

# Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид

Гафурова Н.М.<sup>1</sup>, Ших Е.В.<sup>1</sup>, Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является сложной задачей со многими нерешенными вопросами. В терапии сердечной недостаточности важное место занимают диуретики, которые применяются почти в 80% случаев. В настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению сравнительной эффективности петлевых диуретиков, а также исследований, направленных на персонализацию диуретической терапии. Торасемид имеет ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками: высокая биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия обеспечивают предсказуемый диурез. Наличие благоприятных нейрогормональных эффектов, заключающихся в снижении симпатической активности и ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к тому, что торасемид редко вызывает гипокалиемию. Кроме того, торасемид замедляет фиброз миокарда и способствует обратному ремоделированию желудочков. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии диуретиками является применение методов персонализации. Полиморфизм генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, является важным фактором, определяющим индивидуальные особенности пациента. Фармакогенетика торасемида может иметь существенное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического эффекта и побочных явлений. Клиренс торасемида при пероральном приеме варьирует на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма *OATP1B1* составляет 15,5%, полиморфизма *CYP2C9* – примерно 20%, полиморфизма *OAT1* и *OAT4* – около 10%. Значимые различия в фармакокинетике торасемида указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей фармакодинамики и переносимости торасемида у пациентов с генетическими полиморфизмами.

**Ключевые слова:** петлевые диуретики, торасемид, полиморфизм *CYP2C9*, белки-транспортеры, фармакокинетика.

**Для цитирования:** Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. Фармакогенетика, как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):119-123. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-04.

## Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide

Gafurova N.M.<sup>1</sup>, Shikh E.V.<sup>1</sup>, Ostroumova O.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Optimizing diuretic therapy in patients with chronic heart failure is a complicated problem with many unresolved questions. Diuretics take an important place in the treatment of heart failure, which are used in almost 80% of cases. Currently, there are not enough clinical studies, which comparative effectiveness of loop diuretics, as well as studies aimed at personalizing diuretic therapy. Torasemide has several advantages over other loop diuretics; high bioavailability, longer half-life and duration of action provide predictable diuresis. The presence of favorable neurohormonal effects, consisting in a decrease of sympathetic activity and inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system, leads to the fact that hypokalemia rarely occurs. In addition, torasemide slows development of myocardial fibrosis and fosters reverse ventricular remodelling. The use of personalization methods is one of the ways to increase the efficiency and safety of pharmacotherapy with diuretics. The polymorphism of genes encoding systems of biotransformation and transporters of drug is an important factor that determines the individual characteristics of a patient. Pharmacogenetics of torasemide may be of significant importance for pharmacokinetics and pharmacodynamics, influencing the intensity of the diuretic effect and side effects. The clearance of torasemide after oral administration may vary by 47% due to genetic characteristics: the participation of the *OATP1B1* polymorphism is approximately 15.5%, the *CYP2C9* polymorphism is 20%, and the *OAT1* and *OAT4* polymorphisms are 10%. Due to the significant differences in the pharmacokinetics of torasemide, further study of the pharmacodynamic characteristics of torasemide in patients with genetic polymorphism is necessary.

**Key words:** loop diuretics, torasemide, *CYP2C9* polymorphism, membrane transport proteins, pharmacokinetics.

**For citation:** Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D. Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;11(1):119-123. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-04.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nupa@mail.ru

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность – глобальная проблема общественного здравоохранения с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире [1]. В терапии сердечной недостаточности

важное место занимают диуретики, которые применяются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке [2]. Почти в 80% случаев для лечения пациентов с сердечной недостаточностью используются петлевые диуретики [3]. Резистентность к диуретикам связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций. В то же время

Received/Поступила: 10.02.2020

Accepted/Принята в печать: 17.02.2020

из-за возможных электролитных нарушений, ухудшения почечной функции, симптоматической гипотензии и дальнейшей нейрогормональной активации рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии [4].

В фармакокинетике петлевых диуретиков имеются значительные различия. Ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками имеет торасемид: высокая биодоступность, более длительный период полувыведения и продолжительность действия обеспечивают предсказуемый диурез [5]. Наличие благоприятных нейрогормональных эффектов, заключающихся в снижении симпатической активности и ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к тому, что торасемид редко вызывает гипокалиемию. Кроме того, торасемид замедляет фиброз миокарда и способствует обратному remodelированию желудочков [3].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии диуретиками является применение методов персонализации. Полиморфизм генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, является одним из важнейших факторов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики [6,7]. Установ-

лено, что генетический полиморфизм *CYP2C9* (цитохром P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9), полипептида, транспортирующего органические анионы 1B1 (*OAT*, *OATP1B1*), транспортеров органических анионов 1 и 4 (*OAT1* и *OAT4*) почти в 50% является причиной вариабельности фармакокинетических параметров при пероральном приеме торасемида [8].

## Клиническое значение генетического полиморфизма *CYP2C9*

*CYP2C9* участвует в метаболическом клиренсе многих лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты, диуретики (в том числе, торасемид), антигипертензивные препараты, пероральные гипогликемические средства и др. Изменение активности *CYP2C9* вследствие метаболического взаимодействия (индукция, ингибирование) или фармакогенетической изменчивости лежит в основе вариабельности клинической эффективности и переносимости лекарственных препаратов, метаболизм которых связаны с этим ферментом [9,10].

Генетический полиморфизм изофермента *CYP2C9* достаточно изучен (рис. 1) [11]. Аллельные варианты *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* являются наиболее распростра-

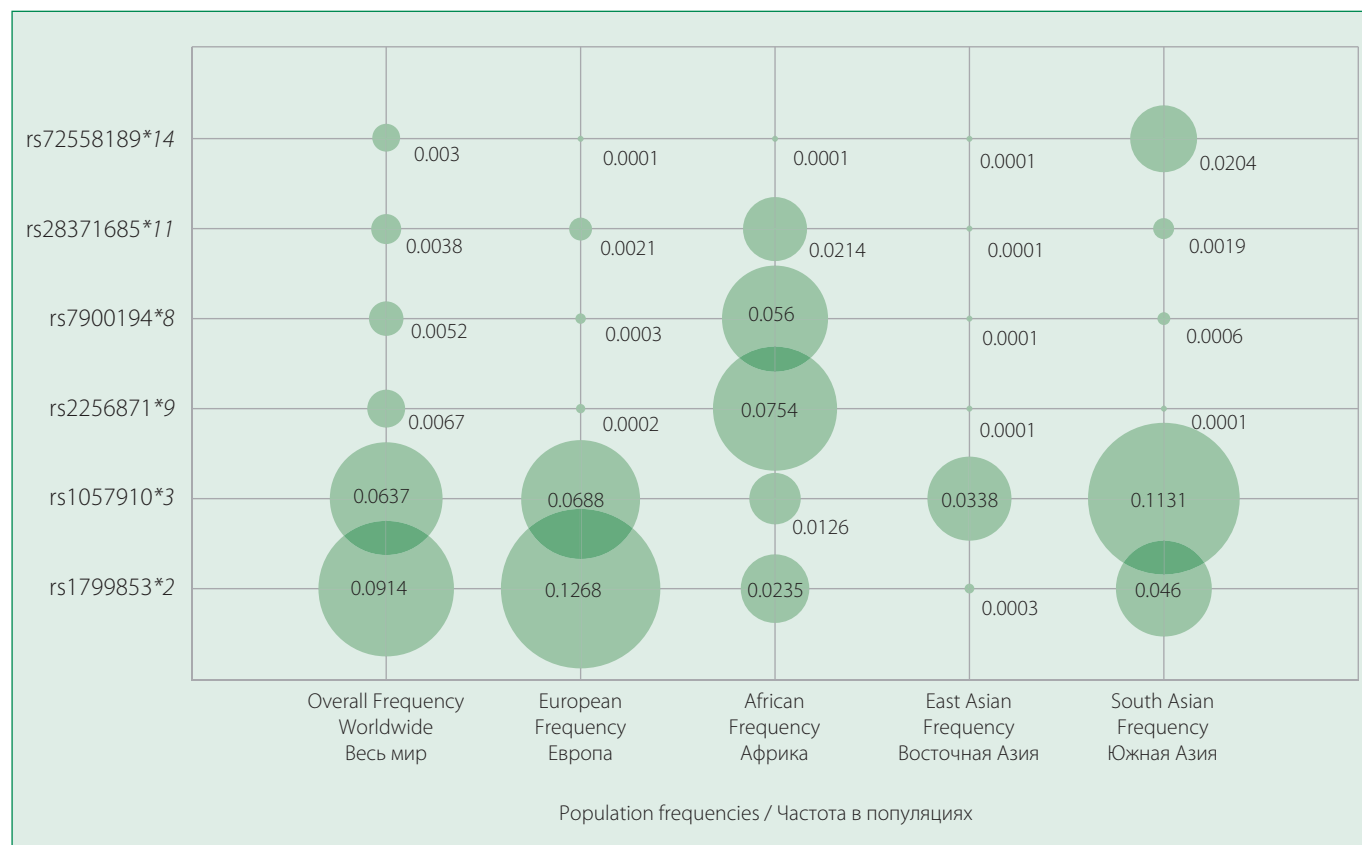


Figure 1. *CYP2C9* allele variants and frequency in different ethnic groups [adapted from 11].

Рисунок 1. Варианты аллелей *CYP2C9* и частота в разных этнических группах [адаптировано из 11].

ненными. Оба полиморфизма характеризуются снижением активности *CYP2C9* относительно нормального варианта *CYP2C9\*1*. Наибольшую клиническую значимость имеет *CYP2C9\*3*, который в гетерозиготном и гомозиготном генотипе статистически значимо снижает клиренс лекарственных средств, тем самым вызывая нежелательные лекарственные реакции, связанные с относительной передозировкой. Например, у «медленных» метаболизаторов по *CYP2C9* чаще наблюдается гипогликемия при применении толбутамида и глипизида, геморрагические осложнения при назначении варфарина, желудочно-кишечные кровотечения при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов [12].

### Участие белков-транспортеров в процессах биотрансформации

Транспортеры — это белки, которые переносят эндогенные соединения или ксенобиотики через биологические мембраны при помощи активных или пассивных механизмов. Транспортеры лекарственных средств существуют на различных эндотелиальных и эпителиальных барьерах, включая гематоэнцефалический барьер, эпителиальные клетки кишечника, гепатоциты и клетки почечных канальцев, и важны для абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции большого количества лекарств. Генетические вариации гена транспортера приводят к различным уровням экспрессии и эффективности транспортера, что может повлиять на фармакокинетику лекарств и ответ на лечение [13].

Два основных семейства, включающие более чем 400 мембранных транспортеров, были описаны в геноме человека — это транспортеры растворенных веществ SLC (solute carrier single-level cell, «переносчики органических электролитов») и АТФ-связывающие белки-транслокаторы (ATP-binding cassette, ABC) [14].

SLC обеспечивают перенос через плазматические мембраны разнообразных небольших молекул с разным уровнем гидрофильности и липофильности без использования гидролиза АТФ. В состав SLC входят белки семейства SLC22, среди которых выделяют транспортеры органических анионов (OAT, organic anion transporter), катионов (OCT, organic cation transporter) и цвиптер-ионов (OCTN, organic cation and carnitine transporter). К SLC транспортерам относится также суперсемейство SLCO, состоящее из полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP, organic anion transporting polypeptide). Таким образом OCT транспортируют катионы, OATP транспортируют большие и довольно гидрофобные органические анионы, а OAT транспортируют более мелкие и более гидрофильные органические анионы [15].

