

Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Н.М. Гафурова¹, Р.Е. Казаков², С.С. Мурашко³, Е.В. Ших¹

¹Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ²Научный центр экспертизы средств медицинского применения, ³Объединенная больница с поликлиникой УДП РФ, Москва

Для корреспонденции:
Н.М. Гафурова. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8. npra@mail.ru.

Для цитирования:
Гафурова Н.М., Казаков Р.Е., Мурашко С.С., Ших Е.В. Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клин фармакол тер* 2024;33(1):50-53 [Gafurova NM, Kazakov RE, Murashko SS, Shikh EV. Association of *CYP2C9* and *SLCO1B1* genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024; 33(1):50-53 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-50-53.

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов *CYP2C9*2* (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1*5* (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов (31 мужчина и 19 женщин; медиана возраста 76 лет) с ХСН I-IV функционального класса по NYHA, которые принимали в качестве диуретической терапии торасемид. Методом ПЦР в режиме реального времени определяли аллельные варианты генов *CYP2C9* и *SLCO1B1*.

Результаты. Распределение генотипов гена *CYP2C9* у пациентов с ХСН было следующим: 38 (76%) – *CYP2C9*1/*1*, 7 (14%) – *CYP2C9*1/*2*, 4 (8%) – *CYP2C9*1/*3*, 1 (2%) – *CYP2C9*2/*2*, а распределение *c.521T>C* гена *SLCO1B1*: 32 (64%) – *c.521TT*, 14 (28%) – *c.521TC* и 4 (8%) – *c.521CC*. Частота аллелей и генотипов *CYP2C9*2* ($\chi^2=1,06$, $p=0,91$), *CYP2C9*3* ($\chi^2=0,8$, $p=0,96$) и *c.521C* гена *SLCO1B1* ($\chi^2=1,7$, $p=0,78$) соответствовала уравнению Харди-Вайнберга. Подобранный оптимальная доза торасемида составила 2,5 мг/сут у 8 (16%) пациентов, 5 мг – у 27 (54%) и 10 мг – у 15 (30%). Статистически значимой ассоциации эффективной дозы торасемида с генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1* у пациентов с ХСН выявлено не было ($p=0,673$ и $p=0,207$, соответственно).

Заключение. Носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* не было связано с эффективной

дозой торасемида у пациентов с ХСН.

Ключевые слова. Сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид, фармакогенетика, полиморфизм генов, *CYP2C9*, *SLCO1B1*.

Петлевые диуретики являются препаратами выбора в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и используются почти в 80% случаев, а при острой сердечной недостаточности – более чем в 90% [1-3]. В российских рекомендациях 2020 г. диуретики предлагается назначать пациентам с ХСН и симптомами задержки жидкости для снижения риска госпитализации, улучшения симптомов и повышения физической активности. Диуретики рекомендуют также пациентам с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и эволюцией при наличии значительных функциональных ограничений и выраженной диастолической дисфункции левого желудочка [4]. В проекте российских рекомендаций по ХСН 2023 г. в отношении диуретической терапии существенных изменений не отмечено. Петлевые диуретики следует применять в наименьшей дозе, достаточной для поддержания нормального волюмического статуса, с учетом возможных электролитных нарушений, ухудшения почечной функции, клинически явной артериальной гипотензии и дальнейшей нейрогормональной активации [5]. В то же время, нередко возникает необходимость в увеличении дозы петлевых диуретиков из-за резистентности к мочегонной терапии, которая связана с неблагоприятным прогнозом и

повышенным риском повторных госпитализаций [6].

Торасемид отличается от других петлевых диуретиков аддитивными антифибротическими и нейрогормональными эффектами, а также особенностями фармакокинетики: высокая биодоступность, которая мало зависит от приема пищи, более длительный период полувыведения и продолжительность действия [7-9]. По данным некоторых исследований, клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизмов гена *CYP2C9* в биотрансформации препарата составляет около 20%, полиморфизмов гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортный белок OATP-C, – примерно 15%, полиморфизмов генов *SLC22A6* и *SLC22A11*, кодирующих транспортеры OAT1 и OAT4, соответственно, – около 10% [10-12]. Значимые различия в фармакокинетике торасемида и важность оптимизации диуретической терапии у пациентов с ХСН указывают на необходимость изучения влияния генетического полиморфизма на особенности дозирования торасемида.

Целью исследования было изучение ассоциации полиморфизмов генов *CYP2C9*2* (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1*5* (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) с эффективной дозой торасемида у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ХСН I-IV функционального класса по NYHA, которые принимали торасемид и подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были индивидуальная непереносимость торасемида, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, выраженные электролитные нарушения, гиповолемия, гликозидная интоксикация, сахарный диабет в стадии декомпенсации, состояния, препятствующие выполнению пациентом процедур, связанных с исследованием. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №05-18 от 16.05.2018).

Оптимальную дозу торасемида подбирали на основании следующих данных: общий осмотр, оценка субъективного восприятия одышки по десятибалльной шкале Борга, суточный диурез, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием NT-proBNP, коагулограмма), ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенологическое исследование легких, эхокардиография.

Носительство полиморфных маркеров *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и *c.521C* гена *SLCO1B1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов “SNP-Скрин” (ЗАО “Синтол”, Москва, Россия) на термоциклере C1000 Touch с реакционным оптическим модулем CFX96 производства компании Bio-Rad Laboratories (USA).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 26.0 с использованием критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением (\pm) или медианы с интерквартильным размахом (Q1-Q3).

Результаты

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 42 до 93 лет (медиана 76 лет), в том числе 31 мужчина, с ХСН. Средний индекс массы тела составил $30,2 \pm 5,6$ кг/м². Основными причинами развития ХСН были фибрилляция предсердий у 23 (46%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз у 15 (30%), гипертоническая болезнь у 6 (12%), приобретенные пороки сердца у 6 (12%). В зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA пациенты были распределены следующим образом: 23 (46%) – I ФК, 15 (30%) – II ФК, 4 (8%) – III ФК, 8 (16%) – IV ФК.

При оценке субъективного восприятия одышки пациентами по десятибалльной шкале Борга медиана составила 3 балла (2-5), что соответствует средней степени выраженности одышки. По данным эхокардиографии, у 35 (70%) пациентов выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ($\geq 50\%$), у 6 (12%) – с промежуточной (41-49%), у 9 (18%) – с низкой ($\leq 40\%$). Систолическое давление в легочной артерии было нормальным (20-35 мм рт. ст.) у 23 (46%) пациентов, умеренно повышенным (36-49 мм рт. ст.) у 18 (36%), значительно повышенным (≥ 50 мм рт. ст.) у 9 (18%). Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации составила 66 мл/мин/1,73 м² (49-79), сывороточного содержания креатинина – 96 мкмоль/л (76-115), N-терминального мозгового натрийуретического пропептида – 890,0 пг/мл (245-2865). Каждый пациент принимал от 3 до 14 лекарственных препаратов в сутки (медиана 8).

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных в ходе стационарного лечения пациентам была подобрана оптимальная доза торасемида, которая составила 2,5 мг/сут у 8 (16%), 5 мг/сут у 27 (54%) и 10 мг/сут у 15 (30%).

Семь (14%) пациентов были гетерозиготны по *CYP2C9*2*, а 4 (8%) – гетерозиготны по *CYP2C9*3*. Один (2%) пациент был гомозиготен по *CYP2C9*2*, пациентов, гомозиготных по *CYP2C9*3*, не было. В целом частота аллеля *CYP2C9*2* составила 14,7%, *CYP2C9*3* – 8,8%. Частота генотипов для обоих полиморфизмов *CYP2C9*2* ($\chi^2=1,06$, $p=0,91$) и *CYP2C9*3* ($\chi^2=0,8$, $p=0,96$) соответствовала уравнению Харди-Вайнберга. Распределение *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* представлено в табл. 1. Отсутствие полиморфизмов *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* считали аллелем дикого типа и обозначали как *CYP2C9*1/*1*.

ТАБЛИЦА 1. Фенотипические характеристики генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1* пациентов с ХСН

Ген	Фенотип	Генотип	n (%)
<i>CYP2C9</i>	“Экстенсивные” метаболизаторы	<i>*1/*1</i>	38 (76)
	“Медленные” метаболизаторы	<i>*1/*2</i>	7 (14)
		<i>*1/*3</i>	4 (8)
		<i>*2/*2</i>	1 (2)
		<i>*2/*3</i>	1 (2)
<i>SLCO1B1</i>	Нормальная активность	<i>TT</i>	32 (64)
	Промежуточная активность	<i>TC</i>	14 (28)
	Низкая активность	<i>CC</i>	4 (8)



Рис. 1. Распределение генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1* у пациентов, получающих торасемид

Распределение полиморфизма *c.521T>C* гена *SLC01B1* среди пациентов было следующим: 32 (64%) – генотип *c.521TT*, 14 (28%) – *c.521TC* и 4 (8%) – *c.521CC*. Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,7$, $p=0,78$). Фенотипические характеристики выявленных генотипов представлены в табл. 1.

У 26 (52%) пациентов оба гена (*CYP2C9* и *SLC01B1*) были гомозиготами по дикому типу. Минорный аллель

ТАБЛИЦА 2. Сравнительный анализ эффективной дозы торасемида в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1*, n (%)

Генотипы	Доза торасемида, мг			p
	2,5 (n=8)	5 (n=27)	10 (n=15)	
<i>CYP2C9</i> *1/*1	5 (62,5)	22 (81,5)	11 (73,3)	0,673
<i>CYP2C9</i> *1/*2	2 (25,0)	3 (11,1)	2 (13,3)	
<i>CYP2C9</i> *1/*3	1 (12,5)	1 (3,7)	2 (13,3)	
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	
<i>SLC01B1</i> (TT)	4 (50,0)	20 (74,1)	8 (53,3)	0,207
<i>SLC01B1</i> (TC)	4 (50,0)	6 (22,2)	4 (26,7)	
<i>SLC01B1</i> (CC)	0 (0)	1 (3,7)	3 (20,0)	
Пациенты, гомозиготные по дикому типу <i>CYP2C9</i> и <i>SLC01B1</i>	3 (37,5)	16 (59,3)	7 (46,7)	0,507
Минорный (ые) аллель (и) <i>CYP2C9</i> и/или <i>SLC01B1</i>	5 (62,5)	11 (40,7)	8 (53,3)	

ТАБЛИЦА 3. Сравнительный анализ эффективной дозы торасемида в зависимости от фенотипических вариантов *CYP2C9* и *SLC01B1*

Фенотипы	Доза торасемида*, мг	p
<i>CYP2C9</i>		
“Экстенсивные” метаболизаторы	5 (5-10)	0,791
“Медленные” метаболизаторы	5 (3,575-10)	
<i>SLC01B1</i>		
Нормальная активность	5 (5-7,5)	0,134
Промежуточная активность	5 (2,5-10)	
Низкая активность	10 (7,5-10)	

Примечание: *медиана и межквартильный размах

в *CYP2C9* или *SLC01B1* встречался у 19 (38%) пациентов, а 5 (10%) пациентов были гомозиготными по одному из исследуемых полиморфизмов (рис. 1).

При сравнении частоты генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1* у пациентов с разными эффективными дозами торасемида статистически значимых ассоциаций выявлено не было ($p=0,673$ и $p=0,207$, соответственно) (табл. 2). Статистически значимых различий эффективной дозы торасемида в зависимости от фенотипических вариантов *CYP2C9* и *SLC01B1* также не выявлено ($p=0,791$ и $p=0,134$, соответственно) (табл. 3).

Обсуждение

Полиморфизм генов, кодирующих различные белки, которые участвуют в биотрансформации или транспорте торасемида, может оказывать влияние на его фармакокинетику. Тем не менее, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм изученных генов не отражается на фармакодинамике и, вероятно, диуретическом эффекте торасемида. Мы не выявили статистически значимой разницы эффективных доз торасемида у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLC01B1*.

Следует отметить, что мы не изучали параметры фармакокинетики торасемида, а объем выборки в нашем исследовании был небольшим. Это не позволяет сделать однозначные выводы о роли изученных генетических маркеров в персонализации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН и обуславливает необходимость в дальнейших исследованиях.

Заключение

Носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLC01B1* не было связано с эффективной дозой торасемида у пациентов с ХСН.

Конфликт интересов: нет.

- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19(10):1242-54.
- Greene SJ, Mentz RJ. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a ‘water pill’? *Europ J Heart Fail* 2018;20(3):471-3.
- Neuberg GW, Miller AB, O’Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144(1):31-8.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083 (In Russ.)].
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21(2):137-55.
- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16(2):57-66.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;92(10):1434-40.
- Pham D, Grodin JL. Dilemmas in the dosing of heart failure drugs: titrating diuretics in chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3(2):108-12.
- Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2252-3.
- Vormfelde SV, 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.
- Vormfelde SV, 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.

12. Vormfelde SV, Toliat MR, 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;83:815-7.

Association of CYP2C9 and SLCO1B1 genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure

N.M. Gafurova¹, R.E. Kazakov², S.S. Murashko³, E.V. Shikh¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, ³Clinical Hospital of the Presidential Administration of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the association of gene polymorphism *CYP2C9**2 (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) and *SLCO1B1**5 (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure (HF).

Material and methods. The study included 50 patients (31 men and 19 women; median age 76) with NYHA class I-IV taking torasemide. Real-time PCR was used to determine allelic variants of the *CYP2C9* and *SLCO1B1* genes.

Results. The genotypes of the studied patients with HF were distributed as follows: 38 (76%) had the *CYP2C9**1/*1 genotype, 7 (14%) had the *CYP2C9**1/*2 genotype, 4 (8%) had the *CYP2C9**1/*3 genotype, 1 (2%) had the *CYP2C9**2/*2 genotype. The *c.521T>C* distribution of the

SLCO1B1 gene was as follows: 32 (64%) had the *c.521TT* genotype, 14 (28%) had the *c.521TC* genotype, and 4 (8%) had the *c.521CC* genotype. The allele and genotype frequencies of *CYP2C9**2 ($\chi^2 = 1.06$, $p = 0.91$), *CYP2C9**3 ($\chi^2 = 0.8$, $p = 0.96$) and *c.521C* of the *SLCO1B1* gene ($\chi^2 = 1.7$, $p = 0.78$) were consistent with the Hardy–Weinberg equilibrium. The optimal effective dose of torasemide was 2.5 mg in 8 (16%) patients, 5 mg in 27 (54%) patients and 10 mg in 15 (30%) patients. There was no statistically significant relationship between the effective dose of torasemide and the *CYP2C9* and *SLCO1B1* genotypes in patients with HF ($p=0.673$ and $p=0.207$, respectively).

Conclusion. Carriage of the allelic variants *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) of the *CYP2C9* gene and *c.521C* (*rs4149056*) of the *SLCO1B1* gene was not associated with the effective dose of torasemide in patients with HF.

Keywords. Heart failure, loop diuretics, torasemide, pharmacogenetics, gene polymorphism, *CYP2C9*, *SLCO1B1*.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N.M. Gafurova. Trubetskaya, 8, Moscow, 119991, Russia. nupa@mail.ru.

To cite: Gafurova NM, Kazakov RE, Murashko SS, Shikh EV. Association of *CYP2C9* and *SLCO1B1* genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):50-53 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-50-53.