

# Персонализированный подход к фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учётом фармакогенетических аспектов

Муратов К. М., Стук И. В., Лapidус Н. И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Аннотация.** В настоящее время проблема фармакотерапии коморбидной патологии является важной и актуальной для практического здравоохранения. Так, в частности, сочетание артериальной гипертензии (АГ) и заболеваний опорно-двигательного аппарата в амбулаторно-поликлинической практике врача встречается более чем в 40 % случаев, что обуславливает назначение одновременно нескольких лекарственных средств (ЛС). Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Доказано, что изменения фармакокинетики ЛС могут происходить на уровне метаболизма в результате изменения активности цитохрома Р-450. Основным симптомом заболеваний опорно-двигательного аппарата является боль, которая в большинстве случаев носит хронический характер и требует длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), часть из которых метаболизируется при участии изофермента 2С19. Достаточно часто назначаемым в амбулаторно-поликлинической практике врача для лечения АГ является блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) лозартан, в метаболизме которого также участвует изофермент Р450 СYP 2С9. В связи с этим, актуальным представляется сравнительное изучение эффективности и безопасности антигипертензивных ЛС у больных АГ, принимающих НПВП, в зависимости от генетических особенностей пациента.

**Ключевые слова:** НПВС; артериальная гипертензия; коморбидность; полиморфизм CYP 2C9

## Для цитирования:

Муратов К. М., Стук И. В., Лapidус Н. И. Персонализированный подход к фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учётом фармакогенетических аспектов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):24-32. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-24-32>

**Поступила:** 09 ноября 2021 г. **Принята:** 19 ноября 2021 г. **Опубликована:** 30 ноября 2021 г.

## Personalized pharmacotherapy of arterial hypertension patients with musculoskeletal system diseases based on pharmacogenetic aspects

Muratov KM, Stuk IV, Lapudus NI

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

**Abstract.** Pharmacotherapy in patients with comorbidity is a current issue for clinical practice. Combination of hypertension and musculoskeletal diseases can be found in 40% of outpatients, which requires simultaneous administration of different drugs. The main mechanisms of drug interactions are associated with pharmacokinetics or pharmacodynamics alterations. It has been proven that changes in drugs pharmacokinetics can be due to cytochromes P450 activity. The main symptom of musculoskeletal diseases is chronic pain, which requires long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The 2C19 isoenzyme takes part in metabolism of some NSAIDs. Losartan, the inhibitor of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), is also metabolized by the 2C9 isoenzyme and is quite often prescribed to outpatients to treat hypertension. Hence, an influence of genetic factors on efficacy and safety of antihypertensive drugs and NSAIDs combinations requires further studies.

**Keywords:** NSAIDs; arterial hypertension; comorbidity; polymorphism CYP 2C9

## For citations:

Muratov KM, Stuk IV, Lapudus NI. Personalized pharmacotherapy of arterial hypertension patients with musculoskeletal system diseases based on pharmacogenetic aspects. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):24-32. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-24-32>.

**Received:** November 01, 2021. **Accepted:** November 19, 2021. **Published:** November 30, 2021

## Введение / Introduction

Сочетание АГ и заболеваний опорно-двигательного аппарата встречается более чем в 40 % случаев, особенно у пожилых людей [1]. Важным фактором является то, что пациенты старшей возрастной группы имеют, как правило, различные сопутствующие заболевания, в частности заболевания сердечно-сосудистой системы. В связи с этим наиболее часто встречающимся состоянием на фоне применения НПВП является ускользание эффекта антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ [2]. Количество пациентов, имеющих данную сочетанную патологию, с каждым годом увеличивается. Так, в России с 1995 по 2005 гг. число таких больных возросло более чем на 40 % [3]. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн человек одновременно принимают НПВП и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больным, страдающим АГ [4]. Европейские исследователи также обращают внимание на высокую частоту сочетания АГ и заболеваний суставов, которые выявлены среди 36 % пожилых пациентов [2].

Результаты ряда масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проводившихся в США, чётко показывают взаимосвязь между приёмом НПВП и развитием АГ. Так, по результатам работ NHS (Nurses' Health Study) I, II, риск возникновения АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30–60 % [5]. Частота развития или обострения АГ, выявленная в ходе длительных рандомизированных клинических исследований (РКИ), колеблется в широких пределах, однако не превышает 5–7 % [6]. Крайне важно учитывать возможность взаимодействия НПВС с диуретическими ЛС, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к АТII (АРАII), бета-адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) и сердечными гликозидами [7]. Широкая распространённость применения НПВС в сочетании с антигипертензивными ЛС приводит к снижению эффективности терапии АГ и увеличивает стоимость лечения [8]. Доказано, что длительное применение НПВС лицами старше 60 лет является независимым фактором развития АГ. Среди пациентов с АГ на фоне курсовой терапии НПВС на 30 % ухудшается возможность контроля АД; уровень АД повышается в среднем на 5,4 мм рт. ст. Риск развития сердечной недостаточности возрастает более чем в 2 раза, причём каждый 5-й случай её декомпенсации можно связать с приёмом НПВС. Известным является факт, что НПВС ослабляют антигипертензивное действие ингибиторов иАПФ и диуретических ЛС [9].

Одним из возможных путей решения проблемы лекарственного взаимодействия НПВС и антигипертензивной терапии, в частности блокаторов РААС, является индивидуализация фармакотерапии АГ с учётом знаний путей метаболизма ЛС [10].

На сегодняшний день у практического врача имеется широкий выбор блокаторов РААС – иАПФ и АРА II, различающихся по химической структуре и фармакологическим свойствам. Особенности взаимодействия этих препаратов с НПВС остаются малоизученными, специальных исследований в этой области не проводилось, а ретроспективный анализ результатов ранее проведённых многоцентровых исследований оставляет много вопросов по этой, несомненно важной, проблеме [8].

## Особенности течения артериальной гипертензии под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов / Features of the course of arterial hypertension under the influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Факторы риска развития и обострения АГ на фоне приёма НПВП в настоящее время определены недостаточно чётко. Тем не менее, ориентируясь на данные популяционных и проспективных исследований, следует считать наибольшим риск для лиц пожилого возраста, страдающих АГ (особенно при недостаточно эффективном контроле АД) и заболеваниями почек [11]. По данным серии РКИ, частота развития или обострения АГ, потребовавших госпитализации на фоне приёма различных НПВП, колеблется в широких пределах: от 0,5 до 6 % [12].

Основным методом профилактики обострения АГ считается адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекция антигипертензивной терапии. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что неселективные НПВП (н-НПВП) (индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе) обладают способностью снижать эффективность некоторых антигипертензивных ЛС, в особенности диуретиков,  $\beta$ -АБ и особенно иАПФ [12]. Так, на фоне приёма индометацина эффективность эналаприла в среднем снижалась на 45 %, в то время как нифедипин с замедленным высвобождением продолжал успешно контролировать уровень АД.

При сравнении эффективности контроля АД на фоне приёма эналаприла и амлодипина у больных АГ, получавших индометацин в дозе 100 мг в сутки, выявлено, что эффект от амлодипина оставался неизменным. При этом у пациентов, принимавших эналаприл, подъём систолического АД составил в среднем 10,1 мм рт. ст., а диастолического – 4,9 мм рт. ст. [2]. Это подтверждается метаанализом серии исследований, в которых изучалось взаимодействие НПВП и иАПФ (8 РКИ),  $\beta$ -АБ (4 РКИ), диуретиков (5 РКИ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) (7 РКИ) и АРА II (2 РКИ). Повышение АД составило  $6,6 \pm 3,4$ ;  $7,8 \pm 5,7$ ;  $6,6 \pm 4,4$ ;  $3,3 \pm 1,1$  и  $0 \pm 0,1$  мм рт. ст., соответственно [13].

До настоящего времени остаётся спорным вопрос о возможности развития АГ на фоне приёма НПВП у больных, исходно имевших нормальный уровень АД. Такую возможность, в частности, подтверждают два популяционных исследования здоровья женщин, проведённых в США и охвативших более 70 тыс. жительниц этой страны.

Длительное проспективное наблюдение двух когорт ( $n = 1903$  и  $n = 3220$ ) показало отчётливое повышение риска развития АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП (в основном ибупрофен): ОШ 1,78 (95 % ДИ 1,21–2,61) и 1,60 (95 % ДИ 1,10–2,32) для пожилых и молодых женщин [5]. Иные данные были получены в ходе двухлетнего наблюдения когорты из 17 844 лиц в возрасте 65 лет и старше, исходно не имевших АГ. Пациенты получали как неселективные НПВП (н-НПВП), так и селективные НПВП (с-НПВП) – коксибы. Через 2 года наибольшая частота развития АГ была у пациентов, получавших коксибы, особенно в группе рофекоксиба (27 %), который впоследствии был признан наиболее «кардиотоксичным» и был выведен из продажи осенью 2004 года. При этом в группе, принимавших н-НПВП, АГ развилась у 23 % больных, а у пациентов, не принимавших НПВП, составила 22 % [14]. Как видно, частоту развития АГ повышал лишь рофекоксиб.

До некоторого времени оставалось неясным, почему препараты одного подкласса — рофекоксиб и целекоксиб — оказывают различное влияние на возникновение АГ. Данный эффект можно объяснить различиями в молекулярной структуре двух препаратов. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о влиянии целекоксиба на эндотелиальную функцию сосудов и развитие оксидативного стресса [2].

Весьма показательны данные исследования PRECISION ( $n = 24\ 081$ ), участниками которого были пациенты с исходно высоким сердечно-сосудистым риском. Длительный приём НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития тяжёлой АГ, требующей госпитализации: на фоне приёма целекоксиба, напроксена и ибупрофена она составила 0,3; 0,4 и 0,5 %, соответственно [15].

Метаанализ 51 РКИ ( $n = 130\ 541$ ) демонстрирует отсутствие различий по риску обострения АГ между коксибами и н-НПВП: (ОШ 1,12; 95 % ДИ 0,93–1,35;  $p = 0,23$ ) [16]. По данным этого метаанализа, приём с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (ОШ 1,49; 95 % ДИ 1,18–1,88,  $p = 0,04$ ). Существенной разницы между с-НПВП и н-НПВП выявлено не было: (ОШ 1,12; 95 % ДИ 0,93–1,35;  $p = 0,23$ ). При этом наиболее существенное негативное влияние на АД демонстрировали рофекоксиб и эторикоксиб [16].

По данным других клинических исследований, целекоксиб в меньшей степени влияет на дестабилизацию АД, в сравнении с диклофенаком [17].

## Фармакогенетические аспекты влияния НПВП на антигипертензивную терапию / Pharmacogenetic aspects of the effect of NSAIDs on antihypertensive therapy

НПВП относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных препаратов. Их использует примерно каждый 4-й человек на планете, и каждый 3-й — в возрасте старше 60 лет [18]. Однако широкий спектр терапевтического действия и высокая клиническая эффективность имеют и обратную сторону: НПВП входят в группу ЛС, наиболее часто вызывающих нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с токсическим действием, гиперчувствительностью, лекарственными и пищевыми взаимодействиями [19]. Хорошо известно, что основным механизмом действия НПВП является подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ). По механизму действия НПВП разделяют на н-НПВП и с-НПВП. При этом большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связаны с подавлением активности ЦОГ-2, а побочных реакций — с подавлением активности ЦОГ-1 [20]. ЦОГ-1/ЦОГ-2 зависимый синтез простагландинов (ПГ) играет важную роль в физиологическом регулировании сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с РААС, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение натрийуреза за счёт подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутривисцеральной сосудистой резистентности за счёт ингибирования синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГI2) и/или за счёт усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию циркулирующих вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Принципиально важно, что почечная регуляция АД во многом определяется активностью ЦОГ-2, выполняющего в данной ситуации функцию «структурного» фермента. Поэтому с-НПВП, также как н-НПВП, способны оказывать гипертензивное действие [2].

В настоящее время стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50 % всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или НЛР. Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС, и называются полиморфными маркерами, или аллельными вариантами [21]. Для НПВП таким геном-кандидатом является *CYP2C9*,

кодирующий основной фермент биотрансформации НПВС в печени [22]. *CYP2C9* играет важную роль в метаболизме большинства НПВС: цефекоксиба, флурбипрофена, ибупрофена, лорноксикама, мефенамовой кислоты, пироксикама и теноксикама, а также диклофенака [23]. Наибольшей частотой и значимостью обладают два медленных аллеля *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, приводящие к снижению активности *CYP2C9* [24]. У носителей аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* выявлены более высокие значения максимальной концентрации НПВП, периода их полувыведения, площади под фармакокинетической кривой по сравнению с лицами с генотипом *CYP2C9\*1/\*1* [21].

Генетический полиморфизм изоформы *CYP2C9* существенно изменяет фармакокинетику НПВП: повышаются значения плазменных концентраций, происходит замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препаратов. Наиболее клинически значимые изменения в фармакокинетике у носителей медленных аллелей (преимущественно *CYP2C9\*3*) выявлены для цефекоксиба и флурбипрофена, о чём FDA внесены предостережения в инструкции к этим препаратам и рекомендации по снижению доз препаратов [25]. Другие исследования показали, что мутация *CYP2C9\*3*, в частности, приводит к более медленному метаболизму ЛС, что вызывает более выраженный терапевтический эффект для лиц с этим полиморфизмом [26].

### **Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на развитие нежелательных лекарственных реакций / Effect of *CYP2C9* gene polymorphism on the development of undesirable drug reactions**

На данный момент выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450, которые в свою очередь подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Своё название изоферменты получили потому, что их спектрофотометрический пик при связывании и восстановлении оксидом углерода поглощения составляет 450 нм. Изоферменты цитохрома P450 играют важную роль в биосинтезе стероидов, эйкозаноидов и других физиологически важных промежуточных продуктов. С другой стороны, они также очень важны для метаболизма жирных кислот и других липофильных эндогенных субстратов и для большинства лекарств и ксенобиотиков [27].

Из этого семейства P450 выделяется *CYP2*, отвечающий за метаболизм ЛС и стероидов, содержащий 13 подсемейств, 16 генов и 16 псевдогенов. К генам семейства *CYP2* относят следующие: *CYP2A6*, *CYP2A7*, *CYP2A13*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP2F1*, *CYP2J2*, *CYP2R1*, *CYP2S1*, *CYP2U1*, *CYP2W1*. Лекарства и ксенобиотики у людей в первую очередь метаболизируются изоферментами семейств *CYP1*, *CYP2*, *CYP3* и *CYP4* цитохрома P450. В организме человека *CYP3A4* является наиболее распространённой изоформой и составляет в печени от

общего количества изоферментов цитохрома P450 около 30 %, в то время как *CYP1A2* – примерно 13 %, *CYP2A6* – 4 %, *CYP2C9* – 20 %, *CYP2D6* – около 2 % и *CYP2E1* – 7 %. Около 90 % метаболической активности зависит от 6 изоферментов: *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP2E1* [28].

*CYP2C9* (цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9) – ген, кодирующий информацию о ферменте структурного элемента клетки – эндоплазматического ретикулума. Он играет важную роль в окислении как ксенобиотиков, так и эндогенных соединений. *CYP2C9* составляет около 18 % белка цитохрома P450 в микросомах печени. Анализ полиморфизма гена *CYP2C9* стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA [28].

С активностью фермента *CYP2C9* ряд авторов связывают изменения концентрации и биодоступности некоторых препаратов. Примерно 100 терапевтических препаратов метаболизируются *CYP2C9*, включая препараты с узким терапевтическим индексом, такие как лозартан, глипизид, а также НПВП. Побочные реакции на лекарства часто возникают в результате непредвиденных изменений активности фермента *CYP2C9*, вторичных по отношению к генетическим полиморфизмам. В частности, для субстратов *CYP2C9*, входящих в состав ЛС снижение метаболической способности из-за генетического полиморфизма или лекарственного взаимодействия может привести к НЛР при терапевтических дозах [29].

Персонализированный подход к оказанию медицинской помощи подразумевает чёткий учёт индивидуальных характеристик больных. Для этого формируются подгруппы с обследуемыми пациентами, разделёнными в зависимости от имеющейся предрасположенности к различным болезням и типа индивидуального ответа на планируемое вмешательство. В последнее время всё больше внимания уделяется такому персонализированному подходу к лечению больных с различной патологией, основу которого составляют методы пациент-ассоциированного лечебно-диагностического воздействия, учитывающего влияние генетических, экономических, внешнесредовых и региональных факторов [30].

Персонализированная медицина, изучающая генетические основы индивидуального ответа на лекарственные препараты, в настоящее время интенсивно развивается. В её основе лежат представления о генетическом полиморфизме – заменах нуклеотидов в молекуле ДНК, которые по-разному влияют на функциональную активность соответствующих генопродуктов. Большое значение в таких исследованиях имеет изучение полиморфизма генов, продукты которых обеспечивают различные звенья близко сопряжённых метаболических цепей. Хорошую модель для таких исследований представляет РААС. Белковые продукты её генов играют ключевую роль в регуляции

АД, обеспечивая важнейшие компенсаторные физиологические процессы в организме [30].

Таким образом, основой персонализированной медицины является выявление индивидуальных, в том числе и генетических особенностей конкретного пациента. Такой подход позволяет в значительной степени повлиять на эффективность лечения и повысить его безопасность, заранее спрогнозировав фармакологический ответ на введение препарата. Кроме того, коррекция терапии – изменение используемой дозы медикамента, пути его введения, частоты и кратности приёма или его отмены с заменой на другое действующее вещество, возможна при определении соответствующего полиморфного варианта, если доказано его влияние на изменение фармакокинетики и фармакодинамики препарата [30].

Немаловажное значение в клинической практике имеют разнообразные полиморфные варианты генов, отвечающих за работу ферментативных систем метаболизирующих лекарственных средства. Например, наличие выраженного генетического полиморфизма свойственно для семейства генов, которые кодируют белки-ферменты, метаболизирующие медицинские препараты, главным образом – изоферменты цитохрома P450, которые также называют системой детоксикации ксенобиотиков [31]. Согласно современным представлениям, около 60 % всех лекарственных средств окисляются при участии ферментативной системы цитохрома P450. Активность изоформ цитохрома P450 индивидуальна и зависит от полиморфизма генов, кодирующих ферменты [28]. В зависимости от скорости метаболизма ЛС всех людей можно разделить на три конкретные группы: «экстенсивные, медленные, быстрые» метаболизаторы [32]. Учёт всех этих особенностей для персонализированного подхода к пациентам с различными заболеваниями позволяет повысить общую эффективность лечения и улучшить профиль безопасности фармакотерапии [30].

Важно, что от того или иного полиморфизма гена *CYP2C9* могут в определённой степени зависеть фармакокинетика ряда ЛС и, в конечном счёте, их клинический эффект. Так, установлено, что при наличии у людей аллелей \*2 и \*3 гена *CYP2C9* концентрация в крови некоторых ЛС, метаболизирующихся посредством одноимённого фермента, повышается, а клиренс уменьшается в результате замедления их метаболизма [33]. Следует отметить, что лучше всего изучены однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C9* – «медленные» аллельные варианты. У носителей аллельных вариантов *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 низкая активность *CYP2C9*, что приводит к снижению скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом и к повышению их концентрации в плазме крови. Гетерозиготные носители аллельных вариантов *CYP2C9*\*1/\*2, *CYP2C9*\*1/\*3 и гомозиготные носители аллельных вариантов *CYP2C9*\*2/\*2, *CYP2C9*\*3/\*3, *CYP2C9*\*2/\*3 – «медленные» метаболиза-

торы по *CYP2C9*. Именно у этой категории пациентов наиболее часто возникают НЛР при применении ЛС, метаболизирующихся *CYP2C9*, таких как непрямые антикоагулянты и НПВП. В связи с этим, для повышения безопасности терапии, пациентам, относящимся к «медленным» метаболизаторам по *CYP2C9*, необходимо либо выбрать другие лекарственные средства (ЛС), в метаболизме которого не принимает участие *CYP2C9*, либо назначить меньшую дозу препарата – субстрата *CYP2C9* [30]. В этих ситуациях действие и клинические эффекты ЛС могут существенно изменяться. Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами гена *CYP2C9* и антигипертензивными эффектами ЛС мало изучена, а результаты некоторых исследований неоднозначны и часто противоречивы [30].

### Особенности взаимодействия НПВП и блокаторов РААС / Features of the interaction of NSAIDs and RAAS blockers

Механизмы повышения АД при приёме НПВС связаны с блокадой синтеза простагландинов (E2) и простаглицина, что приводит к сужению сосудов. Сужение сосудов приводит также и к ухудшению почечного кровотока, развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объёма диуреза. В результате происходят нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отёки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке крови, повышение АД [12]. Кроме того, НПВС обладают и нефротоксичностью – они могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит («анальгетическая нефропатия»), при этом включаются «почечные» механизмы повышения АД [12].

Поэтому всё чаще высказываются сомнения в целесообразности комбинированного применения блокаторов РААС и НПВП в связи с их возможным отрицательным взаимодействием, приводящим к снижению терапевтического эффекта. С другой стороны, уменьшение почечного кровотока, снижение клубочковой фильтрации приводит к задержке натрия, и ослабляет, таким образом, вазодилатирующий и натрийуретический эффекты РААС, что препятствует реализации антигипертензивного действия ЛС [12].

В настоящее время накоплено немало противоречивых сведений о негативном влиянии индометацина и других НПВП на антигипертензивное действие иАПФ, уменьшение их положительного влияния на гемодинамику и ухудшение прогноза заболевания и жизни. Считается, что основной причиной этих нежелательных эффектов является индуцированное НПВП угнетение синтеза ПГ путём необратимой инактивации циклооксигеназы. Роль других негативных механизмов взаимодействия иАПФ и НПВП до настоящего времени остаётся неизвестной. Так, предполагают, что НПВП и пролекарственные формы иАПФ, могут кон-

куруровать в процессе печёночного метаболизма (оба препарата проходят стадию гидролиза под действием неспецифических эстераз, активность которых не зависит от возраста, пола и не может быть повышена приёмом повторных доз препарата) [8].

НПВП ЦОГ-1/ЦОГ-2 зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Обсуждаются несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счёт влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счёт подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью и/или за счёт усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать гипертензивное действие [12].

Вопрос, который требует изучения в части особенностей взаимодействия НПВП (на примере диклофенака) и блокаторов РААС (на примере лозартана) — может ли влияние на изофермент *CYP2C9* привести к клинически значимым взаимодействиям (изменению активности) ЛС, метаболизирующихся через этот изофермент, и повлиять на их взаимную эффективность.

### Метаболизм и межлекарственные взаимодействия лозартана / Metabolism and drug interactions of losartan

Лозартан метаболизируется изоферментами цитохрома P450 *CYP3A4*, *CYP2C9* и *CYP2C10* и имеет благоприятный межлекарственный профиль. Нет клинически значимых взаимодействий между этим ЛС и рядом ингибиторов и индукторов системы изоферментов цитохрома P450. Так, лозартан не вступает в межлекарственное взаимодействие с гидрохлоротиазидом, варфарином и дигоксином. В дальнейшем лозартан метаболизируется до его активного метаболита Е-3179 с помощью изоферментов цитохрома P450 *CYP3A4* и *CYP2C9* [34].

Существует большое количество исследований, где описано влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику лозартана [28].

Было проведено исследование, в котором оценивался эффект флувастатина — ингибитора *CYP2C9* — на фармакокинетику лозартана. Исследование взаимо-

действия с ингибиторами *CYP3A4* не показало существенных изменений в фармакокинетике лозартана или его метаболита Е-3174. В данном исследовании 12 здоровых добровольцев принимали лозартан в дозе 50 мг и лозартан в комбинации с флувастатином (40 мг). Было обнаружено, что флувастатин существенно не влияет на фармакокинетику лозартана и его метаболита Е-3174 [35].

Наиболее широко применяемым индуктором лозартана является рифампицин. На 10 здоровых добровольцах *Williamson K и соавт.* изучили влияние ингибирования *CYP3A4* и неспецифической индукции изоферментов цитохрома P450 на фармакокинетику лозартана. Как показали проведённые исследования, рифампицин уменьшал  $AUC_{0-24}$  лозартана на 35 % и  $AUC_{0-24}$  его метаболита Е-3174 на 40 %. Клиренс (CL/F) лозартана увеличивался на 44 % ( $p = 0,0001$ ). Период полувыведения обоих соединений уменьшался на 50 % ( $p < 0,005$ ). В результате был сделан вывод о том, что рифампицин является мощным индуктором *CYP2C9*, метаболизирующего лозартан, а *CYP3A4*, по-видимому, играет незначительную роль в метаболизме лозартана до Е-3174. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить вклад других изоферментов, в частности *CYP2C9*, на фармакокинетику лозартана [36].

Одним из наиболее сильных ингибиторов *CYP2C9* является флуконазол. В одной из работ было показано влияние флуконазола на фармакокинетику эпросартана и лозартана. В результате не было обнаружено существенных различий в площадях под фармакокинетической кривой эпросартана при применении его самостоятельно и совместно с флуконазолом. Однако после одновременного приёма флуконазола и лозартана,  $AUC$  и  $C_{max}$  последнего были значительно увеличены на 66 и 30 %, соответственно, по сравнению со значениями лозартана без приёма флуконазола.  $AUC$  и  $C_{max}$  для метаболита Е-3174 были значительно снижены на 43 и 56 %, соответственно, после приёма лозартана с флуконазолом. Авторы делают вывод о том, что флуконазол значительно увеличивает  $AUC$  лозартана и ингибирует образование его активного метаболита — Е-3174. Но на фармакокинетику эпросартана флуконазол не оказывает никакого влияния [37].

Имеется работа, в которой изучалось влияние афобазола на фармакокинетику субстратного маркера *CYP2C9* — лозартана и его метаболита (Е-3174) в плазме крови крыс после различных режимов дозирования анксиолитика в эксперименте (5 и 25 мг/кг). Сделан вывод, что афобазол в эффективной дозе — 5 мг/кг не вызывает индукцию изофермента *CYP2C9*. Увеличение дозы в 5 раз при прочих равных условиях эксперимента приводит к достоверному изменению фармакокинетических параметров ( $MRT$ ,  $t_{1/2el}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-7}$ , CL/F), что указывает на индукцию афобазолом *CYP2C9* [38].

При этом в литературе практически не встречаются

работы по изучению влияния НПВП на метаболизм лозартана, что является чрезвычайно важным с точки зрения практического врача. В амбулаторно-поликлинической практике применение комбинации ангиотензинов АП, в частности лозартана, и НПВП имеет клинически значимое взаимодействие. Определение частоты полиморфизма гена *CYP2C9* по аллельным вариантам *CYP2C9\*1/1*, *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, а также сравнение показателей динамики АД у пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена *2C9* и принимающих лозартан и НПВП, позволит оценить безопасность данной комбинации и осуществить персонализированный подход к фармакотерапии.

### Заключение / Conclusion

Таким образом, наличие у пациента нескольких заболеваний обуславливает необходимость назначения комбинированной фармакотерапии. Взаимное влияние лекарственных препаратов на процессы биотрансформации может приводить к тому, что одно ЛС будет оказывать влияние на фармакологическое действие другого ЛС. Не менее важным аспектом метаболизма ЛС является индивидуальный фармакологический ответ, который обусловлен генетическими особенностями человека в ответ на поступление ЛС в организм. В связи с этим, весьма актуальным представляется изучение фармакогенетических аспектов взаимодействия блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нестероидных противовоспалительных препаратов у больных артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке

большого количества антигипертензивных ЛС, одним достаточно часто назначаемым в амбулаторно-поликлинической практике врача для лечения артериальной гипертензии остаётся блокатор РААС лозартан, в метаболизме которого участвует изофермент *CYP2C9*. Это является важным с позиций фармакотерапии коморбидных больных, в частности, больных артериальной гипертензией и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, поскольку у такой категории пациентов могут в качестве долгосрочной терапии применяться нестероидные противовоспалительные препараты, метаболизирующиеся также через систему P450 *CYP2C9*.

В связи с высокой распространённостью среди населения артериальной гипертензии и заболеваний опорно-двигательного аппарата учёт генетических факторов может послужить основой для разработки индивидуального подхода к выбору как антигипертензивных ЛС, так и нестероидных противовоспалительных препаратов, что будет способствовать повышению эффективности проводимой фармакотерапии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors state that there is no conflict of interest.

**Участие авторов.** Муратов К. М., Стук И. В. – поиск и сбор материала; Лapidус Н. И. – написание текста, редактирование.

**Participation of authors.** Muratov KM, Stuk IV – search and collection of material; Lapudus NI – text writing, editing.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Муратов Кирилл Михайлович

e-mail: kirillmuratov.official@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-8907>

аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

#### Стук Ирина Валерьевна

e-mail: irina.v.stuk@yandex.ru

аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

#### Muratov Kirill M.

e-mail: kirillmuratov.official@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-8907>

Postgraduate student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy Uiversity), Moscow, Russia

#### Stuk Irina V.

e-mail: irina.v.stuk@yandex.ru

Postgraduate student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy Uiversity), Moscow, Russia

Лапидус Наталья Ильинична

Автор, ответственный за переписку

e-mail: nat\_lap@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>

к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Lapidus Natalya I.

Corresponding author

e-mail: nat\_lap@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

## Литература / References

- World Health Organization. Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Geneva: WHO; 2017.
- Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач*. 2013;(2):25 [Rodionov AV. Non-steroid anti-inflammatory preparations and arterial hypertension: actual character of the problem and the strategy of conducting patients. *Lechashchij vrach*. 2013;(2):25 (In Russ).].
- Хуцишвили М.Ш., Батурин В.А. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления нестероидных противовоспалительных средств в стационаре до и после внедрения формулярной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;19(1):130–134. [Khutsishvily MSh, Baturin VA. Pharmacoepidemiological study of non-steroid anti-inflammatory medicine use in the in-patient department before and after the formular system adoption. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2008;19(1):130–134. (In Russ).].
- Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs: data from managed care. *Clin Ther*. 2003;25(1):139–149. DOI: 10.1016/s0149-2918(03)90017-890017-8.
- Curhan G, Willet W, Rosner B, Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger woman. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2204–2208. DOI: 10.1001/archinte.162.19.2204.
- Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771–1781. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
- Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии. *PMЖ*. 2005;13(19):1287–1291. [Majchuk EYu, Voevodina IV. Sovremennye predstavleniya ob ispol'zovanii ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta dlya lecheniya arterial'noj gipertenzii. *RMJ*. 2005;13(19):1287–1291. (In Russ).].
- Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведенко О.И. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? *Украинский медицинский журнал*. 2010;1(75):43–48. [Bobrov VA, Davidova IV, Medvedenko OI. Urgent questions of drug interactions in clinical practice. How to choose optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor for the patient treated with NSAID? *Ukrainskij medicinskij zhurnal*. 2010;1(75):43–48. (In Russ).].
- Котова О.В. Вопросы безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в сочетании с артериальной гипертензией. *Фарматека*. 2011;20:63–67. [Kotova OV. Safety of Use of NSAIDs in the treatment of patients with diseases of the musculoskeletal system combined with arterial hypertension. *Farmateka*. 2011;20:63–67. (In Russ).].
- Галанова А.С., Назирова Ю.Б., Шилов А.М. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в кардиологической практике. Акцент на Лизигамму. *PMЖ*. 2007;15(20):1460–1465. [Galanova AS, Nazirova YB, Shilov AM. Inhibitory angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta v kardiologicheskoy praktike. Akcent na Lizigammu. *RMJ*. 2007;15(20):1460–1465. (In Russ).].
- Theken KN, Lee CR, Gong L. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191–200. DOI: 10.1002/cpt.1830.
- Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2):64–72. [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64–72. (In Russ).]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
- Villa J, Cano A, Franco D et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria*. 2014;46(9):464–474. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.11.010.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*. 2004;44(2):140–145. DOI: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519–2529. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593.
- Chan C, Reid C, Aw T et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(12):2332–2341. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
- Dilger K, Herrlinger C, Peters J et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(9):985–994.
- Шостак Н.А., Клименко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. *Клиницист*. 2013;3-4:53–61. [Shostak NA, Klimentko AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: current aspects of their use. *Clinician*. 2013;3-4:53–61. (In Russ).].
- Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *PMЖ*. 2020;6:2–9. [Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;6:2–9. (In Russ).].
- Rotunno R, Oppo G, Saetta I et al. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(2):950. DOI: 10.4081/monaldi.2018.950.
- Li L, Zhou X, Ching WK, Wang P. Predicting enzyme targets for cancer drugs by profiling human metabolic reactions in NCI-60 cell lines. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:501. DOI: 10.1186/1471-2105-11-501.
- Wang Y, Yi X-D, Lu H-L. Influence of CYP2C9 and COX-2 Genetic Polymorphisms on Clinical Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Med Sci Monit*. 2017;23:1775–1782. DOI: 10.12659/msm.900271.
- Леонова М.В., Алимova Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет*. 2018;21:204–209. [Leonova MV, Alimova EE. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinskyi Sovet*. 2018;21:204–209. (In Russ).]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.
- Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F et al. Association of individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: A population-based case control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122899. DOI: 10.1371/journal.pone.0122899.
- Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. 2013. [cited 2021 Oct 19]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- Cornett EM, Turpin MA, Pinner A. Pharmacogenomics of Pain Management: The Impact of Specific Biological Polymorphisms on Drugs and Metabolism. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(2):18. DOI: 10.1007/s11912-020-0865-4.
- Nandagopal A, Unnisa SV, Shireen B, Tasleem S. Cytochrome P450 – role in drug metabolism and genetic polymorphism. *IJPS*. 2018;05(04):2979–2989. DOI: 10.5281/zenodo.1231058
- Сычев Д.А., Игнатъев В.И., Раменская Д.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. – 248 с. [Sychev DA, Ignat'ev I V, Ramenskaya GV, Kukes VG. *Clinical Pharmacogenetics*. Moscow: Geotar-Med; 2007. (In Russ).].

29. Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Лазарев К.Ю., Луконин И.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):94–100. [Kovalenko FA, Skibitsky VV, Fendrikova AV, Lazarev KYu, Lukonin IA. Efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(2):94–100. (In Russ).]. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-94-100.
30. Слепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):78–85. [Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):78–85. (In Russ).]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-78-85.
31. Сычёв Д.А., Бордовский С.П., Никулин В.Э., Польшина Н.И., Аникин Г.С., Данилина К.С., Смирнов В.В., Отделенов В.А. Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):19–23. [Sychev DA, Bordovsky SP, Nikulin VE, Polshina NI, Anikin GS, Danilina KS, Smirnov VV, Otdelenov VA. Comparative analysis of cytochrome P450 isoform CYP2C9 in elderly and senile patients with that in healthy volunteers of the first period of middle age. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2016;(2):19–23. (In Russ).].
32. Matsui S. Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:865980. DOI: 10.1155/2013/865980.
33. Donner KM, Hiltunen TP, Suonsyrjä T et al. CYP2C9 genotype modifies activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive men. *J Hypertens*. 2009;27(10):2001–2009. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832f4fae.
34. Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):797–814. DOI: 10.2165/00003088-200544080-00003.
35. Meadowcroft AM, Williamson KM, Patterson JH et al. The effects of fluvastatin, a CYP2C9 inhibitor, on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(4):418–424. DOI: 10.1177/00912709922007886.
36. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH et al. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63(3):316–323. DOI: 10.1016/S0009-9236(98)90163-1.
37. Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(4):417–425. DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90120-X.
38. Грибакина О.В., Кольванов Г.Б., Литвин А.А. и др. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2016. - № 1. – С. 21–32. [Gribakina, O.G., Kolyvanov G. B., Litvin A.A. et al. Pharmacokinetic interaction of drugs, the metabolisable cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;1:21–32 (In Russ)].