

DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.27-31

Особенности применения торасемида при артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

[✉]bargalan@mail.ru

Рассматриваются вопросы выбора диуретика при артериальной гипертензии. Представлены данные об антигипертензивной эффективности петлевого диуретика торасемида. Приведены данные о механизмах антигипертензивного действия торасемида, включая уникальное антиальдостероновое действие. Сообщается об отсутствии негативного влияния препарата на углеводный, липидный, пуриновый виды обмена и электролитный баланс, положительном влиянии на состояние органов-мишеней, очень хорошей переносимости. Целесообразно более широко применять торасемид в «недиуретической» дозе (2,5–5 мг/сут) для лечения артериальной гипертензии как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение артериальной гипертензии, антигипертензивная терапия, диуретики, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, торасемид, антиальдостероновое действие, антифибротическое действие, метаболическая нейтральность.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Особенности применения торасемида при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2017; 14 (4): 27–31. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.27-31

Features of the use of torasemide in arterial hypertension

[Review]

Г.А.Baryshnikova[✉], S.A.Chorbinskaja

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Timoshenko, d. 21

[✉]bargalan@mail.ru

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A. Features of the use of torasemide in arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (4): 27–31. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.27-31

Abstract

The article deals with the choice of diuretic in arterial hypertension and presents data on the antihypertensive efficacy of the loop diuretic torasemide. Data on the mechanisms of antihypertensive action of torasemide are presented, including a unique antialdosterone effect. The article reports on the absence of a negative effect of the drug on carbohydrate, lipid, purine metabolism and electrolyte balance, positive effect on the target organs, very good tolerability. It is advisable to use torasemide more widely in a "non-diuretic" dose (2.5–5 mg / day) for the treatment of arterial hypertension as in monotherapy as in combination with other antihypertensive drugs.

Key words: arterial hypertension, treatment of arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, thiazide diuretics, loop diuretics, torasemide, antialdosterone effect, antifibrotic effect, metabolic neutrality.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность ее у лиц старше 18 лет в России составляет 44% [1], увеличиваясь с возрастом и достигая у людей пожилого и старческого возраста 60–70% [2]. Необходимость длительной терапии АГ подтверждена результатами многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым даже при небольшом уменьшении артериального давления (АД) значительно снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В течение многих лет и в зарубежных, и в отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ в число основных антигипертензивных препаратов входят диуретики (рис. 1) [3]. О роли диуретиков можно судить по определению резистентной гипертензии как АГ, сохраняющейся, несмотря на применение 3 препаратов и более, один из которых диуретик, и, соответственно, изменившимся подходам к лечению резистентной и неконтролируемой АГ, предполагающим обязательное применение диуретиков [4, 5].

По «месту действия» в нефроне диуретики делят на петлевые (действуют на уровне восходящего отдела петли Генле), тиазидные и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца) и калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца). Кроме того, диуретики отличаются по силе действия, частоте развития тех или иных побочных эффектов.

Тиазидные диуретики

Способность тиазидных диуретиков снижать уровень систолического АД и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде многоцентровых крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований, таких как SHEP, STOP-Hypertension, ALLHAT [6–8]. По данным метаанализа 42 исследований (192 478 пациентов), при сравнении эффективности различных средств из основных классов антигипертензивных препаратов ни β-ад-

реноблокаторы, ни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартаны, ни блокаторы кальциевых каналов и α-адреноблокаторы не превосходили по эффективности диуретики в низких дозах. При длительной терапии диуретиками у больных АГ достоверно снижаются риск развития инсульта (на 34–51%), ишемической болезни сердца и застойной сердечной недостаточности (на 42–83%), а также смертность от сердечно-сосудистых причин (на 22–24%) [9].

По данным метаанализа 19 клинических исследований, применение диуретиков в качестве стартовой терапии АГ достоверно снижало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [10]. Неслучайно на протяжении многих лет в США именно диуретики оставались препаратами выбора для стартовой терапии АГ, и лишь в 2013 г. было предложено выбирать антигипертензивный препарат из числа ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II, антагонистов кальция и диуретиков. Этот же принцип был сохранен и в последних американских рекомендациях [11].

В настоящее время в России из диуретиков в виде монотерапии или в составе фиксированных комбинаций наиболее часто назначается гидрохлоротиазид (ГХТ). Как известно, диуретики, особенно при назначении их в больших дозах, способны вызывать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомagneмизии (с увеличением риска развития нарушений ритма), нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена, в связи с чем при их назначении необходимо контролировать уровни электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты. Поэтому при лечении АГ не рекомендуется превышать дозу ГХТ 12,5–25 мг, хлорталидона – 12,5–25 мг, индапамида – 1,25–2,5 мг. Однако у больных с нарушенной толерантностью к углеводам применение ГХТ в дозе 12,5–25 мг может приводить к повышению уровня глюкозы крови и содержания гликированного гемоглобина, т.е. эта доза не является метаболически нейтральной; и даже комби-

нация ГХТ с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (способными, как известно, улучшать углеводный обмен) неспособна нивелировать побочное действие диуретика [12, 13].

Необходимо помнить также, что подагра является абсолютным, а гиперурикемия (встречается почти у 1/4 страдающих АГ) – относительным противопоказанием к назначению диуретиков.

Петлевые диуретики

До недавнего времени петлевые диуретики, и прежде всего фуросемид, использовались при АГ лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности – ХПН (когда заведомо неэффективен ГХТ), однако после появления петлевого диуретика торасемида, обладающего рядом преимуществ перед фуросемидом [14], стало возможным ожидать расширения области их применения.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики торасемида

Торасемид очень хорошо абсорбируется при пероральном приеме (пик концентрации в плазме достигается в течение 1 ч). Биодоступность препарата, по разным данным, составляет 75–100%, что существенно выше по сравнению с фуросемидом и не зависит от приема пищи. У торасемида более продолжительный период полувыведения (3–4 ч) по сравнению с фуросемидом (1 ч) [14]. При циррозе печени период полувыведения торасемида может увеличиваться до 4,8 ч с одновременным увеличением площади под фармакокинетической кривой в 2,5 раза [15].

При назначении торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы; в то время как экскреция калия практически не изменяется (рис. 2), что является уникальной особенностью действия торасемида [16]. В дозе 10 мг/сут торасемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия [17]. Важно отметить, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут не оказывает пикового диуретического эффекта, поэтому для него нехарактерно развитие так называемого «эффекта рикошета» (задержка натрия вслед за повышенной его экскрецией), обычно отмечаемого при использовании торасемида в более высоких дозах.

На здоровых добровольцах было показано, что при применении торасемида в небольших дозах (2,5 и 5 мг) развивающийся диуретический эффект соответствует таковому ГХТ в дозе 12,5–25 мг [18].

Изучение эффективности торасемида 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 препарата, при этом число респондеров среди лиц с АГ 1 и 2-й степени составило 60–90%. По данным I.Achhammer, изучавшего антигипертензивную активность торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 147 больных АГ, через 12 нед терапии диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных в группе получавших торасемид по сравнению с 28% у больных, получавших плацебо [19]. В исследовании R.Baumgart и соавт. [20] больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у 1/2 больных лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой 1/2 больных «стартовой» была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности торасемида в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, что позволило авторам назвать дозу торасемида 2,5 мг/сут оптимальной для лечения АГ. По данным суточного мониторинга АД при однократном в сутки применении торасемида снижение АД сохранялось в течение 24 ч [21]. Важно отметить, что гипотензивный эффект при применении торасемида развивается по-

Рис. 1. Основные и дополнительные противогипертензивные препараты.

Основные классы противогипертензивных препаратов

- ИАПФ
- Блокаторы рецепторов АТ₁
- Антагонисты кальция
- β-Адреноблокаторы

Диуретики

Дополнительные классы антигипертензивных препаратов

- α-Адреноблокаторы
- Агонисты имидазолиновых рецепторов
- Прямой ингибитор ренина

Рис. 2. Экскреция натрия и калия в зависимости от дозы торасемида.

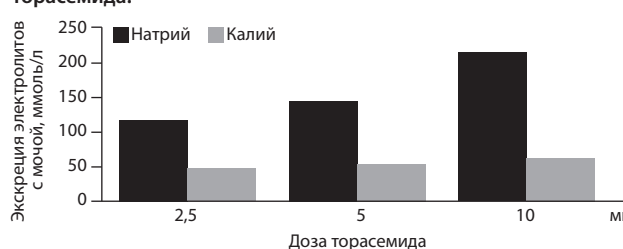


Рис. 3. Торасемид в дозе 2,5–5 мг не изменяет уровни калия и магния в сыворотке крови в сравнении с ГХТ в сочетании с калийсберегающим диуретиком триамтереном.

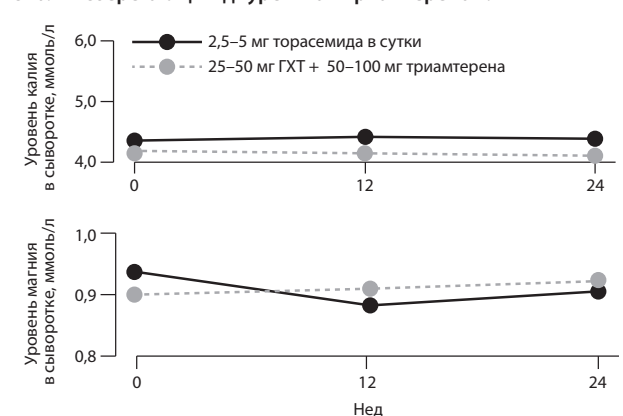
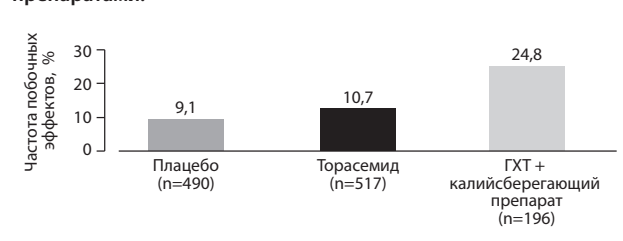


Рис. 4. Частота побочных эффектов при лечении АГ торасемидом не отличается от плацебо, но существенно ниже по сравнению с комбинацией ГХТ с калийсберегающими препаратами.



степенно, без резкого снижения АД и выраженного диуретического эффекта. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД. Полагают, что антигипертензивное действие торасемида в определенной степени связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тромбоксана А₂ и увеличением высвобождения простаглицлина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [22].

Антигипертензивная 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. оказались сопоставимы [23]. К концу исследования (через 12 нед.) у большинства пациентов в обеих группах отмечена нормализация АД. Серьезных побочных эффектов ни у больных, получавших торасемид, ни у больных, получавших индапамид, отмечено не было, но в группе индапамида уровень калия в крови оказался на 0,4 ммоль/л ниже по сравнению с группой торасемида. Следует отметить также, что при увеличении дозы индапамида до 5 мг/сут регистрировалось статистически достоверное повышение в крови уровней мочевой кислоты и глюкозы, т.е. в отличие от торасемида индапамид при увеличении дозы теряет свою метаболическую нейтральность.

А. Reyes и соавт. [24] сравнили у больных тяжелой АГ эффективность 4 диуретиков: индапамида, ГХТ, циклотиазида и торасемид, причем данные препараты были единственным антигипертензивным средством у этих больных в течение 8–12 нед. Наиболее эффективными оказались торасемид и индапамид. При этом торасемид в отличие от тиазидных диуретиков не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак. Таким образом, еще раз было подтверждено, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут не уступает по антигипертензивной активности ГХТ, хлорталидо-ну и индапамиду.

Влияние торасемида на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации ГХТ с калийсберегающим диуретиком триамтереном (рис. 3) [25]. При сравнении переносимости торасемида и ГХТ в комбинации с триамтереном у больных АГ через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе ГХТ оказалась почти в 2,5 раза выше (рис. 4). В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении. Достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) при использовании ни 5, ни 10 мг торасемида не обнаружено (рис. 5) [25].

В дозе 2,5 мг/сут торасемид оказывает гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым ГХТ в дозе 25 мг, в отличие от ГХТ не влияя на уровень глюкозы и калия в сыворотке. 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 [23]. При недостаточном противогипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его

можно с успехом комбинировать с ИАПФ, блокаторами АТ-рецепторов, блокаторами кальциевых каналов, β-адреноблокаторами, т.е. с любым препаратом из числа основных противогипертензивных средств.

Поскольку при АГ почки являются одним из органов-мишеней, у больных нередко встречается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе выраженное (СКФ < 30 мл/ч), когда назначение тиазидных диуретиков не только не эффективно, но и может способствовать дальнейшему ее снижению. Напротив, петлевые диуретики увеличивают экскрецию натрия у больных с прогрессирующей ХПН. При ХПН даже при снижении СКФ < 10 мл/мин действие торасемида сохраняется, однако может потребоваться назначение препарата в больших дозах. Период полувыведения торасемида у больных с

ХПН по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, не изменяется.

Антиальдостероновое действие торасемида

В настоящее время установлено, что при АГ гораздо чаще, чем считалось ранее, встречается так называемый идиопатический гиперальдостеронизм (в отсутствие аденомы надпочечников), который вносит свою лепту в повышение уровня АД. По данным L.Mosso и соавт. [26], у больных АГ 1-й степени частота гиперальдостеронизма составляет 2%, в то время как при АГ 3-й степени – 13,2%, т.е. возрастает в 6,5 раза.

Выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при гиперальдостеронизме коррелирует с уровнем альдостерона в крови [27] и превосходит выраженность ГЛЖ при эссенциальной ги-

ТОРАСЕМИД
Диувер

Таблетки 5 мг и 10 мг
№20 и №60

ЕЩЁ МНОГОЕ ПРЕДСТОИТ УСПЕТЬ!

- Способствует замедлению развития фиброза миокарда¹
- Возвращает контроль артериального давления²

ДИУВЕР. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Регистрационный номер: ЛС-001027. Торговое название: Диувер. МНН: торасемид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакогруппа: диуретическое средство. Показания к применению: отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек; артериальная гипертензия. Противопоказания: полная информация – см. инструкцию по применению; повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергиями на сульфонамиды; почечная недостаточность с азотемией; печеночная кома и прекома; выраженная гипонатриемия; выраженная гипонатриемия; гиповолемия или дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; гипоксизмия; гипогликемия; острый гломерулонефрит; декомпенсированный аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; повышение центрального венозного давления (выше 10 мм рт.ст.); гиперурикемия; возраст до 18 лет; период лактации; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь, один раз в день, после завтрака, запивая небольшим количеством воды. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): гипонатриемия, гипокалиемию, гипомagnesемию, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз. Симптомы, указывающие на развитие нарушений электролитного и кислотно-щелочного состояния, могут быть головная боль, спутанность сознания, судороги, тетания, мышечная слабость, нарушения ритма сердца и диспепсические расстройства; гиповолемия и дегидратация. Чрезмерное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии. Снижение объема циркулирующей крови. Гиперхлоремия, гипонатриемия, гипонатриемия, сопровождающиеся повышением концентрации креатинина и мочевины в крови; повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что может вызвать или усилить проявления подагры; снижение толерантности к глюкозе (возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета). Олигурия, острая задержка мочи (например, при гипертонии предстательной железы, сужении мочеиспускательного канала, гидроцефале), интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции. Тошнота, рвота, диарея, внутримочевниковые холестиазы, повышение активности «печеночных» ферментов, острый панкреатит. Нарушение слуха, обычно обратимое, и/или шум в ушах, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или гипотиреозом (нейротический синдром), парестезии. Кожа зуд, крапивница, другие виды сыпи или буллезное поражение кожи, полиморфные эритемы, экфолиативный дерматит, фурункулы, акне, герпетиформная сыпь, фотосенсибилизация, тяжелые анафилактические или анафилактикоподобные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после внутривенного введения. Тромбоцитопения; лейкопения; агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптеки по рецепту.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Lopez B. // JACC – 2014. – №43 (11). – P. 2028–2035.

2. Coca A. // American journal of hypertension. – 2002. – №15 (113A–114A). – P. 231

Информация предназначена для специалистов. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

teva

За дополнительной информацией обращайтесь:
Общество с ограниченной ответственностью "Тева"
Россия, 115054 Москва, ул. Балована, д. 35
Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235 | www.tevapharm.ru
DILV-RU-00189-DOKK-PHARM

Рецептурно

Рис. 5. Влияние торасемида в дозах 5 и 10 мг на уровень глюкозы и липидный спектр при длительном применении.

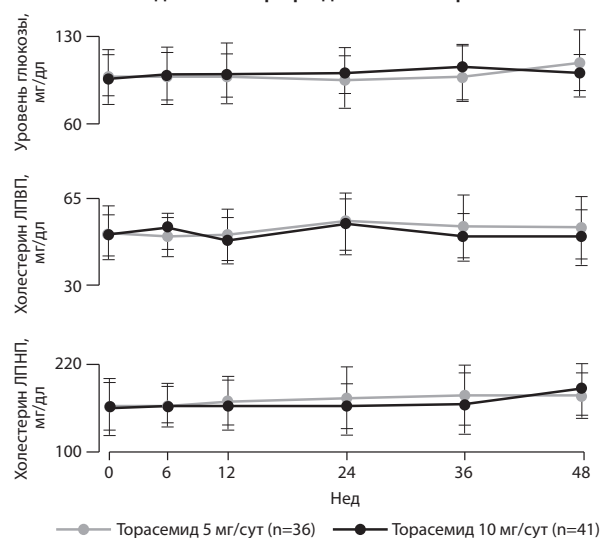


Рис. 6. Механизм антигипертензивного действия торасемида.

- Блокада продукции альдостерона
- Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы
- Ингибирование образования тромбоксана A_2
- Натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови)
- Уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация)
- Увеличение высвобождения простаглицлина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие)

пертонии [28]. Участие альдостерона в процессах гипертрофии и последующего фиброза миокарда, сосудистой стенки, почек во многом объясняется его так называемыми «геномными эффектами» – способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста (например, трансформирующего фактора роста β), стимулировать синтез коллагена III и IV типов, а также накопление других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, приводящих в итоге к поражению органов-мишеней у больных АГ [29], в которых развивается избыточная экспрессия рецепторов к альдостерону [30]. В этой ситуации можно считать целесообразным назначение такого известного антагониста альдостерона, как спиронолактон, однако наличие гиперкалиемии, а также возможность развития гинекомастии у мужчин и гирсутизма у женщин подчас вынуждают отказываться от назначения данного препарата, в то время как торасемид, обладающий антиальдостероновым действием, в подобной ситуации можно рассматривать как возможную альтернативу спиронолактону. Наличие антиальдостеронового эффекта у петлевого диуретика торасемида принципиально его отличает от других петлевых диуретиков [31]. 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 [32]. С антиальдостероновым эффектом торасемида скорее всего связана его способность в значительной степени уменьшать выраженность гипертрофии и улучшать геометрию левого желудочка [33]. Есть основания полагать, что благодаря своему антиальдостероновому действию торасемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена I типа, как известно, способствующего повышению жесткости миокарда. В итоге торасемид уменьшает фиброз миокарда почти на 22%, что ведет к снижению частоты аритмий [34]. Антифибротический эффект торасемида является уникальным; этим эффектом не обладают ни индапамид, ни ГХТ. Это

означает дополнительные возможности применения торасемида при АГ, поскольку ГЛЖ, неотъемлемая составляющая нелеченой АГ, является фоном для развития фатальных аритмий, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, более тяжелого течения ишемической болезни сердца. Противоаритмическое действие торасемида было продемонстрировано и в работах отечественных исследователей [35]. Коррекция ГЛЖ у больных АГ позволяет рассчитывать на улучшение долгосрочного прогноза у этой категории лиц, включая снижение риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, о чем свидетельствует уменьшение при терапии торасемидом уровня в плазме мозгового натрийуретического пептида.

О.Н.Ткачева и соавт. изучили влияние комбинации эналаприла с торасемидом (10 мг эналаприла и 5–10 мг торасемида) и комбинации эналаприла с ГХТ (и с 10 мг эналаприла, и 12–25 мг ГХТ) на электролитный баланс, углеводный, липидный и пуриновый виды обмена у женщин с неконтролируемой АГ в постменопаузальном периоде. Через 24 нед терапии было отмечено значительное снижение уровня калия и магния в группе ГХТ (на 11 и 24% соответственно; $p < 0,05$), в то время как в группе торасемида статистически значимых изменений уровня калия и магния выявлено не было. Торасемид не оказывал влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, тогда как в группе тиазидного диуретика было зарегистрировано достоверное повышение индекса инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты. Кроме того, комбинация эналаприла с торасемидом в большей степени улучшала диастолическую функцию левого желудочка, что, по мнению авторов, может быть связано с антиальдостероновым действием торасемида [36].

Показано, что альдостерон за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и снижения, соответственно, образования оксида азота (NO) нарушает функцию эндотелия [37]. Поэтому при назначении торасемида, обладающего антиальдостероновым действием, можно рассчитывать на улучшение функции эндотелия.

В целом при гиперальдостеронизме чаще обнаруживается и бывает более выраженным поражение органов-мишеней, чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания [38]. Следует отметить, что при повышении концентрации альдостерона чаще регистрируются синдром обструктивного апноэ сна [39] и большая выраженность признаков деменции [40]. Это, по мнению ряда авторов, означает, что у данных категорий больных существуют дополнительные основания для назначения торасемида [41].

Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут, применяемый с целью снижения АД, не повышает активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является его несомненным преимуществом по сравнению с другими диуретиками.

Механизмы антигипертензивного эффекта торасемида многообразны и включают в себя помимо натрийуретического действия улучшение функции эндотелия, блокаду продукции альдостерона и прочие не менее важные эффекты (рис. 6). Полагают, что антигипертензивное действие торасемида во многом связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тромбоксана A_2 и увеличением высвобождения простаглицлина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [43]. Кроме того, свою лепту в антигипертензивное действие торасемида вносит уменьшение содержания внутриклеточного кальция, как правило, повышенного при АГ [44].

Антиальдостероновое действие выделяет торасемид среди других диуретиков и обеспечивает его эффективность, уникальные антифибротические свойства, улучшение диастолической функции, стабильность уровня электролитов, метаболическую нейтральность и безопасность. В «недиуретической» (2,5–5 мг/сут) дозе торасемид, плавно снижающий АД благодаря своей метаболической нейтральности, наличию

антиальдостероновой активности и положительному влиянию на состояние органов-мишеней, а также прекрасной переносимости, является перспективным препаратом для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В России торасемид зарегистрирован под названием Диувер (фармацевтическая компания «Тева»), выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Показания к применению Диувера: отечный синдром различного генеза (включая хроническую сердечную недостаточность) и АГ.

Литература/References

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? Результаты исследований 1993–2013 гг. Сердце. 2015; 6: 2145. / Sha'nova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A. i dr. Dinamika arterial'noi gipertenzii v Rossii: est' li progress v naznachanii antigipertenzivnoi terapii? Rezul'taty issledovaniy 1993–2013 gg. Serdtse. 2015; 6: 2145. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiia serdechno-sosudistikh zabolevanii v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Kardiologiya. 2014; 54 (10): 4–12. [in Russian]
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, IV пересмотр. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
4. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC. Евразийский кардиологический журн. 2014; 1: 7–76. / Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii ESH i ESC. Evraziiskii kardiologicheskii zhurn. 2014; 1: 7–76. [in Russian]
5. Handler J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9 (10): 802–6.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
7. Lindholm LH, Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2). Blood Press 1996; 5: 300–4.
8. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial – ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
9. Psaty BM. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as a first line agents. A Network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534–44.
10. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8 (3): CD001841.
11. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults.
12. Sarafidis P, Borkis GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. Diabetes care 2006; 29: 1167–9.
13. Fernandez JG, Rodriguez-Perez JC, Garrido J et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. J Hum Hypertens 2001; 15: 849–56.
14. Friedel H, Buckley M. Torasemide A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
15. Brunner G, von Bergmann K, Hackner W et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydrostatically decompensated cirrhosis of the liver. Arzt-Forsch. Drug Res 1998; 38: 176–79.
16. Barr WH, Smith HL, Karnes HAT et al. Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology, Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, New York, 1990; 8 (1): 29–37.
17. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs Tod 1994; 30 (8): 1–28.
18. Reyes A. Effects of diuretics on outputs and flows or urine and urinary solutes in healthy subjects. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 35–59.
19. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
20. 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.
21. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
22. 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: 117–24.
23. 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.
24. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
25. 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.
26. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003; 42: 161–5.
27. Schunkert H, Hense HW, Muscholl M et al. Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. Heart 1997; 77: 24–31.
28. Tanabe A, Naruse M, Naruse K et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. Hypertens Res 1997; 20 (2): 85–90.
29. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
30. Young MJ, Lam EY, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptor activator and cardiac fibrosis. Clin Sci (Lond) 2007; 112 (9): 467–75.
31. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): 45–50.
32. Franse 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.
33. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 158–61. / Averin E.E. Vliianie torasemida na gipertrofiyu miokarda levogo zheludochka. Serdechnaya nedostatochnost'. 2012; 13 (3): 158–61. [in Russian]
34. Massare J, Berry JM, Luo X et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21 (9): 1031–7.
35. Шурушев Х.Х., Гаева А.А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся течением ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (4): 513–17. / Shugushev Kh.Kh., Gaeva A.A. Vliianie furasemida i torasemida na variabel'nost' serdechnogo ritma i zheludochkovye aritmii u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu, oslozhnivshei techenie ishemicheskoi bolezni serdtsa: sravnitel'noe nerandomizirovannoe issledovanie. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2010; 6 (4): 513–17. [in Russian]
36. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Применение петлевого диуретика торасемида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M. i dr. Primenenie petlevogo diuretika torasemida v kombinirovannom lechenii gipertoniicheskoi bolezni u zhenshchin v period postmenopauzy. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9 [in Russian]
37. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
38. Born-Fontsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (4): 1125–30.
39. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. J Clin Sleep Med 2010; 6 (4): 363–68.
40. Yagi S, Akaike M, Aihara K et al. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. Hypertens Res 2011; 34 (1): 74–8.
41. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. 2012; 14: 693–7. / Fomin V.V. Antial'dosteronovoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? RMZh. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
42. Reyes A et al. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology, Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, New York, 1992; 9: 219–62.
43. 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: 117–24.
44. Spieker C, Zidek W, Häcker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1188–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