

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида

Т.Е.Морозова[✉], И.Ю.Юдина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М.Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Диуретические лекарственные средства широко распространены в клинической практике для лечения артериальной гипертензии. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики. В статье рассматриваются вопросы рационального выбора диуретиков с учетом имеющейся на сегодня доказательной базы, вопросы лекарственного взаимодействия и контроля эффективности и безопасности терапии. Особое внимание уделяется торасемиду, петлевому диуретику, рекомендованному для долгосрочной фармакотерапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, лечение артериальной гипертензии, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты, диуретики, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики, гидрохлоротиазид, индапамид, петлевые диуретики, лекарственные взаимодействия, торасемид.

✉temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–18.

Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide

Т.Е.Морозова[✉], I.Yu.Yudina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Diuretics are widely used in clinical practice in the treatment of arterial hypertension. The thiazide (thiazide-type) and loop diuretics are widely used in general clinical practice. The article deals with the questions of rational choice of diuretics, using the available evidence-based data, the results of drug interaction and the monitoring of efficacy and safety of the therapy. The special attention is paid to torasemide – loop diuretic, which is recommended for long-term pharmacotherapy of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, the treatment of arterial hypertension, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs, diuretics, thiazide diuretic, thiazide-type diuretics, hydrochlorothiazide, indapamide, loop diuretics, drug interaction, torasemide.

✉temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Yudina I.Yu. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–18.

Введение

Широкое распространение в клинической практике для лечения артериальной гипертензии (АГ) имеют диуретические лекарственные средства. Согласно современным клиническим рекомендациям они входят в число 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) как для монотерапии, так и для комбинированного лечения. К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая об их эффективности и положительном влиянии на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что позволило включить их наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторами (β -АБ) и блокаторами кальциевых каналов в препараты 1-й линии терапии АГ [1, 2]. В американских рекомендациях они также остаются препаратами приоритетного назначения для контроля артериального давления у всех пациентов, при условии что у больных нет клинических ситуаций или состояний для преимущественного назначения каких-либо других АГП [3, 4]. В Российской Федерации, как показало фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР IV по оценке приверженности российских врачей разным классам АГП в 2013 г., диуретики по частоте назначения занимают 2-е место после ИАПФ, и их назначают 73,2% врачей [5].

Диуретики представлены достаточно большим количеством препаратов, которые различаются между собой по физико-химическим свойствам, механизмам действия, силе и продолжительности влияния на мочеобразование и прочим характеристикам. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики (табл. 1).

Общим для всех диуретических препаратов является то, что они, увеличивая диурез, уменьшают объем циркулирующей крови, соответственно, ее венозный возврат к сердцу и нагрузку на миокард, снижают застойные явления в легких. Тиазиды, кроме того, непосредственно расслаб-

ляют стенку сосудов: изменяются обменные процессы в клеточных мембранах артериол, в частности, уменьшается концентрация ионов натрия, что приводит к снижению набухания и периферического сопротивления сосудов. Под влиянием тиазидов меняется реактивность сосудистой системы, уменьшаются прессорные реакции на сосудосуживающие вещества (адреналин и др.) и усиливается депрессорная реакция на ганглиоблокирующие средства.

Тиазидные (тиазидоподобные) диуретики

Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид – ГХТ, хлорталидон, индапамид) оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция и β -АБ. Наибольшее распространение в нашей стране из тиазидных (или тиазидоподобных) диуретиков получили ГХТ и индапамид, которые используются как в монотерапии, так и в комбинациях с АГП других классов.

Основным местом действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является начальный отдел дистального извитого канальца, где они снижают реабсорбцию ионов натрия. Проксимальный отдел извитых канальцев рас-

Таблица 1. Тиазидные и петлевые диуретические препараты, зарегистрированные в РФ

Международное непатентованное наименование	Разовая доза, мг	Продолжительность действия, ч
<i>Тиазидные</i>		
ГХТ	12,5–25	12–18
Индапамид	2,5	24
Хлорталидон	12,5–25	18–24
<i>Петлевые</i>		
Фуросемид	20–40	2–3 (при сниженной функции почек – до 8)
Этакриновая кислота	50–100	6–9
Торасемид	5–10	8–10

сматривается как дополнительное место действия, где тиазидные диуретики блокируют карбоангидразу, что приводит к усилению выведения с мочой ионов калия (в дистальных канальцах ионы натрия обмениваются на ионы калия), гидрокарбонатов и фосфатов. Кроме того, тиазидные диуретики повышают выведение ионов магния, задерживают в организме ионы кальция и выведение уратов. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики отличаются более слабым диуретическим эффектом в сравнении с петлевыми диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид), диуретический эффект которых связан с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора на всем протяжении петли Генле, особенно в восходящем ее отделе. Индапамид в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков обладает прямым сосудорасширяющим действием. Вазодилатирующее действие индапамида обусловлено блокадой кальциевых каналов, стимуляцией синтеза простаглицина и простагландина E₂, обладающих вазодилатирующими свойствами, и активацией калиевых каналов [6]. Продолжительность антигипертензивной эффективности индапамида пролонгированного высвобождения более 24 ч. Антигипертензивная эффективность индапамида пролонгированного высвобождения, его органопротективные свойства и способность снижать показатели смертности продемонстрированы в большом количестве исследований, в частности таких как LIVE [7], NESTOR [8], HYVET [9]. Индапамид пролонгированного высвобождения обладает метаболической нейтральностью, в том числе у пациентов с СД [10–12], а также в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков достоверно реже вызывает снижение уровня калия в крови и практически не влияет на уровень мочевой кислоты [13].

Хлорталидон используется в клинической практике с 1960-х годов и является одним из первых диуретиков, антигипертензивная эффективность которых была продемонстрирована в клинических исследованиях, таких как HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program, 10 940 пациентов) [14], MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 12 866 пациентов) [15], SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 4 736 пациентов) [16], а также наиболее крупном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack, 33 357 пациентов, 2002 г.) [17].

Хлорталидон обладает фармакологическими особенностями, которые отличают его от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В частности, по сравнению с ГХТ он обладает более продолжительным периодом выведения (около 40 и 6–9 ч соответственно) и более выраженным антигипертензивным эффектом, в 1,5–2 раза выше, чем у ГХТ [18].

В настоящий момент благодаря большой доказательной базе по влиянию на прогноз хлорталидон включен в ряд зарубежных рекомендаций по лечению АГ и ему отдается предпочтение перед ГХТ [19–21].

В России хлорталидон используется очень ограниченно и в клинической практике на сегодняшний день представлен только в виде комбинированного препарата в сочетании с БРА азилсартаном.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются препаратами первого ряда для лечения АГ у пожилых пациентов. Важным аспектом их действия становится способность замедлять процессы развития и прогрессирования деменции у пожилых больных [22], снижать частоту осложнений и смертность в пожилом возрасте [23]. Важным и очевидным преимуществом диуретиков при терапии АГ становится их относительно низкая стоимость, о чем свидетельствует ряд фармакоэкономических исследований [24].

Важный аспект фармакотерапии – ее безопасность. При длительном приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в первую очередь следует помнить о риске таких побочных эффектов, как гипокалиемия (опасность желудочковых аритмий и внезапной смерти), нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия, ухудшение липидного профиля.

Диуретическое и антигипертензивное действие тиазидных диуретиков значительно ослабевает у лиц с почечной недостаточностью (сывороточный уровень креатинина более 2,0 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). По этой причине тиазидные и тиазидоподобные диуретики не рекомендуются использовать для терапии больных АГ с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин).

Следует также учитывать возможные лекарственные взаимодействия диуретиков с другими препаратами, часто применяемыми в клинической практике, что требует осо-

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия тиазидных и петлевых диуретиков

Диуретики	Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия (комментарии)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	ИАПФ	Гипотония первой дозы
	Сердечные гликозиды	Повышение токсичности сердечных гликозидов вследствие снижения концентрации калия в плазме крови
	НПВП	Ослабление диуретической и гипотензивной активности, задержка жидкости и натрия Усиление нефротоксичности НПВП (необходимо следить за функцией почек)
	Трициклические антидепрессанты	Ортостатическая гипотензия
	Антигистаминные средства Глюкокортикоиды Противогрибковые средства	Увеличение риска развития гипокалиемии
	Соли кальция Витамин D	Гиперкальциемия
	Амиодарон	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии
Петлевые диуретики	Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, стрептомицин)	Ототоксичность (препараты следует применять в минимально эффективных дозах и регулярно проводить аудиометрический контроль) Нефротоксичность (необходимо следить за функцией почек)
	Цефалоспорины (цефалоридин, цефалотин, цефалексин)	Нефротоксичность (необходимо следить за функцией почек)
	НПВП	Ослабление диуретической и гипотензивной активности, задержка жидкости и натрия
	Сердечные гликозиды	Повышение токсичности сердечных гликозидов вследствие снижения концентрации калия в плазме крови
	Амиодарон	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

бого внимания к вопросам контроля безопасности при проведении фармакотерапии (табл. 2).

Существенным недостатком длительной терапии диуретиками может стать и компенсаторная активация симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Исходя из этого, для долгосрочной терапии больных АГ следует отдавать предпочтение низким дозам диуретиков в комбинации с другими АГП, в частности β -АБ, ИАПФ или БРА.

Петлевые диуретики

В начале 1960-х годов в клиническую практику вошли петлевые диуретики – фуросемид, а затем этакриновая кислота, получившие свое название по месту приложения действия – на протяжении толстой части восходящего колена петли Генле. Фуросемид и этакриновая кислота вызывают более выраженный, чем тиазидные диуретики, мочегонный эффект, однако он более кратковременный. Наиболее широкое применение они нашли в лечении отечного синдрома при разных заболеваниях, особенно хронической сердечной недостаточности [23, 26].

В терапии АГ недостатком традиционных петлевых диуретиков становится и так называемый «феномен рикошета», который обусловлен целым рядом внутри- и внепочечных механизмов поддержания водно-электролитного баланса в условиях недостаточного поступления натрия хлорида в организм и в дальнейшем способствует активации РААС. Выраженная экскреция ионов натрия (мочегонное действие короткодействующих петлевых диуретиков), происходящая в течение нескольких часов в сутки, компенсируется значительной задержкой ионов натрия по окончании их мочегонного действия (т.е. на протяжении большей части суток). «Феномен рикошета» является объяснением того факта, что при приеме 1 раз в сутки петлевые диуретики (фуросемид) обычно не увеличивают суточную экскрецию ионов натрия и не оказывают существенного антигипертензивного действия.

При АГ использование традиционных петлевых диуретиков может быть оправданным лишь в терапии больных с рефрактерной, или устойчивой к терапии, АГ, число которых по результатам ряда исследований достигает 8% в популяции [27]. Как свидетельствуют исследования, у таких пациентов устойчивость к лечению отчасти может быть обусловлена отсутствием или недостаточным использованием диуретиков, а также достаточно часто в основе развития устойчивости к терапии лежит увеличение внутрисосудистого объема [28].

Фармакологические свойства торасемида

В 1990-е годы в клинической практике появился новый петлевой диуретик – торасемид [29]. Это препарат, который, будучи петлевым диуретиком, обладает также рядом особенностей, принципиально отличающих его от других петлевых диуретиков. Как петлевой диуретик он тормозит реабсорбцию ионов натрия (натрийуретический эффект) и воды в восходящей части петли Генле, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови. Натрийуретический эффект торасемида обусловлен ингибированием системы Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспорта, что продемонстрировано в экспериментальном исследовании [30]. Однако снижение объема циркулирующей крови не рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма антигипертензивного действия торасемида. При этом более значимы другие, описываемые ниже, механизмы.

Так, важное отличие торасемида – его способность снижать активность РААС, что кардинально отличает его от всех других диуретиков, применяемых при АГ, которые, наоборот, ее активируют. Это свойство торасемида объясняется его антагонизмом к рецепторам ангиотензина II.

В итоге торасемид оказывает вазодилатирующий эффект и устраняет ангиоспазм, вызванный ангиотензином II, снижает продукцию альдостерона, индуцированную ангиотензином II, что приводит к замедлению процесса фиброза миокарда и сосудистой стенки. Дополнительный вазодилатирующий эффект торасемида связан и с влиянием на натрий-кальцевый насос в клетках гладкой мускулатуры и уменьшением содержания ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [31, 32].

Наличие подобного комплексного механизма антигипертензивного действия торасемида позволяет использовать препарат у разных категорий лиц с АГ – при объемзависимой АГ, избыточной активации РААС, повышении общего периферического сопротивления на фоне вазоспазма.

Дополнительными преимуществами обладает пролонгированная форма торасемида, которая по сравнению с обычной формой препарата обеспечивает более постепенное высвобождение активного вещества, тем самым снижая колебания концентрации препарата в крови. Лекарственное вещество высвобождается более длительно, благодаря этому диурез начинается примерно через час после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч, длится эффект от 8 до 10 ч.

Торасемид с замедленным высвобождением при долгосрочном применении не вызывает изменений уровня калия крови, не оказывает заметного влияния на уровень кальция и магния, показатели гликемического и липидного профиля [33].

Препарат замедленного высвобождения не взаимодействует с антикоагулянтами (варфарином, фенпрокумоном), сердечными гликозидами или органическими нитратами, β -АБ, ИАПФ, БРА, блокаторами кальциевых каналов и спиронолактоном. Следует отметить, что одновременное применение с диуретиками ИАПФ, и особенно антагонистов минералокортикоидных рецепторов, предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев.

Пролонгированная форма торасемида рекомендуется при отечном синдроме вследствие хронической сердечной недостаточности, заболеваний почек и печени; при АГ – в качестве монотерапии или комбинации с другими гипотензивными препаратами [34].

Опыт клинического применения торасемида

Опыт применения свидетельствует о том, что торасемид, в том числе препарат Бритомар как петлевой диуретик, имеет очень большую доказательную базу не только у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с отечным синдромом [35–40], но и у больных АГ [33, 40–42].

Большое количество исследований, свидетельствующих об антигипертензивной эффективности торасемида, было проведено еще в 1990-х годах [40, 43, 44]. В рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказаны эффективность и безопасность торасемида в долгосрочной фармакотерапии разных категорий пациентов с АГ. Важным свойством торасемида является его способность не изменять физиологический циркадный ритм изменения АД. При этом длительность антигипертензивного эффекта позволяет применять его 1–2 раза в сутки.

Пролонгированное высвобождение торасемида характеризуется медленным началом и более высокой длительностью действия по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения, не приводит к развитию императивных позывов к мочеиспусканию [42].

Торасемид у больных АГ в отличие от ГХТ является метаболически нейтральным препаратом. Так, у 3074 лиц с АГ применение торасемида в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес не приводило к изменению уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липо-

протеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и калия. Авторы делают вывод о том, что для торасемида не характерно вызывать у пациентов с АГ такие метаболические нарушения, как гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипокалиемия [45].

Это делает возможным использование торасемида у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), гиперлипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови.

Как и для других петлевых диуретиков, для торасемида характерна ототоксичность, которая наиболее часто развивается при применении высоких доз торасемида (более 200 мг/сут), которые у пациентов с АГ не используются [41].

В настоящее время продолжают изучаться плейотропные эффекты торасемида, в частности, имеются данные о способности торасемида уменьшать выраженность фиброза миокарда, что может позволить шире использовать препарат в клинической практике [37, 38, 46].

Заключение

Таким образом, диуретические лекарственные средства широко распространены в клинической практике для терапии АГ. Они представлены достаточно большим количеством препаратов, которые различаются между собой по физико-химическим свойствам, механизмам действия, силе и продолжительности влияния на мочеобразование и прочим характеристикам. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики.

Из петлевых диуретиков для долгосрочной фармакотерапии АГ препаратом выбора может быть торасемид, препарат, который, будучи петлевым диуретиком, обладает также рядом особенностей, принципиально отличающим его от других петлевых диуретиков, – влиянием на активность РААС и дополнительным вазодилатирующим эффектом. Важными преимуществами обладает пролонгированная форма препарата, обеспечивающая более долгосрочный эффект и обладающая хорошим профилем безопасности.

Литература/References

1. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 1 (105): 7–94. / *Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii*. ESH/ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 1 (105): 7–94. [in Russian]
3. Go AS, Bauman MA, Sallyann M et al. AHA/ACC/CDC Science Advisory An Effective Approach to High Blood Pressure Control. *Hypertension* 2013; 21: 32–4.
4. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20. Doi:10.1001/Jama.2013.284427.
5. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии Пифагор IV: приверженность врачей. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1 (117): 59–66; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66> / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii Pifagor IV: priverzhennost' vrachei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 1 (117): 59–66; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66> [in Russian]
6. Juaquerto DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 1204–9.
7. Gosse Ph, Sheridan D, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study. *J Hypertension* 2000; 18: 1465–75.
8. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertension* 2004; 22: 1613–22.

9. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358.
10. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
11. Kostis JB, Wilson AC, Frueденberger RS. Long term effect of diuretic based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
12. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertension* 2007; 20: 90–7.
13. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety* 2001; 24: 1155–65.
14. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
15. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation*. 1990; 82: 1616–28.
16. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
18. Carter B et al. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
19. Calhoun D et al. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
20. Bakris G et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 707–13.
21. NICE clinical guideline. Clinical management of primary hypertension in adults. 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-guidance>
22. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–9.
23. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358.
24. Морозова Т.Е. Артериальная гипертония у пожилых: особенности течения и выбор терапии. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (5): 12–6. / Morozova T.E. Arterial'naya gipertonii u pozhilykh: osobennosti techeniia i vybor terapii. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (5): 12–6. [in Russian]
25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
26. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14; 7. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14; 7. [in Russian]
27. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
28. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982–8.
29. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187–92.
30. Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na⁺,2Cl⁻,K⁺ cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. *Eur J Pharmacol* 1992; 4; 219 (3): 385–94.
31. Spieker C, Zidek W, Hacker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. *Arzneimittelforschung* 1988; 38 (1A): 188–90.
32. Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. But not frusemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44 (1): 64–5.
33. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. *Рос. мед. журн.* 2014; 23: 1676–80. / Karpov Yu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeneniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. *Ros. med. zhurn.* 2014; 23: 1676–80. [in Russian]
34. Жиров И.В. Место петлевых диуретиков в современных стандартах лечения ХСН. *PMЖ*. 2012; 25: 1298–304. / Zhirov I.V. Mesto petlevykh diuretikov v sovremennykh standartakh lecheniia KhSN. *PMZh*. 2012; 25: 1298–304. [in Russian]
35. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
36. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – Efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793–801.
37. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 2; 43 (11): 2028–35.
38. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204–13.
39. Жиров И.В., Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2014; 3 (25): 18–24. / Zhirov I.V., Goriunova T.V., Osmolovskaia Ju.F., Tereshchenko S.N. Torasemid prolongirovannogo vysvobozhdeniia u patientsov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya*. 2014; 3 (25): 18–24. [in Russian]
40. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
41. Пиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Может ли торасемид пролонгированного действия стать альтернативой тиазидным диуретикам при артериальной гипертонии? Мнение эксперта. *Рос. мед. журн.* 2012; 20: 1038–43. / Giliarevskii S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. Mozhet li torasemid prolongirovannogo deistviia stat' alternativoi tiazidnym diuretikam pri arterial'noi gipertonii? Mnenie eksperta. *Ros. med. zhurn.* 2012; 20: 1038–43. [in Russian]
42. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Системные гипертензии. 2013; 2: 9–13. / Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Torasemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. *System Hypertension*. 2013; 2: 9–13. [in Russian]
43. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. *Prog Pharmacol. Clin Pharmacol* 1990; 8: 211–20.
44. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
45. Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116A.
46. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Середнина Е.М. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемид и фуросемид у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Seredenina E.M. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dliitel'nogo primeneniia torasemida i furosemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com
 Юдина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова