

DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.72-78

Эффективность и безопасность торасемида в лечении артериальной гипертонии в разных клинических ситуациях

О.Д.Остроумова^{1,2}, Г.Ф.Пиксина³, Е.А.Смолярчук², Е.Е.Павлеева¹, О.В.Бондарец¹¹ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный пр-т, д. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения торасемида, петлевого диуретика с дополнительным свойством антагониста минералокортикоидных рецепторов, в лечении артериальной гипертонии у разных групп пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, диуретики, торасемид.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Пиксина Г.Ф., Смолярчук Е.А. и др. Эффективность и безопасность торасемида в лечении артериальной гипертонии в разных клинических ситуациях. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 72–78. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.72-78

The efficacy and safety of torasemid in the treatment of arterial hypertension in different clinical situations

[Review]

O.D.Ostroumova^{1,2}, G.F.Piksina³, E.A.Smolyarchuk², E.E.Pavleeva¹, O.V.Bondarets¹¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;³E.O.Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi pr-t, d. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Piksina G.F., Smolyarchuk E.A. et al. The efficacy and safety of torasemid in the treatment of arterial hypertension in different clinical situations. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 72–78. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.72-78

Abstract

The article considers issues of efficiency and safety of the use of torasemid, a loop diuretic, with the additional property of antagonist of the mineralocorticoid receptor in the treatment of arterial hypertension in different groups of patients.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, torasemid.

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим из модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [1, 2]. Ее распространенность чрезвычайно высока. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения 9 регионов России – мужчин (n=5563) и женщин (n=9737), распространенность АГ в России составляет 44% [3]. Согласно российским и европейским рекомендациям [1, 2] для лечения АГ в настоящее время рекомендуются 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) – диуретики, β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Несмотря на то что диуретики появились намного раньше других основных классов АГП, они по-прежнему остаются препаратами 1-й линии в лечении больных АГ как в монотерапии, так и, в большей части случаев, в составе комбинированной антигипертензивной терапии. Наиболее часто в лечении АГ используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики [1, 2]. В России с успехом широко применяются два представителя данного класса – гидрохлортиазид – ГХТ (он входит в состав большого числа фиксированных комбинаций АГП) и индапамид, индапамид ретард (как в монотерапии, так и в составе свободных и фиксированных комбинаций). В нашей стране сейчас используется еще один представ

итель данного класса – хлорталидон (чаще в составе фиксированной комбинации).

Петлевые диуретики (в основном фуросемид) при АГ до недавнего времени использовали лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности. Ситуация кардинально изменилась в 2006 г., когда в Российской Федерации появился препарат торасемид (Диувер). Формально относясь к группе петлевых диуретиков, торасемид имеет особый фармакокинетический профиль и самое главное – комплексный механизм действия, который отличает его от других представителей данного класса. Его с полным правом можно назвать АГП с комплексным механизмом действия, поскольку механизмы антигипертензивного действия торасемида многообразны: блокада продукции альдостерона, уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибирование образования тромбосана А₂; натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови), уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация), повышение высвобождения простагличлина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие) [4].

Эффективность торасемида при лечении АГ доказана в ряде исследований [5–9]. Так, согласно данным 12-недельного двойного слепого исследования, в котором приняли участие 147 больных АГ, торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут достоверно превосходил плацебо по антигипертензивному действию [5].

Среди больных АГ 1–2-й степени число пациентов, ответивших на терапию, составляет от 60 до 90%, нормализация диастолического артериального давления (ДАД) отмечена у 46–50% больных, получавших торасемид. При приеме 2,5–5 мг торасемида (Диувера) происходит постепенное плавное снижение артериального давления (АД) и, что очень важно, без клинически значимого увеличения диуреза. Поэтому эти дозировки считаются «субдиуретическими» [4]. Основные антигипертензивные механизмы: вазодилатация, в том числе вследствие блокады кальциевых каналов, снижение объема циркулирующей крови и натрийурез. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 12 нед приема препарата и сохраняется длительное время [6]. По данным суточного мониторинга АД применение торасемида 1 раз в сутки обеспечивало сохранение сниженного уровня АД в течение 24 ч при поддержании нормального циркадного профиля АД [7].

N.Spannbrucker и соавт. [8] у больных АГ (ДАД на момент включения в исследование – 100–110 мм рт. ст.) сравнили антигипертензивную эффективность торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании. При недостаточном снижении АД через 4 нед допускалось удвоение дозы исследуемых препаратов. В конце периода наблюдения у большинства пациентов в обеих группах отмечена нормализация АД. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано ни в одной из групп. A.Reyes и соавт. [9] сравнили эффективность применения у пациентов с тяжелой АГ 4 диуретиков: индапамида, ГХТ, циклотиазида и торацемида. Препараты назначали в монотерапии, период наблюдения составил 8–12 нед. Авторы обнаружили, что торацемид и индапамид обеспечивали большее снижение уровня АД по сравнению с ГХТ и циклотиазидом. При этом торацемид в отличие от тиазидных диуретиков не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы крови натощак. В другом исследовании было установлено, что влияние торацемида на уровень электролитов было сопоставимо с эффектом комбинации ГХТ с калийсберегающим диуретиком триамтереном [10]. Выявленное нейтральное влияние торацемида на уровень калия, уникальное для петлевого диуретика, является следствием наличия у торацемида антиальдостеронового действия, что принципиально отличает его от других петлевых диуретиков [11]. Достоверное снижение уровня альдостерона в плазме после назначения торацемида отмечено через 3 мес [12].

Торасемид является метаболически нейтральным препаратом: при длительном (48 нед) применении торацемида в разных дозах не выявлено достоверных изменений уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, даже при использовании торацемида в дозе 10 мг/сут [10].

Тяжесть клинических проявлений и прогноз больных АГ определяются не только степенью повышения АД, но и в значительной мере поражением органов-мишеней, в том числе наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Она характеризуется гипертрофией миоцитов, повышением содержания коллагена и фиброзом миокарда. Данные изменения способствуют повышению потребности миокарда в кислороде, а следовательно, развитию ишемии, изменению систолической и диастолической функций, аритмий. В настоящее время ГМЛЖ рассматривают как независимый предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. У пациентов с АГ и имеющих ГМЛЖ риск развития сердечно-сосудистых событий достоверно выше по сравнению с больными АГ без ГМЛЖ [13]. Так, в течение 2-летнего наблюдения установлено, что инсульт и ишемическая болезнь сердца при ГМЛЖ встречается почти в 3 раза, а сердечная недостаточность – в 5–6 раз чаще, чем у пациентов с АГ, но без ГМЛЖ [13].

Поражение миокарда при ГМЛЖ на фоне гипертонического сердца заключается в развитии двух ключевых процессов: гипертрофии кардиомиоцитов и прогрессирующем накопле-

нии соединительной ткани (преимущественно коллагена 1 и 3-го типа) в кардиальном интерстиции [14]. При повышенной нагрузке на левый желудочек (ЛЖ), в частности при перегрузке давлением при АГ, в нем происходят комплексные изменения, вызывающие ремоделирование. Следствием их являются не только изменение геометрии ЛЖ, но и нарушение процессов сокращения-расслабления, изменение размеров и количества кардиомиоцитов и немускульных компонентов миокарда, нарушение свойств саркомеров (например, модификация полипептида титина) и экстрацеллюлярного матрикса (баланс коллагена 1 и 3-го типа и в целом волокон коллагеновой фракции). По мере прогрессирования процесса происходит замедление релаксации ЛЖ, увеличивается жесткость саркомеров и внеклеточного матрикса, а также нарушается тонус миокарда. ГМЛЖ при АГ возникает как результат повышенного напряжения стенки миокарда ЛЖ (wall stress) на фоне хронической перегрузки давлением. Гипертрофия кардиомиоцитов влечет за собой реактивацию фетальных генов и подавление генов, в норме экспрессирующихся в сердце взрослого человека [14–16].

В дальнейшем в зависимости от возраста, пола, длительности АГ, ее тяжести и антигипертензивной терапии может происходить эволюция заболевания от концентрической ГМЛЖ до его большей дилатации со снижением насосной функции (хроническая сердечная недостаточность – ХСН со сниженной фракцией выброса – ФВ) или до фибротических изменений в нем без расширения полости (ХСН с сохраненной ФВ). Эта последовательность нарушений отражает три стадии процесса гипертрофии (перегрузка, собственно гипертрофия и сердечная недостаточность) [14–16]. Имеются данные, что запуск процессов ремоделирования и ГМЛЖ происходит уже на самых ранних этапах формирования «гипертонического сердца». Так, даже у пациентов среднего возраста с относительно короткой длительностью АГ ($6,3 \pm 1,5$ года) без каких-либо сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии SpeckleTracking (эхокардиографический параметр, отражающий жесткость миокарда) был достоверно ниже по сравнению с таковым параметром у здоровых лиц [17]. Иными словами, можно говорить об изменении упругоэластических свойств миокарда ЛЖ уже в самом начале становления гипертонической болезни.

Торасемид способен вызывать регресс ГМЛЖ, это действие является уникальным для диуретика [1, 2, 18]. Так, по данным Е.Е.Аверина [18], добавление к терапии торацемида приводит к более выраженному снижению индекса массы миокарда ЛЖ (28,9%, $p < 0,05$), т.е. уменьшению выраженности ГМЛЖ по сравнению с пациентами, принимавшими только базовую терапию (8,7%) и спиронолактон (20,7%). Уменьшение ГМЛЖ на фоне приема торацемида происходит не только за счет снижения АД, но и за счет уменьшения выраженности фиброза миокарда. Антифибротический эффект торацемида [19] также является уникальным свойством, которым не обладают другие петлевые диуретики и многие тиазидные диуретики. С антиальдостероновым эффектом скорее всего и связана способность торацемида в значительной степени уменьшать выраженность гипертрофии и улучшать геометрию ЛЖ [18]. Гиперальдостеронизм тесно связан с поражением органов-мишеней при АГ: при наличии гиперальдостеронизма чаще обнаруживаются и бывают более выраженными признаки поражения сердца и головного мозга [20]. Считают, что благодаря своему антиальдостероновому действию торацемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена 1-го типа, как известно, способствующего повышению жесткости миокарда. В итоге торацемид уменьшает фиброз миокарда почти на 22% [19].

В настоящее время большое внимание уделяется повышенной жесткости сонных артерий как фактору риска развития цереброваскулярных осложнений [21]. Повышенная ригидность сонных артерий может приводить к развитию цереб-

ральных осложнений посредством множества механизмов. Но прежде всего она способствует росту пульсового давления (ПД) и нагрузке на сосудистую систему головного мозга, которая оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, поскольку имеет низкое сопротивление, позволяющее повышенному давлению напрямую воздействовать на микроциркуляторное ложе, что в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Кроме того, возрастающее ПД на начальных этапах процесса ведет к компенсаторному ремоделированию стенки церебральных сосудов, их утолщению для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления на микроциркуляторную сеть [22–24]. Со временем этот защитный механизм трансформируется в патологический, способствуя нарушению сосудистой реактивности, развитию гипертонии и хронической ишемии мозга.

По данным Фремингемского исследования [25], ПД является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, чем систолическое АД (САД) и ДАД, для лиц среднего и пожилого возраста. Взаимосвязь между уровнем ПД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности оценена, в частности, в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [26]. Анализировались данные наблюдения за 12 631 пациентом с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) и 6824 – с АГ (САД >160 мм рт. ст. и/или ДАД >95 мм рт. ст.). Показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким ПД у мужчин (независимо от исходной величины АД) и женщин с АГ. ПД >50 мм рт. ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40% у лиц с нормальным АД и на 48% – с наличием АГ.

В свете изложенного особый интерес представляют результаты исследования A.Sosa [27], целью которого было изучение влияния 6-месячного лечения пациентов с легкой и умеренной эссенциальной АГ торасемидом в дозе 5–10 мг в виде монотерапии либо в сочетании с другими АГП (кроме диуретиков) на уровень ПД. В этом многоцентровом проспективном открытом исследовании приняли участие пациенты с впервые диагностированной эссенциальной АГ и пациенты с АГ, не контролируемой другими препаратами не из группы диуретиков. В исследование были включены 5102 пациента с АГ (средний возраст 61±11 лет, 45% мужчин). В возрасте 65 лет и старше были 40% пациентов, у 65,4% индекс массы тела превышал 27 кг/м². У 53,9% больных АГ не удалось достигнуть контроля АД на фоне предшествующей антигипертензивной тера-

пии, у 46,1% АГ была впервые диагностирована. Исходные средние показатели САД/ДАД составляли 159,8±9,1/96,3±4,4 мм рт. ст. Пациентам, которые никогда не получали лечение, терапию начинали с торасемида в дозе 5 мг (если АД было выше 140/90 мм рт. ст. через 6 и 12 нед, дозу повышали до 10 мг), а остальным пациентам с неконтролируемой АГ к уже назначенному лечению добавляли торасемид в дозе 2,5 мг. Первичной конечной точкой было снижение ПД.

После 6 мес терапии торасемидом отмечалось значительное снижение АД до 137,7±9,4/81,9±6,1 мм рт. ст. ($p<0,001$). В общем во всей выборке ПД снизилось с 63,5±9,3 до 55,9±8,6 мм рт. ст. ($p<0,001$). Более значительное снижение ПД отмечали у пациентов пожилого возраста, причем без различий между мужчинами и женщинами. Терапия торасемидом позволяла достигнуть контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) у 53,6% пациентов, при этом ответ на терапию (снижение АД более чем на 10 мм рт. ст.) отмечен у 78,4%. В конце 6-месячного периода лечения 63,3% пациентов получали торасемид в качестве монотерапии (75,5%, доза 10 мг) и 35,4% – в комбинации с другими АГП (87,7%, доза 5 мг). Клинически значимые побочные эффекты, связанные с терапией, были отмечены лишь у 20 пациентов (т.е. их частота составила лишь 0,4%). Исключены из исследования из-за нежелательных реакций 10 больных. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у пациентов с эссенциальной АГ монотерапия торасемидом в дозе 5–10 мг 1 раз в день или сочетание препарата с другим АГП обеспечивает значительное снижение ПД и, следовательно, сердечно-сосудистого риска [28]. По-видимому, антиальдостероновый механизм действия торасемида можно рассматривать как универсальный, который не только обеспечивает снижение процессов фиброобразования миокарда, но и позволяет улучшить упругоэластические свойства сосудистой стенки.

АГ у женщин

Распространенность АГ у женщин резко возрастает с наступлением менопаузы, параллельно этому растет частота метаболических нарушений, увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Учитывая многозвеньевой патогенез развития АГ у женщин в постменопаузе, который в том числе включает задержку жидкости, активацию РААС, дисфункцию эндотелия, применение торасемида (особенно в комбинации с блокаторами РААС) для лечения АГ в данной подгруппе пациентов с АГ представляется весьма эффективным. В этой связи необходимо привести данные исследования О.Н.Ткачевой и со-

авт. [28], в котором у женщин с гипертонической болезнью в период постменопаузы (52 пациентки в возрасте от 48 до 62 лет) сравнивали комбинации торасемида (2,5–5,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) и ГХТ (12,5–25,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут). Исходный уровень АД был сопоставим в обеих группах и составил 152,9±6,1/94,4±3,6 и 151,4±5,6/94,4±3,6 мм рт. ст. соответственно. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии в обеих группах произошло статистически значимое снижение САД и ДАД в дневное и ночное время уже через 2 нед терапии. В конце периода наблюдения (через 24 нед) средний уровень САД и ДАД достиг 131,9±6,6/74,0±4,4 и 130,8±3,6/73,4±2,1 мм рт. ст. соответственно. Исходно эндотелийзависимая вазодилатация у больных АГ была снижена, а после 24 нед терапии в обеих группах произошло статистически значимое увеличение этого показателя. Уровень липидов и липопротеидов плазмы крови исходно не отличался между группами. В конце исследования в группе пациенток, получавших ГХТ, отмечена тенденция к увеличению уровней общего холестерина (на 6%), холестерина липопротеидов низкой плотности (на 7%). В то же время в группе, где в комбинированной терапии использовался торасемид (Диувер), подобной тенденции не отмечено. В начале исследования уровни мочевой кислоты и глюкозы в обеих группах также достоверно не различались. Через 24 нед лечения в группе пациенток, получавших ГХТ, выявлено статистически достоверное повышение уровней этих показателей по сравнению с исходными. Так, уровень мочевой кислоты повысился на 11%, глюкозы – 9,6%, индекс инсулинорезистентности по модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) увеличился с 4,32±1,06 до 5,61±0,70 ($p<0,05$). Также через 24 нед терапии ГХТ наблюдалось статистически значимое снижение уровня калия на 11% ($p<0,05$), магния – 24% ($p<0,05$). В группе торасемида (Диувера) подобных изменений не отмечено.

Эти результаты позволяют рекомендовать более широкое использование торасемида в составе комбинированной антигипертензивной терапии в лечении АГ у женщин в постменопаузе.

АГ и хроническая болезнь почек

В обсервационных исследованиях выявлена прямая и прогрессирующая связь между АД и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) вплоть до развития терминальной стадии [29]. Согласно европейским и российским рекомендациям по АГ [1, 2] у больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня ниже 140 мм рт. ст. При нали-

эффектов альдостерона не только приводит к клиническим эффектам, но и важна с прогностических позиций.

На основании изложенного особое клиническое значение приобретает антиальдостероновый эффект торасемида, который является уникальным для представителя класса петлевых диуретиков. Высокая эффективность торасемида для лечения пациентов с ХСН, превосходящая таковую у фуросемида, его дополнительные способности блокировать нейрогуморальные механизмы прогрессирования ХСН отмечены в ряде исследований [19, 32]. Так, М. Yamato и соавт. [32] провели рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, целью которого было сравнение эффектов фуросемида и торасемида у больных с ХСН. В этом исследовании приняли участие 50 пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA, конечный диастолический диаметр ЛЖ составлял как минимум 60 мм, а ФВ $\leq 45\%$, период наблюдения продолжался 6 мес. Пациенты получали либо торасемид 4–8 мг/сут, либо фуросемид 20–40 мг/сут в дополнение к стандартной терапии ХСН. Были оценены ряд эхокардиографических параметров, уровни мозгового натрийуретического пептида, ренина и альдостерона в плазме крови. Авторы обнаружили, что в группе торасемида отмечаются снижение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (с 326,3 до 280,0 пг/мл), повышение концентрации ренина (с 141,7 до 191,7 пг/мл) и альдостерона (с 97,8 до 124,3 пг/мл), тогда как в группе фуросемида его уровень практически не изменился. Выявлено дозозависимое повышение уровня альдостерона в плазме крови пациентов, получавших лечение торасемидом. Авторы объяснили данное наблюдение блокадой рецепторов к альдостерону диуретиком торасемидом. В группе пациентов, получавших торасемид, также было обнаружено достоверное ($p < 0,005$) снижение конечного диастолического диаметра и индекса массы ЛЖ, подобных изменений в группе фуросемида не зафиксировано.

Представляет особый интерес рандомизированное открытое исследование в параллельных группах В. Lopez и соавт. [19], целью которого была оценка влияния петлевых диуретиков (торасемида и фуросемида) на фиброз миокарда у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA. Методы исследования включали оценку объемной фракции коллагена в миокарде по данным биопсии (межжелудочковая перегородка, доступ из правого желудочка) и измерение плазменной концентрации С-концевого пептида проколлагена I-го типа (отражает интенсивность синтеза коллагена). Пациенты получали торасемид в дозе 10–20 мг/сут или фуросемид в дозе 20–40 мг/сут в дополнение к стандартной терапии ХСН, продолжительность наблюдения составила 8 мес. У больных, получавших торасемид, в конце периода наблюдения уровень С-концевого пептида проколлагена I-го типа снизился, тогда как у пациентов, лечившихся фуросемидом, данные показатели в ходе исследования не изменились. Согласно результатам биопсии миокарда торасемид замедлял прогрессирование фиброза миокарда.

Эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут у 1377 больных с ХСН II–III ФК сравнивали в масштабном многоцентровом исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) [33]. Обнаружено, что торасемид по эффективности превосходит фуросемид: уменьшение ФК по NYHA было отмечено у 45,8% больных в группе торасемида и 37,2% – в группе фуросемида ($p = 0,00017$). По параметрам, характеризующим безопасность диуретической терапии, торасемид также превосходил фуросемид – он реже вызывал гипокалиемию. Так, частота гипокалиемии в конце исследования в 2 группах составляла 12,9 и 17,9% ($p = 0,013$) соответственно. Очень важным результатом исследования, значение которого трудно переоценить, стала достоверно более низкая смертность в группе торасемида (2,2% против 4,5% в группе фуросемида, $p < 0,05$).

Подтверждена также способность торасемида снижать риск госпитализаций у больных с ХСН [34, 35]. Так, в открытом рандомизированном исследовании М. Murgau и соавт. [34] с уча-

стием 234 больных с ХСН сравнивали результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была в 2 раза ниже, чем у пациентов, лечившихся фуросемидом (17 и 39% соответственно, $p < 0,01$). Сходные результаты были получены при анализе частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%, $p = 0,03$) и средней продолжительности пребывания больных в стационаре в связи с сердечной недостаточностью (106 и 296 дней, $p = 0,02$). На фоне терапии торасемидом отмечено более выраженное уменьшение таких симптомов, как одышка и утомляемость.

Сходные результаты были получены в ходе ретроспективного анализа 12-месячного применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии у более чем 1200 больных с ХСН [35]. Частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6% – в Швейцарии, 1,4% – в Германии), чем при терапии фуросемидом (5,4 и 2,0% соответственно). Кроме того, применение торасемида обеспечило снижение затрат на лечение больных примерно в 2 раза за счет уменьшения количества дней, проведенных ими в стационаре.

Следовательно, торасемид является одним из приоритетных препаратов для лечения пациентов с ХСН, в том числе в сочетании с АГ.

Резистентная АГ

АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими АГП разных классов в адекватных дозах (антагонист минералокортикоидных рецепторов в этот список не входил в рекомендации по лечению АГ 2013 г.) не позволяют снизить показатели САД и ДАД до менее 140 и 90 мм рт. ст. соответственно. Частота резистентной АГ колеблется, по данным разных литературных источников, от 5 до 30% всех больных АГ, причем ее истинная распространенность, по-видимому, составляет менее 10% [1, 2]. Резистентная АГ сопровождается очень высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий [36–39].

Истинная резистентная АГ может быть следствием [1, 2]:

- 1) особенностей образа жизни, ожирения, большой прибавки массы тела, злоупотребления алкоголем (в том числе в виде запоев), высокого потребления натрия (это за счет системной вазоконстрикции, задержки натрия и воды уменьшает гипотензивное действие АГП), при ожирении – симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией;

- 2) хронического приема вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия;

- 3) обструктивного апноэ сна (часто, хотя и не всегда ассоциированного с ожирением), вероятно, вследствие того, что ночная гипоксия, стимуляция хеморецепторов и нарушение сна могут оказывать продолжительное сосудосуживающее действие;

- 4) недиагностированных вторичных форм АГ и поздних (V) необратимых стадий поражения органов-мишеней, особенно в виде нарушения функции почек, выраженного повышения соотношения стенка/просвет артерий или уменьшения растяжимости крупных артерий.

Большинству пациентов с рефрактерной АГ требуется более трех АГП [1, 2].

Анализ подгрупп в крупномасштабных и обсервационных исследованиях показал, что препараты всех классов, чей механизм действия частично или полностью отличается от механизма действия трех препаратов, которые большой уже получает, может снизить АД по крайней мере у некоторых лиц с резистентной АГ [40]. Описан хороший ответ на назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, например спиронолактона даже в малых дозах (25–50 мг/сут) или эплеренона, α_1 -адреноблокатора доксазозина, и на дальнейшее увеличение дозы диуретика [41–45], замену тиазидов или

хлорталидона на петлевой диуретик, особенно при нарушении функции почек [1, 2]. Ответ АД на спиронолактон или эплеренон может объясняться повышением уровней альдостерона в плазме, часто сопровождающим резистентную АГ, что связано либо с феноменом «ускользания» секреции альдостерона от раннего эффекта блокаторов РААС, либо с недиагностированным первичным гиперальдостеронизмом [45–47].

Хорошо известна прямая связь между повышением концентрации альдостерона в крови и увеличением частоты развития резистентной АГ [48, 49], поэтому препараты со свойствами антагонистов минералокортикоидных рецепторов уже около 20 лет используются для ее лечения [50]. У больных у которых не удается достичь целевых значений АД, гиперальдостеронизм встречается в 17–22% случаев [48, 51]. Это может быть связано с тем, что при длительной терапии ИАПФ или БРА происходит блокада ангиотензинзависимого пути синтеза альдостерона [4]. Однако в этом случае секреция альдостерона усиливается за счет активации контррегуляторных факторов: адренокортикотропного гормона, антидиуретического гормона, дофамина, серотонина. Поэтому для достижения целевых значений АД и более полного уменьшения патологических влияний избытка альдостерона необходимо одновременное назначение блокаторов РААС и препаратов со свойствами антагонистов альдостерона [4, 52]. Есть данные, свидетельствующие об увеличении внутрисосудистого объема жидкости у больных, не достигающих целевых значений АД, даже

несмотря на применение рекомендованных доз тиазидных диуретиков [53], что требует либо смены диуретической терапии на петлевой диуретик со свойствами антагониста альдостерона, такой как торасемид, либо добавление его к тиазидным диуретикам. Важные данные, свидетельствующие о возможности сочетания торасемида и ГХТ приводит Н.Кнаuf и соавт. [54]: при усилении натрийуретического действия указанной комбинации авторы выявили даже уменьшение потери калия и магния с мочой.

Учитывая, что для лечения резистентной АГ требуется одновременное назначение нескольких АП, имеет особое значение тот факт, что торасемид можно с успехом комбинировать с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция, β -АБ и даже, как было сказано, с диуретиками, т.е. с любым из основных классов АП.

Таким образом, торасемид является уникальным представителем класса петлевых диуретиков с комплексным механизмом антигипертензивного действия, обладает важнейшим дополнительным свойством антагониста минералокортикоидных рецепторов. Препарат отличается высокой антигипертензивной эффективностью, вызывает регресс ГМЛЖ и положительно влияет на процессы фиброобразования, а также отличается хорошей переносимостью и благоприятным профилем влияния на уровни электролитов, липидов, глюкозы, мочевой кислоты. Торасемид может назначаться широкому кругу больных АГ, в том числе пациентам с сочетанной ХБП, ХСН, у женщин в постменопаузе, а также при рефрактерной АГ.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31: 1281–357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии: клинические рекомендации. Кардиол. вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii: klinicheskie rekomendatsii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naja gipertonija sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovask. terapija i profilaktika.* 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертонии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 18–23. / Baryshnikova G.A., Averen E.E. Al'dosteron pri arterial'noi gipertenzii: novye terapevticheskie vozmozhnosti. *Consilium Medicum* 2013; 15 (10): 18–23. [in Russian]
- Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
- Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8: 169–81.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
- Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 1988; 38 (1A): 190–3.
- Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study. *Progress Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8 (1): 183–209.
- Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertensive patients with 2.5 mg torasemide/day or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide/day. *Progress Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8 (Issue 1): 211–20.
- Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): 45–50.
- 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.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 82–8.
- Gonzalez A, Lopez B, Diez J. Fibrosis in hypertensive heart disease role of the angiotensin-aldosterone system. *Med Clin N Am* 2004; 88: 83–97.
- Ciulla MM, Paliotti R, Hess DB et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657–64.
- Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341–8.
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при поражении сердца как органа-мишени артериальной гипертонии. *Фарматека.* 2017; 9: 21–6. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. i dr. Algoritm vybora antigipertenzivnoi terapii pri porazhenii serdtsa kak organa-misheni arterial'noi gipertonii. *Farmateka.* 2017; 9: 21–6. [in Russian]
- Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 158–61. / Averen E.E. Vlianie torasemida na gipertrofiju miokarda levogo zheludochka. *Serdechnaja nedostatocnost.* 2012; 13 (3): 158–61. [in Russian]
- Lopez B, Quejreja R, Gonzales 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.
- Born-Frontsberg 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.
- Van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016; 4 (1): 24–7.
- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652–60.
- O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–4.
- Tzourio C, Laurent S, Debbete S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894–903.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30 (6): 1410–5.
- Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (113–114a): 231.
- Ткачева О.Н., Рунжихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе. Системные гипертонии. 2013; 10 (2): 9–13. / Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Torasemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2013; 10 (2): 9–13. [in Russian]
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277: 1293–8.
- Young MJ, Lam EY, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptor activator and cardiac fibrosis. *Clin Sci (Lond.)* 2007; 112 (9): 467–75.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
- Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of Torasemide on Left Ventricular Function and Neurohormonal Factors in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* 2003; 67: 384–90.
- Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
- Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (7): 513–20.
- 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.
- Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98: 254–61.
- De la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 171–4.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635–42.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–80.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Int Med* 1991; 151: 1786–92.

41. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 747–50.
42. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25: 891–4.
43. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.
44. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118: 42–8.
45. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30: 1656–64.
46. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Int Med* 2008; 168: 1159–64.
47. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1561–3.
48. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–6.
49. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131 (2): 453–9.
50. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
51. Strauch B, Zelinka T, Hampf M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349–52.
52. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *New Engl J Med* 2003; 348: 1380–2.
53. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Int Med* 2008; 168: 1159–64.
54. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H, Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (5): 465–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и профболезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Пиксина Галина Федоровна – канд. мед. наук, зав. 1-м кардиологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: galina-piksina@yandex.ru

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: smolyarchuk@mail.ru

Павлеева Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pavleeva.elena@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»