### Влияние генетического полиморфизма на фармакокинетические параметры и фармакодинамическую эффективность торасемида

Выявлена взаимосвязь между полиморфизмами *CYP2C9*, *OATP1B1*, *OAT1*, *OAT4* и вариабельностью фармакокинетики торасемида [8].

Интересны результаты исследования, проведенного в Германии, в котором изучалась взаимосвязь генетического полиморфизма по *CYP2C9* с фармакокинетикой торасемида [16]. В данном исследовании 36 здоровых добровольцев (12, 9, 1, 9, 3 и 2 носителя генотипа *CYP2C9\*1/\*1*, *\*1/\*2*, *\*2/\*2*, *\*1/\*3*, *\*2/\*3* и *\*3/\*3* соответственно) получали однократную дозу торасемида 10 мг перорально с оценкой следующих показателей: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевой кислоты на фоне ограниченной солевой диеты.

Наиболее значимые изменения фармакокинетики наблюдались у носителей генотипов *\*3*-аллеля:  $C_{max}$  (максимальная концентрация лекарственного средства в крови) и  $AUC_{24}$  (площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24-х ч исследования) были выше в 1,5 раза при гетерозиготном носительстве (*\*1/\*3* и *\*2/\*3*) и в 2 раза выше при гомозиготном носительстве (*\*3/\*3*) (табл. 1). 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, при этом количество выведенного из организма с мочой торасемида примерно в 2 раза больше при генотипе *\*3/\*3* в сравнении с генотипом дикого типа. Интересно, что общий клиренс торасемида при носительстве генотипа *\*3/\*3* был даже ниже, чем у пациентов с циррозом печени [17]. Однако различия в общем клиренсе торасемида между носителями дикого типа и мутантного варианта *\*3/\*3* меньше описанных для некоторых других аллельных вариантов типичных субстратов *CYP2C9*, например, таких как толбутамид (разница в 6,5 раз) [18], аценокумарол (разница в 10 раз) [19], S-варфарин (разница в 11 раз) [20]. Это может быть частично объяснено тем, что некоторое количество торасемида элиминируется без изменений почками, а также тем фактом, что другие ферменты, включая *CYP2C8*, могут участвовать в биотрансформации торасемида [21]. В пользу данной гипотезы указывает и то, что концентрация метаболитов торасемида в зависимости от генотипа отличалась меньше, чем у других субстратов *CYP2C9*, например, таких как лозартан, концентрация метаболита которого более чем в 10 раз отличается между генотипами *\*1/\*1* и *\*3/\*3* [22]. Интересным в данном исследовании является то, что почечный клиренс также зависит от генотипов *CYP2C9* и является более

Table 1. Comparison of the pharmacokinetics of torasemide depending on the genetic characteristics of the organism [adapted from 16, 23].

Table 1. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров торасемида в зависимости от генетических особенностей организма [адаптировано из 16, 23].

Параметр	Фермент метаболизма				
	Цитохром P450 2C9			Транспортер OATP1B1	
	CYP2C9			SLCO1B1	
Ген, кодирующий активность фермента метаболизма					
Генотип	*1/*1 (n=12)	*1/*3 (n=9)	*3/*3 (n=2)	ТТ (n=13)	ТС (n=11)
Фенотип метаболизаторов	Быстрый	Нормальный	Медленный	Быстрый	Медленный
C <sub>max</sub> , мг/л	1,1 (0,5-1,9)	1,5 (0,9-2,1)	1,8 (1,6-2,0)	1,1±0,45	1±0,3
AUC <sub>24</sub> , мг × ч/л	3,0 (1,6-5,9) <sup>†</sup>	4,5 (3,7-6,1) <sup>†</sup>	8,4 (8,3-8,6) <sup>†</sup>	3,5±1,1	4,9±2,18 <sup>‡</sup>
T <sub>1/2</sub> , ч	2,6 (2,1-7,1)	4,3 (1,8-6,5)	5,1 (5,0-5,2)	2,9±0,9	3,7±1,1
Общий клиренс, л/ч	3,4 (1,7-6,8) <sup>†</sup>	2,2 (1,6-2,7) <sup>†</sup>	1,2 (1,2-1,2) <sup>†</sup>	3,0±0,8	2,3±0,7 <sup>‡</sup>
Данные представлены в виде Me (25%-75%) или M±SD.					
<sup>†</sup> p<0,05 (критерий тенденций Jonckheere-Terpstra) со следующим порядком генотипов CYP2C9: CYP2C9 *1/*1, *1/*3 и *3/*3. <sup>‡</sup> p<0,05 по сравнению с ТТ					
AUC <sub>24</sub> – площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24-х ч исследования, C <sub>max</sub> – максимальная концентрация лекарственного средства в крови, T <sub>1/2</sub> – период полувыведения					

низким у носителей медленного \*3-аллеля. Исследователи полагают, что данный феномен можно объяснить тем, что почечный клиренс торасемида, который на 99% связан с белками, является результатом активной канальцевой секреции посредством транспортеров OAT 1 и 3. Исследователи высказывают предположение о наличии полиморфизма генов транспортеров OAT, что обуславливает изменчивость и в канальцевой секреции.

Несмотря на значимые фармакокинетические различия, по результатам данного исследования полиморфизм CYP2C9 оказывает небольшое влияние на фармакодинамику. Экскреция натрия, калия и хлора на 25% выше у носителей \*3-аллеля в первые 8 ч после приема торасемида, однако по истечении 24-часового интервала времени значимых различий обнаружено не было. Помимо различий в эффективности, возможно, имеются отличия и в переносимости мочегонных препаратов у пациентов с различными генотипами CYP2C9. Одним из нежелательных эффектов диуретиков является гиперурикемия вследствие конкурентного ингибирования почечной экскреции мочевой кислоты. В исследовании выявлена статистически значимая тенденция по уменьшению 24-часовой экскреции мочевой кислоты, которая составляла 451, 350 и 249 мг у носителей с 0, 1 и 2 CYP2C9\*3 соответственно.

В другом исследовании [23] при анализе ассоциации между генетической вариабельностью транспортера OATP1B1 и фармакокинетическими параметрами торасемида у 24 пациентов с артериальной гипертензией или хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA, принимающих

торасемид, было установлено, что AUC (площадь под фармакокинетической кривой) торасемида статистически значимо выше у носителей медленного генотипа ТС-аллелей (табл. 1). Нарушение захвата в гепатоциты при вариабельности OATP1B1 сопровождается снижением общего клиренса, что свидетельствует о значимом OATP1B1-зависимом захвате торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформацией изоферментом CYP2C9.

По результатам исследования влияния генетических вариаций OAT на клиренс торасемида выявлено, что в зависимости от полиморфизма гена SLC22A11, кодирующего OAT4, почечный клиренс торасемида меняется следующим образом: при AA-генотипе клиренс торасемида 13,3 мл/мин, при AT – 15,1 мл/мин, при TT – 18,0 мл/мин (p=0,002) [24].

Таким образом, клиренс торасемида может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет примерно 15,5%, полиморфизма CYP2C9 – примерно 20%, полиморфизма OAT1 и OAT4 – около 10% [8].

## Закключение

Оптимизация диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью является сложной задачей со многими нерешенными вопросами. В настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению сравнительной эффективности петлевых диуретиков, а также исследований, направленных на персонализацию диуретической терапии. Одним из важнейших факторов, определяющих индивидуальные особенности пациента, является полиморфизм

генов, кодирующих системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств. Клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет 15,5%, полиморфизма CYP2C9 – примерно 20%, полиморфизма OAT1 и OAT4 – около 10% [8]. Фармакогенетика торасемида может иметь большое значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывая влияние на выраженность диуретического эффекта и побочных явлений. Однако, согласно результатам проведенных исследований, несмотря на значимые фар-

макокинетические различия, генетический полиморфизм оказывает незначительное влияние на фармакодинамику. Вероятно, этот эффект связан с наличием контррегулирующих механизмов. С целью разработки подходов к персонализации диуретической терапии торасемидом необходимо дальнейшее изучение особенностей фармакодинамики и переносимости торасемида у пациентов с генетическими полиморфизмами.

**Отношения и Деятельность:** нет.  
**Relationships and Activities:** none.

## References / Литература

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-24. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
2. Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J., et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):328-36. DOI:10.1002/ehf.462.
3. Greene S.J., Mentz R.J. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a "water pill"? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):471-473. DOI:10.1002/ehf.1024.
4. Galve E., Mallol A., Catalan R., et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):892-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.09.006.
5. Pham D., Grodin J.L. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):108-12. DOI:10.15420/cfr.2017.10:1.
6. Sychev D.A. Recommendations on the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2011;(1):3-10 (In Russ.) [Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная Клиническая Практика*. 2011;(1):3-10].
7. Kukes V.G. Clinical Pharmacology: a textbook for medical school. Fourth edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.) [Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник для вузов. 4-е издание. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2009].
8. Vormfelde S.V., Toliat M.R., Schirmer M., et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele \*3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):815-7. DOI:10.1038/sj.cpt.6100404.
9. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-6.
10. Rettie A.E., Jones J.P. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:477-94. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095821.
11. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med*. 2017;8(1). pii: E1. DOI:10.3390/jpm8010001.
12. Sychev D.A., Anikin G.S., Belolipetskaya V.G., et al. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers: new perspectives of pharmacotherapy individualization Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):100-5 (In Russ.) [Сычев Д.А., Аникин Г.С., Белолипецкая В.Г., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2006;5(2):100-5].
13. Padmanabhan S. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. San Diego, USA: Elsevier Inc; 2014. DOI:10.1016/C2010-0-67325-1.
14. Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLC0 and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1260-87. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
15. Nigam S.K. The SLC22 Transporter Family: A Paradigm for the Impact of Drug Transporters on Metabolic Pathways, Signaling, and Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:663-87. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010617-052713.
16. Vormfelde S.V., Engelhardt S., Zirk A., Meineke I., et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):557-66. DOI:10.1016/j.cpt.2004.08.024.
17. Schwartz S., Brater D.C., Pound D., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(1):90-7. DOI:10.1038/cpt.1993.116.
18. Kirchheiner J., Bauer S., Meineke I., et al. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2002;12(2):101-9. DOI:10.1097/00008571-200203000-00004.
19. Thijssen H.H., Drittij M.J., Vervoort L.M., de Vries-Hanje J.C. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9\*3. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(3):292-8. DOI:10.1067/mcp.2001.117936.
20. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(6):702-10. DOI:10.1067/mcp.2002.129321.
21. Miners J.O., Coulter S., Birkett D.J., Goldstein J.A. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics*. 2000;10(3):267-70. DOI:10.1097/00008571-200004000-00008.
22. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):89-98. DOI:10.1067/mcp.2002.121216.
23. 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. DOI:10.2165/00003088-200847050-00003.
24. Vormfelde S.V., Schirmer M., Hagos Y., et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(3):323-35. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02655.x.

About the Authors/Сведения об авторах:

**Гафурова Нурайсат Магомедовна** [Nupaysat M. Gafurova]  
eLibrary SPIN 9049-3287, ORCID 0000-0001-5897-3532

**Ших Евгения Валерьевна** [Evgenia V. Shikh]  
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654

**Остроумова Ольга Дмитриевна** [Olga D. Ostroumova]  
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225