

# Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии

Н.Н.Никулина<sup>✉</sup>, С.С.Якушин

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Диуретики на протяжении нескольких десятилетий остаются неотъемлемой частью антигипертензивной терапии. Место петлевых диуретиков в лечении пациентов с артериальной гипертензией до недавнего времени ограничивалось наличием дополнительных показаний (хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек) либо купированием гипертонического криза. Торасемид позволил расширить возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря эффективному и длительному натрийуретическому действию, дополнительным свойствам (антиальдостероновое, антифибротическое, вазодилатирующее), а также отсутствию синдрома «рикошета» и безопасному метаболическому профилю.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, диуретики, петлевые диуретики, торасемид, Тригрим.

<sup>✉</sup>Natalia.Nikulina@mail.ru

**Для цитирования:** Никулина Н.Н., Якушин С.С. Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–35.

## The possibility to use of modern loop diuretic torasemide in the complex antihypertensive therapy

N.N.Nikulina<sup>✉</sup>, S.S.Yakushin

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9

Diuretics for several decades remain an integral part of antihypertensive therapy. The place of loop diuretics in the treatment of patients with arterial hypertension until recently was limited by the presence of additional indications (chronic heart failure, chronic kidney disease) or treatment of hypertensive crisis. Torasemide allowed to extend the use of loop diuretics in the complex antihypertensive therapy because of the effective and prolonged natriuretic action, additional properties (antialdosteronic, antifibrotic, vasodilating), as well as the lack of the rebound syndrome and safe metabolic profile.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, loop diuretics, torasemide, Trigrim.

<sup>✉</sup>Natalia.Nikulina@mail.ru

**For citation:** Nikulina N.N., Yakushin S.S. The possibility to use of modern loop diuretic torasemide in the complex antihypertensive therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–35.

Диуретики остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии (АГТ) с момента первого доклада Joint National Committee (JNC) по артериальной гипертензии (АГ) в 1977 г. и до настоящего времени [1]. В действующих европейских рекомендациях по АГ (2013 г.) диуретики являются одним из пяти, в JNC-8 (2014 г.) – одним из четырех классов препаратов, с которых следует начинать АГТ, как в виде монотерапии, так и в комбинации [1, 2]. Кроме того, комбинации диуретиков с большинством других групп антигипертензивных препаратов (АГП) являются рациональными, что обуславливает высокую частоту их использования в составе комбинированной АГТ [1, 3]. Наконец, истинная рефрактерная АГ может быть установлена только в случае неэффективности тройной АГТ, обязательно включающей диуретик [1].

Вместе с тем в случае лечения АГ речь идет в первую очередь о тиазидных и тиазидоподобных диуретиках, которые были изучены в крупномасштабных клинических исследованиях, продемонстрировавших их эффективность не только в контроле артериального давления (АД), но и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Основным ограничением в использовании тиазидных диуретиков, особенно в высоких дозах, является их негативное влияние на липидный, углеводный и электролитный обмен [4, 5].

Антагонисты альдостерона занимают особое место среди всех групп мочегонных препаратов благодаря выраженному влиянию на нейрогуморальное звено патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Однако наличие побочных эффектов, в первую очередь гиперкалиемии, затрудняет их использование у пациентов с высоким риском электролитных нарушений (при патологии почек, у лиц пожилого возраста, с сахарным диабетом и т.д.) и требует регулярного мониторинга электролитного состава сыворотки крови.

«Типичные» петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота) вызывают выраженный, но кратковременный мочегонный эффект, что обуславливает их широкое применение в лечении отечного синдрома при разных заболеваниях, а в случае АГ ограничивается неотложными состояниями (гипертонический криз, левожелудочковая недостаточность, отек мозга). Кроме того, данные препараты при назначении 1 раз в сутки вызывают «феномен рикошета», заключающийся в компенсаторном снижении экскреции ионов натрия до уровня ниже исходного после прекращения диуретического эффекта и нивелирующее влияние на среднесуточную экскрецию натрия. В случае длительного назначения они вызывают хроническую компенсаторную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствуют снижению качества жизни пациентов из-за увеличенного числа мочеиспусканий и могут вызывать серьезные нарушения электролитного гомеостаза [4, 6].

Однако точка зрения на эффективность и безопасность петлевых диуретиков существенно изменилась после появления в 1980-х годах нового представителя этого класса – торасемида – как альтернативы фуросемиду.

### Особенности фармакодинамики торасемида, определяющие его выбор в качестве АГП

Основной механизм действия торасемида обусловлен обратимым связыванием с  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -контранспортером, расположенным в апикальной мембране восходящей части петли Генле, в результате чего ингибируется реабсорбция ионов натрия (натрийуретический эффект), уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и как результат снижается реабсорбция воды (диуретический эффект) [7].

Безусловно, неизбежным следствием торможения  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -контранспорта является также увеличение экс-

креции калия с мочой. Кроме того, есть предположение, что в основе увеличения экскреции калия петлевыми диуретиками лежит и другой механизм – увеличенная доставка натрия к дистальным отделам нефрона, в ответ на которую усиливается работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса в перитубулярной мембране. Все это определяет риск развития гипокалиемии при применении больших доз и/или длительном приеме петлевых диуретиков и ограничивает их использование в качестве АГТ [8, 9].

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является его антиальдостероновое действие. Альдостерон стимулирует рецепторы эпителиоцитов почечных собирательных трубочек, вследствие чего увеличивает реабсорбцию натрия, осмотически связанной воды и одновременно индуцирует экскрецию калия. У здоровых людей альдостерон не является ведущим регулятором натрийуреза – он отвечает не более чем за 10% реабсорбции натрия, но в условиях стойкой гиперактивации РААС значение альдостерона в задержке натрия и осмотически связанной воды существенно возрастает. Длительный прием петлевых (за исключением торасемида) и тиазидных диуретиков также приводит к компенсаторному увеличению секреции альдостерона [10, 11].

Механизмы антиальдостеронового действия торасемида до конца не изучены и, по-видимому, достаточно сложны. Есть данные, что торасемид блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев [8, 12, 13]. В опытах *in vitro* показано, что торасемид также тормозит секрецию альдостерона клетками надпочечников [14].

В результате наряду с прямым калийуретическим действием торасемид оказывает косвенный калийсберегающий эффект за счет антиальдостероновой активности, что в сумме определяет его минимальное влияние на экскрецию калия. Так, в исследовании TORIC частота гипокалиемии на фоне приема торасемида оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида (12,9 и 17,9% соответственно;  $p=0,013$ ), а потребность в дополнительном назначении препаратов калия в группе торасемида составила всего 3% по сравнению с 30% у больных, получавших фуросемид [15].

Антиальдостероновый эффект торасемида важен не только с позиций влияния на электролитный обмен, но и с позиций достижения более строгого контроля АД и торможения прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ). Избыточная продукция альдостерона обуславливает значительное ремоделирование органов-мишеней, не пропорциональное уровню АД, и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 16]. В настоящее время влияние альдостерона на процессы ремоделирования органов-мишеней, в частности гипертрофию и последующий фиброз миокарда левого желудочка, во многом объясняют его так называемыми геномными эффектами – способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и накопление других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [10]. При этом в миокарде фиброзу подвергаются не только сократительные волокна, но и участки проводящих путей и пейсмейкерные области, что создает условия для формирования очагов эктопической активности, развития блокад проведения и замыкания кругов re-entry [9, 17, 18].

Торасемид продемонстрировал способность предотвращать процесс ремоделирования миокарда благодаря уменьшению активации проколлаген-I-карбоксипептидазы – фермента, непосредственно участвующего в метаболическом каскаде, который приводит к внеклеточному накоплению коллагена I типа в миокарде, и активируемого в том числе избытком альдостерона. В Lopez и соавт. с помощью метода эндомикардиальной биопсии показали

способность торасемида уменьшать объемную фракцию миокардиального коллагена и уровня С-концевого пептида проколлагена I типа [17, 18]. Вследствие минимального влияния на электролитный обмен и замедление прогрессирования миокардиального фиброза можно предположить способность торасемида предупреждать возникновение жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости. Данная гипотеза нашла свое подтверждение в ряде клинических работ [19, 20].

Наряду с прогрессированием ремоделирования левого желудочка альдостерон индуцирует нарушение функции эндотелия, в первую очередь за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и снижения сроства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO, и как результат – подавляет эндотелийзависимую вазодилатацию [10, 21]. Альдостерон также потенцирует нежелательные последствия гиперактивации симпатической нервной системы, увеличивая захват катехоламинов клетками-мишенями, например кардиомиоцитами, и одновременно угнетая функцию парасимпатической нервной системы, в частности ее участие в реализации барорефлекса [22].

Торасемид активирован  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насос в клетках гладкой мускулатуры сосудов, индуцирует выведение кальция в обмен на вход натрия, способствуя тем самым уменьшению содержания ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и ослаблению их чувствительности к действию эндогенных вазоконстрикторных факторов, прежде всего катехоламинов. Этот дополнительный – вазодилатирующий – эффект наиболее вероятно характерен именно для торасемида, но не фуросемида, что косвенно подтверждается результатами экспериментального исследования, в котором именно торасемид в отличие от фуросемида повышал содержание циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата в стенке аорты гипертензивных крыс [4, 23].

Геномные эффекты альдостерона и потенцирование негативного влияния симпатического гипертонуса на клетки-мишени являются ключевыми составляющими участия альдостерона в прогрессировании ПОМ у больных АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП). Более того, перечисленные состояния почти всегда ассоциированы с избыточной экспрессией рецепторов к альдостерону в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани, в том числе в тех структурах, где в норме этот гормон не имеет точек приложения. Именно поэтому **фармакологическая блокада эффектов альдостерона целесообразна не только с позиции антигипертензивного эффекта, но в первую очередь с позиции улучшения прогноза** [10, 15, 24].

Кроме того, именно гиперпродукция альдостерона при АГ нередко определяет ее резистентность к АГТ [10]. Есть также данные о том, что последовательная блокада нефрона путем назначения калийсберегающих и петлевых диуретиков по степени снижения АД превосходит блокаду РААС соответствующими группами препаратов, что в совокупности предопределяет целесообразность назначения петлевого диуретика с антиальдостероновой активностью у пациентов с рефрактерной АГ [25, 26].

### Особенности фармакокинетики торасемида, определяющие его выбор в качестве АГП

Действие торасемида начинается через 1 ч после приема внутрь, пик наступает через 1–2 ч, продолжительность диуретического эффекта составляет в среднем 6–8 ч, однако антигипертензивный эффект может длиться до 18 ч, что связано с его комплексным механизмом, описанным выше. В отличие от фуросемида и буметанида для торасемида не характерен «феномен рикошета». Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью. Поэтому торасемид в ка-

честве АП может назначаться 1–2 раза в сутки, что должно обеспечивать хорошую приверженность пациентов лечению [4, 8, 27–29].

Биодоступность торасемида при приеме внутрь превышает 75–80%, а по данным некоторых авторов, достигает 90–100% и не зависит от приема пищи. При застойной ХСН, ХБП и циррозе печени биодоступность торасемида столь же высокая, как у молодых здоровых людей – более 80%. Биодоступность фуросемида при приеме внутрь существенно ниже (в среднем 53%) и при этом колеблется в широких пределах (от 11 до 90%), что не позволяет точно предсказать его диуретическое действие. Кроме того, у больных с отчетным синдромом сердечного, почечного или печеночного происхождения биодоступность фуросемида при пероральном приеме еще более снижается, что требует внутривенного введения препарата [8, 27–29]. Таким образом, **высокая и предсказуемая биодоступность торасемида при приеме внутрь определяет надежность и эффективность его антигипертензивного и диуретического действия.**

Торасемид на 97–99% связывается с белками плазмы. Его метаболизм на 75–80% происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и на 20% – в почках [4, 28]. В печени образуется несколько метаболитов торасемида, некоторые из них обладают слабой диуретической активностью – около 10% от таковой неизмененного препарата [27–29]. Участие системы цитохрома P450 (изофермента CYP2C9) предопределяет возможность лекарственных взаимодействий торасемида с препаратами, имеющими тот же путь метаболизма или влияющими на активность данного изофермента, однако признаков клинически значимого взаимодействия торасемида с важнейшими из кардиологических препаратов с подобными свойствами – дигоксином, спиронолактоном и варфарином – не отмечено, однако по возможности следует избегать его совместного назначения с производными сульфонилмочевины [28].

Поскольку активность изофермента CYP2C9 предопределяется генетически, проводились работы по влиянию генотипов CYP2C9 на фармакокинетику торасемида. В результате было обнаружено, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отмечается снижение клиренса торасемида, что сопровождается более интенсивным калий-, натрий- и хлорурезом. Можно предположить, что при выявлении у пациента аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 необходимо выбрать минимальную стартовую дозу торасемида и в дальнейшем повышать ее осторожно, под контролем уровня калия сыворотки крови. Подобное действие оказывают также полиморфизмы транспортера OATP1B [30].

Только 25% принятой дозы торасемида выводится с мочой в неизмененном виде (против 60–65% – при приеме фуросемида и буметанида). В связи с этим **фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек.** Более того, есть данные, что при тяжелой ХБП значительное уменьшение почечного клиренса торасемида может компенсироваться почти двукратным увеличением его печеночного клиренса. В результате этого общий клиренс препарата уменьшается всего на 30–40%, тогда как клиренс фуросемида снижается существенно, так как у фуросемида нет значимого альтернативного пути элиминации [4, 8, 27–29].

### Клиническая эффективность торасемида у пациентов с АГ

В настоящее время основным показанием для петлевых диуретиков, в том числе торасемида, является ХСН. Однако способность торасемида фармакологически блокировать эффекты альдостерона открыла ему перспективы использования также и для лечения АГ.

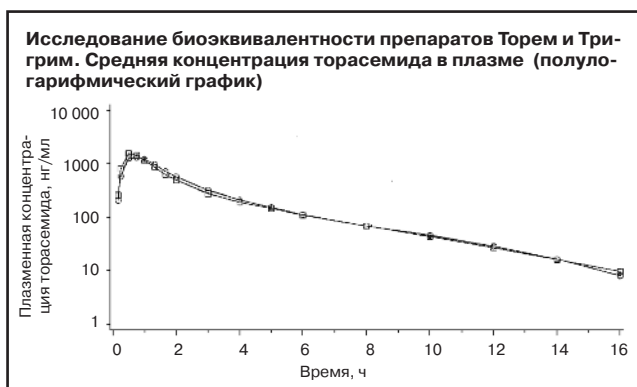
Так, в многоцентровом проспективном открытом исследовании (А.Соса, 2002), включавшем 5102 больных с впервые выявленной АГ или не достигших целевого уровня АД на терапии недиуретическими препаратами, оценивали антигипертензивный эффект торасемида в монотерапии или составе комбинированной АГТ. Через 6 мес терапии торасемидом снижение систолического АД составило 22,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), диастолического – 14,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) [31].

В отечественном рандомизированном клиническом исследовании (О.Н.Ткачева и соавт., 2011), в которое вошли 52 женщины с АГ и отсутствующей менструальной функцией, в течение 24 нед сравнивался антигипертензивный эффект торасемида и гидрохлоротиазида (в случае недостижения целевого АД к терапии присоединялся эналаприл). Было показано, что антигипертензивные эффекты торасемида и гидрохлоротиазида сопоставимы, однако в группе гидрохлоротиазида отмечалось статистически значимое увеличение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В группе торасемида подобных изменений не отмечалось, равно как и клинически значимых изменений уровней калия и магния. Важным свойством торасемида оказалась его способность не менять физиологический циркадный ритм изменения АД [32].

Существует предположение, что эффективность диуретиков у некоторых пациентов может быть генетически детерминирована. В медико-генетическом исследовании (L. de Las Fuentes и соавт., 2013) удалось обнаружить однонуклеотидный полиморфизм, отвечающий за чувствительность к действию петлевых диуретиков у пациентов разной расовой принадлежности [33]. Этим объясняется тот факт, что у афроамериканцев на фоне приема петлевых диуретиков в значительно большей степени снижается систолическое и диастолическое АД. Таким образом, можно утверждать, что **в популяции больных АГ существует категория лиц, для которых использование петлевых диуретиков будет наиболее эффективно и безопасно** [26].

Несмотря на выраженное антигипертензивное действие торасемида, подтверждений его положительного влияния на отдаленный прогноз у больных АГ пока не получено. Однако ситуация вполне может измениться, как это произошло с использованием торасемида при ХСН в исследовании TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure). В этом исследовании сравнивалось по открытому протоколу влияние торасемида и фуросемида на прогноз у 2303 больных с ХСН преимущественно II–III функционального класса (95%). Предварительные данные указывали на более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность в группе торасемида по сравнению с контрольной группой. Для более углубленного анализа были отобраны 1377 больных с ХСН: 778 из них получали торасемид 10 мг/сут, 527 – фуросемид 40 мг/сут, 72 – другие диуретики. Средняя длительность наблюдения составляла 9,2 мес. Терапия торасемидом сопровождалась статистически значимым снижением общей (на 52%) и сердечно-сосудистой (на 60%) смертности по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками [15]. Не исключено, что похожие результаты в перспективе могут быть получены и для пациентов с АГ, так как помимо диуретического эффекта как такового торасемид обладает рядом дополнительных свойств, которые в совокупности способны изменить прогноз пациентов с АГ [8, 15, 26].

Проведенные клинические исследования с торасемидом показали, что **стартовая доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения пациентов с АГ является оптимальной** и позволяет достичь целевых значений АД у пациентов с АГ I и 2-й степени в 60–70% случаях [34–36]. При необходимости через 4 нед дозу удваивают. Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут вызывает такое же антигипертензивное дей-



стве, как 25 мг гидрохлортиазида, или 25 мг хлорталидона, или 2,5 мг индапамида [8, 27]. Среднее снижение систолического и диастолического АД при лечении торасемидом в низких (субдиуретических) дозах составляет соответственно 15–20 и 10–15 мм рт. ст., а у чувствительных к диуретикам больных – даже 25–30 и 20–25 мм рт. ст. [8, 29]. При недостаточной антигипертензивной эффективности низких доз торасемида повышение доз до 10–15 мг/сут не вызывает дальнейшего снижения АД [8, 27].

Следует отметить, что антигипертензивное действие торасемида проявляется постепенно, медленнее, чем при применении других диуретиков, и достигает максимума через 8–12 нед, что особенно важно для пожилых пациентов, особенно тех, кто страдает сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [4, 28]. При этом после нескольких недель терапии выраженность и длительность натрий- и диуретических эффектов торасемида в низких дозах уменьшаются, однако длительность его антигипертензивного действия увеличивается до 24 ч и более [8].

В отличие от других петлевых и тиазидных диуретиков при длительном лечении АД торасемидом не требуется контроля за содержанием электролитов, мочевой кислоты, глюкозы и липидного профиля (если только к этому нет иных показаний). Отсутствие необходимости проводить дополнительные повторные биохимические исследования не только снижает стоимость АГТ, но и может способствовать улучшению приверженности пациентов лечению. Повышение доступности для пациентов длительного использования торасемида без потери эффективности также возможно при применении качественных генерических препаратов торасемида. Так, препарат Триграм («Польфарма») биоэквивалентен препарату Торем (компания «Рош») [37]. Этот вывод следует из результатов сравнительного рандомизированного перекрестного исследования биоэквивалентности двух указанных препаратов в дозах 10 мг, проведенного в Канаде (см. рисунок) [42].

Для лечения АД 2 и 3-й степени в настоящее время рекомендуют использовать комбинированную АГТ, в состав которой обязательно входит диуретик [1]. Имеющиеся у торасемида свойства антагониста альдостерона могут дополнительно обосновать его включение в состав комбинаций, содержащих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Показано, что на фоне постоянного приема ИАПФ у 1/2 больных АД может наблюдаться явление «ускорения альдостерона» (aldosterone escape), при котором концентрация альдостерона в условиях блокады АПФ со временем возвращается к прежнему уровню. В связи с этим присоединение торасемида к ИАПФ могло бы способствовать более эффективному предупреждению реализации комплекса неблагоприятных эффектов альдостерона [10, 38].

Истинно резистентная АД также нередко бывает связана с гиперпродукцией альдостерона, в том числе и тогда, когда потенциально устранимого источника этой гиперпродукции (например, аденомы надпочечников) выявить

не удается [10]. В связи с этим включение в схемы комбинированной АГТ, применяемой у этой категории пациентов, спиронолактона, как правило, позволяет добиться достоверного снижения АД [39]. Вместе с тем применение спиронолактона в достаточных дозах опасно в связи с повышением сывороточной концентрации калия, а также нередко (не менее 10% случаев) плохо переносится мужчинами из-за развития болезненной гинекомастии. Поэтому назначение торасемида можно рассматривать как альтернативу применению спиронолактона в ситуациях, когда предполагается связь АД с гиперпродукцией альдостерона, но первичного гиперальдостеронизма диагностировать не удалось, а также у всех больных, у которых АД не отвечает на полноразовые комбинации 2–3 АГП [10, 40, 41].

### Заключение

В эксперименте и клинических исследованиях торасемид продемонстрировал комплексный механизм антигипертензивного действия при хорошем профиле метаболической безопасности, что позволяет ожидать эффективного и безопасного использования препарата у широкого круга пациентов с АД: в случаях соль-чувствительной АД, при гиперактивации РААС, при повышении (за счет вазоспазма) общего периферического сосудистого сопротивления, а также при многофакторном патогенезе АД, что имеет место чаще всего. Именно комплексный механизм антигипертензивного действия торасемида и снижение активности (а не дополнительная активация) РААС выгодно отличают его от других представителей класса петлевых диуретиков.

В результате торасемид (в субдиуретических дозах – 2,5–5 мг/сут) рассматривается в настоящее время как самостоятельный АГП. В рекомендациях JNC-8 петлевые диуретики отнесены наравне с β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, α-адреноблокаторами к дополнительным классам АГП (помимо 4 основных: тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II) и рекомендуются для длительного использования в составе комбинированной АГТ [2]. АД наряду с отеком является зарегистрированным показанием в инструкции к препаратам торасемида.

### Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВА-ЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 4–15. / Luk'janov M.M., Bojcov S.A., Jakushin S.S. i dr. Sochetannyye serdечно-sosudistyye zabolevaniya i antigipertenzivnoe lechenie u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike (po dannym registra REKVAZA). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 12 (1): 4–15. [in Russian]
- Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012; 4: 170–6. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya torasemida pri arterial'noj gipertenzii. *Kardiologija*. 2012; 4: 170–6. [in Russian]
- Кузина Ю.О., Натальская Н.Ю., Морукова Т.А. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) для раннего выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с артериальной гипертензией. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2013; 3: 56–9. / Kuzina Ju.O., Natal'skaja N.Ju., Morukova T.A. Opredelenie urovnja glikirovannogo gemoglobina (HbA1C) dlja rannego vyjavlenija narushenij uglevodnogo obmena u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*. 2013; 3: 56–9. [in Russian]

6. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. РМЖ. 2014; 23: 1676–80. / Karpov Ju.A. Torasemid: rekomendacii dlja klinicheskogo primeneniya pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i arterial'noj gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–80. [in Russian]
7. Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. Eur J Pharmacol 1992; 219 (3): 385–94.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. и др. Торасемид – революционный петлевой диуретик: особенности фармакологии и клиническая эффективность. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007; 6 (2): 69–74. / Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Vyshinskaja I.D. i dr. Torasemid – revoljucionnyj petlevoj diuretik: osobennosti farmakologii i klinicheskaja jeffektivnost'. Serdce: zhurnal dlja praktikujushih vrachej. 2007; 6 (2): 69–74. [in Russian]
9. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А. Место торасемида в современной терапии хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (6): 391–5. / Belenkov Ju.N., Shakar'janc G.A. Mesto torasemida v sovremennoj terapii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Serdechnaja nedostatochnost'. 2015; 16 (6): 391–5. [in Russian]
10. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. 2012; 14: 693–7. / Fomin V.V. Antial'dosteronovoe dejstvie torasemida: sluchajnost' ili neobhodimost'? RMZh. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
11. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signalling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. J Mol Med 2008; 86: 673–8.
12. Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205 (2): 145–50.
13. Uchida T, Yananaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. Cardiology 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
14. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): PL45–50.
15. Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
16. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (2): 1–11. / Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Pervichnyj giper'al'dosteronizm: diagnostika i lechenie. Arterial'naja gipertenzija. 2004; 10 (2): 1–11. [in Russian]
17. Lopez B, Querejeta R, Gonz lez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
18. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
19. Шугушев Х.Х., Гаева А. А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся течением ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (4): 513–7. / Shugushev H.H., Gaeva A. A. Vlijanie furosemida i torasemida na variabel'nost' serdechnogo ritma i zheludochkovye aritmii u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju, oslozhnivshej techenie ishemieskoj bolezni serdca: sravnitel'noe nerandomizirovannoe issledovanie. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2010; 6 (4): 513–7. [in Russian]
20. Загравская И.А. Нарушения ритма сердца и электролитный дисбаланс крови при сравнительном лечении хронической сердечной недостаточности петлевыми диуретиками. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова. 2010; 2: 78–85. / Zagravskaja I.A. Narusheniya ritma serdca i jelektrolitnyj disbalans krovi pri sravnitel'nom lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti petlevymi diuretikami. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P.Pavlova. 2010; 2: 78–85. [in Russian]
21. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
22. Cody RJ. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. Am J Cardiol 1997; 80 (9B): 9J–14J.
23. Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. Torasemide, but not furosemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44 (1): 64–5.
24. Young MJ, Lam EY, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptor activator and cardiac fibrosis. Clin Sci 2007; 112 (9): 467–75.
25. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens 2012; 30 (8): 1656–64.
26. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Новые диуретические препараты в лечении артериальной гипертензии. Атмосфера: новости кардиологии. 2014; 1: 48–52. / Melekhov A.V., Rjazanceva E.E. Novye diuretieskie preparaty v lechenii arterial'noj gipertonii. Atmosfera: novosti kardiologii. 2014; 1: 48–52. [in Russian]
27. Friedel H, Buckley MM. Torasemide: a review of its pharmacology and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
28. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drug Today 1994; 8: 1–28.
29. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide: an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
30. Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele \*3 independently affect torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 815–7.
31. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15 (S3): 113A–4A.
32. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлортиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (3): 156–60. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M., Chuhareva N.A. Sravnitel'noe issledovanie jeffektov torasemida i gidrohlotiazida v kombinirovanom lechenii gipertonicheskoj bolezni u zhenshin v postmenopauze. Serdce: zhurnal dlja praktikujushih vrachej. 2011; 10 (3): 156–60. [in Russian]
33. De Las Fuentes L, Sung YJ, Schwander KL et al. The role of SNP-loop diuretic interactions in hypertension across ethnic groups in HyperGEN. Front Genet 2013; 4: 304.
34. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. Prog Pharmacol Clin Pharmacology 1990; 8: 183–209.
35. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. Amsterdam: Excerpta Medica 1993; p. 279–82.
36. 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. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology 1990; 8: 211–20.
37. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–5. / Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. i dr. Osobennosti diuretieskoj terapii pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–5. [in Russian]
38. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Int Med Res 2001; 29: 13–21.
39. Berecek KH, Farag A, Bahtiyar G et al. Adding low-dose spironolactone to multidrug regimens for resistant hypertension. Curr Hypertens Rep 2004; 6 (3): 211–2.
40. Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. Ann Endocrinol (Paris) 2000; 61 (1): 52–60.
41. Правкина Е.А., Никулина Н.Н., Лукьянов М.М. и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Клини. медицина. 2015; 93 (9): 36–42. / Pravkina E.A., Nikulina N.N., Luk'janov M.M. i dr. Kachestvo obsledovanija pacientov s arterial'noj gipertoniej v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdenijah. Klin. medicina. 2015; 93 (9): 36–42. [in Russian]
42. MDS pharma services clinical study report. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Polpharma S.A. and Roshe (ToremR) 10 mg Torasemide tablets in healthy adult volunteers under fasting conditions. Protocol NO. AA15312. MDS pharma services project NO. AA15312

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулина Наталья Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: ssyakushin@yandex.ru