

Торасемид – препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии

Д.И. Трухан^{✉1}, Е.Л. Давыдов²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией. В настоящее время основным показанием для петлевых диуретиков является ХСН. К преимуществам петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом относятся: 1) торасемид в 4 раза «сильнее» по дозированию; 2) более стабильная (предсказуемая) биодоступность, не зависящая от приема пищи и состояния кишечной стенки (актуально при застойной ХСН); 3) период полувыведения ($T_{1/2}$) торасемида в 4 раза выше; 4) при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется (метаболизм в печени 80%); 5) дополнительные эффекты торасемида на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – ангиотензин II и рецепторы к альдостерону. Благодаря безопасному метаболическому профилю и многофакторному антигипертензивному действию торасемид расширяет возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии. Наличие в арсенале практического врача торасемида позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, торасемид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Торасемид – препарат для терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 40–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190549

Review

Torsemide – the drug for the treatment of heart failure and arterial hypertension

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Evgeny L. Davydov²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The current problem of public health is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure and hypertension. Torsemide expands the use of loop diuretics in complex antihypertensive therapy due to a safe metabolic profile and multifactorial antihypertensive action. An urgent public health problem is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure and arterial hypertension. Currently, the main indication for loop diuretics is chronic heart failure (CHF). The advantages of the torsemide loop diuretic compared to furosemide include: 1) torsemide is 4 times “stronger” in dosage; 2) a more stable (predictable) bioavailability, independent of food intake and the condition of the intestinal wall (relevant for congestive heart failure); 3) the half-life of torsemide ($T_{1/2}$) is 4 times higher; 4) in chronic renal failure, $T_{1/2}$ does not change (metabolism in the liver 80%); 5) additional effects of torsemide on renin-angiotensin-aldosterone system – angiotensin II and aldosterone receptors. Due to its safe metabolic profile and multifactorial antihypertensive effect, torsemide expands the possibilities of using loop diuretics in complex antihypertensive therapy. The presence in the arsenal of the practitioner of the most famous drug torsemide allows optimizing drug therapy in patients with heart failure and arterial hypertension.

Key words: chronic heart failure, arterial hypertension, torsemide.

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Torsemide – the drug for the treatment of heart failure and arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 40–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190549

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации.

В Российской Федерации по данным Росстата [1] смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подострых нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1, 2].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2 до 4,1% [3, 4].

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го (49%) больного, а ХСН фигури-

рует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [5].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7% [3], их комбинация встречается у большинства больных с ХСН [4, 5].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 6, 7].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [1, 2]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты – с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно, 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [8, 9].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ХСН и АГ [10, 11].

Диуретики в комплексной терапии ХСН применяются у всех больных с ХСН II–IV ФК с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40% и признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Диуретики могут быть назначены и в случае задержки жидкости в организме у пациентов с сохраненной/промежуточной ФВЛЖ [3].

Дегидратационная терапия в активной фазе (при наличии застойных явлений) проводится с превышением выделенной мочи над выпитой жидкостью не более 1–1,5 л в сутки во избежание электролитных, гормональных, аритмических и тромботических осложнений. Комбинируются петлевые диуретики торасемид или фуросемид с диуретической дозой антагониста минералокортикоидных рецепторов (100–300 мг/сут) [3].

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков. Основной механизм действия обусловлен его обратимым связыванием с ко-транспортером $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды [12, 13].

Таким образом, классический эффект петлевых диуретиков, выраженный в экскреции натрия и калия, в механизме действия торасемида суммируется с ингибированием реабсорбции ионов хлора (реализуется в собирательных трубочках), что дает более высокую мощность диуреза, а также способствует компенсаторной экскреции ионов водорода, что обуславливает снижение pH мочи (подкисление). Торасемид также снижает сродство альдостерона к минералокортикоидным рецепторам, препятствуя значительной экскреции калия и замедлению экскреции натрия, развитию синдрома рикошета (усиление реабсорбции натрия) и резистентности к диуретической терапии [14–16].

Согласно проведенным фармакокинетическим исследованиям торасемида, его диуретический эффект при применении дозировок до 10 мг/сут более выражен в первые дни (первые 7 дней), затем ослабевает примерно в 2–3 раза, главным образом за счет резкого снижения калийуретического. Благодаря многоплановости воздействий на рецепторы нефрона, торасемид имеет значительный диуретический потенциал и большую терапевтическую широту (от 2,5 до 200 мг/сут) при крайне низкой токсичности [14–16].

В отличие от всех остальных петлевых диуретиков торасемид снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являясь в определенной степени блокаторм рецепторов ангиотензина II [17], что проявляется:

- 1) устранением спазма периферических сосудов;
- 2) уменьшением содержания ионов Ca^{2+} в миоцитах сосудистой стенки и снижением чувствительности к катехоламинам, что, соответственно, не вызывает повышения активности симпатико-адреналовой системы [18];
- 3) замедлением фибротических процессов в миокарде, сосудистой стенке и почках [19, 20].

Одним из важных эффектов торасемида является снижение ответа на вазоконстрикцию под воздействием ангиотензина II и норадреналина, реализуемое через блокаду натриевых каналов. Антиминералокортикоидная способность препарата также усиливает этот эффект за счет ослабления активности симпатической нервной системы. Кроме этого, способность торасемида снижать концентрацию кальция внутри клетки, вызванную повышением концентрации ангиотензина II и эндотелина I, препятствует сокращению миоцитов сосудов [21–23].

Увеличение синтеза окиси азота под влиянием торасемида выражено больше всего в венозной системе, т.е. препарат вызывает венодилатацию, снижая таким образом преднагрузку на сердце. Усиление синтеза простациклина, напротив, происходит независимо от строения сосуда – и в венозной, и в артериальной системах, также способствуя вазодилатации – снижению пред- и постнагрузки на сердце [24, 25].

Химически структура молекулы торасемида имеет довольно высокое сродство к рецепторам тромбосана A_2 на тромбоцитах, вызывая их блокаду и снижая тем самым их способность к агрегации. Таким образом, торасемид ингибирует вазоконстрикторное действие тромбосана A_2 и увеличивает высвобождение простациклина в сосудистой стенке, что выгодно отличает его от фуросемида [24].

Антиагрегантный эффект усиливается благодаря способности торасемида усиливать синтез оксида азота эндотелием, активируя NO-синтазу, и синтез простациклина, являющегося также антагонистом тромбосана [26].

Таким образом, эта особенность препарата смягчает ряд нежелательных эффектов активации РААС, которые играют ключевую роль в прогрессировании ХСН и АГ.

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является наличие у него антиальдостеронового действия [13, 27]. Он блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени, как и спиронолактон [28]. При этом значительно снижается риск потери калия с характерным для многих других диуретиков развитием гипокалиемии, способной повысить риск развития тяжелых нарушений ритма и ухудшить прогноз [29].

Обладея хорошим распределением в ткани организма, торасемид препятствует соединению альдостерона со своим рецептором не только в почечных каналах, но и в тканях сердца, обеспечивая антифибротический эффект и снижая миокардиальный фиброз, в сосудах – снижая дисфункцию эндотелия и потенцируя вазодилатацию [30].

Влияние торасемида на скорость развития фибротических процессов в миокарде было доказано у пациентов с ХСН в исследовании испанских ученых [19], которые отметили, что на фоне приема этого препарата отмечается статистически значимое уменьшение уровня маркеров миокардиального фиброза, а также в 1,8 раза уменьшается объем коллагеновой фракции в миокарде [13]. Антифибротический эффект торасемида в дальнейшем был подтвержден в ряде экспериментальных и клинических исследований [20, 31–33].

Данные эффекты выливаются в улучшение выживаемости больных с ХСН на фоне торасемида, уменьшение ФК ХСН и улучшенной переносимости препарата у данных больных в сравнении с терапией другими диуретиками [29].

Необходимо особо отметить электролитную безопасность торасемида. Экскреция натрия и калия с мочой у торасемида в дозах до 10 мг/сут пропорциональна их концентрации при нормальном электролитном балансе крови (соотношение $\text{Na}:\text{K}$), что обеспечивает отсутствие сдвигов гомеостаза и буферного баланса плазмы [34–36]. Таким образом обеспечивается отсутствие у торасемида синдромов рикошета, реабсорбции натрия и отмены, характерных для других диуретиков [37].

В ранних исследованиях торасемида [34, 35] была показана 24-часовая продолжительность повышенной экскреции натрия в первые дни приема препарата в дозах до 10 мг/сут, в последующем (с 7-го дня) натрийурез приходит в норму, что обеспечивает незначительное увеличение общего суточного диуреза наряду с наличием умеренного гипотензивного эффекта [36]. Даже при приеме препарата в вечерние часы (при длительности приема более 2 нед) частота никтурии не превышает 7% [38].

Перечисленные дополнительные свойства торасемида не характерны для пролонгированной формы торасемида, фуросемида и других петлевых диуретиков [17–19, 31].

Для торасемида характерна более высокая и предсказуемая биодоступность (80–91% и более) по сравнению с фуросемидом [39]. После приема внутрь он быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация препарата торасемида в плазме отмечается через 1–2 ч после приема. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата [13, 39].

Еще одной особенностью торасемида является относительно длительный $T_{1/2}$ (3–4 ч), что значительно больше фуросемида (1 ч). Метаболизм торасемида на 75–80% происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) с образованием неактивных метаболитов и на 20% в почках [29]. В неизменном виде с мочой выделяется только 20–25% препарата, соответственно, нарушение функции почек в меньшей степени влияет на фармакокинетические параметры препарата, в отличие от фуросемида. Однако в случае нарушения функции печени может наблюдаться значимое удлинение $T_{1/2}$ [40], но кумуляции препарата не происходит, так как большая часть оставшегося в неизменном виде торасемида у этих больных выделяется с мочой.

Продолжительность диуретического эффекта варьирует в зависимости от дозы от 6 до 10 ч, но при этом продолжительность гипотензивного эффекта перекрывает 24-часовой период. Возможным объяснением этой фармакокинетической особенности является высокое сродство молекулы торасемида к рецепторам в тканях, т.е. связь препарата с рецепторами в тканях продолжается даже после его полной элиминации из крови [30, 34, 35, 38].

Торасемид является относительно метаболически нейтральным препаратом. Его применение в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес и более не приводит к значимому изменению уровня глюкозы, мочевого кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и калия [41–46]. При использовании торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно без существенного выведения калия [41].

С момента внедрения торасемида в клиническую практику было проведено большое число исследований с его участием у пациентов с ХСН. В большинстве работ торасемид сравнивался с фуросемидом, который долгие годы оставался эталонным препаратом в лечении отежного синдрома. К преимуществам торасемида относятся:

- 1) торасемид в 4 раза «сильнее» по дозированию [41, 47, 48];
- 2) более стабильная (предсказуемая) биодоступность (80% против 40–71% у фуросемида), не зависящая от приема пищи и состояния кишечной стенки (актуально при застойной ХСН) [41, 47];
- 3) $T_{1/2}$ торасемида в 4 раза выше, чем у фуросемида [49];
- 4) при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется (метаболизм в печени 80%) [47];
- 5) дополнительные эффекты торасемида на РААС (ангиотензин II и рецепторы к альдостерону) [30, 47].

В американском исследовании PEACH (PharmacoEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heartfailure) сравнивалось влияние торасемида и фуросемида на исходы и качество жизни больных с ХСН II–III ФК. За время наблюдения достоверных различий в клинической эффективности, влиянии на смертность и в частоте госпитализаций выявлено не было, но при этом торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных [50]. При изучении эффективности торасемида в разных дозах (5, 10 и 20 мг) у больных с ХСН II–III ФК в течение недели в группе приема торасемида отмечалось статистически значимое снижение

массы тела (конечная точка) по сравнению с пациентами из группы приема плацебо [50].

В другом американском клиническом исследовании [50] было показано, что терапия торасемидом имеет значимые преимущества перед фуросемидом в снижении частоты госпитализаций (17% против 39%; $p < 0,01$), достоверно меньше была и общая продолжительность стационарного лечения больных: 106 сут в группе торасемида и 296 сут в группе фуросемида ($p = 0,02$), а также частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%, $p = 0,03$), отмечена и положительная клиническая динамика – уменьшение выраженности одышки и утомляемости [51]. В немецком исследовании [52] было отмечено снижение стоимости лечения с учетом госпитализаций при использовании торасемида, которое сопровождалось более выраженным снижением ФК ХСН и улучшением качества жизни больных.

В испанском исследовании TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) среди 1377 больных (231 центр в Испании) с ХСН II–III ФК в течение 12 мес наблюдения изучалась эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут в сравнении с фуросемидом 40 мг/сут (либо другим диуретиком) [53]. Торасемид достоверно превосходил все остальные диуретики по способности уменьшать ФК ХСН (45,8% против 37,2%; $p = 0,00017$). Также в группе торасемида была ниже летальность (2,2% против 4,5%; $p < 0,05$), реже встречалась гипокалиемия (12,9 и 17,9%; $p = 0,013$). Результаты исследования TORIC показали способность петлевого диуретика торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз.

В аналогичном японском исследовании [54] назначение торасемида в дозе 4–8 мг/сут в течение 6 мес у больных с ХСН II–III ФК способствовало достоверному снижению концентрации натрийуретического гормона в плазме крови, и были получены доказательства положительного влияния на процессы ремоделирования миокарда: уменьшение конечного диастолического размера, а также индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), улучшение наполнения ЛЖ ($p < 0,005$). Эффекты торасемида зависели от дозы препарата и были более выраженными при его назначении в дозе 8 мг/сут по сравнению с дозой 4 мг/сут.

В исследовательском протоколе программы TORNADO отмечается, что применение торасемида приводит к улучшению качества жизни и лучшему прогнозу у пациентов с ХСН [55]. Торасемид характеризуется более надежной биодоступностью по сравнению с фуросемидом, большей продолжительностью действия и применяется 1 раз в день в отличие от фуросемида и буметанида [56].

Клиническая эффективность торасемида была продемонстрирована и в российских исследованиях. По результатам рандомизированного многоцентрового исследования ДУЭЛЬ-ХСН [57], в которое были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК, применение торасемида позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросемида. Толерантность к физической нагрузке в пробе с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших торасемид, была достоверно выше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м соответственно, $p < 0,01$). Кроме этого, торасемид оказал достоверное положительное влияние на показатели диастолической функции ЛЖ. Терапия торасемидом приводила к сокращению частоты побочных явлений и меньшей потере калия по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [57].

В казахстанском рандомизированном многоцентровом исследовании ПОЭТ лечение пациентов с ХСН II–III ФК торасемидом по сравнению с фуросемидом в составе комбинированной терапии сопровождалось более выраженным уменьшением отежного синдрома, улучшением пока-

зателей систолической функции ЛЖ и качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке [58].

В российском исследовании динамики ИММЛЖ и типов ремоделирования сердца на фоне приема диуретиков с антиальдостероновым действием было отмечено, что добавление торасемида к базовой терапии пациентов после протезирования клапанов сердца приводит к более выраженному снижению ИММЛЖ (28,9%, $p < 0,05$), т.е. уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, по сравнению с пациентами, принимавшими только базовую терапию (8,7%), и по сравнению с пациентами, принимавшими спиронолактон (20,7%). У 25% больных, принимавших торасемид, отмечена нормализация показателей ремоделирования ЛЖ [59].

В клинических рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества 2016 г. [3] отмечается, что торасемид имеет преимущества перед фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приема внутрь), длительности действия (лучше переносимость при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрого르몬ы (меньше электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диастолического наполнения сердца) и достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

В настоящее время основным показанием для торасемида и других петлевых диуретиков является ХСН. Однако способность торасемида фармакологически блокировать эффекты альдостерона открывает ему перспективы использования также и для лечения АГ [60–64].

Развитие АГ достаточно часто может быть следствием увеличения сердечного (минутного) объема сердца в ре-

зультате возрастания внутрисосудистого объема жидкости (обусловленного задержкой натрия в организме), что является патогенетическим основанием для применения диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов. Диуретики занимают особое место среди 5 основных групп антигипертензивных препаратов [65–67], поскольку они применяются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, а именно – с конца 1950-х годов.

Возможностям использования торасемида в лечении АГ посвящен ряд обзоров, опубликованных в последние годы [61–64, 68–74]. Изучение эффективности этого препарата при АГ было начато более 25 лет назад. При приеме 2,5–5 мг торасемида было обнаружено постепенное снижение АД с достижением максимального антигипертензивного эффекта через 12 нед приема; при этом число респондеров среди лиц с АГ 1 и 2-й степени составляло 60–90% [73].

В немецком двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась антигипертензивная активность торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут, через 12 нед терапии диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных в группе, получавших торасемид, по сравнению с 28% у больных, получавших плацебо [75].

Еще в одном немецком исследовании [76] больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у половины пациентов лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой половины больных «стартовой» была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности препарата в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, что позволяет рассматривать дозу 2,5 мг/сут как оптимальную для лечения АГ. По данным суточного мониторинга АД при однократном в сутки применении торасемида

снижение АД сохранялось в течение 24 ч [77]. Антигипертензивный эффект при применении развивается постепенно, без выраженного диуретического эффекта и без резкого снижения АД, что особенно важно у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД [73].

В сравнительном исследовании эффективность и переносимость торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных АГ с диастолическим АД 100–110 мм рт. ст. оказалась сопоставимой [78]. Еще в одном сравнительном исследовании у больных тяжелой АГ использовали в режиме монотерапии 4 диуретика: гидрохлоротиазид (ГХТ), индапамид, циклотиазид и торасемид в течение 8–12 нед. Торасемид и индапамид снижали уровень АД в большей степени, чем другие препараты в этом исследовании. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак [79].

Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает 25 мг ГХТ, 25 мг хлорталидона и 2,5 мг индапамида [79–81].

В дозе 2,5 мг/сут торасемид оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с таковым у ГХТ в дозе 25 мг, в отличие от него, не влияя на уровень глюкозы и калия в сыворотке. Необходимо отметить, что в конце 2018 г. ряд производителей лекарственных препаратов для лечения АГ, содержащих в качестве действующего вещества ГХТ, заявили о выявлении его новых побочных эффектов [82]. Согласно данным 2 фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [83, 84], была продемонстрирована связь между приемом ГХТ и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базально-клеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТ. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие ГХТ. Для пациентов с НМРК в анамнезе следует пересмотреть целесообразность применения ГХТ [85].

В клиническом отечественном рандомизированном исследовании в течение 24 нед сравнивался антигипертензивный эффект торасемида и ГХТ (в случае недостижения целевого АД к терапии присоединялся эналаприл), и было показано, что антигипертензивные эффекты торасемида и ГХТ сопоставимы, однако в группе ГХТ отмечалось статистически значимое увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов 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 [86].

Влияние торасемида 2,5 мг на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации ГХТ 25 мг с калийсберегающим диуретиком триамтереном 50 мг [87]. При сравнении переносимости торасемида и ГХТ в комбинации с триамтереном у больных АГ через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе ГХТ оказалась выше почти в 2,5 раза. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении и достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности при использовании 5 или 10 мг торасемида не обнаружено. У торасемида в дозе 2,5–5 мг по сравнению с индапамидом в дозе 2,5 мг метаболический профиль оказался также лучше: при одинаковом снижении уровня АД индапамид в большей степени снижал уровень калия, повышая, кроме того, уровень глюкозы и мочевой кислоты в плазме [88].

При недостаточном антигипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его можно с успехом комбиниро-

вать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II, блокаторами медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторами, т.е. с любым препаратом из числа основных антигипертензивных [73]. В одном из исследований приведены данные, свидетельствующие о возможности комбинации торасемида и ГХТ при АГ: при усилении натрийуретического действия указанной комбинации было отмечено уменьшение потерь с мочой калия и магния [89].

Диуретики на протяжении нескольких десятилетий остаются неотъемлемой частью антигипертензивной терапии. Место петлевых диуретиков в лечении пациентов с АГ до недавнего времени ограничивалось наличием дополнительных показаний (ХСН, хронической болезни почек) либо купированием гипертонического криза [63, 90]. Торасемид позволил расширить возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря безопасному метаболическому профилю, что допускает его применение у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови [62, 91], и многообразным механизмам антигипертензивного действия, включающим: натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови); уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация); блокаду продукции альдостерона; уменьшение активности РААС; повышение высвобождения простаглицлина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие) и ингибирование образования тромбосана A₂ [64, 73].

В последних российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечено, что для достижения целевого уровня АД при поражении почек часто требуется комбинированная терапия, включающая диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек – скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² – возможно использование только петлевых диуретиков; в данной ситуации предпочтение следует отдавать торасемиду) и/или блокаторам кальциевых каналов [92].

В РФ одним из наиболее известных препаратов торасемида является препарат Диувер (компания «Тева»), соответствующий всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [93, 94]. Диувер является референтным препаратом торасемида в РФ.

Торасемид зарекомендовал себя в клинической практике как эффективный и безопасный лекарственный препарат, что отражено в отечественных обзорах и исследованиях [57, 59, 61, 62, 64, 95–98].

Торасемид выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Основные показания к его применению: отечный синдром различного генеза (при сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких) и АГ. Наличие в арсенале практического врача препарата торасемид позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. [Demographiceskii ezhegodnik Rossii. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.

- [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Internal Medicine: Cardiology, Rheumatology. Moscow: OOO "Medit-sinskoe informatsionnoe agentstvo", 2013 (in Russian).]
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. 2016. URL: http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' (KhSN). Obshchestvo spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2016. URL: http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf (in Russian).]
 - Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. [Fomin I.V. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaim i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 8: 7–13 (in Russian).]
 - Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журн. Сердечная Недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. [Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr) Zhurn. Serdechnaia Nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472 (in Russian).]
 - Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Saint Petersburg: SpetsLit, 2016 (in Russian).]
 - Темникова Е.А., Филимонов С.Н., Трухан Д.И. Гериатрические аспекты заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новокузнецк: Полиграфист, 2019. [Temnikova E.A., Filimonov S.N., Trukhan D.I. Geriatricheskie aspekty zabolevanii serdechno-sosudistoi sistemy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2019 (in Russian).]
 - Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиолог. журн. 2006; 4: 45–50. [Shal'nova S.A., Balanova Iu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naia gipertoniia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 4: 45–50 (in Russian).]
 - Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naia gipertenziia i priverzhenost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42 (in Russian).]
 - Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии: две цели и один препарат – торасемид. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.79-84 [Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.79-84 (in Russian).]
 - Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55 [Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55 (in Russian).]
 - 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; 219 (3): 385–94.
 - Диувер (Diuver) инструкция по применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/diuver__8865 [Diuver (Diuver) instruksiiia po primeneniiu. URL: https://www.vidal.ru/drugs/diuver__8865 (in Russian).]
 - Reyes AJ. Effects of diuretics on renal excretory function. Eur Heart J 1992; 13 (Suppl. G): 15–21.
 - Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of Today 1994; 30 (8): 1–28.
 - Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
 - Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138–43.
 - 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.
 - López B, Querejeta R, González 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.
 - 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.
 - Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2013; 167 (1): 244–9.
 - Harada K, Izawa H, Nishizawa T 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 (6): 468–73.
 - Guan Z, Pollock JS, Cook AK et al. Effect of epithelial sodium channel blockade on the myogenic response of rat juxtamedullary afferent arterioles. Hypertension 2009; 54 (5): 1062–9.
 - Liguori A, Casini A, Di Loreto M et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55 (2): 117–24.
 - de Berrazueta JR, González JP, de Mier I et al. Vasodilatory action of loop diuretics: a plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49 (2): 90–5.
 - Uchida T, Yamanaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. Cardiology 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
 - Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): 45–50.
 - Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosteronic effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
 - Fransé LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
 - Ishido H, Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2008; 8 (2): 127–32.
 - Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. Torasemide, 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.
 - Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. [Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.R. et al. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeniia torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62 (in Russian).]
 - Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy. Biofactors 2017; 43 (2): 187–94.
 - Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J et al. Torasemide, a new potent diuretic. Double-blind comparison with furosemide. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 29–34.
 - 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 (6): 601–9.
 - Reyes AJ. Diuretics in the therapy of hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl. 1): S78-83.
 - Scheen AJ, Vancrombreucq JC, Delarge J, Luyckx AS. Diuretic activity of torasemide and furosemide in chronic heart failure: a comparative double blind cross-over study. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 35–42.
 - Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. Chronobiol Int 2008; 25 (6): 950–70.
 - Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of today 1994; 8: 1–28.
 - Brunner G, Von Bergmann K, Hacker W et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemid and furosemid after a single oral dose in patients with hydroppically decompensated cirrhosis of the liver. Arzt-Forsch/Drug Res 1998; 38: 176–9.
 - Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187–92.
 - Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl. 3): S32-9.
 - Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
 - Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
 - Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 116A.
 - Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. РМЖ. 2014; 23: 1676–81. [Karpov Iu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–81 (in Russian).]
 - DiNicolaantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiol 2012; 8 (5): 707–28.
 - Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
 - Dodion L, Ambroes Y, Lameire N. A comparison of the pharmacokinetics and diuretic effects of two loop diuretics, torasemide and furosemide, in normal volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (Suppl.): 21–7.

50. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torasemide Investigators Group. Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
51. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? *Praxis (Bern 1994)* 2002; 91 (37): 1467–75.
52. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21 (5): 854–6.
53. 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.
54. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulat J* 2003; 67 (5): 384–90.
55. Balsam P, Ozierański K, Tymińska A. 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 (1): 36.
56. Malha L, Mann SJ. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (4): 27.
57. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (3): 3–10.
[Mareev V.lu., Vygodin V.A., Belenkov lu.N. Diureticheskaia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida i furosemda v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhsN). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (3): 3–10 (in Russian).]
58. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (5): 495–9.
[Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaja effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti'u. *Rezultaty kazhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia "POET"*. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (5): 495–9 (in Russian).]
59. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2012; 3 (71): 158–61.
[Averin E.E. Vliianie torasemida na gipertrofiyu miokarda levogo zheludochka. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2012; 3 (71): 158–61 (in Russian).]
60. Anquita M, Toledano F, León C, Castillo JC. Hypertension, hypertensive heart disease and heart failure. Role of loop diuretics. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (17): 660–4.
61. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 33: 24–32.
[Baryshnikova G.A., Averin E.E. Primenenie diuretikov pri arterial'noi gipertenzii: preimushchestva torasemida. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 33: 24–32 (in Russian).]
62. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности. *Системные гипертензии*. 2015; 4: 38–41.
[Poteshkina N.G., Troshina A.A. Torasemid in the treatment of cardiovascular disease: the optimal use in conditions of comorbidity. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 38–41 (in Russian).]
63. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 30–5.
[Nikulina N.N., Yakushin S.S. Vozmozhnosti ispol'zovaniia sovremenno petlevogo diuretika torasemida v kompleksnoi antigipertenzivnoi terapii. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 30–5 (in Russian).]
64. Гуревич М.А. Петлевой диуретик торасемид – механизмы действия, клиническое использование при неосложненной форме артериальной гипертензии. *Трудный пациент*. 2018; 7: 17–9.
[Gurevich M.A. Petlevoi diuretik torasemid – mekhanizmy deistviia, klinicheskoe ispol'zovanie pri neoslozhennoi forme arterial'noi gipertonii. *Trudnyi patsient*. 2018; 7: 17–9 (in Russian).]
65. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиций рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справочник поликлинического врача*. 2011; 8: 31–4.
[Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diureтики v lechenii arterial'noi gipertonii: vybor preparata s pozitsii rational'noi farmakoterapii i farmakoekonomicheskoi effektivnosti. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 8: 31–4 (in Russian).]
66. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 7: 37–41.
[Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2013; 7: 37–41 (in Russian).]
67. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 10: 4–9.
[Trukhan D.I., Pozdniakov lu.M. Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii rational'noi farmakoterapii. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
68. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 5–13.
69. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 14–8.
[Morozova T.E., Yudina I.Yu. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 14–8 (in Russian).]
70. Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 23–6.
[Leonova M.V. The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 23–6 (in Russian).]
71. Сычев Д.А. Торасемид. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 1: 54–5.
[Sychev D.A. Torasemid. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 1: 54–5 (in Russian).]
72. Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 44–8.
[Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. Torasemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 44–8. (in Russian).]
73. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового? *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 13–7.
[Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new? *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 13–7 (in Russian).]
74. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Выбор диуретических лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 3: 38–42.
[Morozova T.E., Yudina I.Yu. Selection of diuretic drugs for the treatment of hypertension in outpatient clinic practice. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2017; 3: 38–42 (in Russian).]
75. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. *Experience with torasemide. Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
76. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
77. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
78. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
79. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
80. Friedel H, Buckley MM. Torasemide: a review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41 (1): 81–103.
81. 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.
[Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Vyshinskaja I.D. et al. Torasemid – revoliutsionnyi petlevoi diuretik: osobennosti farmakologii i klinicheskaja effektivnost'. *Serdtshe: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2007; 6 (2): 69–74 (in Russian).]
82. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 26.12.2018 № 01И-3093/18. О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/56341>
[Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdavoookhraneniia. Informatsionnoe pis'mo ot 26.12.2018 № 01I-3093/18. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh v kachestve deistvuiushchego veshchestva gidrokhlortiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/56341> (in Russian).]
83. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
84. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.
85. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 05.02.2019 № 01И-318/19. О внесении изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих гидрохлоротиазид. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/57228>
[Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdavoookhraneniia. Informatsionnoe pis'mo ot 05.02.2019 № 01I-318/19. O vnesenii izmenenii v instruksii po primeneniiu lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh gidrokhlortiazid. URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/57228> (in Russian).]
86. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлоротиазида 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., Chukhareva N.A. Sravnitel'noe issledovanie effektivnost' torasemida i gidrokhlortiazida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoi bolezni u zhenshin v postmenopauze. *Serdtshe: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2011; 10 (3): 156–60 (in Russian).]

87. 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. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
88. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
89. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H et al. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 465–72.
90. Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 56–62. [Perepetch N.B. Pathogenetic therapy of chronic heart failure: the position of torasemide. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 56–62 (in Russian).]
91. Кириченко А.А. Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии и отека синдрома. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 47–51. [Kirichenko A.A. Loop diuretics in the treatment of hypertension and edema syndrome. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (1): 47–51 (in Russian).]
92. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhenakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
93. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. [Trukhan D.I. *Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii*. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9 (in Russian).]
94. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. [Trukhan D.I. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 1: 26–31 (in Russian).]
95. Барышникова Г.А. Роль петлевых диуретиков в клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2010; 10: 6–10. [Baryshnikova G.A. *Rol' petlevykh diuretikov v klinicheskoi praktike*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2010; 10: 6–10 (in Russian).]
96. Мухин Н.А., Фомин В.В., Пулин А.А. Проблема резистентности к диуретикам: причины и возможные пути решения. Справочник поликлинического врача. 2011; 2: 29–32. [Mukhin N.A., Fomin V.V., Pulin A.A. *Problema rezistentnosti k diuretikam: prichiny i vozmozhnye puti resheniia*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 2: 29–32 (in Russian).]
97. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Лечение больных с обострением хронической сердечной недостаточности: фокус на пероральные диуретики. Справочник поликлинического врача. 2011; 3: 32–7. [Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. *Lechenie bol'nykh s obostreniem khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: fokus na peroral'nye diureтики*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 3: 32–7 (in Russian).]
98. Барышникова Г.А., Степанова И.И. Фуросемид и торасемид: сходство и различия. Справочник поликлинического врача. 2011; 4: 26–9. [Baryshnikova G.A., Stepanova I.I. *Furosemid i torasemid: skhodstvo i razlichia*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 4: 26–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Voino-Yasnetski Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019