

Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов

Е. А. Сокова^{1,*}, Р. А. Чилова², О. А. Демидова¹, К. О. Акопов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Спонтанные преждевременные роды являются одной из актуальных проблем в акушерстве, поскольку продолжают оставаться основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных во всем мире. Нерешенность вопросов этиологии, патогенеза и отсутствие лекарственных препаратов, применяемых по показаниям для лечения спонтанных преждевременных родов, обуславливает сложность проведения их рациональной фармакотерапии. С позиции клинической фармакологии проведен обзор данных научной литературы по проблеме рациональной фармакотерапии спонтанных преждевременных родов токолитическими лекарственными средствами — блокаторами медленных кальциевых каналов, ингибиторами циклооксигеназы. Приведены особенности фармакокинетики этих препаратов во время беременности. Обсуждаются фармакогенетические аспекты применения токолитиков у беременных женщин и их возможное клиническое значение. Показано, что существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипа *CYP3A5*. Продemonстрировано, что некоторые полиморфизмы *CYP2C9* могут приводить к увеличению метаболического индекса, возрастанию клиренса индометацина и, соответственно, снижению его эффективности. В настоящее время рассматриваемый вопрос изучен недостаточно. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование влияния различных генотипов *CYP3A5* и *CYP2C9* на эффективность и безопасность нифедипина и индометацина при их применении в акушерской практике как токолитиков.

Ключевые слова: беременность; токолитический лекарственный препарат; фармакокинетика; фармакогенетика; безопасность; эффективность; нифедипин; индометацин; цитохромы P450

Для цитирования: Сокова ЕА, Чилова РА, Демидова ОА, Акопов КО. Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):162–166. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-162-166>

***Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova904@gmail.com

Clinical Pharmacology Aspects of Some Tocolytic Drugs Used in Pregnant Women at Risk of Preterm Birth

Е. А. Sokova^{1,*}, R. A. Chilova², O. A. Demidova¹, K. O. Akopov²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Spontaneous preterm birth is one of the most pressing issues in obstetrics, as it remains one of the leading causes of newborn morbidity and mortality. Pending issues of aetiology, pathogenesis, and absence of medicinal products indicated for the treatment of spontaneous preterm labour pose a challenge for rational pharmacotherapy. The paper presents the results of a scientific literature review on the problem of rational pharmacotherapy of spontaneous preterm labour using tocolytic drugs — calcium channel blockers, cyclooxygenase inhibitors. The paper summarises specific pharmacokinetic parameters of these drugs during pregnancy. It discusses pharmacogenetic aspects of using tocolytic drugs in pregnant women and their potential clinical effects. It was demonstrated that women with threatened miscarriage had high interindividual variability in nifedipine plasma concentrations depending on *CYP3A5* genotype. It was shown that certain genetic polymorphisms of *CYP2C9* may lead to an increased metabolic rate and an increase in indomethacin clearance resulting in the reduction of its efficacy. Yet, there is minimal research regarding this issue. Therefore, further research is needed to assess the impact of *CYP3A5* and *CYP2C9* genotypes on the efficacy and safety of nifedipine and indomethacin used as tocolytic drugs in obstetrics.

Key words: pregnancy; tocolytic drug; pharmacokinetics; pharmacogenetics; safety; efficacy; nifedipine; indomethacin; CYP-450

For citation: Sokova EA, Chilova RA, Demidova OA, Akopov KO. Clinical pharmacology aspects of some tocolytic drugs used in pregnant women at risk of preterm birth. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):162–166. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-162-166>

***Corresponding author:** Elena A. Sokova; sokova904@gmail.com

На сегодняшний день спонтанные преждевременные роды (СПР) являются одной из актуальных медико-социальных проблем в акушерстве, поскольку продолжают оставаться основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных во всем мире [1, 2]. По данным J. Lawn с соавт., на долю СПР приходится 27 % потерь в неонатальный период, что составляет более 1 млн смертей в год [3]. Сложность проведения рациональной фармакотерапии СПР обусловлена нерешенностью вопросов этиологии, патогенеза и их прогнозирования. С другой стороны, некоторые токолитические лекарственные препараты (ТЛП), известные на сегодняшний день (например, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) и др.), применяются в акушерстве «off label», а информация по их эффективности и безопасности во время беременности ограничена или отсутствует. Кроме того, физиологические особенности беременной женщины, которые определяют особенности клинической фармакологии в матerno-плацентарно-плодном комплексе, касающиеся изменений в экспрессии и активности изоферментов системы цитохрома P450 и транспортных белков, могут приводить к нарушениям фармакокинетики лекарственных средств (ЛС), в том числе и ТЛП [4]. Наличие фетоплацентарного комплекса в значительной степени усложняет оценку профиля безопасности ЛС. При проведении рациональной токолитической терапии необходимо также учитывать индивидуальные фармакогенетические особенности пациентки. Поэтому токолитическая терапия как в приостановке СПР и пролонгировании беременности, так и в отношении перинатальных исходов не всегда эффективна [5, 6]. Возможное изменение фармакокинетики ТЛП во время беременности под влиянием различных факторов нередко влечет за собой снижение эффективности и безопасности этих лекарственных средств.

Цель работы — анализ данных научной литературы по особенностям фармакокинетики и фармакогенетики некоторых токолитических лекарственных препаратов (блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ЦОГ) при фармакотерапии спонтанных преждевременных родов.

Поиск информации по особенностям клинической фармакологии некоторых лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии преждевременных родов, выполнялся в базе данных MEDLINE® и других электронных ресурсах по ключевым словам: токолитический лекарственный препарат; фармакокинетика; фармакогенетика; безопасность; эффективность; нифедипин; индометацин; цитохромы P450.

Доказано, что пролонгирование беременности на 48 ч — первичная цель токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах, поскольку

является достаточным для проведения антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода кортикостероидными препаратами и, соответственно, улучшения перинатальных исходов на 5 % [7].

В недавнем проведенном исследовании D.M. Haas с соавт. на основании результатов метаанализов приходят к выводу, что на сегодняшний день выбор токолитического препарата первой линии до конца не ясен [8].

В опубликованных работах подчеркивается примерно одинаковая эффективность ТЛП [5]. В метаанализе, в который было включено 26 клинических исследований и 2179 женщин с СПР, не обнаружено различий между нифедипином и магнезией сульфатом по пролонгированию беременности на 48 ч [9]. В литературе есть указания, что нифедипин и атозибан имеют сопоставимую эффективность в пролонгировании беременности до 7 сут. В то же время в исследовании J.S. Jørgensen с соавт. приведены данные о достоверно более высокой эффективности атозибана по сравнению с нифедипином по пролонгированию беременности на 48 часов у женщин со сроком гестации более 28 недель (отношение шансов (ОШ) 1,29 в границах 95 % доверительного интервала (ДИ) 1,02 и 1,62 при уровне значимости $p = 0,03$) [10].

В Кокрейновском обзоре H.E. Reinebrant с соавт. проанализированы результаты 20 клинических исследований (КИ), в которые были включены 1509 женщин с СПР [11]. В 15 КИ в качестве токолитического средства применялся неселективный ингибитор ЦОГ индометацин. Ни в одном исследовании не было продемонстрировано преимуществ ингибитора ЦОГ в сравнении с блокаторами медленных кальциевых каналов (2 КИ, включающие 230 женщин с СПР) и другими ТЛП по пролонгации беременности и улучшению неонатальных исходов. H.E. Reinebrant с соавт. приходят к заключению, что на сегодняшний день отсутствует достаточное количество сведений о роли ингибиторов простагландина в эффективности фармакотерапии СПР [11]. Авторы считают, что необходимы дальнейшие хорошо спланированные клинические исследования для определения краткосрочных и долгосрочных эффектов ингибиторов ЦОГ, как селективных, так и неселективных, а также для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску их применения для матери и ребенка при угрозе преждевременных родов.

В то же время в литературе описаны примеры различной эффективности конкретных ТЛП. Так, в систематическом обзоре N. Shahzad с соавт. продемонстрирована вариабельность эффективности по пролонгированию беременности на 48 часов для нифедипина и β_2 -адреномиметиков (71,7–83 % и 31,7–77,9 % соответственно) [12].

Частота и серьезность нежелательных реакций (НР) при применении ТЛП в отдельных клинических исследованиях различаются [13, 14]. По данным некоторых авторов, такие НР, как глубокая гипотензия, загрудинные боли после приема нифедипина, отмечаются только у некоторых женщин, а у других отсутствуют значимые побочные эффекты [15–17]. В систематическом обзоре К. Khan с соавт. (5607 пациенток) частота НР со стороны матери и плода при применении нифедипина варьировала в зависимости от общей суточной дозы препарата и дизайна исследования. Частота НР была достоверно выше у женщин, получавших дозу свыше 60 мг/сут (ОШ = 3,78; 95 % ДИ = 1,27–11,2; $p = 0,017$) [9]. По результатам метаанализа, проведенного А. Conde-Agudelo с соавт., применение нифедипина не вызывает тяжелых НР по сравнению с другими токолитиками [18]. По мнению R. de Heus с соавт., индометацин и атозибан — единственные ТЛП, которые не ассоциируются с серьезными НР [14]. Вместе с тем ингибиторы циклооксигеназы оказывают неблагоприятное влияние на почки и другие органы плода [14].

В настоящее время установлено, что индивидуальный фармакологический ответ матери и плода зависит от особенностей функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые определяются многими факторами и в том числе фармакогеномным профилем пациента [19].

Блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин является одним из наиболее часто назначаемых токолитиков, учитывая удобный путь введения, благоприятный профиль переносимости и безопасности для матери [9]. Нифедипин является субстратом CYP3A4/5, а цитохромы подсемейства CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43) у человека являются самыми универсальными в системе биотрансформации ксенобиотиков и участвуют в окислительном метаболизме примерно 50 % ЛС. Во время беременности было отмечено увеличение клиренса мидазолама в 2 раза по сравнению с послеродовым периодом, что приводило к снижению его биодоступности и свидетельствовало об увеличении активности CYP3A в печени и/или кишечнике [20].

По мнению M.F. Hebert с соавт., повышение активности CYP3A во время беременности может увеличивать клиренс нифедипина до 35–38 % [20]. Так, максимальная концентрация для нифедипина у беременных достигается через 30–60 минут, а период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 1–2 ч в сравнении с $t_{1/2}$ — 2–4 ч у небеременных женщин. Нифедипин метаболизируется изоферментом CYP3A4/5 в печени. Оба гена (CYP3A4 и CYP3A5), кодирующих изоферменты CYP3A4/5, экспрессируются в печени и тонком кишечнике. Ген CYP3A5 (7q22.1) является высокополиморфным, описано 25 аллельных вариантов. Наиболее распространенным нефункцио-

нальным вариантом является CYP3A5*3 (6986A>G), и у лиц с генотипом CYP3A5*3/*3 ген не экспрессируется [21]. Носители генотипа CYP3A5*3/*3 метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов CYP3A5*1/*1 (дикий тип) и CYP3A5*1/*3. Частота аллельного варианта CYP3A5*3 широко варьирует в различных популяциях. У европеоидного населения аллельная частота CYP3A5*3 составляет 0,82–0,95 [22]. По данным исследования Т.А. Серединой с соавт., у русских аллельная частота CYP3A5*3 не отличается от частоты встречаемости этого варианта у европейцев — 0,94 [23].

В исследованиях D.M. Naas с соавт. была продемонстрирована значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипа CYP3A5, которая составила 30–70 % при одинаковом режиме дозирования [24]. У лиц с высокой экспрессией CYP3A5 («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии, и в течение первого часа после назначения исследуемой дозы нифедипина [25, 26].

Неселективный ингибитор циклооксигеназы индометацин широко используется в качестве токолитика, метаболизируется преимущественно в печени путем О-деметиличивания с участием CYP2C9. Известно, что активность CYP2C9 во время беременности возрастает. Так, клиренс маркерного препарата фенитоина увеличен в 1,5 раза на протяжении всего периода гестации по сравнению с небеременными [27]. Кроме того, ген, кодирующий изофермент CYP2C9, обладает высоким полиморфизмом: 10–20 % европеоидов и до 6 % представителей негроидной расы являются носителями «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 или CYP2C9*3, что ассоциируется с замедлением биотрансформации индометацина, более высокими концентрациями его в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных реакций. Предположительно, около 50 % индометацина выводится с участием CYP2C9, и у небеременных женщин, являющихся носителями «медленных» аллельных вариантов, прогнозируется 1,8-кратное увеличение времени воздействия данного препарата [28].

На сегодняшний день проведены единичные КИ по изучению эффектов различных генотипов CYP2C9 в период беременности или его влияния на эффективность и безопасность токолиза индометацином. Так, M. Shah с соавт. провели КИ, целью которого было определение влияния носительства аллельных вариантов CYP2C9 на метаболизм индометацина у беременных женщин [29]. Авторы исследования приходят к выводу, что некоторые

варианты полиморфизма *CYP2C9* могут приводить к увеличению метаболического индекса и возрастанию клиренса индометацина, снижению его эффективности. Всего лишь у одной пациентки, которая одновременно являлась носителем двух полиморфных аллелей *CYP2C9*3*, *CYP2C9*4*, клиренс индометацина составил 24,3 л/ч, что превышало клиренс препарата в два раза по сравнению с диким типом. Недостаточная мощность исследования не позволила исследователям получить статистически значимые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы, посвященных рациональной фармакотерапии спонтанных преждевременных родов, показывает, что на сегодняшний день выбор токолитического препарата первой линии до конца не ясен. В большинстве работ подчеркивается примерно одинаковая эффективность токолитических ЛП. В то же время в литературе описаны примеры различной эффективности и безопасности конкретных токолитических ЛП.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о межиндивидуальной вариабельности концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипов по полиморфному маркеру *6986A>G* гена *CYP3A5*, что позволяет предположить различный профиль эффективности и безопасности препарата у этих пациентов. На се-

годняшний день проведены единичные КИ по изучению фармакокинетики и фармакогенетики индометацина при его применении в качестве ТЛП. В одной из работ, опубликованной в 2018 году, отмечалось увеличение метаболического индекса и возрастание клиренса индометацина у беременных, являющихся носителями определенных аллельных вариантов *CYP2C9*.

Существует согласованное мнение, что для терапии угрожающих преждевременных родов необходимы дальнейшие хорошо спланированные клинические исследования ТЛП, в том числе блокаторов медленных кальциевых каналов и ингибиторов ЦОГ, для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску их применения у матери и ребенка с учетом особенностей фармакокинетики и фармакогенетического профиля матери.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual summary of vital statistics: 2013–2014. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20163239. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3239>
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, GAPPs Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl. 1):S1. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S1>
- Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;783528. <https://doi.org/10.1155/2011/783528>
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1308–17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825af2f0>
- Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG*. 2005;112 (Suppl. 1):74–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00590.x>
- Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6226. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6226>
- Haas DM, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery — current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;(6):343–9. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S44048>
- Khan K, Zamora J, Lamont RF, van Geijn H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(9):1030–8. <https://doi.org/10.3109/14767050903572182>
- Jørgensen JS, Weile KK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):585–8. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.880110>
- Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD001992. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001992.pub3>
- Shahzad N, Saleem F, Shahid M, Malik A. Comparison between nifedipine and ritodrine as an effective tocolytic agent for preterm labour. *Annals* 2015;21(2):113–8.
- Cararach V, Palacio M, Martinez S, Deulofeu P, Sanchez M, Cobo T, Coll O. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(2):204–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.10.020>
- de Heus R, Mol BW, Erwich J-JH, van Geijn H, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b744. <https://doi.org/10.1136/bmj.b744>
- Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(9):1163–73. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1187128>
- Cararach V, Palacio M, Martinez S, Deulofeu P, Sanchez M, Cobo T, Coll O. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(2):204–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.10.020>
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analy-

- sis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585–94. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318199924a>
18. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine for the management of preterm labour: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):134.e1–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.038>
 19. Haas DM, D'Alton M. Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1176–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182698538>
 20. Hebert MF. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):350–7.
 21. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27(4):383–91. <https://doi.org/10.1038/86882>
 22. Jakovski K, Nestorovska A, Labacevski N, Aleksandar J, Dimovski AJ. Frequency of the most common CYP3A5 polymorphisms in the healthy population of the Republic of Macedonia. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin.* 2012;58(1, 2):25–30.
 23. Seredina TA, Goreva OB, Talaban VO, Grishanova AY, Lyakhovich VV. Association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with neo-adjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients. *BMC Med Genet.* 2012;13:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-45>
 24. Haas DM, Quinney SK, McCormick CL, Jones DR, Renbarger JL. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(4):419–23. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.583700>
 25. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27(4):383–91. <https://doi.org/10.1038/86882>
 26. Haas DM, Quinney SK, Clay JM, Renbarger JL, Hebert MF, Clark S, et al. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by CYP3A5 genotype when used as a preterm labor tocolytic. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):275–81. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323590>
 27. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt AM, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res.* 1990;5(3):223–8. PMID: 2384078
 28. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos.* 2005;33(11):1567–75. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.006452>
 29. Shah M, Xu M, Shah P, Wang X, Clark SM, Costantine M, et al. Effect of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics of indomethacin during pregnancy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):83–9. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0505-7>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Чилова Раиса Алексеевна, д-р мед. наук, проф. *Raisa A. Chilova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6331-3109>

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

Акопов Константин Олегович. *Konstantin O. Akopov*.

Статья поступила 20.12.2018

После доработки 20.05.2019

Принята к печати 16.08.2019

Article was received 20 December 2018

Revised 20 May 2019

Accepted for publication 16 August 2019