

# Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 1: потенциальные изменения фармакокинетики

Переверзев А. П.<sup>1</sup>, Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Аннотация.** Применение лекарственных средств (ЛС) ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны любых органов и систем, в том числе повышающих смертность и/или заболеваемость и/или становящихся причиной развития клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, так называемых лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced diseases). Выделяют ряд факторов, наличие которых повышает риск развития НР и ЛИЗ — так называемые факторы риска, среди них и наличие определённых коморбидных заболеваний (хроническая болезнь почек с нарушением их функций, заболевания печени, ожирение и хроническая сердечная недостаточность). Эти заболевания обуславливают изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики ЛС, тем самым повышая риски развития осложнений лекарственной терапии. Одним из таких заболеваний является сердечная недостаточность (СН). Большинство исследований влияния СН на ФК ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45 %, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на ФК ЛС (например, серьёзные заболевания печени и/или почек), поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми. У пациентов с СН возможно уменьшение биодоступности ЛС при приёме внутрь вследствие отёка и уменьшение кровотока в ЖКТ, снижение объёма распределения для препаратов с большим Vd (>1 л/кг), изменение активности изоферментов цитохрома P450 и т. д. Учёт данных особенностей, индивидуальный подбор дозы и коррекция режима дозирования могут способствовать значительному снижению рисков, повышению качества медицинской помощи и улучшению прогноза у пациентов с СН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; лекарственные средства; фармакокинетика; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; сердечная недостаточность

**Для цитирования:**

Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 1: потенциальные изменения фармакокинетики. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):53-59. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-53-59>

**Поступила:** 25 октября 2021 г. **Принята:** 1 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

## Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 1: potential changes in pharmacokinetics

Pereverzev AP<sup>1</sup>, Ostroumova OD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

**Abstract.** The use of many drugs is associated with the risk of adverse drug reactions (ADRs), including those that increase mortality and / or morbidity and / or seek medical help or hospitalization, so called «drug-induced diseases» (DID). There is a number of factors that increase the risk of DID (risk factors) including comorbid diseases (for example, chronic kidney disease, hepatic impairment, obesity etc.). These pathologic conditions induce changes in pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics of drugs, thereby increasing the risk of ADRs. One of these diseases is heart failure (HF). Most studies of PK changes were conducted among patients with LVEF from 40 to 45 %, and excluded patients with concomitant diseases that could affect the PK of drugs (for example, serious liver and / or kidney diseases), therefore in polymorbid patients, trial findings may not be applicable. HF may be associated with a decrease in bioavailability, a decrease in volume of distribution, a change in the activity of cytochrome P450 isoenzymes, etc.

Individual dose and dosage regimen adjustment can significantly reduce risks, improve the quality of medical care and improve the prognosis in patients with heart failure.

**Keywords:** heart failure; drugs; pharmacokinetics; safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; heart failure

**For citation:**

Pereverzev AP, Ostroumova OD. Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 1: potential changes in pharmacokinetics. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):53-59. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-53-59>

**Received:** October 25, 2021. **Accepted:** November 1, 2021. **Published:** December 24, 2021

## Введение / Introduction

Применение лекарственных средств (ЛС) ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны любых органов и систем, в том числе повышающих смертность и/или заболеваемость и/или становящихся причиной развития клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, так называемых лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced diseases) [1–4].

Существует ряд факторов, наличие которых повышает риск развития НР и ЛИЗ — так называемые факторы риска, среди них и наличие определённых коморбидных заболеваний (хроническая болезнь почек с нарушением их функций, заболевания печени, ожирение и хроническая сердечная недостаточность) [2]. Эти заболевания обуславливают изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ЛС, тем самым повышая риски развития осложнений лекарственной терапии. Одним из таких заболеваний является сердечная недостаточность (СН) — прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдают 1–2 % населения развитых стран, её наличие ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью [5], кроме того, особенно у пожилых пациентов, СН часто сочетается с другими сопутствующими заболеваниями, которые, в свою очередь, также могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, в том числе используемых для лечения СН, прежде всего с заболеваниями почек и печени с нарушением их функции [6–11].

Основными классами ЛС, применяемых для лечения СН, являются иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (у пациентов с непереносимостью иАПФ),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретики [5].

Цель данного обзора — информировать специалистов практического здравоохранения об изменениях ФК и ФД ЛС, которые наиболее часто, согласно клиническим рекомендациям, используются для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

### Общая часть: потенциальные изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с различными типами СН / General part: potential changes in the pharmacokinetics of drugs in patients with different clinical types of HF

На основании изменения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) СН классифицируется на СН со сниженной, промежуточной и сохранной ФВ [5]. Также применяется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association Functional Classification, NYHA),

в соответствии с которой ХСН подразделяется на 4 ФК в зависимости от степени снижения физической активности пациента [5].

Большинство исследований влияния СН на изменения фармакокинетики ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45 %, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на фармакокинетику ЛС (например, серьёзные заболевания печени и/или почек), однако в реальной клинической практике у большого числа пациентов с СН эти состояния присутствуют, поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми [12–17]. Также изменению фармакокинетики ЛС у пациентов с СН способствует активное применение диуретиков для лечения застойных явлений и отёчного синдрома (особенно у пациентов с тяжёлой СН), что уменьшает объём распределения других ЛС и нивелирует ассоциированные потенциальные изменения фармакокинетики [12–18]. Таким образом, для уточнения степени выраженности изменений фармакокинетики ЛС у пациентов с СН требуется проведение дополнительных исследований.

В подавляющем большинстве выявленных в процессе подготовки обзора литературных источников и баз данных, касающихся изучения изменений фармакокинетических параметров у пациентов с ХСН, за основу брали классификацию СН по NYHA, а не ФВ ЛЖ. Это обусловлено тем, что изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН проявляются тем отчетливее, чем тяжелее течение заболевания (выше ФК СН). Например, в работе Kobayashi M и соавт. [19] было показано, что отношение клиренс/биодоступность (Cl/F) мексилетина у пациентов с ХСН I–II ФК по NYHA ( $0,280 \pm 0,100$  л/ч/кг) было ниже по сравнению с пациентами без ХСН ( $0,393 \pm 0,082$  л/ч/кг), но выше по сравнению с пациентами с ХСН III–IV ФК по NYHA ( $0,205 \pm 0,075$  л/ч/кг) [19]. В работе других авторов [20] было обнаружено увеличение  $T_{1/2}$  ибупамина пропорционально увеличению тяжести ХСН: у пациентов с ХСН II, III, IV ФК по NYHA увеличение  $T_{1/2}$  составило +26; +30 и +41 % соответственно [20].

### Механизмы изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с сердечной недостаточностью / Potential mechanisms of drug pharmacokinetics changes in patients with heart failure

Учёт изменений фармакокинетики у пациентов с СН необходим для подбора оптимальных режимов дозирования ЛС и повышения их терапевтической эффективности и безопасности (профилактики НР, в первую очередь типа А, т. е. зависящих от концентрации препарата в сыворотке крови). Известно,

что все основные фармакокинетические параметры (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) напрямую зависят от состояния гемодинамики пациента. Критически значимы следующие изменения [14, 17]:

- снижение кровотока и интерстициальный отёк в области основных участков абсорбции ЛС (кожа, подкожная ткань, кишечник);
- задержка опорожнения желудка из-за повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и сниженного тонуса парасимпатического отдела;
- нарушение кровотока в тканях — депо ЛС (например, жировой ткани);
- снижение кровотока в печени, нарушение функции гепатоцитов из-за гипоксии и/или застойных явлений;
- снижение кровотока в почках с последующим ухудшением их функции.
- Примеры изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН представлены в табл. 1 [1–43]. Подробно изменения фармакокинети-

ческих параметров ЛС, которые могут иметь место у пациентов с ХСН, будут рассмотрены далее.

**Влияние сердечной недостаточности на фармакокинетику лекарственных средств / The effect of heart failure on the pharmacokinetics of drugs**

**Абсорбция лекарственных средств / Drug absorption**

При приёме препарата внутрь абсорбция (всасывание) является важным процессом, обеспечивающим поступление препарата сначала в систему воротной вены и печень, а затем — в системный кровоток и его дальнейшее распределение в органы и ткани [21]. Важно отметить, что на этапе всасывания из ЖКТ ЛС может подвергаться метаболизму в стенке кишечника и печени (пресистемный метаболизм). ЛС в лекарственной форме для парентерального введения попадают в системный кровоток без

Таблица 1

Примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с ХСН [1–43]

Table 1

Examples of drug pharmacokinetic changes in patients with CHF [1–43]

Орган / система органов (фармакокинетический параметр)	Влияние СН	Последствия	Пример
ЖКТ (абсорбция)	Возможно увеличение времени и снижение полноты всасывания ЛС	Возможно увеличение $T_{max}$ , снижение $C_{max}$ ; $C_{ss}$ , как правило, не меняется	Снижение скорости всасывания фуросемида
Кровеносная система (распределение)	Периферическая вазоконстрикция	Возможно увеличение/уменьшение $V_d$ ; ограничение доступа ЛС к тканям с относительно низкой перфузией из-за вазоспазма	Снижение $V_d$ лидокаина
Печень (метаболизм)	Снижение печёночного кровотока; изменение активности изоферментов цитохрома P450	Снижение клиренса и повышение концентрации ЛС в сыворотке крови; наибольшее снижение клиренса и повышение концентрации отмечается для ЛС, подвергающихся активному метаболизму фазы I (окисление, восстановление, деалкилирование); метаболизм фазы II (конъюгация) обычно изменяется в меньшей степени; увеличивается $T_{1/2}$	Снижение метаболизма ряда ЛС
Почки (эксекреция)	Снижение кровотока в почках	Уменьшение клиренса и повышение концентрации ЛС в сыворотке крови (наиболее выражено для ЛС, активно выводимых почками); увеличивается $T_{1/2}$	Замедление выведения эналаприла

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а);  $C_{max}$  — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови;  $C_{ss}$  — стационарная (равновесная) концентрация препарата в сыворотке крови;  $T_{1/2}$  — период полувыведения;  $T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке крови,  $V_d$  — объём распределения.

Notes: ЖКТ — GI — gastrointestinal tract; ЛС — drugs;  $C_{max}$  — maximum drug concentration in blood plasma;  $C_{ss}$  — steady-state concentration;  $T_{1/2}$  — half-life;  $T_{max}$  — the time it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration;  $V_d$  — volume of distribution.

первого прохождения через стенку кишечника и печень и потому не подвергаются пресистемному метаболизму [21, 22]. При трансдермальном введении полностью избежать пресистемного метаболизма невозможно, потому что ферменты в коже также могут метаболизировать некоторые ЛС, например ни-троглицерин, до того как они попадут в системный кровоток [23, 24].

Степень абсорбции в значительной степени зависит от площади всасывающей поверхности, а также степени её проницаемости для ЛС. Приток крови к месту абсорбции также важен для максимального увеличения градиента концентрации на абсорбирующей поверхности [25]. Таким образом, отёк и уменьшение кровотока в месте абсорбции у пациентов с ХСН могут уменьшить биодоступность ЛС, что может иметь критическое значение для некоторых ЛС (см. ниже Биофармацевтическая классификационная система (The Biopharmaceutics Classification System) ЛС).

После приёма внутрь большинство ЛС всасываются через слизистую оболочку тонкой кишки, поэтому задержка опорожнения желудка может замедлить абсорбцию ЛС. При СН наблюдается гиперактивация симпатического отдела вегетативной нервной системы и угнетение парасимпатического отдела, что обуславливает снижение перистальтической активности ЖКТ, и опорожнение желудка замедляется [26].

Изменение скорости абсорбции может иметь критическое значение, если для достижения оптимального терапевтического эффекта концентрация циркулирующего ЛС должна быстро достигать порогового уровня или если скорость доставки ЛС к месту действия является решающим фактором, определяющим его эффективность. Например, выраженность диуретического эффекта фуросемида напрямую зависит от его концентрации в почечных канальцах, а также скорости её достижения [27]. Снижение скорости всасывания при приёме внутрь является одним из механизмов резистентности к фуросемиду (отсутствие диуретического эффекта) у пациентов с СН.

### Биофармацевтическая классификационная система лекарственных средств / The Biopharmaceutics Classification System (BCS) of drugs

Система биофармацевтической классификации (The Biopharmaceutics Classification System, BCS) была разработана *Amidon GL и соавт.* [28] для прогнозирования пероральной абсорбции ЛС на основе их растворимости в воде и кишечной проницаемости [28]. В последующем исследовании авторы предположили, что ЛС можно считать высокопроницаемым для кишечной ткани, если значение его LogP (т. е. коэффициент распределения н-октанол/вода) больше, чем у метопролола (1,72), имеющего биодоступность 95 % [29]. Согласно этим 2 критериям, ЛС относят к одной из 4 категорий BCS (табл. 2) [15, 28, 30]. Теоретически абсорбция ЛС класса I вряд ли изменится из-за изменений кишечника, обусловленных СН. Напротив, абсорбция ЛС, отнесённых к классу IV (низкая растворимость и низкая проницаемость), может быть более восприимчивой к изменениям всасывания в кишечнике, потому что абсорбция этих ЛС часто бывает неустойчивой и непостоянной. Например, ранее было показано, что средняя AUC при пероральном приёме препарата IV класса, фуросемида, у пациентов с СН была намного ниже, чем у здоровых людей [32, 33]. Другой пример препарата класса IV — кандесартан цилексетил. Его биодоступность при пероральном приёме (Foral) является низкой и у пациентов с СН варьирует от 15 до 42 % [34, 35].

### Распределение лекарственных средств / Drug distribution

После всасывания в кровь ЛС распределяются по организму неравномерно: сначала в ткани с хорошим кровоснабжением (сосуды, сердце, головной мозг, почки), а затем в ткани с меньшим кровоснабжением (жировая ткань, скелетные мышцы и т. д.). Фармакологической характеристикой, отражающей степень распределения препарата в органах и тканях,

Распределение ЛС по классам в соответствии с Биофармацевтической классификационной системой [15, 28, 30] Таблица 2  
Table 2

Distribution of drugs by class in accordance with the Biopharmaceutics Classification System [15, 28, 30]

Класс BCS	Примеры ЛС
I (высокая растворимость, высокая проницаемость)	Эналаприл, периндоприл, рамиприл
II (низкая растворимость, высокая проницаемость)	Карведилол, фозиноприл, лозартан, хинаприл, торасемид
III (высокая растворимость, низкая проницаемость)	Бисопролол, гидрохлортиазид, дигоксин, лизиноприл
IV (низкая растворимость, низкая проницаемость)	Кандесартан, фуросемид

*Примечания:* В отношении каптоприла нет единого мнения в отношении классификации, по мнению *Gadad AP и соавт.* [36] каптоприл соответствует классу I, однако, по данным *Kumar KM и Yasir M* [37, 38], он относится к классу III; ЛС — лекарственные средства; BCS — Биофармацевтическая классификационная система.

*Notes:* There is no consensus regarding the classification of captopril According to *Gadad AP et al.* [36] captopril corresponds to class I, however, according to *Kumar KM and Yasir M* [37, 38] it belongs to class III; ЛС — drugs; BCS — The Biopharmaceutics Classification System.

является  $V_d$ . Большой  $V_d$  является количественным выражением того факта, что ЛС в организме присутствует в тканях в более высокой концентрации, чем в системном кровотоке [21].

Связывание ЛС с белками плазмы способствует удержанию ЛС в плазме крови, поскольку ограничивает количество несвязанного ЛС, которое может распространяться в тканях. Вытеснение ЛС из связи с белками плазмы увеличивает его  $V_d$ , потому что увеличивается несвязанная фракция ЛС, которая получает возможность распределиться в ткани [21].

ХСН обычно не влияет на связывание ЛС с белками плазмы, если она не сопровождается почечной, печёночной или белково-энергетической недостаточностью, однако у пациентов с ХСН интенсивная периферическая вазоконстрикция ограничивает доступ ЛС к тканям с относительно низкой перфузией. Обычно у пациентов с СН наблюдается снижение объёма распределения для препаратов с большим  $V_d$  ( $>1$  л/кг), в то время как объём распределения препаратов с малым  $V_d$  ( $<1$  л/кг) практически не изменяется. Примером препарата, у которого значительно снижается  $V_d$  (примерно на 50 %) у пациентов с СН, является лидокаин [15, 39, 40]. Потенциальные изменения  $V_d$  у пациентов с СН необходимо учитывать при расчёте нагрузочной и поддерживающей доз, чтобы избежать очень высоких концентраций препаратов в крови и их передозировки.

#### Метаболизм лекарственных средств / Drug metabolism

Многие  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), антиаритмические препараты и нитраты в значительной степени метаболизируются в печени, прежде чем они попадут в системный кровоток. Данный эффект называют пресистемной элиминацией (*син.*: эффект первого прохождения через печень), что необходимо обязательно учесть при расчёте дозы препарата при его приёме внутрь.

Данные по влиянию СН на активность изоферментов цитохрома P450 малочисленны. Так, в работе *Horiuchi I и соавт.* [41] было показано, что наличие СН может снижать активность CYP2D6. *Bellissant E и соавт.* [42] обнаружили, что трансформация периндоприла в периндоприлат и, возможно, в другие метаболиты у пациентов с тяжёлой СН снижена по сравнению со здоровыми лицами.

#### Элиминация лекарственных средств / Drug elimination

Большинство ЛС выводятся (элиминируются) из организма печенью, почками или обоими органами

сразу за счёт метаболизма и экскреции в неизменном виде с мочой или желчью. В меньшей степени в процессе выведения участвуют лёгкие, кожа, ЖКТ и железы внешней секреции. Активность процесса элиминации характеризует  $Cl$ , который определяется как объём жидкости (крови или плазмы), который полностью очищается от ЛС за единицу времени [21]. Общий клиренс ЛС в организме представляет собой сумму клиренса всех отдельных органов (почечный клиренс + печёночный клиренс + клиренс другими способами) [21]. Важным моментом здесь является активность кровотока в печени и почках, снижение которого у пациентов с ХСН может снижать  $Cl$ , что неминуемо потребует коррекции дозы ЛС в сторону её уменьшения [21, 43].

#### Заключение / Conclusion

Таким образом, наличие у пациента сердечной недостаточности значительно повышает риски развития нежелательных реакций вследствие изменений фармакокинетики ЛС, в том числе применяемых для лечения СН. Учёт данных особенностей, индивидуальный подбор дозы и коррекция режима дозирования могут способствовать значительному снижению рисков, повышению качества медицинской помощи и улучшению прогноза у пациентов с СН.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

##### ADDITIONAL INFORMATION

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Участие авторов.** Переверзев А. П. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Остроумова О. Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Participation of authors.** Pereverzev AP — collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; Ostroumova OD — revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ  
ABOUT THE AUTORS**Переверзев Антон Павлович****Автор, ответственный за переписку**

e-mail: terapia\_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN-код: 4842-3770

к. м. н., доцент кафедры терапии  
и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия**Остроумова Ольга Дмитриевна**

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Pereverzev Anton P.****Corresponding author**

e-mail: terapia\_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN code: 4842-3770

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of  
Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE  
MOH Russia, Moscow, Russia**Ostroumova Olga D.**

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of  
Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE  
MOH Russia, Moscow, Russia; professor of the Department  
of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal  
Diseases FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia  
(Sechenovskiy University), Moscow, Russia

## Список литературы / References

1. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Pharmateca*. 2020;27(5):77–84. (In Russ).]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.77-84
2. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
3. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Эбзеева Е. Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24
4. Lainscak M, Vitale C, Seferovic P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;224:191–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.015
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID 156. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Chronic heart failure". 2020. ID 156. (In Russ).]. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 23.12.2021.
6. Dobre D, Borer JS, Fox K, et al. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):76–85. doi: 10.1093/eurjhf/hft129
7. Nicholls DP, Droogan A, Carson CA et al. Pharmacokinetics of flosequinan in patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(4):289–91. doi: 10.1007/s002280050110
8. Chu KM, Shieh SM, Hu OY. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of pimobendan in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after single and repeated oral dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):610–21. doi: 10.1016/0009-9236(95)90223-6
9. Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S40–3. doi: 10.1136/hrt.72.2\_suppl.s40
10. Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K et al. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(3):173–8. doi: 10.1007/s13539-013-0105-y
11. Trobec K, Kos MK, von Haehling S et al. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79603. doi: 10.1371/journal.pone.0079603
12. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(3):169–85. doi: 10.1007/s40262-012-0029-2
13. Benowitz NL, Meister W. Pharmacokinetics in patients with cardiac failure. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(6):389–405. doi: 10.2165/00003088-197601060-00001
14. Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: an updated review. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(2):94–113. doi: 10.2165/00003088-198815020-00002
15. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1083–114. doi: 10.1007/s40262-014-0189-3
16. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):20–36. doi: 10.1111/bcp.13760
17. Htet H, Saint NA, Lwin MA, Kyan A. Pharmacokinetic Changes in Congestive Heart Failure. *JMSCR*. 2017;05(07):24727–34. doi: 10.18535/jmscr/v5i7.71
18. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D et al. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *Am J Med*. 1998;104(6):533–8. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00111-9
19. Kobayashi M, Fukumoto K, Ueno K. Effect of congestive heart failure on mexiletine pharmacokinetics in a Japanese population. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(11):2267–9. doi: 10.1248/bpb.29.2267
20. Azzollini F, Cattò G, Iacuitti G et al. Ibopamine kinetics after a single oral dose in patients with congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(2):105–12.
21. Аляутдин П. Н. Фармакология: учебник. 5-е изд., перераб. ГЭО-ТАР-Медиа, 2015. 1104 с. [Alyautdin RN. *Farmakologiya: uchebnik*. 5-e izd., pererab. GEOTAR-Media, 2015. (In Russ).].
22. Routledge PA, Shand DG. Presystemic drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1979;19:447–68. doi: 10.1146/annurev.pa.19.040179.002311
23. Williams RL, Thakker KM, John V et al. Nitroglycerin absorption from transmucosal systems: formulation effects and metabolite concentrations. *Pharm Res*. 1991;8(6):744–9. doi: 10.1023/a:1015802101272

24. Imhof PR, Vuillemin T, Gérardin A, et al. Studies of the bioavailability of nitroglycerin from a transdermal therapeutic system (Nitroderm TTS). *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):7–12.
25. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
26. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol.* 2012;59(2):117–22. doi: 10.1016/j.jcc.2011.12.006
27. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P et al. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(10):F958–71. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015
28. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413–20. doi: 10.1023/a:1016212804288
29. Kim JS, Mitchell S, Kijek P et al. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS class I biowaiver requests. *Mol Pharm.* 2006;3(6):686–94. doi: 10.1021/mp060042f
30. Abdalrb GA, Mircioiu I, Amzoiu M et al. In Vitro and In Vivo Evaluation of Different Solid Dosage Forms Containing Captopril. *Curr Health Sci J.* 2017;43(3):214–9. doi: 10.12865/CHSJ.43.03.05
31. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm.* 2019;566:264–81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041
32. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int.* 1984;26(2):183–9. doi: 10.1038/ki.1984.153
33. Greither A, Goldman S, Edelen JS et al. Pharmacokinetics of furosemide in patients with congestive heart failure. *Pharmacology.* 1979;19(3):121–31. doi: 10.1159/000137299
34. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs.* 2002;62(8):1253–87. doi: 10.2165/00003495-200262080-00016
35. van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-candesartan and <sup>14</sup>C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 2:S27–8.
36. Gadad AP, Reddy AD, Dandagi PM, Masthiholimath VS. Design and characterization of hollow/porous floating beads of captopril for pulsatile drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2012;6(2):137–43. doi: 10.4103/0973-8398.102938
37. Kumar KM, Anil B. Biopharmaceutical disposition classification system: an extension of the bio pharmaceutical classification system. *IRJP.* 2012;3(3):5–10.
38. Yasir M, Asif M, Kumar A, Aggarwal A. Biopharmaceutical classification system. *International Journal of PharmaTech Research.* 2010;2(3):1681–90.
39. Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol.* 1986;57(3):25B–33B. doi: 10.1016/0002-9149(86)90995-1
40. Woosley RL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1987;114(5):1280–91. doi: 10.1016/0002-8703(87)90217-1
41. Horiuchi I, Nozawa T, Fujii N et al. Pharmacokinetics of R- and S-Carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(5):976–80. doi: 10.1248/bpb.31.976
42. Bellissant E, Giudicelli JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for perindoprilat regional haemodynamic effects in healthy volunteers and in congestive heart failure patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):25–33. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01410.x
43. Nies AS, Shand DG, Wilkinson GR. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1(2):135–55. doi: 10.2165/00003088-197601020-00005