

Фармакотерапия отеков при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности: фокус на петлевые диуретики

Г.Г.Кетова¹, А.Ю.Попов², А.Э.Бабич^{✉2}, Е.В.Лучинина³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

✉Anna-babich1@yandex.ru

В статье рассмотрены общность и различие патогенеза отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности и циррозе печени, точки приложения разных подгрупп диуретиков. В реальной клинической практике недостаточно используются режим ограничения потребления соли и возможности применения спиронолактона, эплеренона и ацетазоламида. Торасемид является более востребованным диуретиком в сравнении с фуросемидом в связи с лучшим фармакодинамическим профилем и уровнем безопасности. Торасемид – это лекарственное средство с антиальдостероновым и антигипертензивным свойствами, обладающее дозозависимым диуретическим эффектом. В дозировках 2,5–5 мг оказывает преимущественно антигипертензивное и антиальдостероновое действие со слабым натрийуретическим эффектом, что позволяет использовать торасемид для ежедневной постоянной терапии артериальной гипертензии. В средних дозах 5–20 мг наиболее часто применяется для лечения отеочного синдрома как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими диуретическими препаратами за исключением петлевых диуретиков. Антиальдостероновый механизм, в основе которого лежит способность торасемида блокировать альдостероновые рецепторы в почках, сердце и снижать секрецию альдостерона надпочечниками, обеспечивает замедление процессов ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности и позитивные эффекты для лечения отеков разного генеза.

Ключевые слова: отеки, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, петлевые диуретики, фуросемид, торасемид.

Для цитирования: Кетова Г.Г., Попов А.Ю., Бабич А.Э., Лучинина Е.В. Фармакотерапия отеков при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности: фокус на петлевые диуретики. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 79–83. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.79-83

Review

Edema pharmacotherapy in patients with hepatic cirrhosis and congestive heart failure: loop diuretics in focus

G.G.Ketova¹, A.Yu.Popov², A.E.Babich^{✉2}, E.V.Luchinina³

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;

²S.V.Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16;

³V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

✉Anna-babich1@yandex.ru

Abstract

The article covers similarities and differences of edema syndrome pathogenesis in congestive heart failure and hepatic cirrhosis as well as sites of action of different diuretics types. The regimen of salt restriction and such medications as spironolactone, eplerenone and acetazolamide are not widely used in everyday clinical practice. Compared with furosemide, torasemide is a more popular diuretic because of better pharmacodynamics profile and safety. Torasemide is a pharmacologic agent with anti-aldosterone and antihypertensive effects. It also has dose-related diuretic effect. When used in dosage of 2.5–5 mg it predominantly has antihypertensive and anti-aldosterone effects with weak natriuretic action that allows its use in everyday hypertension therapy. In medium dosage of 5–20 mg it is more often used in edema syndrome treatment whether in monotherapy or in combination with other diuretics except for loop diuretics. The anti-aldosterone mechanism is based on torasemide ability to block aldosterone receptors in kidneys and heart and lower aldosterone secretion in adrenal glands. It allows to slow down remodeling processes of heart muscle in patients with congestive heart failure and explains positive effects in edema of different genesis management.

Key words: edema, hepatic cirrhosis, congestive heart failure, hypertension, loop diuretics, furosemide, torasemide.

For citation: Ketova G.G., Popov A.Yu., Babich A.E., Luchinina E.V. Edema pharmacotherapy in patients with hepatic cirrhosis and congestive heart failure: loop diuretics in focus. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 79–83. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.79-83

Отеочный синдром – одно из самых распространенных патологических состояний, сопровождающих заболевания различных органов и тканей. В частности, асцит возникает у 40–50% пациентов с циррозом печени и коррелирует с 50% смертностью в течение двух ближайших лет [1–3]; развернутые стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) практически всегда сопровождаются стойкими явлениями по малому и/или большому кругам кровообращения. Цирроз печени и процессы нейрогуморального континуума при ХСН способствуют за-

держке натрия и воды у пациентов, что снижает качество жизни и повышает смертность. СН связана с падением ударного объема, а цирроз вызывает прогрессирующую системную артериальную вазодилатацию, что в конечном итоге приводит к асциту [4].

Цирроз печени любого генеза, в том числе связанный с заболеваниями сердца, приводит к гипоальбуминемии с последующим уменьшением плазменного онкотического давления, что опосредованно вызывает тканевые отеки [5]. Развитие асцита обусловлено повышенной лимфопр-

дукцией в печени в связи с блокадой оттока из нее венозной крови, развитием портальной гипертензии. Низкий сердечный выброс, периферическая вазодилатация приводят к активации симпатической нервной системы и синтезу антидиуретического гормона вазопрессина. Его связывание с V₂-рецепторами собирательных канальцев нефрона приводит к встраиванию в апикальную мембрану ее главных клеток – белка аквапорина 2, что увеличивает проницаемость эпителия для воды и ведет к усилению ее реабсорбции. Таким образом, вазопрессин стимулирует реабсорбцию, рост объема циркулирующей крови, а следовательно, гиперволемия и дальнейшее усугубление отечного синдрома. Портокавальное шунтирование способствует проникновению в системный кровоток из поврежденных гепатоцитов простагландина E_{2α}, предсердного натрийуретического гормона, вазоинтестинального пептида, простаглицлина, глюкагона, оксида азота, вызывающих мощную вазодилатацию и снижение общего периферического сопротивления сосудов.

Нарушение детоксицирующей функции печени также сопровождается расстройством катаболизма гормонов, в частности, увеличением содержания в крови эстрогенов, обладающих антидиуретическим действием и стимулирующих задержку жидкости и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Активация РААС является общей основой патогенеза развития артериальной гипертензии (АГ), цирроза печени и ХСН, причем при циррозе печени преимущественно активируется альдостероновый механизм, а при заболеваниях сердечно-сосудистой системы доминирующими веществами патогенеза ремоделирования являются ренин и ангиотензин, что в целом в реальной клинической практике приводит к активному применению лекарственных средств, блокирующих РААС.

Особо важным аспектом в лечении отеков как при циррозе печени, так и при ХСН, является ограничение потребления соли. Употребление больными циррозом печени натрия более 90 ммоль/сут ведет к развитию асцита, так как каждый грамм натрия задерживает до 200 мл жидкости. Ежедневное потребление натрия должно быть ограничено до 88 ммоль/сут. Главной целью лечения является увеличение выделения натрия с мочой до более чем 78 ммоль/сут, т.е. больше, чем прием 88 ммоль/сут минус 10 ммоль/сут непечечного выделения [6].

Таргетная терапия отечного синдрома связана прежде всего с применением диуретических лекарственных средств, эффект которых напрямую связан с выведением натрия. Диуретики показали высокую эффективность и безопасность в лечении гипертонической болезни, что доказано в исследованиях SHEP [7], LIVE [8], MRC [9], ALLHAT [10], TOMHS [11], STOP [12], NESTOR [13] и др. С конца 1950-х годов используются тиазидные диуретики. Необходимо отметить, что тиазидоподобный диуретик индапамид (синтезирован в 1974 г.), эффективно применяющийся в качестве антигипертензивного средства, не имеет показания «отежный синдром» в отличие от тиазидного диуретика гидрохлоротиазида, синтезированного в 1957 г. [14]. Общеизвестно, что фармакодинамическим недостатком тиазидных и петлевых диуретиков, в частности, фуросемида, является активация РААС. Одним из способов преодоления этого негативного эффекта является комбинация этих подклассов диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II. В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество исследований, доказавших рациональность использования фиксированных комбинаций этих клинико-фармакологических групп лекарственных средств [15–17].

Другим радикальным решением является создание новых генераций диуретиков, не вызывающих столь интенсивную активацию РААС. Так, современный петлевой ди-

уретик торасемид (синтезирован в 1988 г.) обладает дополнительным свойством антагониста альдостерона, что обеспечивает преимущество его применения как при отеках кардиального генеза, так и при циррозе печени. Антиальдостероновый эффект торасемида (Триграмм®, «Акрихин АО») доказан в ряде исследований [18, 19].

Фуросемид, как показано в исследовании SOLVD [20], не имеет никакого положительного влияния на конечные точки и может даже быть связан с повышенным риском для повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности. Фуросемид назначают с 20 мг с увеличением дозы до 40 мг в зависимости от диуретического ответа. Максимальные пероральные дозы фуросемида для пациентов с нормальной клубочковой фильтрацией варьируются от 40 до 80 мг, а максимальная суточная доза составляет 600 мг [21].

По сравнению с фуросемидом торасемид уменьшает повторные госпитализации из-за СН [22]; кроме того, обсуждается его возможное благоприятное воздействие на снижение смертности [23]. D.Vargo и соавт. сообщили, что СН не изменяет скорость абсорбции торасемида при пероральном введении в отличие от фуросемида, для которого абсорбция у этой категории больных была замедлена [24].

Фуросемид имеет переменную пероральную абсорбцию от 10 до 100%, тогда как буметанид и торасемид имеют близкую к 100% абсорбционную способность.

Торасемид имеет более предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику, в ряде исследований препарат не оказал негативного влияния на концентрации электролитов и имел лучшую переносимость приема по сравнению с фуросемидом [25–27]. В одном из исследований применения диуретиков в реальной клинической практике обращает на себя внимание положительный факт отсутствия фуросемида при лечении гипертонической болезни, не осложненной ХСН [28].

В исследовании TORIC [29] частота гипокалиемии, отмеченная при применении торасемида, оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида, препарат лишь незначительно влияет на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма, поэтому в отличие от петлевых диуретиков I поколения может более безопасно использоваться для длительного лечения АГ [25, 30, 31].

Несколько исследований [32–34] показали, что торасемид и буметанид более эффективны, чем фуросемид, при лечении СН. Эти препараты продемонстрировали превосходство в снижении симптомов, таких как одышка и усталость, и привели к увеличению потери массы тела. Наблюдалось также значительное снижение частоты госпитализации и смертности от всех причин. Такие эффекты могут быть объяснены более высокой биодоступностью торасемида и буметанида в сравнении с фуросемидом, как описано выше. Кроме того, торасемид имеет более длительный период полувыведения, чем фуросемид [21].

Ряд клинических исследований показал улучшение функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и оптимизацию легочной гемодинамики, а также уменьшение массы тела пациентов, которые получили торасемид [35–37].

Некоторые исследования показали неблагоприятное влияние фуросемида на РААС [38, 39], напротив, торасемид объединяет эффекты фуросемида и спиронолактона [18], снижая активность альдостеронового влияния.

Антиальдостероновые свойства торасемида могут оказывать благоприятное воздействие на состояние больных АГ, так как альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, гипокалиемии, активации симпатической и торможению парасимпатической нервной системы, а также дисфункции барорецепторов [40–42].

В субдиуретических дозах (2,5–5 мг/сут) торасемид используется при лечении эссенциальной АГ как в качестве

монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Для лечения ХСН торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. При циррозе печени торасемид назначается по 5–10 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать, удваивая ее, до достижения соответствующего диуретического действия [21].

Контролируемые исследования показали эффективность и достаточную безопасность дозы 40 мг/сут, на чем акцентировано внимание в инструкции к препарату Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России. При длительном лечении гипертонической болезни в амбулаторной практике обоснованным приоритетом из петлевых диуретиков пользуется торасемид как в монотерапии, так и в комбинированном назначении с другими диуретиками, что согласуется с результатами проспективных исследований. Так, сравнение влияния торасемида и фуросемида показало, что замена фуросемида на торасемид привела к более значимой динамике показателей качества жизни, способствовала снижению выраженности ортостатической реакции, оптимизации суточного профиля артериального давления. Кроме того, замена фуросемида на торасемид позволяет достоверно повысить дозы β -адреноблокаторов [43], что является важным клиническим фактом как для пациентов с циррозом печени, так и для пациентов с ХСН.

Основным принципом разгрузочной терапии отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени является получение постепенно развивающегося и стабильного диуретического эффекта, при этом препаратом выбора является спиронолактон со стартовой дозой 50 мг/сут и дальнейшим увеличением при необходимости до 400 мг/сут [21].

Сравнивая эффективность фуросемида и спиронолактона в рандомизированном исследовании, R.Perez-Ayuso и соавт. [44] выяснили, что пациенты с высоким ренином и альдостероном не отвечали на введение фуросемида, но успешно отреагировали на 300 мг/сут спиронолактона. Обычная терапия асцита на начальном этапе заключается в ежедневном утреннем приеме 100 мг спиронолактона или сочетания 100 мг спиронолактона + 40 мг фуросемида. Если снижение массы тела и выделения натрия с мочой остаются неадекватными, то дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200 мг, а если необходимо, то и до 400 мг; при приеме двух препаратов – фуросемида и спиронолактона их дозы увеличивают одновременно в пропорции 2:5 между дву-

мя дозами для сохранения нормокалиемии, т.е. 80 и 200 мг, 160 и 400 мг. Максимальной дозой для фуросемида является 160 мг/сут, для спиронолактона – 400 мг/сут [6].

Амилорид менее эффективен, чем спиронолактон [45]. В случаях рефрактерности к терапии антагонистами альдостерона перед назначением диуретиков, действующих на иных участках нефрона, целесообразно оценить показания для использования альбумина и кровезамещающих коллоидных растворов. Описаны схемы, позволяющие при недостаточной эффективности спиронолактона подключить тиазидный диуретик на 3 дня, с дальнейшей заменой на петлевой диуретик, если противоотечный эффект тиазида недостаточный [46]. С учетом важности альдостеронового механизма при циррозе печени доминирую-

щей альтернативой лечения служит торасемид, но не фуросемид.

Для оценки эффективности мочегонной терапии у пациентов с циррозом печени и асцитом был проведен ряд сравнительных исследований торасемида и фуросемида с подтверждением преимуществ торасемида [47, 48].

В работе G.Kalambokis и соавт. введение октреотида в сочетании с диуретиками не только подавляло уровень глюкагона в плазме и РААС, но и тем самым улучшило портальную и системную гемодинамику [49].

Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) могут применяться в определенных клинических ситуациях как у пациентов с циррозом, так и при ХСН. В частности, препараты этой группы назначаются в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (петлевых

и/или тиазидных). Ингибиторы карбоангидразы блокируют фермент в области проксимальных почечных канальцев, что сопровождается незначительным диурезом (прирост до 10–15%), однако при этом усиливается «загрузка» натрием нижележащих отделов канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. Ацетазоламид рекомендуется в дозе 0,25 г трижды в день в течение 3–4 дней с 2-недельным перерывом. Данная терапевтическая тактика способствует подкислению среды, восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых развивается алкалоз. В отечественном фармакоэпидемиологическом исследовании показано недостаточно активное подключение к петлевым и тиазидным диуретикам ацетазоламида и спиронолактона у пациентов с отеком синдромом [50].

Калийсберегающий диуретик спиронолактон позиционируется в настоящее время как необходимый препарат при ХСН II ФК с застоем и пациентам с III–IV ФК ХСН, его положительный эффект продемонстрирован в исследовании RALES – снижение риска смерти на 27% [51]. В некоторых работах упоминается снижение торасемидом почечной элиминации спиронолактона [52, 53], что позволяет у ряда пациентов уменьшить суточную дозу спиронолактона. В настоящее время наиболее мощную доказательную базу в сравнении со спиронолактоном для лечения пациентов с ХСН имеет эплеренон. В контексте фармакотерапии отеочного синдрома у эплеренона отсутствует показание «отеки» при ХСН и/или циррозе печени [21]. Тем не менее включение в схему эплеренона позволяет достоверно улучшить выживаемость пациентов с ХСН, что дало возможность включить его в современные рекомендательные документы [54, 55].

Логично предположить позитивный эффект комбинации торасемида и спиронолактона либо эплеренона в отношении снижения риска гиперкалиемии, обусловленной применением калийсберегающего диуретика, но в настоящее время какая-либо дополнительная информация по этому вопросу в инструкции к этим препаратам не включена. Анализ описания торасемида, эплеренона и спиронолактона в базе Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [21], критерии назначения этих препаратов в соответствии с рекомендательными документами экспертов сообществ [54, 55], работы Д.А.Сычева [56], Т.Волке [52] позволяют считать комбинацию петлевого и калийсберегающего диуретика рациональной в связи с взаимодополняющими фармакодинамическими эффектами. Задача устранения отеочного синдрома на фоне ХСН с точки зрения достаточной длительности действия препарата и наличия зарегистрированного показания «отеочный синдром» требует применения именно торасемида, так как гидрохлоротиазид, фуросемид, равно как и спиронолактон – короткодействующие препараты, а индапамид и эплеренон являются крайне слабыми диуретиками, поэтому не имеют показания «отеочный синдром» [21]. В настоящее время продолжают исследования плейотропных эффектов торасемида [57].

Анализ фармакоэкономических показателей свидетельствует о том, что торасемид уменьшает общую стоимость лечения в сравнении с фуросемидом [58–60] и долгосрочное лечение ХСН посредством сокращения числа госпитализаций [61]. Лечение торасемидом показало 80% сокращение госпитальных дней и 30% уменьшение потерянных рабочих дней по сравнению с фуросемидом [62]. Фармакоэпидемиологический анализ структуры распределения диуретиков в группе гипертонической болезни, осложненной ХСН II–IV ФК, в реальной клинической практике 2011–2014 гг. показал доминирование спиронолактона – 26%, гидрохлоротиазида – 15%, торасемида – 13%, индапамида – 7%; комбинацию спиронолактона и торасемида получали 14% пациентов, спиронолактона и гидрохлоротиа-

зида – 6%, спиронолактона и фуросемида – 1%, в 4% амбулаторных карт регистрировалось назначение тройной комбинации монокомпонентных диуретиков [63]. Авторы сделали вывод о необходимости повышения информированности врачей о клинических ситуациях подключения спиронолактона, торасемида и ацетазоламида.

Таким образом, в настоящее время индивидуализированное в зависимости от нозологии применение различных классов диуретиков позволяет достигнуть адекватного диуреза у пациентов с ХСН и циррозом печени. Петлевые диуретики являются основой фармакотерапии пациентов с отеочным синдромом, асцитом. С учетом данных последних лет о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах торасемида, возможности его назначения при гипертонической болезни, наличия доступных качественных генериков на отечественном фармацевтическом рынке возможно более активное назначение этого препарата в реальной клинической практике.

Литература/References

- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 6): 1–12.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Zamora-Valdés D et al. World wide mortality from cirrhosis. *Ann Hepatol* 2007; 6 (3): 194–5.
- Bosetti C, Levi F. World wide mortality from cirrhosis: an update to 2002, 2007. *J Hepatol* 2007; 46 (5): 827–39.
- Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Seminars in Nephrol* 2011; 31 (6): 503–12.
- Pericoand N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. *Am J Kid Dis* 1993; 22 (3): 355–66.
- Лечение асцита, осложняющего цирроз печени у взрослых. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007; 17 (4): 82–8. / Lechenie astsita, oslozhniaiushchego tsirroza pecheni u vzroslykh. Prakticheskoe rukovodstvo Vsemirnogo gastroenterologicheskogo obshchestva (VGO). *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2007; 17 (4): 82–8. [in Russian]
- SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Gosse P, Sheridan DJ, 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. *Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
- Medical research council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97–104.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomized to angiotensin – converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP – Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
- Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
- Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. *РМЖ. Кардиология*. 2012; 25 (20): 1–6. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. Novyye vozmozhnosti farmakoterapii arterial'noi gipertenzii. *RMZh. Kardiologiya*. 2012; 25 (20): 1–6. [in Russian]
- Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017; 14 (2): 75–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.75-79 / Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockers of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncomplicated hypertension. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (2): 75–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.75-79 [in Russian]
- Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертензией различного пола и возраста. *Кардиология*. 2010; 50 (6): 35–40. / Linchak R.M. Sravnitel'naiia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii perindopril/indapamid u bolnykh arterialnoi gipertenziei razlichnogo pola i vozrasta. *Kardiologiya*. 2010; 50 (6): 35–40. [in Russian]
- Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006; 2 (1): 18–26. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Martyniuk A.D. i dr. Primenenie kombinirovannogo preparata lozartana i gidrokhlor'tiazida v antigipertenzivnoi terapii. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2006; 2 (1): 18–26.

- v antipertenzivnoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 2 (1): 18–26. [in Russian]
18. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
 19. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63: 45–50.
 20. Domanski M, Norman J, Pitt B et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705–8.
 21. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
 22. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
 23. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
 24. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601–9.
 25. Harada K et al. Beneficial Effects of Torasemide on Systolic Wall Stress and Sympathetic Nervous Activity in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Heart Failure: Comparison With Azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468–73.
 26. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67 (5): 384–90.
 27. Myller 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 (6): 793–801.
 28. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. Системные гипертензии. 2014; 3: 48–53. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M. et al. Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting. *Systemic Hypertension*. 2014; 3: 48–53. [in Russian]
 29. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int* 2008; 111: 19–23.
 30. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. *Amer J Hypertens* 2002; 15: 113–4.
 31. Чазова И.Е., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. Тер. архив. 2008; 6: 80–5. / Chazova I.E., Fomin V.V. Reziistentnaia arterial'naia gipertenzia. *Ter. arkhiv*. 2008; 6: 80–5. [in Russian]
 32. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharm* 2009; 43 (11): 1836–47.
 33. Dinicolantonio JJ. Should torasemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; 8 (5): 707–28.
 34. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Openlabel randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2011; 111 (7): 513–20.
 35. Barbanoj MJ, Ballester MR, Antonijoa RM et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged release versus the conventional formulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 469–77.
 36. Müller 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. Brater DC. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Saf* 1996; 14: 104–20.
 38. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 97–107.
 39. Lantis AC, Ames MK, Werre S, Atkins CE. The effect of enalapril on furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38: 513–7.
 40. Francis GS. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 642–8.
 41. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertens* 1994; 24: 571–5.
 42. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
 43. Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Федотов П.А. Возможности коррекции суточного профиля артериального давления у больных с тяжелой сердечной недостаточностью: исследование ФУТОР (фуросемид/торасемид). Артериальная гипертензия. 2009; 15 (2): 126–31. / Bortsova M.A., Sitnikova M.Yu., Dorofeykov V.V., Fedotov P.A. Vozmozhnosti korrektsii sutochnogo profilia arterial'nogo davleniia u bol'nykh s tiazheloi serdechnoi nedostatochnost'iu: issledovanie FUTOR (furosemid/torasemid). *Arterial'naia gipertenzia*. 2009; 15 (2): 126–31. [in Russian]
 44. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84 (5): 961–8.
 45. Perri GA. Ascites in patients with cirrhosis. *Can Family Physician* 2013; 59 (12): 1297–9.
 46. Qavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol* 2015; 2015: 975934. DOI: 10.1155/2015/975934
 47. Fiaccadori F, Pasetti GC, Pedretti G et al. Comparative analysis of torasemide and furosemide in liver cirrhosis. *Cardiology* 1994; 84 (2): 80–6.
 48. Fiaccadori F, Pasetti GC, Pedretti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Investig* 1993; 71 (7): 579–84.
 49. Kalamokis G, Economou M, Kosta P et al. The effects of treatment with octreotide, diuretics, or both on portal hemodynamics in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (4): 342–6.
 50. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013; 10 (1): 62–5. / Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 62–5. [in Russian]
 51. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
 52. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today* 1994; 8: 1–28.
 53. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? ПМЖ. Кардиология. 2012; 14: 693–7. / Fomin V.V. Antial'dosteronovoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? *RMZh. Kardiologiya*. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
 54. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.025>
 55. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 1 (141): 81. / Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 1 (141): 81. [in Russian]
 56. Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 4: 170. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia torasemida pri arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2012; 4: 170. [in Russian]
 57. Balsam P, Ozieranski K, Tyminska A et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 36. DOI 10.1186/s13063-016-1760
 58. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 429–40.
 59. Buggley J, Mentz RJ, Pitt B et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015; 169: 323–34.
 60. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J et al. Loop diuretics: old and new ones – which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure. *Kardiol Pol* 2015; 73: 225–32.
 61. Young M, Plosker GL. Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 679–703.
 62. Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 467–71.
 63. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. Системные гипертензии. 2014; 11 (3): 48–52. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M. et al. Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (3): 48–52. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кетова Галина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клинической фармакологии, зав. отд-нием клин. фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Попов Арсен Юрьевич – зав. хирургическим отд-нием №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского»

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отд-ния №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского». E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Лучинина Елена Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. профпатологии, гематологии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского»