



<sup>1</sup> ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии ФУВ

# Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида

Г.А. Барышникова<sup>1</sup>, Е.Е. Аверин<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Галина Анатольевна Барышникова, bargalan@mail.ru

*В крупных международных исследованиях показана антигипертензивная эффективность диуретиков и их роль в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочной терапии у пациентов с артериальной гипертензией. Дана характеристика механизмов действия различных диуретиков – петлевых, тиазидных/ тиазидоподобных и калийсберегающих. Особое внимание уделено петлевым диуретикам. С 2006 г. в России появился петлевой диуретик торасемид (Диувер), который может назначаться для длительной терапии артериальной гипертензии. При использовании в субдиуретических дозах он обладает высокой антигипертензивной эффективностью и отсутствием значимого риска развития гипокалиемии, аритмий, влияния на уровни глюкозы, мочевой кислоты и липидный профиль.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диуретики, торасемид

вычайно актуальной представляется проблема выбора врачом эффективного препарата исходя из индивидуальных особенностей больного АГ.

В зарубежных и отечественных рекомендациях по лечению АГ в основной список антигипертензивных препаратов включены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и диуретики. К дополнительным относятся альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [1]. В зависимости от «места действия» в нефроне диуретики делят на петлевые (действующие преимущественно на восходящий отдел петли Генле), тиазидные и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца) и калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца). Следует отметить, что доказательная

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – встречается у 40% взрослого населения России, а среди лиц пожилого и старческого возраста

ее распространенность превышает 50–60%. Согласно результатам многочисленных исследований, длительная терапия АГ позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим чрез-



база по тиазидным диуретикам была получена главным образом на хлорталидоне, в то время как данных по гидрохлортиазиду гораздо меньше.

### Тиазидные диуретики

В течение ряда лет тиазидные диуретики оставались препаратами выбора у пожилых больных с изолированной систолической АГ. В последние годы рекомендации по терапии АГ были пересмотрены, о чем свидетельствуют изменившиеся подходы к лечению резистентной и неконтролируемой АГ, предполагающие обязательное применение диуретиков [1, 2]. Их способность снижать уровень систолического артериального давления (АД) и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде крупномасштабных плацебоконтролируемых исследований, таких как SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program – Систолическая гипертензия у пожилых) [3], STOP-Hypertension I–II [4], MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults – Исследование лечения артериальной гипертензии у пожилых Совета по исследованиям в области медицины (Великобритания)) [5, 6], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – Исследование профилактики сердечных приступов с помощью антигипертензивной и гиполипидемической терапии) [7]. Так, в ходе исследования SHEP на фоне антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ было показано снижение частоты развития инсультов на 36%, ишемической болезни сердца – на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 49%, всех сердечно-сосудистых осложнений – на 32% [8].

В результате исследования ALLHAT доказана более высокая эффективность диуретиков (хлорталидон) в отношении снижения АД у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудис-

тых осложнений по сравнению с блокаторами кальциевых каналов (БКК) (амлодипин) и иАПФ (лизиноприл). По первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни сердца и нефатальные инфаркты миокарда) различий между тремя группами препаратов не выявлено, однако хлорталидон оказался эффективнее лизиноприла в плане снижения риска развития инсульта и эффективнее лизиноприла и амлодипина в отношении частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7].

При недостаточном эффекте диуретика не следует увеличивать дозу препарата, поскольку в этом случае его антигипертензивное действие не усиливается, но возрастает частота побочных эффектов. Так, не рекомендуется назначать гидрохлортиазид в дозе более 12,5–25 мг, хлорталидон – более 12,5–25 мг и индапамид – более 1,25–2,5 мг – у пациента может развиваться гипокалиемия с увеличением риска развития желудочковой экстрасистолии. С последней в свою очередь связывают повышение частоты внезапной смерти среди больных с АГ и наличием ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка. В целом при назначении диуретиков обязателен контроль уровня электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты у пациентов, так как эти препараты, особенно в высоких дозах, могут вызвать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомagneмией, нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена. Необходимо также помнить, что подагра является абсолютным, а гиперурикемия – относительным противопоказанием к назначению диуретиков.

### Тиазидоподобные диуретики

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который иногда называют диуретиком без диуретического эффекта. Действительно, индапамид в дозе до 2,5 мг (Индапамид ретард – до 1,5 мг) не изменяет суточный объем мочи,

При недостаточном эффекте диуретика не следует увеличивать дозу препарата, поскольку в этом случае его антигипертензивное действие не усиливается, но возрастает частота побочных эффектов.

действуя главным образом как периферический вазодилатор. В отличие от гидрохлортиазиды он оказывает небольшое влияние на уровень калия, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Однако в новой инструкции к индапамиду указано, что пациентам с сахарным диабетом применять его следует с осторожностью. Это связано с проаритмогенным эффектом индапамида, который выражается в развитии опасных для жизни аритмий типа «пируэт» за счет удлинения интервала Q – T и объясняется его способностью тормозить активность калиевых каналов в мембранах кардиомиоцитов [9]. Поскольку функция мембранных калиевых каналов прежде всего нарушается у больных сахарным диабетом [10], применение индапамида может способствовать развитию у них желудочковых аритмий. Потенциально аритмогенное действие индапамида может проявляться при его совместном применении с препаратами из других клинико-фармакологических групп, которые также могут удлинять интервал Q – T. Поэтому при лечении индапамидом необходимо следить не только за содержанием калия в крови, но и за изменениями интервала Q – T, что усложняет терапию и повышает ее стоимость.

### Петлевые диуретики

Петлевые диуретики действуют на восходящий отдел петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия, поэтому именно они оказывают более быстрое и мощное действие и применяются в экстренных ситуациях, например при отеке легких. При АГ до недавнего времени петлевые диуретики использова-

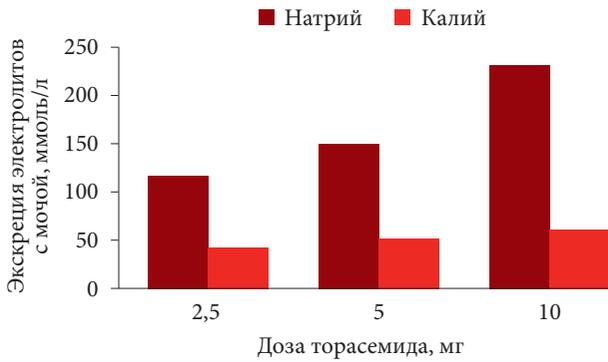


Рис. 1. Экскреция электролитов с мочой в зависимости от дозы торсемиды

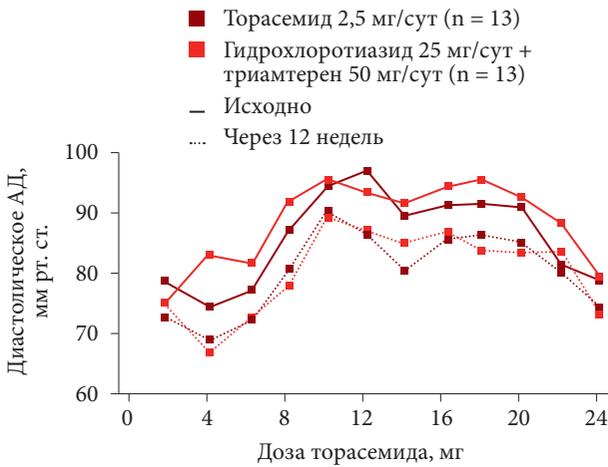


Рис. 2. Гипотензивный эффект торсемиды и гидрохлоротиазида в сочетании с триамтереном в течение суток после приема

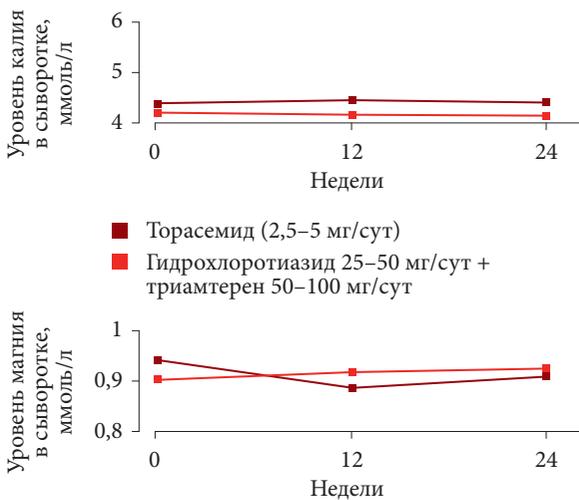


Рис. 3. Влияние торсемиды на уровень электролитов в сравнении с эффектом комбинации гидрохлоротиазида с триамтереном [19]

лись лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН).

Однако после появления в России в 2006 г. препарата Диувер область применения торсемиды расширилась: субдиуретические дозы Диувера (2,5–5 мг) стали назначать больным с АГ довольно часто.

Торсемид очень хорошо всасывается при пероральном приеме (максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1–2 часов). Биодоступность препарата составляет 80–90%, что существенно выше, чем у фуросемида. Биодоступность торсемиды не изменяется в зависимости от состояния пациента, в то время как у фуросемида отмечена ее значительная вариабельность. Особо стоит отметить, что биодоступность торсемиды не зависит от приема пищи, а также у торсемиды более продолжительный период полувыведения (3–4 часа) по сравнению с фуросемидом (1 час) [11].

При назначении торсемиды в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно, в зависимости от дозы. Однако уникальность действия торсемиды в том, что при увеличении его дозы экскреция калия практически не изменяется (рис. 1) [12]. В дозе 10 мг/сут торсемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия [13]. Важно отметить, что торсемид в дозе 2,5–5 мг/сут не дает пикового диуретического эффекта, поэтому для него не характерно развитие так называемого эффекта рикошета (задержка натрия вслед за повышенной его экскрецией), обычно отмечаемого при использовании фуросемида.

При приеме 2,5–5 мг Диувера АД снижается постепенно, без клинически значимого увеличения диуреза. Это достигается за счет трех основных антигипертензивных механизмов: вазодилатации,

в том числе вследствие блокады кальциевых каналов, снижения объема циркулирующей крови и натрийуреза. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 12 недель приема препарата и сохраняется длительно; число пациентов, ответивших на терапию, среди лиц с АГ I и II степени составляет от 60 до 90% [14].

Согласно данным 12-недельного двойного слепого исследования, у 147 больных с АГ по антигипертензивному действию торсемид в дозе 2,5–5 мг/сут достоверно превосходил плацебо [14]. Диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных, получавших торсемид, и у 28% больных из группы плацебо.

В исследовании Р. Baumgart и соавт. [15] больным с АГ торсемид назначали в течение 48 недель, причем у одной половины пациентов лечение торсемидом начиналось с дозы 2,5 мг/сут, у другой – с 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности торсемиды в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, и на этом основании был сделан вывод, что 2,5 мг/сут – оптимальная доза торсемиды для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД, применение торсемиды один раз в сутки обеспечивало сохранение сниженного уровня АД в течение 24 часов при поддержании нормального циркадного профиля АД (рис. 2) [16]. Антигипертензивный эффект при применении торсемиды развивается постепенно, без резкого снижения АД. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых тиазидные и тиазидоподобные диуретики иногда вызывают ортостатическую гипотензию.

N. Spannbrucker и соавт. в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании [17] сравнили антигипертензивную эффективность торсемиды (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных с АГ и диастолическим АД 100–110 мм рт. ст. При недостаточном снижении



АД через 4 недели допускалось удвоение дозы сравниваемых препаратов. К концу исследования у большинства пациентов в обеих группах отмечена нормализация АД. Серьезных побочных эффектов ни у больных, получавших торасемид, ни у пациентов, получавших индапамид, не отмечено, 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, то есть в отличие от торасемида индапамид при увеличении дозы терял свою метаболическую нейтральность.

А. Reyes и соавт. [18] сравнили эффективность применения у пациентов с тяжелой АГ четырех мочегонных средств: индапамида, гидрохлоротиазида, циклотиазида и торасемида. Каждый из указанных препаратов был единственным антигипертензивным средством у больных в течение 8–12 недель. Торасемид и индапамид способствовали большему снижению уровня АД, чем гидрохлоротиазид и циклотиазид. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак.

Таким образом, торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает гидрохлоротиазиду, хлорталидону и индапамиду.

Влияние торасемида на уровень электролитов было сопоставимо с эффектом комбинации гидрохлоротиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном (рис. 3) [19]. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 недель) применении; достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности при использовании ни 5, ни 10 мг торасемида не обнаружено (рис. 4).

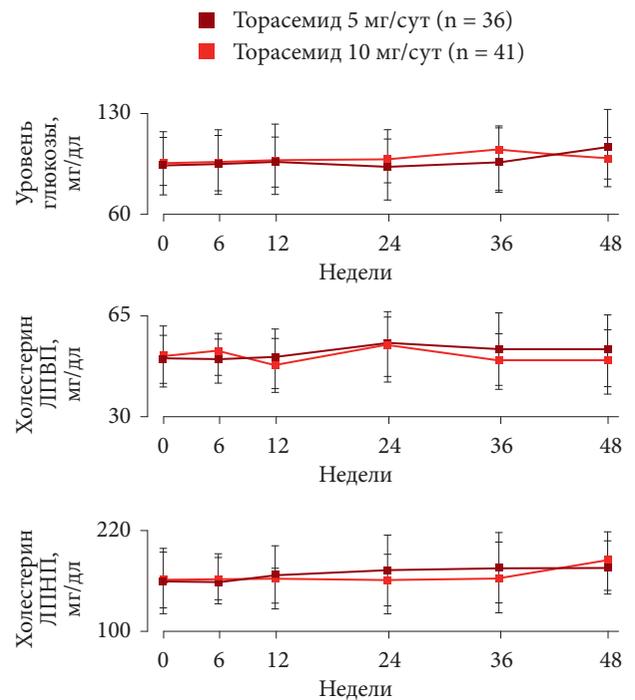
Поскольку при АГ почки являются одним из органов-мишеней, у больных нередко отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе выраженное (< 30 мл/мин), когда назначение тиазидных диуретиков не только неэффективно, но и может способствовать дальнейшему снижению СКФ. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 6–19 мл/мин) и АГ торасемид при внутривенном введении значительно увеличивает диурез, уменьшая периферические отеки у лиц с отечным синдромом; наряду с этим значительно снижается уровень АД.

При ХПН, даже в случае снижения скорости клубочковой фильтрации < 10 мл/мин, сохраняется действие торасемида, однако могут потребоваться более высокие дозы препарата. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН не изменяется по сравнению с пациентами, у которых функция почек в норме.

Как отмечено в результатах исследования TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure – Торасемид при застойной сердечной недостаточности) [20], при использовании торасемида в 10 раз реже требовалось применять препараты калия, чем при использовании других диуретиков.

Торасемид можно с успехом комбинировать с иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов,

БКК, бета-адреноблокаторами, то есть с любым из основных антигипертензивных препаратов. Более того, в исследовании Н. Knauf [21] приведены интересные данные, свидетельствующие о возможности сочетания торасемида и гидрохлоротиазида: при



ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Рис. 4. Влияние торасемида в дозе 5 и 10 мг/сут на углеводный и липидный обмен при длительном (48 недель) применении

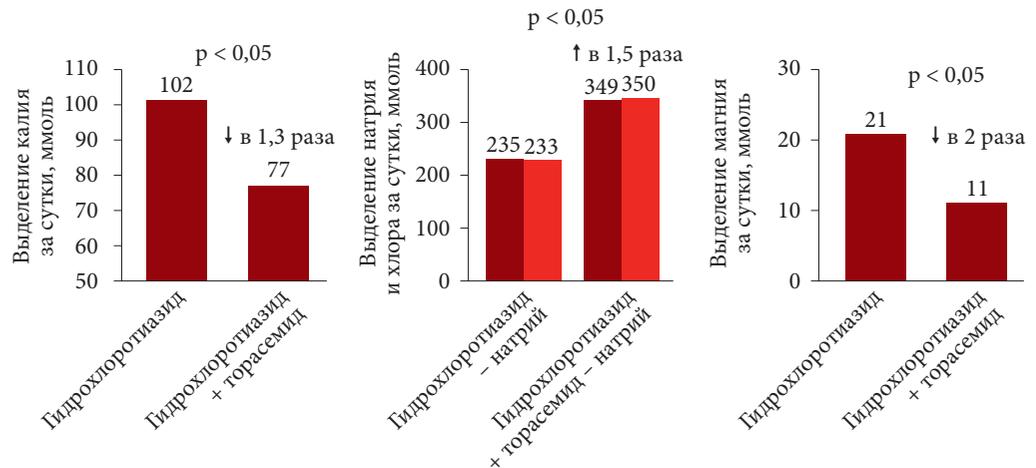


Рис. 5. Динамика выделения электролитов (натрия, хлора, калия и магния) при добавлении торасемида к гидрохлоротиазиду [21]



усилении натрийуретического действия указанной комбинации отмечено уменьшение потерь калия и магния с мочой (рис. 5). Следует подчеркнуть хорошую переносимость торасемида. При сравнении переносимости торасемида и гидрохлоротиазида в комбинации с триамтереном у больных с АГ через 4 недели терапии частота побочных эффектов в группе гидрохлоротиазида оказалась почти в 2,5 раза выше.

## Антиальдостероновое действие торасемида

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является его антиальдостероновое действие [22]. При этом значительно снижается риск потери калия с характерным для многих других диуретиков развитием гипокалиемии, способной повысить риск развития тяжелых нарушений ритма и ухуд-

шить прогноз [23]. По данным К. Harada и соавт., через 3 месяца после назначения торасемида у пациентов отмечено достоверное снижение уровня альдостерона в плазме (рис. 6) [24].

Уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема торасемида происходит, во-первых, за счет снижения АД, а во-вторых, за счет уменьшения выраженности фиброза миокарда. Антифибротический эффект торасемида [25] является уникальным свойством, которым не обладают ни индапамид, ни гидрохлоротиазид.

С антиальдостероновым эффектом скорее всего связана способность торасемида в значительной степени уменьшать выраженность гипертрофии и улучшать геометрию левого желудочка [26]. Как известно, коррекция гипертрофии левого желудочка у больных с АГ позволяет улучшить долгосрочный прогноз у этой категории лиц.

В настоящее время установлено, что АГ гораздо чаще, чем считалось ранее, сопутствует идиопатический гиперальдостеронизм, даже в отсутствие аденомы надпочечников (синдрома Конна), который в свою очередь способствует повышению уровня АД.

Согласно материалам крупного исследования PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Italy

Study – Распространенность первичного гиперальдостеронизма в Италии) [27], распространенность у больных с АГ идиопатического гиперальдостеронизма составила 6,4% при частоте первичного альдостеронизма в популяции 4,8%. По данным В. Strauch и соавт. [28], распространенность гиперальдостеронизма достигала 25% у пациентов с АД выше 160/100 мм рт. ст. Таким образом, очевидно, что высокое АД способствует развитию гиперальдостеронизма [29].

По данным Е. Born-Frontsberg и соавт. [30], при гиперальдостеронизме у больных с АГ чаще обнаруживается и бывает более выраженным поражение органов-мишеней, чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания. Неконтролируемая АГ нередко бывает связана с гиперпродукцией альдостерона, в этом случае включение спиронолактона в схемы комбинированной антигипертензивной терапии позволяет добиться достоверного снижения АД. Не случайно спиронолактон был одним из дополнительных антигипертензивных препаратов в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm, Англо-Скандинавское исследование кардиальных исходов – Группа антигипертензивной терапии) [31]. В ряде случаев (у больных с ХПН и гиперкалиемией, у мужчин с гинекомастией в ответ на применение спиронолактона) альтернативным препаратом может быть торасемид.

Интересно, что комбинация торасемида с эналаприлом по сравнению с комбинацией гидрохлоротиазида с эналаприлом в большей степени улучшала диастолическую функцию левого желудочка, что, по мнению авторов [13], может быть связано с антиальдостероновым действием торасемида. Кроме того, есть основания полагать, что благодаря своему антиальдостероновому действию торасемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена I типа,

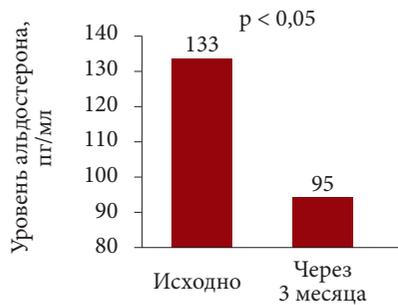


Рис. 6. Влияние торасемида на уровень альдостерона плазмы [24]

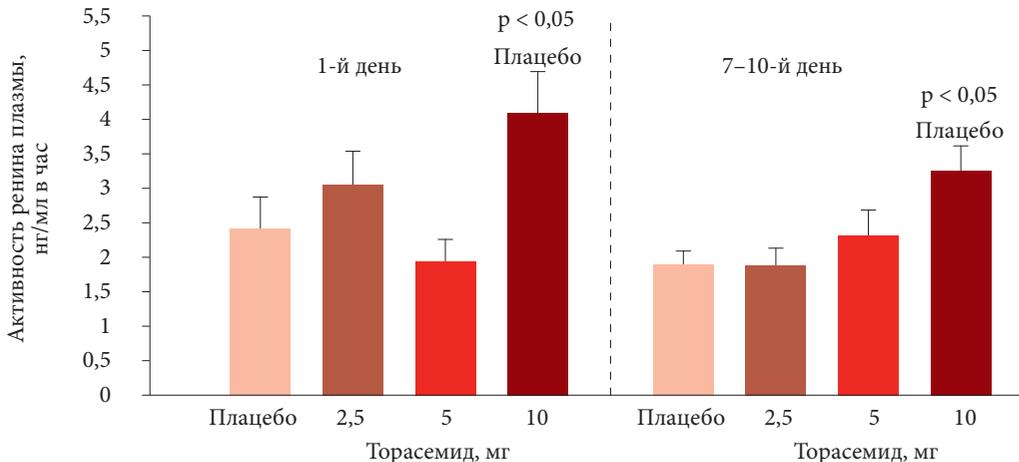


Рис. 7. Влияние торасемида на активность ренин-ангиотензивной системы [34]



как известно способствующего повышению жесткости миокарда. В итоге торасемид уменьшает фиброз миокарда почти на 22% [25], что ведет к снижению частоты аритмий [32].

Показано, что альдостерон за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и соответственно уменьшения образования оксида азота нарушает функцию эндотелия [33]. Поэтому при назначении торасемида, оказывающего антиальдостероновое действие, можно рассчитывать на улучшение функции эндотелия.

Важно отметить, что торасемид, применяемый для снижения АД в дозе 2,5–5 мг/сут, не повышает активности ренин-ангиотензивной системы, что является его несомненным преимуществом по сравнению с другими диуретиками, такими как индапамид и гидрохлортиазид. Увеличение концентрации ренина плазмы и альдостерона отмечено при увеличении дозы торасемида до 10 мг/сут (рис. 7) [34]. Это говорит о том, что торасемид блокирует рецепторы к альдостерону в органах-мишенях, что позволяет прерывать цепь патологических реакций, запускаемых альдостероном. Блокада рецепторов альдостерона значимо выделяет торасемид среди других диуретиков и обеспечивает его эффективность, уникальные антифибротические свойства, высочайшую метаболическую нейтральность и безопасность.

Полагают, что антигипертензивное действие торасемида во многом связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тромбосана А<sub>2</sub> и увеличением высвобождения простаглицлина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [35]. Кроме того, в этом процессе особую роль играет уменьшение содержания внутриклеточного кальция, как правило повышенного при АГ [36].

И.М. Кутырина и соавт. [37] отметили, что с ростом индекса массы тела значительно увеличивается уровень альдостерона в плазме крови. Так, при индексе

массы тела от 30 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> уровень альдостерона был в 2,5 раза выше, чем при индексе массы тела от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, механизмы антигипертензивного действия торасемида многообразны:

- блокада продукции альдостерона;
- уменьшение активности ренин-ангиотензивной системы;
- ингибирование образования тромбосана А<sub>2</sub>;
- натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови);
- уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация);
- повышение высвобождения простаглицлина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие).

При использовании торасемида не происходит рост плазменной концентрации самого агрессивного проаритмогенного медиатора – норадреналина, что выгодно отличает его от других диуретиков [38]. Антагонисты альдостерона (спиронолактон) показаны при гиперальдостеронизме и при сочетании АГ с ХСН. Как правило, избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией, что является основным фактором при скрининге больных на первичный гиперальдостеронизм.

### Торасемид разных форм высвобождения

Для практикующего врача интерес представляет сравнение действия торасемида разных форм высвобождения – обычной (немедленное высвобождение) и пролонгированной (постепенное высвобождение). По данным Института маркетинговых исследований ГФК-Русь за 2013 г., в России 9 из 10 кардиологов рекомендуют Диувер (фармацевтическая компания «Тева») – торасемид с немедленным высвобождением, который выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. В соответствии с Национальным руководством по клинической фармакологии [39] препараты с пролонгированными формами высвобождения

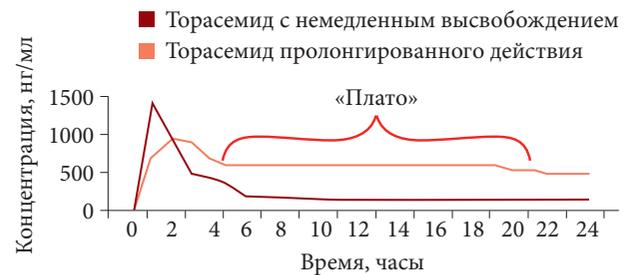


Рис. 8. Плазменная концентрация торасемида разных форм высвобождения в течение суток (как должно быть)

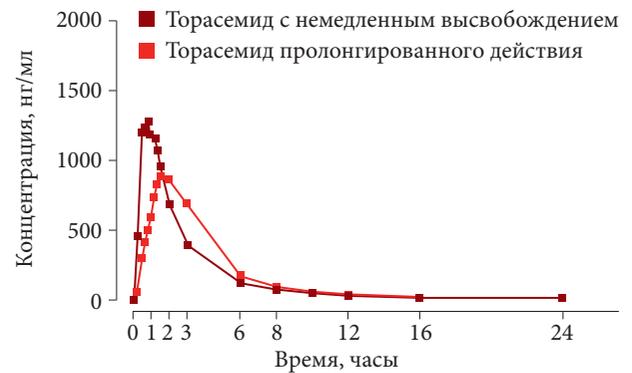


Рис. 9. Профили средней концентрации в плазме крови торасемида разных форм высвобождения (как на самом деле)

действующего вещества должны обладать следующими свойствами:

- создавать постоянную плазменную концентрацию действующего вещества (> 75% максимальной концентрации) в течение длительного времени (так называемое плато);
- «плато» должно находиться в пределах «терапевтического коридора» (в диапазоне между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами);
- «плато» должно быть более продолжительным, чем время действия препарата с обычным высвобождением (рис. 8).

Как показано на рис. 9 [40], у обеих форм торасемида концентрация активного вещества в крови уже через 6 часов одинакова, что фактически говорит об отсутствии пролонгации высвобождения действующего вещества. Об этом свидетельствует и отсутствие «плато» – необходимого атрибута препаратов пролонгированного



действия, площадь под фармакокинетической кривой у обоих препаратов одинакова.

Объем мочи, количество натрия, хлора и калия, выделенных за сутки с мочой, не различались у пациентов, принимавших препараты торасемида с разными формами высвобождения [40, 41]. По некоторым данным, в первый час после приема препарата с немедленным высвобождением объем выделенной мочи больше, чем после приема препарата пролонгированного действия. В работе M.J. Barbanoj и соавт. [40] отмечено, что разница в объеме мочи в первый час после приема препаратов составила 123,27 мл (578,27 мл против 455 мл). Учитывая, что импульсы в мозг от мочевого пузыря формируются при его наполнении более 150 мл, логично предположить, что этот объем не будет существенно влиять на количество позывов к мочеиспусканию. Данное предположение подтверждено в проведенном сравнительном исследовании. Так, при регулярном применении торасемида количество неотложных позывов к мочеиспусканию у препаратов с разными формами высвобождения было сопоставимо. После применения пролонгированной формы отмечались эпизоды неотложного позыва к мочеиспусканию в среднем через 1,37 и 3,03 часа, а после применения обычного торасемида – через 1,12 и 3,03 часа. При этом средние субъективные оценки интенсивности позывов по визуальной аналоговой шкале были практически идентичны: 81,25 и 74,06 у пациентов, принимавших препарат пролонгированного действия, и 83,87 и 77,2 – у принимавших торасемид обычной формы высвобождения. Исходя из сказанного, ни интенсивность позывов к мочеиспусканию, ни частота мочеиспусканий не различались в группах торасемида с разными формами высвобождения.

S. Groppeг и соавт. [42, 43] установили, что при назначении торасемида пролонгированного высвобождения в дозе 5 мг у больных

отмечается больше неотложных мочеиспусканий, чем после приема обычного торасемида в той же дозе. Поскольку доза 5 мг рекомендована для лечения АГ, то предпочтительным является применение обычного торасемида. На фоне приема 10 мг торасемида немедленного высвобождения количество мочеиспусканий у больных больше, чем после приема 10 мг торасемида пролонгированного действия. Учитывая, что торасемид в дозе 10 мг чаще используется при лечении отеков у пациентов с ХСН, управляемый и прогнозируемый диурез обуславливает целесообразность применения обычной формы данного препарата.

Торасемид обычной формы и пролонгированного действия по-разному влияют на фиброз миокарда. Снижение фиброза миокарда подтверждено в исследовании V. Lopez [25] для торасемида быстрого высвобождения, но не для его пролонгированной формы (исследование TORAFIC) [44]. Так, судя по концентрации карбокситерминального пропептида коллагена I типа в сыворотке крови, в исследовании TORAFIC долгосрочное лечение лекарственной формой торасемида с контролируемым высвобождением не оказало достоверного влияния на фиброз миокарда. Тем самым доказанная способность торасемида (Диувера) снижать количество желудочковых экстрасистол не может быть экстраполирована на торасемид с контролируемым высвобождением.

Неспособность торасемида с пролонгированным высвобождением уменьшать фиброз миокарда, возможно, связана с более низкой пиковой концентрацией действующего вещества по сравнению торасемидом немедленного высвобождения. Данной концентрации может оказаться недостаточно для запуска каскада механизмов по снижению синтеза и увеличению распада коллагена.

Основные показания к применению Диувера: отечный синдром различного генеза, в том числе при ХСН, заболеваниях печени,

легких и почек, а также АГ. Очевидно, что Диувер с учетом его метаболической нейтральности, антиальдостероновой активности, отсутствию влияния на электролитный баланс, положительному воздействию на состояние органов-мишеней, включая способность уменьшать фиброз миокарда, а также очень хорошей переносимости следует более широко применять для лечения больных с АГ.

### Выводы

На основании изложенного можно сделать следующие выводы.

1. Торасемид рекомендован для комбинирования со всеми классами антигипертензивных препаратов.
2. Торасемид дает такой же антигипертензивный эффект, как индапамид и гидрохлоротиазид, но при этом превосходит их по безопасности, то есть не оказывает существенного влияния на уровень электролитов, глюкозы, липидов и мочевой кислоты в крови и т.д.
3. Торасемид можно использовать даже у больных со сниженной функцией почек, когда индапамид и гидрохлоротиазид неэффективны.
4. Торасемид обладает тройным антигипертензивным механизмом действия: вазодилатация, снижение объема циркулирующей крови и натрийурез.
5. Торасемид обладает важнейшим дополнительным свойством – антиальдостероновым эффектом.
6. При приеме торасемида больные в 10 раз реже нуждаются в коррекции электролитных нарушений по сравнению с другими диуретиками.
7. В отличие от индапамида торасемид не влияет на интервал Q – T, что позволяет безопасно использовать его у всех категорий пациентов; это особенно важно, если у больных нет возможности регулярно проверять интервал Q – T.
8. Торасемид не активизирует симпатическую нервную систему, что выгодно отличает его от других диуретиков.



9. Торасемид снижает фиброз миокарда и улучшает его геометрию, что может не только замедлять прогрессирование заболевания, но и снижать риск нарушений ритма, а также улучшать прогноз пациентов.
10. Торасемид с немедленным высвобождением (в частности Диувер) способствует снижению фиброза миокарда в отличие от торасемида пролонгированного действия. ☺

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. *Handler J.* Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2007. Vol. 9. № 10. P. 802–806.
3. Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program // *Hypertension*. 1993. Vol. 21. № 3. P. 335–343.
4. *Ekblom T., Dahlöf B., Hansson L. et al.* Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives a report from the STOP-Hypertension study // *J. Hypertens.* 1992. Vol. 10. № 12. P. 1525–1530.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party // *BMJ*. 1992. Vol. 304. № 6824. P. 405–412.
6. *Lever A.F., Brennan P.J.* MRC trial of treatment in elderly hypertensives // *Clin. Exp. Hypertens.* 1993. Vol. 15. № 6. P. 941–952.
7. 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. Vol. 18. № 288. P. 2981–2997.
8. 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). SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. № 24. P. 3255–3264.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата индапамид // Государственный реестр лекарственных средств: сайт. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=7553&t=grlsView> (дата обращения: 28.06.2013).
10. *Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M.* Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // *Arzneimittelforschung*. 1988. Vol. 38. № 1A. P. 190–193.
11. *Friedel H., Buckley M.* Torasemide A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // *Drugs*. 1991. Vol. 41. № 1. P. 81–103.
12. *Barr W.H., Smith H.L., Karnes HAT et al.* Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. New York: Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 1990. Vol. 8. № 1. P. 29–37.
13. *Bolke T., Achhammer I.* Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // *Drugs of Today*. 1994. Vol. 30. Issue 8. P. 1–28.
14. *Achhammer I., Metz P.* Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide // *Drugs*. 1991. Vol. 41. Suppl. 3. P. 80–91.
15. *Baumgart P., Walger P., von Eiff M., Achhammer I.* Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. P. 169–181.
16. *Baumgart P.* Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993. Vol. 7. Suppl. 1. P. 63–68.
17. *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. Vol. 38. № 1A. P. 190–193.
18. *Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. 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 in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. № 1. P. 183–209.
19. *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 in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 1990. Vol. 8. Issue 1. P. 211–220.
20. *Cosin J., Diez J.* On behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC // *Eur. J. Heart Fail.* 2002. Vol. 4. № 4. P. 507–513.
21. *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. Vol. 65. № 5. P. 465–472.
22. *Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W., Bähr V.* Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro // *Life Sci*. 1998. Vol. 63. № 3. P. 45–50.
23. *Fransè L.V., 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. Vol. 35. № 5. P. 1025–1030.
24. *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. Vol. 53. № 6. P. 468–473.
25. *Lopez B., Querejeta 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. Vol. 43. № 11. P. 2028–2035.
26. *Аверин Е.Е.* Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка // *Сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
27. *Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 11. P. 2293–2300.



28. *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. Vol. 17. № 5. P. 349–352.
29. *Mooso L., Carvajal C., González A. et al.* Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 2. P. 161–165.
30. *Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C. et al.* Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 4. P. 1125–1130.
31. *Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al.* For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
32. *Massare J., Berry J.M., Luo X. et al.* Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1031–1037.
33. *Brown N.J.* Aldosterone and end-organ damage // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005. Vol. 14. № 3. P. 235–241.
34. *Reyes A.J., Leary W.P., van der Byl K.* Renal excretory responses to single and repeated administration of loop and of early distal tubular diuretics at various doses in healthy man // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 1992. Vol. 9. P. 219–262.
35. *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. Vol. 55. № 2. P. 117–124.
36. *Spieker C., Zidek W., Häcker W. et al.* Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment // *Arzneimittelforschung.* 1988. Vol. 38. № 1A. P. 1188–1190.
37. *Кутырина И.М., Крячкова А.А., Савельева С.А., Шестакова М.В.* Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением // *Клиническая нефрология.* 2010. № 4. С. 34–44.
38. *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. Vol. 53. № 6. P. 468–473.
39. *Клиническая фармакология: национальное руководство/ под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с. (Серия «Национальные руководства»).*
40. *Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al.* Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 115–125.
41. *Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al.* A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. Vol. 36. № 5–6. P. 469–477.
42. *Gropper S., Albet C., Guglietta A. et al.* Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 99. Suppl. 1. P. 48.
43. *Gropper S., Rojas M.J., Guglietta A. et al.* Single and repeated-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 99. Suppl. 1. P. 48.
44. *Anguita M., Castro Beiras A., Cobo E. et al.* Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. № 9. P. 1204–1213.e.3.

### Diuretics in arterial hypertension: benefits of torasemide

G.A. Baryshnikova<sup>1</sup>, Ye.Ye. Averin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution 'Education and Research Medical Center' of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Department of Family Medicine with the Course of Clinical Laboratory Diagnosis

<sup>2</sup> State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov'

Contact person: Galina Anatolyevna Baryshnikova, bargalan@mail.ru

*Large international studies have demonstrated good antihypertensive efficacy of diuretics and their role in the prevention of cardiovascular complications in hypertensive patients. Mechanisms of action of different types of diuretics (loop diuretics (thiazide/thiazide-like and potassium-sparing) are discussed with special attention to loop diuretics. Since 2006, loop diuretic torasemide (Diuver) is available in Russia for the long-term treatment of arterial hypertension. Subdiuretic doses of torasemide effectively reduce blood pressure and produce no significant effects on blood potassium, glucose, uric acid and lipids.*

**Key words:** arterial hypertension, diuretics, torasemide