT10 – на апикальной мембране клеток эпителия проксимальных канальцев. Многие классы ЛС имеют аффинность к OAT1–3: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), диуретики, статины, β-лактамы антибиотиков, нестероидные противовоспалительные препараты; OAT4 также могут участвовать в тубулярной экскреции ЛС [29].

Известно, что петлевые диуретики проявляют более высокую аффинность к транспортерам OAT1 и OAT3, чем OAT4 [30].

Таблица 1. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Показатели	Генотипы CYP2C9		
	*1/*1 (n=15)	*1/*2 (n=4)	*1/*3 (n=5)
AUC24, мкг·ч/л	375,5±151,4	391,8±61,7	548,5±271,6 [#]
C _{max} , мкг/л	100,8±34,7	100,6±35,5	119,8±57,6
T _{max} , ч	1,0 (0,5–2)	1,5 (0,5–2)	1,0 (0,5–2)
T _{1/2} , ч	3,1±1,2	3,6±0,9	3,6±0,9
Cl, л/ч	2,9±0,8	2,6±0,4	2,2±0,9

Здесь и далее в табл. 2–4: [#] – статистически значимые различия, AUC24 – площадь под кривой «концентрация–время», C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, T_{1/2} – период полувыведения, Cl – общий клиренс.

Таблица 2. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма OATP1B1

Показатели	Генотипы SLC01B1	
	TT (n=13)	CC (n=11)
AUC24, мкг·ч/л	352,3±114,0	487,6±218,4 [#]
C _{max} , мкг/л	109,7±45,3	98,8±31,6
T _{max} , ч	1,0 (0,5–2)	2,0 (0,5–2)
T _{1/2} , ч	2,9±0,9	3,7±1,1
Cl, л/ч	3,0±0,8	2,3±0,7 [#]

Таблица 3. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Генотипы CYP2C9	C _{max} , мг/л	AUC24, мг·ч/л	T, ч	Cl, л/ч	Cl _{CYP2C9} , л/ч
*1/*1	1,1	3,0	2,6	3,4	1,4
*1/*2	1,1	3,0	2,8	3,4	1,7
*2/*2	2,0	4,4	7,6	2,3	1,4
*1/*3	1,5 [#]	4,5 [#]	4,3	2,2	1,0
*2/*3	1,4 [#]	5,1 [#]	5,3	2,0	0,77 [#]
*3/*3	1,8 [#]	8,4 [#]	5,1	1,2	0,18 [#]

Примечание. Cl_{CYP2C9} – печеночный клиренс.

В исследовании у 95 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью OAT1 (ген SLC22A6), OAT3 (ген SLC22A8) и OAT4 (ген SLC22A11) и почечным клиренсом торасемида (2 г) [31]. Клиренс торасемида различался в 6,6 раза в зависимости от полиморфизма генов OAT. Так, носители AA-аллелей гена SLC22A11 показали на 35% более высокий клиренс торасемида и на 33% меньший AUC, чем у носителей TT-аллелей. Однако эта вариабельность не влияла на уровень торасемида в моче и выраженность диуретического эффекта. Ассоциации между полиморфизмом других генов SLC22A6–SLC22A8 и клиренсом торасемида выявлено не было.

Выявлена высокая взаимосвязь между полиморфизмом CYP2C9, OATP1B1, OAT1, и OAT4, которая объясняет 50% вариабельности фармакокинетики торасемида [32]. Так, вариабельность захвата торасемида в гепатоциты оказывает значимое влияние на последующую биотрансформацию и почечную экскрецию. В результате клиренс торасемида может нарушаться на 47%; доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет примерно 15%, полиморфизм CYP2C9 – около 20%, полиморфизм OAT1 и OAT4 – примерно 10%. Нарушение захвата торасемида в гепатоциты при вариабельности OATP1B1 сопровождается увеличением почечного клиренса.

С точки зрения фармакогенетической вариабельности фармакокинетики торасемида, представляет интерес оценка их влияния на фармакодинамику и клиническую эффективность препарата.

В исследовании у 34 человек изучали взаимосвязь генетического полиморфизма по CYP2C9 с фармакодинамикой торасемида по салуретическому эффекту [33]. Оценивали фармакокинетику и фармакодинамику однократной дозы торасемида 10 мг по торасемидиндуцированным по-

казателям: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевой кислоты на фоне ограниченной солевой диеты. Наиболее значимые изменения фармакокинетики имели место у носителей генотипов *3-аллеля: показатели плазменной концентрации и AUC в 1,5 раза были выше при гетерозиготном носительстве (*1/*3 и *2/*3) и в 2 раза выше – при гомозиготном носительстве (*3/*3) (табл. 3). Общий клиренс торасемида снижается на 30 и 60% при генотипах *2/*2 и *3/*3 соответственно; наиболее значимое снижение печеночного клиренса отмечается у носителей медленного *3-аллеля. Таким образом, наличие *3-аллеля в генотипе изофермента CYP2C9 приводит к наиболее выраженным изменениям параметров фармакокинетики торасемида: двукратно увеличивается уровень неизмененного торасемида в моче и в 3–4 раза снижается почечный и общий клиренс [33].

Фармакогенетические различия в фармакокинетике торасемида оказывают влияние на фармакодинамику препарата. Объем выделенной мочи не различался в зависимости от полиморфизма CYP2C9 в течение 24 ч после приема препарата. Однако салуретический эффект показал различия для разных генотипов. Так, экскреция натрия, калия и хлора была на 25% выше у носителей *3-аллеля, особенно в первые 8 ч после приема торасемида; наиболее выраженный эффект проявился по уменьшению 24-часовой экскреции мочевой кислоты – известно, что диуретики являются конкурентными ингибиторами почечной экскреции мочевой кислоты (табл. 4) [33].

Заключение

Петлевой диуретик торасемид (Триграмм®) в настоящее время широко используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая не только ХСН, но и АГ.

Таблица 4. Изменения фармакодинамики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Показатели	Носители *1, *2	Носители *2/*3	Носители *3/*3
Объем мочи 0–24 ч (л)	4,5	4,9	3,9 [#]
Натрий 0–2 ч (ммоль)	143	189	162 [#]
Калий 0–2 ч (ммоль)	16	20	21 [#]
Хлор 0–2 ч (ммоль)	160	202	184 [#]
Мочевая кислота 0–24 ч (мг)	451	350	249 [#]

Фармакогенетика препарата может иметь важное значение в изменении фармакокинетики и фармакодинамики и влиять на выраженность диуретического эффекта и электролитных нарушений.

В настоящее время активно изучается роль генетического полиморфизма в эффективности и безопасности торасемида. Установлено влияние полиморфизма генов метаболизирующего фермента CYP2C9 и OAT на фармакокинетику препарата, в частности клиренс. Фармакогенетический полиморфизм CYP2C9 существенно снижают печеночный клиренс препарата, а полиморфизм OATP1B1 увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30%, но ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1%) значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов в краткосрочных исследованиях выявлено не было.

Исследования по изучению клинической значимости лекарственных взаимодействий с торасемидом, включая связанные с фармакогенетическим полиморфизмом, на примере антагонистов рецепторов ангиотензина также не выявили проблем.

Таким образом, несмотря на выраженные фармакогенетические изменения в фармакокинетики торасемида, применение его у пациентов может быть достаточно эффективным и безопасным. Однако безусловно необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности, связанных с генетическими особенностями.

Литература/References

- Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascular Pharmacol* 2006; 44 (2): 107–18.
- Schelleman H, Stricker BH, De Boer A et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs* 2004; 64 (16): 1801–16.
- Polimanti R, Iorio A, Piacentini S et al. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2014; 15 (2): 157–67.
- Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014; 5: 1–7.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8 (3): CD001841.
- Xue H, Lu Z, Tang WL et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*.

- Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr), 2010. [in Russian]
- Kent ST, Shimbo D, Huang L et al. Antihypertensive medication classes used among medicare beneficiaries initiating treatment in 2007–2010. *PLoS ONE* 9 (8): e105888.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
- Friedel HA, Buckley MM. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41 (1): 81–103.
- Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121–42.
- Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
- Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. 3): S32–S39.
- Castañeda-Hernández G, Caillé G, du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26 (2): 135–43.
- Spahn H, Knauf H, Mutschler E. Pharmacokinetics of torasemide and its metabolites in healthy controls and in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 345–8.
- Gehr TW, Rudy DW, Matzke GR et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 31–8.
- Schwartz S, Brater DC, Pound D et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 90–7.
- Miners JO, Rees DL, Valente L et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torasemide metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 1076–81.
- Miners JO, Coulter S, Birkett DJ et al. Torasemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 267–70.
- Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251–63.
- Werner D, Werner U, Meybaum A et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (5): 323–32.
- Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y et al. Torasemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62 (3): 323–35.
- Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacol Ther* 2012; 136 (1): 106–30.
- Hasannejad H, Takeda M, Taki K et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1021–9.
- Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y et al. Torasemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 323–35.
- Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (6): 815–7.
- Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torasemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 557–66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: anti23@mail.ru

Алимова Эльмира Эрфановна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Еремина Юлия Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова