

# Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии: две цели и один препарат – торасемид

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией. В настоящее время основным показанием для торасемида и других петлевых диуретиков является ХСН. Торасемид расширяет возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря безопасному метаболическому профилю и многофакторному антигипертензивному действию.

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

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии: две цели и один препарат – торасемид. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.79-84

## Review

### Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Abstract

The current problem of public health is the optimization of drug therapy in patients with chronic heart failure and hypertension. Currently, the main indication for torasemide and other loop diuretics is chronic heart failure. Torasemide expands the use of loop diuretics in complex antihypertensive therapy due to a safe metabolic profile and multifactorial antihypertensive action.

**Key words:** chronic heart failure, arterial hypertension, torasemide, Trigrim.

**For citation:** Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.79-84

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

К сожалению, аксиомой стала фраза, что россияне бо- ятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ. В Российской Федерации, по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1, 2].

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

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го (49%) больного, а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [5].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая бо-

лезнь сердца – 69,7% [3], их комбинация встречается у большинства больных с ХСН [4, 5].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, это один из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельное заболевание [2, 6].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [1, 2]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, – с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [7, 8].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ХСН и АГ.

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

Дегидратационная терапия в активной фазе (при наличии застойных явлений) проводится с превышением выде-

ленной мочи над выпитой жидкостью не более 1–1,5 л в сутки во избежание электролитных, гормональных, аритмических и тромботических осложнений. Комбинируются петлевые диуретики торасемид или фуросемид с диуретической дозой антагониста минералокортикоидных рецепторов (100–300 мг/сут) [3].

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков. Основным механизмом действия обусловлен обратимым связыванием торасемида с котранспортером  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды [9, 10].

В отличие от всех остальных петлевых диуретиков торасемид снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являясь в определенной степени блокатором рецепторов ангиотензина II [11], что проявляется:

- 1) устранением спазма периферических сосудов;
- 2) уменьшением содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в миоцитах сосудистой стенки и снижением чувствительности к катехоламинам, что, соответственно, не вызывает повышения активности симпатико-адреналовой системы [12];
- 3) замедлением фибротических процессов в миокарде, сосудистой стенке и почках [13, 14].

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

Влияние торасемида на скорость развития фибротических процессов в миокарде было доказано у пациентов с ХСН в исследовании испанских ученых [13], которые отметили, что на фоне приема торасемида отмечается статистически значимое уменьшение уровня маркеров миокардиального фиброза, а также в 1,8 раза уменьшается объем коллагеновой фракции в миокарде [13]. Антифибротический эффект торасемида в дальнейшем был подтвержден в ряде экспериментальных и клинических исследований [14–17].

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является наличие у него антиальдостеронового действия [10, 18]. Торасемид блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени, как и спиронолактон [19]. 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 [20].

Торасемид также ингибирует вазоконстрикторное действие тромбоксана  $\text{A}_2$  и увеличивает высвобождение простагличлина в сосудистой стенке, что выгодно отличает его от фуросемида [21].

Перечисленные дополнительные свойства торасемида не характерны для пролонгированной формы торасемида, фуросемида и других петлевых диуретиков [11–13, 15].

Для торасемида характерна более высокая и предсказуемая биодоступность (80–91% и более) по сравнению с фуросемидом [22]. После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата торасемида в плазме отмечается через 1–2 ч после приема. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата [10, 22].

Еще одной особенностью торасемида является относительно длительный период полувыведения (3–4 ч), что значительно больше, чем у фуросемида (1–1,5 ч). Метаболизм торасемида на 75–80% происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) с образованием неактивных метаболитов, и на 20% в почках

[22]. В неизменном виде с мочой выделяется только 20–25% препарата, соответственно, нарушение функции почек в меньшей степени влияет на фармакокинетические параметры препарата, в отличие от фуросемида. Однако в случае нарушения функции печени может наблюдаться значимое удлинение периода полувыведения [23], но кумуляции препарата не происходит, так как большая часть оставшегося в неизменном виде торасемида у этих больных выделяется с мочой.

Торасемид является относительно метаболически нейтральным препаратом. Применение торасемида в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес и более не приводит к значимому изменению уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и калия [24–29]. При использовании торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно без существенного выведения калия [24].

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

В американском исследовании [31] было показано, что терапия торасемидом имеет значимые преимущества перед фуросемидом в снижении частоты госпитализаций (17% против 39%;  $p < 0,01$ ), достоверно меньше была и общая продолжительность стационарного лечения больных: 106 сут в группе торасемида и 296 сут – в группе фуросемида ( $p = 0,02$ ), а также частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%;  $p = 0,03$ ), отмечена и положительная клиническая динамика – уменьшение выраженности одышки и утомляемости [31]. В немецком исследовании [32] было отмечено снижение стоимости лечения с учетом госпитализаций при использовании торасемида, которое сопровождалось более выраженным снижением ФК ХСН и улучшением качества жизни больных.

В другом американском исследовании PEACH (Pharmacoeconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heartfailure) сравнивалось влияние торасемида и фуросемида на исход и качество жизни больных с ХСН II–III ФК. За время наблюдения достоверных различий в клинической эффективности, влиянии на смертность и в частоте госпитализаций выявлено не было, но при этом торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных [30]. При изучении эффективности торасемида в разных дозах (5, 10 и 20 мг) у больных с ХСН II–III ФК в течение недели в группе приема торасемида отмечалось статистически значимое снижение массы тела (конечная точка) по сравнению с пациентами из группы приема плацебо [33].

В испанском исследовании TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) среди 1377 больных с ХСН II–III ФК изучались эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут в сравнении с фуросемидом 40 мг/сут (либо другим диуретиком) [34]. Торасемид достоверно превосходил все остальные диуретики по способности уменьшать ФК ХСН (45,8% против 37,2%;  $p = 0,00017$ ). Также в группе торасемида была ниже летальность (2,2% против 4,5%;  $p < 0,05$ ), реже встречалась гипокалиемия (12,9 и 17,9%;  $p = 0,013$ ). Результаты исследования TORIC показали способность петлевого диуретика торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз.

В аналогичном японском исследовании [35] назначение торасемида в дозе 4–8 мг/сут в течение 6 мес у больных с ХСН II–III ФК способствовало достоверному снижению

концентрации натрийуретического гормона в плазме крови, и были получены доказательства положительного влияния на процессы ремоделирования миокарда: уменьшение конечного диастолического размера, а также индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшение наполнения ЛЖ ( $p < 0,005$ ). Эффекты торасемида зависели от дозы препарата и были более выраженными при его назначении в дозе 8 мг/сут по сравнению с дозой 4 мг/сут.

В исследовательском протоколе программы TORNADO отмечается, что применение торасемида приводит к улучшению качества жизни и лучшему прогнозу пациентов с ХСН [36]. Торасемид характеризуется более надежной биодоступностью по сравнению с фуросемидом, большей продолжительностью действия и применяется 1 раз в день в отличие от фуросемида и буметанида [37].

Клиническая эффективность торасемида была продемонстрирована и в российских исследованиях. По результатам рандомизированного многоцентрового исследования ДУЭЛЬ-ХСН [38], в которое были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК, применение торасемида позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросемида. Толерантность к физической нагрузке в пробе с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших торасемид, была достоверно выше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м соответственно;  $p < 0,01$ ). Кроме этого, торасемид оказал достоверное положительное влияние на показатели диастолической функции ЛЖ. Терапия торасемидом приводила к сокращению частоты побочных явлений и меньшей потери калия по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [38].

В другом российском открытом многоцентровом рандомизированном исследовании ТРИОЛЯ [16] изучались эффекты торасемида (Триграм®, «Польфарма») и фуросемида у пациентов с компенсированной ХСН II–III ФК. Через 6 мес наблюдения в обеих группах больных отмечалось достоверное и выраженное в одинаковой степени снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы также отмечались у больных обеих групп, но более выраженной динамика показателей была на фоне приема торасемида. Только терапия торасемидом сопровождалась достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, снижением уровня натрийуретического гормона и улучшением диастолической функ-

ции ЛЖ. Прием торасемида привел к значительному снижению уровня альдостерона (на 22,6%;  $p < 0,001$ ), чего не наблюдалось у пациентов, получавших фуросемид. Прием фуросемида ассоциировался с достоверным повышением уровня маркера синтеза коллагена (на 17,8%;  $p < 0,001$ ).

В казахстанском рандомизированном многоцентровом исследовании ПОЭТ лечение пациентов с ХСН II–III ФК торасемидом по сравнению с фуросемидом в составе комбинированной терапии сопровождалось более выраженным уменьшением отечного синдрома, улучшением показателей систолической функции ЛЖ и качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке [39].

В клинических рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кар-

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

В настоящее время основным показанием для торасемида и других петлевых диуретиков является ХСН. Однако способность торасемида фармакологически блокировать эффекты

альдостерона открывает ему перспективы использования также и для лечения АГ [40]. Наряду с отеком синдромом АГ является зарегистрированным показанием в инструкции к препаратам торасемида [41].

Развитие АГ достаточно часто может быть следствием увеличения сердечного (минутного) объема сердца вследствие возрастания внутрисосудистого объема жидкости (обусловленного задержкой натрия в организме), что является патогенетическим основанием для применения диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов. Диуретики занимают особое место среди 5 основных групп антигипертензивных препаратов [42–44], поскольку они применяются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, а именно – с конца 1950-х годов.

Возможностям использования торасемида в лечении АГ посвящен ряд обзоров, опубликованных в последние годы [41, 45–51]. 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 составляло 60–90% [50].

В немецком двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась антигипертензивная активность торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут через 12 нед терапии, диастолическое АД (ДАД) нормализовалось у 46–50% больных в группе, получавшей торасемид, по сравнению с 28% у больных, получавших плацебо [52].

В другом немецком исследовании [53] больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у 1/2 пациентов 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 позволяет рассматривать дозу торасемида 2,5 мг/сут как оптимальную для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД, при 1-кратном в сутки применении торасемида снижение АД сохранялось в течение 24 ч [54]. Антигипертензивный эффект при применении торасемида развивается постепенно, без выраженного диуретического эффекта и без резкого снижения АД, что особенно важно у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД [50].

В сравнительном исследовании эффективность и переносимость торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных АГ с ДАД 100–110 мм рт. ст. оказались сопоставимы [55].

В другом сравнительном исследовании у больных тяжелой АГ использовали в режиме монотерапии 4 диуретика: гидрохлоротиазид, индапамид, циклотиазид и торасемид в течение 8–12 нед. Торасемид и индапамид снижали уровень АД в большей степени, чем другие препараты в этом исследовании. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак [56].

Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает 25 мг гидрохлоротиазида, 25 мг хлорталидона и 2,5 мг индапамида [56–58].

В дозе 2,5 мг/сут торасемид, оказывая антигипертензивный эффект, сопоставимый с таковым у гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, в отличие от него не влияет на уровень глюкозы и калия в сыворотке. В отечественном рандомизированном клиническом исследовании в течение 24 нед сравнивался антигипертензивный эффект торасемида и гидрохлоротиазида (в случае недостижения целевого АД к терапии присоединялся эналаприл), и было показано, что антигипертензивные эффекты торасемида и гидрохлоротиазида сопоставимы, однако в группе гидрохлоротиазида

отмечалось статистически значимое увеличение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. В группе торасемида подобных изменений не отмечалось, равно как и клинически значимых изменений уровня калия и магния. Важным свойством торасемида оказалась его способность не менять физиологический циркадный ритм изменения АД [59].

Влияние торасемида 2,5 мг на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации гидрохлоротиазида 25 мг с калийсберегающим диуретиком триамтереном 50 мг [60]. При сравнении переносимости торасемида и гидрохлоротиазида в комбинации с триамтереном у больных АГ через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе гидрохлоротиазида оказалась выше почти в 2,5 раза. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении, и достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности при использовании 5 или 10 мг торасемида не обнаружено.

У торасемида в дозе 2,5–5 мг по сравнению с индапамидом в дозе 2,5 мг метаболический профиль оказался также лучше: при одинаковом снижении уровня АД индапамид в большей степени снижал уровень калия, повышая, кроме того, уровень глюкозы и мочевой кислоты в плазме [61].

В российском исследовании СТАРТ [62] проведена сравнительная оценка эффективности торасемида (Триграмм®, «Польфарма») и индапамида ретард (Арифон ретард) у больных АГ 1–2-й степени в слепом рандомизированном исследовании и отмечена сопоставимость препаратов сравнения по всем исследуемым параметрам. Применение торасемида сопровождалось снижением систолического АД – САД (с 149,6±9,9 до 134±6,3 мм рт. ст.;  $p<0,01$ ) и ДАД (с 90,5±3,6 до 83±5,3 мм рт. ст.;  $p<0,01$ ). У больных, получавших торасемид, быстрее снижался уровень САД и ДАД при «офисном» измерении в сравнении с исходными значениями при «офисном» измерении на 10,7 и 8,8% соответственно.

Авторы отмечают, что применение петлевого диуретика торасемида (Триграмм®) эффективно снижает уровень САД и ДАД в сравнении с исходными значениями, позволяет быстро достигать целевых значений АД, при этом не оказывает негативного влияния на липидный профиль, уровень гликемии и содержание исследуемых электролитов, что позволяет рекомендовать его для более широкого использования в комбинированной терапии АГ и у пациентов особых групп (изолированная систолическая АГ и пожилые).

При недостаточном антигипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его можно с успехом комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, блокаторами медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторами, т.е. с любым из числа основных антигипертензивных препаратов [50]. В одном из исследований приведены данные, свидетельствующие о возможности комбинации торасемида и гидрохлоротиазида при АГ: при усилении натрийуретического действия указанной комбинации было отмечено уменьшение потерь с мочой калия и магния [63].

Диуретики на протяжении нескольких десятилетий остаются неотъемлемой частью антигипертензивной терапии. Место петлевых диуретиков в лечении пациентов с АГ до недавнего времени ограничивалось наличием дополнительных показаний (ХСН, хронической болезни почек) либо купированием гипертонического криза [41, 64]. Торасемид позволил расширить возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря безопасному метаболическому профилю, что допускает его применение у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), дислипидемией

ми под контролем соответствующих показателей в плазме крови [65, 66] и многообразным механизмам антигипертензивного действия, включающим: натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови); уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация); блокаду продукции альдостерона; уменьшение активности РААС; повышение высвобождения простаглицина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие) и ингибирование образования тромбосана А<sub>2</sub> [50].

Препарат Тригрим® соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [67, 68], и полностью биоэквивалентен оригинальному торасемиду компании «Рош» [69, 70]. Тригрим® зарекомендовал себя в клинической практике как эффективный и обладающий высоким профилем безопасности лекарственный препарат, что отражено в отечественных обзорах и исследованиях [16, 41, 49–51, 62, 67].

Тригрим® выпускается в таблетках по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Основные показания к применению: отечный синдром (при сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких) и АГ (в качестве монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами). Наличие в арсенале практического врача препарата Тригрим® позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с ХСН и АГ.

#### Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) / Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) [in Russian]
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni. Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
3. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. 2016. / Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' (KhsN). Obshchestvo spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2016. [in Russian]
4. Фоми И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. / Fomin I. V. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaim i chto dolzhny delat'. Ros. kardiol. zhurn. 2016; 8: 7–13. [in Russian]
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsionalnye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lechenii KhsN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2016. [in Russian]
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Iu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naiа gipertoniiа: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Ros. kardiol. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
8. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naiа gipertenziа i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
9. Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. Eur J Pharmacol 1992; 219 (3): 385–94.
10. Тригрим®. Инструкция по медицинскому применению препарата от 16.05.2016. / Trigrim®. Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata ot 16.05.2016. [in Russian]
11. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138–43.
12. Spieker C, Zidek W, Hacker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung 1988; 38 (1A): 188–90.
13. López B, Querejeta R, González A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
14. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
15. Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. Torasemide, but not frusemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44 (1): 64–5.
16. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.П. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.P. i dr. Sravnitel'naiа effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
17. Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy. Biofactors 2017; 43 (2): 187–94.
18. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): 45–50.
19. Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
20. 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.
21. 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.
22. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs Today 1994; 8: 1–28.
23. Brunner R, Von Bergmann K, Hacker 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: 176–9.
24. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187–92.
25. Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl. 3): S32–9.
26. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
27. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
28. Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 116A.
29. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. РМЖ. 2014; 23: 1676–81. / Karpov Iu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeneniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–81. [in Russian]
30. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
31. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? Praxis 2002; 91 (37): 1467–75.
32. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. Clin Ther 1999; 21 (5): 854–6.
33. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group. Pharmacotherapy 1994; 14 (5): 514–21.
34. Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
35. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circulat J 2003; 67 (5): 384–90.
36. Balsam P, Ozierański K, Tyminska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodeling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2017; 18 (1): 36.
37. Malha L, Mann SJ. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. Curr Hypertens Rep 2016; 18 (4): 27.
38. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида и фуросемида в лечении больных

- с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida i furosemidov v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL"-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
39. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 495–9. / Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaiia effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Rezultaty kazakhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia «POET». Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (5): 495–9. [in Russian]
  40. Anguita M, Toledano F, León C, Castillo JC. Hypertension, hypertensive heart disease and heart failure. Role of loop diuretics. Med Clin (Barc) 2008; 131 (17): 660–4.
  41. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–5. / Nikulina N.N., Yakushin S.S. Vozmozhnosti ispol'zovaniia sovremennogo petlevogo diuretika torasemida v kompleksnoi antigipertenzivnoi terapii. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–5. [in Russian]
  42. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. Справочник поликлинического врача. 2011; 8: 31–4. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertonii: vybor preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii i farmakoekonomicheskoi effektivnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 8: 31–4. [in Russian]
  43. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 37–41. / Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 7: 37–41. [in Russian]
  44. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертонии с позиций рациональной фармакотерапии. Справочник поликлинического врача. 2015; 10: 4–9. / Trukhan D.I., Pozdriakov Iu.M. Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 10: 4–9. [in Russian]
  45. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014; 19 (1): 5–13.
  46. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: место торасемида. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–8. / Morozova T.E., Iudina I.Iu. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertenzii: mesto torasemida. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–8. [in Russian]
  47. Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертонии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–7. / Leonova M.V. Mesto diuretikov v terapii arterial'noi gipertonii: fokus na novyi petlevoi diuretik torasemid. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–7. [in Russian]
  48. Сычев Д.А. Торасемид. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 54–5. / Sychev D.A. Torasemid. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 54–5. [in Russian]
  49. Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 44–8. / Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Iu.N. Klinicheskaiia farmakologiiia torasemida: osobennosti farmakokinetiki i farmakogenetiki. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 44–8. [in Russian]
  50. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертонии. Что нового? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7. / Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertonii. Chto novogo? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7. [in Russian]
  51. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Выбор диуретических лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии в амбулаторно-поликлинической практике. Справочник поликлинического врача. 2017; 3: 38–42. / Morozova T.E., Iudina I.Iu. Vybor diuretic-heskikh lekarstvennykh sredstv dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii v ambulatorno-poliklinicheskoi praktike. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 3: 38–42. [in Russian]
  52. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
  53. 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.
  54. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
  55. 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.
  56. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
  57. Friedel H, Buckley MM. Torasemide: a review of its pharmacology and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
  58. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. и др. Торасемид – революционный петлевой диуретик: особенности фармакологии и клиническая эффективность. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007; 6 (2): 69–74. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Vyshinskaiia I.D. i dr. Torasemid – revoliutsionnyi petlevoi diuretik: osobennosti farmakologii i klinicheskaiia effektivnost'. Serdtse: zhurnal dlia praktikiuiushchikh vrachei. 2007; 6 (2): 69–74. [in Russian]
  59. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлортиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (3): 156–60. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M., Chukhareva N.A. Sravnitel'noe issledovanie effektivnosti torasemida i gidrokhlorotiazida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoi bolezni u zhenshchin v postmenopauze. Serdtse: zhurnal dlia praktikiuiushchikh vrachei. 2011; 10 (3): 156–60. [in Russian]
  60. 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.
  61. 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.
  62. Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Тригрим® и Арифон-Ретард® у больных с артериальной гипертонией в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах (исследование СТАРТ). Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014; 13 (6): 389–95. / Sviriaev Iu.V., Zvartau N.E., Korostovtseva L.S. i dr. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti i bezopasnosti preparatov Trigrim® i Arifon-Retard® u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei v slepom randomizirovannom issledovanii v parallelnykh gruppakh (issledovanie START). Serdtse: zhurnal dlia praktikiuiushchikh vrachei. 2014; 13 (6): 389–95. [in Russian]
  63. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H et al. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 465–72.
  64. Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертонии. 2015; 12 (3): 56–62. / Perepetch N.B. Patogeneticheskaiia terapiia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: pozitsiia torasemida. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 56–62. [in Russian]
  65. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности. Системные гипертонии. 2015; 12 (4): 38–41. / Poteshkina N.G., Troshina A.A. Torasemid v lechenii kardiovaskuliarnoi patologii: optimal'noe primenenie v usloviakh komorbidnosti. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 38–41. [in Russian]
  66. Кириченко А.А. Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертонии и отечного синдрома. Системные гипертонии. 2016; 13 (1): 47–51. / Kirichenko A.A. Petlevye diuretiki v lechenii arterial'noi gipertenzii i otechnogo sindroma. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 47–51. [in Russian]
  67. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
  68. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
  69. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 32–7. / Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. i dr. Osobennosti diuretic-heskoi terapii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 32–7. [in Russian]
  70. MDS pharma services clinical study report. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Polpharma S.A. and Roshe (ToremR) 10 mg Torasemide tablets in healthy adult volunteers under fasting conditions. Protocol NO. AA15312. MDS pharma services project NO. AA15312

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru