

Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида

Леонова М.В.

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Резюме. В статье обсуждаются вопросы фармакогенетики артериальной гипертензии (АГ) и фармакологического ответа на антигипертензивные препараты, в частности 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 *OAT* на фармакокинетику препарата (печёночный и почечный клиренс), а также на фармакодинамику (выраженность диуретического и салуретического эффектов).

Ключевые слова: фармакогенетика, артериальная гипертензия, торасемид, фармакогенетический полиморфизм, метаболизм, транспортер

Pharmacogenetics of arterial hypertension: pharmacogenetic of torasemide

Leonova M. V.

Russian state medical university, Department of Clinical Pharmacology, Moscow

Abstract: The article discusses the pharmacogenetics of arterial hypertension and pharmacological response to antihypertensive drugs, in particular the influence of pharmacogenetic polymorphism of different genes in the efficacy and safety of new loop diuretic torasemide. A review of the scientific evidence on the influence of genetic polymorphisms of genes metabolizing enzyme *CYP2C9* and anion transporter *OAT* on the pharmacokinetics of the drug (hepatic and renal clearance) and the pharmacodynamics (pronounced of diuretic and saluretic effects).

Keywords: pharmacogenetics, hypertension, torasemide, pharmacogenetic polymorphism, metabolism, anion transporter

Автор, ответственный за переписку:

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; тел. +7(915)320-43-79. e-mail: anti23@mail.ru

Введение

Существующие проблемы высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ), ассоциируемой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ, значительной вариабельностью эффективности антигипертензивных препаратов все больше привлекают внимание к изучению фармакогенетических аспектов. За последние 20 лет ведется активное изучение ассоциаций между вариативностью генов-маркеров и неблагоприятными исходами АГ, а также фармакологическим ответом на терапию разных классов антигипертензивных препаратов. Так, наиболее изученными к настоящему времени генами-маркерами являются: ген АПФ (*I/D* аллели), показавший высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, а также зависимость гипотензивного эффекта препаратов, влияющих на РААС (особенно, ингибиторов АПФ); ген *G-protein signaling-2*, показавший наличие ассоциации с развитием АГ в определенных субпопуляциях и зависимость гипотензивного эффекта ингибиторов

АПФ и антагонистов кальция; ген *ADRB1*, показавший зависимость гипотензивного эффекта и риска развития побочных эффектов β -блокаторов; ген каналов *L*-типа α -1C-subunit, показавший чувствительность к антагонистам кальция дигидропиридиновой группы; ген *ADRB1* и ген *G-protein $\beta(3)$ -subunit*, показавшие зависимость гипотензивного эффекта для многих антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, β -блокаторов, тиазидных диуретиков) (табл. 1) [1-6].

Основное значение фармакогенетических исследований в области изучения АГ связано с поиском новых возможностей для оптимизации лечения АГ — от эмпирического подхода к назначению антигипертензивных препаратов к обоснованному, дифференцированному и персонализированному выбору для каждого пациента. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что гетерогенность ответа пациентов с АГ на прием различных антигипертензивных препаратов на 50% обусловлена генетическими особенностями [5].

Таблица 1

Наиболее изученные гены-маркеры варибельности ответа на антигипертензивные препараты

Мишень	Ген-маркер	Антигипертензивные препараты
АПФ	ген АПФ (I/D)	Все классы
Ангиотензиноген	AGT	Ингибиторы АПФ, АРА
AT ₁ -рецептор	AGTR1	Ингибиторы АПФ, АРА
Натрийуретический пептид А	NPPA	Антагонисты кальция, диуретики, α-блокаторы
Каналы L-типа α-1C-субъединица	CACNA1C	антагонисты кальция (дигидропиридины)
β ₁ -адренорецептор	ADRB1	β-блокаторы
Аддуцин α-субъединица (белок, участвующий в транспорте ионов натрия)	ADD1	Тиазидные диуретики

Главными направлениями в фармакогенетических исследованиях, посвященных варибельности клинической эффективности и/или безопасности антигипертензивных препаратов, можно выделить изучение роли генов-маркеров, участвующих в развитии варибельности фармакокинетики антигипертензивных препаратов (полиморфизм генов метаболизирующих ферментов, пептидов транспортеров ЛС), и генов-маркеров, отвечающих за активность фармакологических мишеней действия антигипертензивных препаратов. Активно изучаются также гены-маркеры ферментов и пептидов, участвующих в физиологической регуляции артериального давления (АД), таких как вазоактивные пептиды и вещества, регулирующие водно-электролитный обмен [7].

Так, в недавно опубликованном наиболее крупном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ среднего возраста 48 лет изучалась роль генетического полиморфизма основных метаболизирующих ферментов системы P450 – изоформ CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [8]. По результатам генотипирования была показана частота встречаемости разных генотипов в популяции пациентов с АГ и выявлено, что наибольшая варибельность 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.

Таким образом, дальнейшее изучение фармакогенетических аспектов эффективности антигипертензивных препаратов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [9].

Фармакогенетика торасемида

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении артериальной гипертензии (АГ). В систематическом обзоре 1990-х годов плацебо-контролируемых исследова-

ний диуретики показали преимущество в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [10]. Несмотря на то, что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, ввиду высокой коморбидности пациентов с АГ, а также наличия ассоциируемых заболеваний (ХБП, ХСН и др.), повышается значимость применения диуретиков других групп (петлевых, калийсберегающих диуретиков), особенно новых препаратов, к которым относится торасемид [11, 12]. По результатам крупных фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в США за период 2006-2010 гг., показано, что диуретики занимают треть всех антигипертензивных препаратов и доля петлевых диуретиков стабильно удерживается на уровне 12,5% [9, 13].

Современной альтернативой тиазидным диуретикам для лечения АГ является петлевой диуретик торасемид, обладающего 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 2,5-5 мг торасемида 24-часовой калийурез практически не увеличивается и сопоставим с действием плацебо. Благодаря антиальдостероновой активности торасемид редко вызывает гипокалиемию.

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

Торасемид является высоколипофильным препаратом, что отличает его фармакокинетику от других петлевых диуретиков. Такими фармакокинетическими особенностями торасемида являются: высокая и стабильная биодоступность (в среднем 80%), продолжительный период полувыведения (3,5-4 ч), постепенное накопление активного вещества в плазме крови, уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом лекарственных препаратов, снижается риск развития толерантности [20]. В отличие от фуросемида, торасемид подвергается выраженному метаболизму в печени (около 80%); в результате образуется нескольких активных метаболитов и только 20% выводится почками в неизменном виде (для сравнения: 65% фуросемида и 60% буметанида выводится почками в неизменном виде). Данные особенности элиминации торасемида практически не влияют на фармакокинетику при нарушении функции почек, что компенсируется увеличением печеночного клиренса. Вместе с тем, фармакокинетика

торасемида значительно изменяется у пациентов с циррозом печени: отмечается увеличение биодоступности (почти на 80% за счет снижения пресистемного метаболизма), периода полувыведения и увеличение почечного клиренса на фоне снижения печеночного клиренса препарата [21]. В результате, доля торасемида в моче возрастает на 70%, однако усиления натрийуреза не возникает.

Решающее значение в его метаболизме торасемида отводится изоферменту цитохрома P450 CYP2C9, участвующем в I фазе метаболизма путем оксидации [22, 23].

В настоящее время уже хорошо известен генетической полиморфизм изофермента CYP2C9, описанного наличием двух «медленных» аллельных вариантов — CYP2C9*2 и CYP2C9*3, приводящих к снижению скорости метаболизма оксиредуктазой [24]. Наибольшую клинической 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 раз (табл. 2) [25].

Кроме того, фармакокинетика торасемида зависит от активности анионных транспортеров OAT1, OAT3 и OAT4, участвующих в секреции лекарственных средств в канальцах почек [26], а также OATP, участвующего в захвате лекарственных препаратов в гепатоциты [25].

В исследовании у 25 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью печень-специфичного транспортера OATP1B1 (ген *SLCO1B1*) и печеночным клиренсом торасемида [25]. Было установлено, что AUC торасемида достоверно повышен у носителей медленного генотипа CC-аллелей (табл. 3). Это означает наличие значимого OATP1B1-зависимого захвата торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформации изоферментом CYP2C9.

Таблица 2

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Показатели	Генотипы CYP2C9		
	*1/*1 (n = 15)	*1/*2 (n = 4)	*1/*3 (n = 5)
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC ₂₄ , мкг•ч/л)	375,5 ± 151,4	391,8 ± 61,7	548,5 ± 271,6 ¹
Максимальная концентрация (C _{max} , мкг/л)	100,8 ± 34,7	100,6 ± 35,5	119,8 ± 57,6
Время достижения максимальной концентрации (T _{max} , ч)	1,0 (0,5–2)	1,5 (0,5–2)	1,0 (0,5–2)
Период полувыведения (T _{1/2} , ч)	3,1 ± 1,2	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,9
Клиренс (Cl, л/ч)	2,9 ± 0,8	2,6 ± 0,4	2,2 ± 0,9

Примечания: ¹ — статистически значимые различия.

Таблица 3

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма OATP1B1

Показатели	Генотипы SLCO1B1	
	TT (n = 13)	CC (n = 11)
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC ₂₄ , мкг•ч/л)	352,3 ± 114,0	487,6 ± 218,4 *
Максимальная концентрация (C _{max} , мкг/л)	109,7 ± 45,3	98,8 ± 31,6
Время достижения максимальной концентрации (T _{max} , ч)	1,0 (0,5–2)	2,0 (0,5–2)
Период полувыведения (T _{1/2} , ч)	2,9 ± 0,9	3,7 ± 1,1
Клиренс (Cl, л/ч)	3,0 ± 0,8	2,3 ± 0,7 *

Примечания: * — статистически значимые различия.

Семейство анионных транспортеров *OAT* обладают широким спектром специфичности для почечной экскреции органических анионов. Большинство *OAT* проявляют свою активность в проксимальных канальцах почек и участвуют 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 афинность к *OAT1-3*: ингибиторы АПФ, АРА, диуретики, статины, β-лактамы антибиотики, НПВП; *OAT4* также могут участвовать в тубулярной экскреции ЛС [27].

Известно, что петлевые диуретики проявляют высокую афинность к транспортерам *OAT1* и *OAT3*, чем *OAT4* [28].

В исследовании у 95 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью *OAT1* (ген *SLC22A6*), *OAT3* (ген *SLC22A8*) и *OAT4* (ген *SLC22A11*) и почечным клиренсом торасемида [29]. Клиренс торасемида различался в 6,6 раз в зависимости от полиморфизма генов *OAT*. Так, носители АА-аллелей гена *SLC22A11* показали на 35% более высокий клиренс торасемида и на 33% меньший АUC, чем у носителей ТТ-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 [30]. 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%, полиморфизма *CYP2C9* — около 20%, полиморфизм *OAT1* и *OAT4* — примерно 10%. Нарушение захвата торасемида в гепатоциты при вариабельности *OATP1B1* сопровождается увеличением почечного клиренса.

Учитывая высокую фармакогенетическую вариабельность 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 [31].

Оценивали фармакокинетику и фармакодинамику однократной дозы торасемида 10 мг по торасемид индуцированным показателям: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевого кислоты на фоне ограниченной солевой диеты. Наиболее значимые изменения фармакокинетики имели место у носителей генотипов *3-аллеля: показатели плазменной концентрации и АUC 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. 4). 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 [31].

Таблица 4

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма *CYP2C9*

Генотипы <i>CYP2C9</i>	Сmax (мг/л)	AUC24 (мг•ч/л)	T½ (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 ¹	4,5 ¹	4,3	2,2	1,0
*2/*3	1,4 ¹	5,1 ¹	5,3	2,0	0,77 ¹
*3/*3	1,8 ¹	8,4 ¹	5,1	1,2	0,18 ¹

Примечания: АUC24 — площадь под кривой «концентрация-время»; Сmax — максимальная концентрация в плазме крови; T½ — период полувыведения; Cl — общий клиренс; Cl_{CYP2C9} — печеночный клиренс; ¹ — статистически значимые различия.

Фармакогенетические различия в фармакокинетики 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 часов после приема торасемида; наиболее выраженный эффект проявился по уменьшению 24-часовой экскреции мочевого кислоты (известно, что диуретики являются конкурентными ингибиторами почечной экскреции мочевого кислоты) (табл. 5) [31].

Таблица 5

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 ¹
Натрий 0-2 ч (ммоль)	143	189	162 ¹
Калий 0-2 ч (ммоль)	16	20	21 ¹
Хлор 0-2 ч (ммоль)	160	202	184 ¹
Мочевая кислота 0-24 ч (мг)	451	350	249 ¹

Примечания: ¹ — статистически значимые различия.

Заключение

Фармакогенетика торасемида может иметь важное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывать влияние на выраженность диуретического эффекта и электролитных нарушений. В настоящее время активно изучается роль генетического полиморфизма не только в эффективности, но и безопасности

торасемида. Установлено влияние полиморфизма генов изофермента *CYP2C9* и анионного транспортера *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 не было выявлено.

Исследования по изучению клинической значимости лекарственных взаимодействий с торасемидом, включая связанные с фармакогенетическим полиморфизмом, на примере антагонистов рецепторов АТ, 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

1. Arnett D.K., Claas S.A., Glasser S.P. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol.* 2006;44(2):107-18.
2. Kamide K., Yang J., Matayoshi T. et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel $\alpha 1C$ and $\alpha 1D$ subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009; 76: 732—740
3. Riddle E.L., Rana B.K., Murthy K.K. et al. Polymorphisms and Haplotypes of the Regulator of G Protein Signaling-2 Gene in Normotensives and Hypertensives. *Hypertension.* 2006;47:415-420.
4. Sugimoto K., Katsuya T., Kamide K. et al. Promoter polymorphism of RGS2 gene is associated with change of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment: the azelnidipine and temocapril in hypertensive patients with type 2 diabetes study. *Int J Hypertens* 2010:196307.
5. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertension* 2001;19: 1—11.
6. Johnson J.A. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 487—491.
7. Kamide K., Kawano Y., Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertension Research.* 2012;35:796—799.
8. Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014, 5:1-7.
9. 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.
10. 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.* 335: 827—838, 1990
11. 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 Hypertension* 2013; 31: 1281—1357.
12. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
13. Kent S.T., Shimbo D., Huang L. et al. Antihypertensive medication classes used among medicare beneficiaries initiating treatment in 2007—2010. *PLoS ONE* 9(8): e105888.
14. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7 (Suppl 1): 63-8.
15. Friedel H.A., Buckley M.M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs.* 1991;41(1):81-103.
16. Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;49:121-42.
17. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991;205:145-50.
18. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7(Suppl 1):63-8.
19. Luft F.C. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22(Suppl 3):S32-S39.
20. Castañeda-Hernández G., Caillé G., du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships. *Clin. Pharmacokinet.* 1994;26(2):135-43.
21. Schwartz S., Brater D.C., Pound D. et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993;54:90-7.
22. Miners J.O., Rees D.L., Valente L. et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1995;272:1076-81.
23. Miners J.O., Coulter S., Birkett D.J. et al. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics* 2000;10:267-70.
24. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-63.
25. 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.
26. 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
27. Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacol. Ther.* 2012;136(1):106-30.
28. Hasannejad H., Takeda M., Taki K. et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 2004;308:1021—9.
29. 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—335.
30. 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 Pharm & Ther* 2008;83(6):815-817.
31. Vormfelde S.V., Engelhardt S., Zirk A. et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76:557-66.