

УДК: 616.379

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор; Я.В. КОРОСТ, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

## Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії

### Резюме

Діуретики, у тому числі петльові, застосовуються з самого початку терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією згідно з науково обґрунтованими, підтвердженими результатами клінічних досліджень щодо лікування гіпертензії. У статті міститься короткий історичний нарис про появу антигіпертензивних препаратів, а також дані сучасних досліджень петльового діуретика торасеміду, які демонструють певні його безумовні переваги перед тіазидними діуретиками.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, антигіпертензивні препарати, діуретики, петльовий діуретик, тіазидний діуретик, торасемід

Сьогодні важко уявити, але ще якихось півстоліття тому артеріальна гіпертензія (АГ) була однією зі «звичайних» життєвих недуг, яка майже не лікувалася. Ще у 1960-х роках тривала дискусія – чи потрібно взагалі лікувати найтипівішу, так звану «ессенціальну» гіпертензію, оскільки тоді вона вважалася неминучим елементом процесу старіння (звідти і пішов термін «ессенціальна», тобто обов'язкова, невід'ємна). Проте ситуація почала докорінно змінюватися у 1950-х роках, і, як це часто буває у науці, саме щасливий збіг кількох ключових обставин, що виникли приблизно одночасно, заклав підвалини сучасного підходу до розуміння і лікування АГ. Мова йде про появу тіазидних діуретиків, бурхливий розвиток медицини загалом та зокрема принципів медицини, заснованої на доказах, проведення клінічних досліджень, у тому числі рандомізованих та під контролем плацебо, а також про теорію, сформульовану видатним фізіологом Артуром Гайтоном, автором відомого підручника з медичної фізіології. Саме він запропонував гіпотезу, згідно з якою АГ є компенсаторним чинником натрійуретичних розладів. Постулюється, що сольова резистентність відображає стабільну фазу натрієвого дисбалансу. Навпаки, сольова чутливість свідчить про подальшу еволюцію порушень натрійурезу: артеріальний тиск набуває залежності від ситуативних потреб об'ємно-сольового гомеостазу, а отже – дестабілізується.

Першим із тіазидних діуретиків – препаратів на основі сполук, що містять сульфамідну групу, для яких було продемонстровано гіпотензивну ефективність, – став хлортіазид, далі – гідрохлортіазид, а кількома роками пізніше – хлорталідон. Спочатку діуретики застосовувалися у лікуванні серцевої недостатності, проте вже найперші ж клінічні дослідження показали, що хлортіазид також знижує артеріальний тиск (АТ). Проте більшість вчених на той час розглядали тіазиди лише як додаткову терапію і не вважали, що

діуретики можуть бути корисними і при монотерапії, особливо АГ. Початок активного застосування діуретиків у клінічній практиці при лікуванні серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії в США призвів до того, що вже за кілька років Американська кардіологічна асоціація повідомила про зниження смертності від серцево-судинних захворювань, що значною мірою пов'язували з широким застосуванням діуретиків. У середині 1960-х років діуретики стали домінуючими препаратами в лікуванні АГ. Різні модифікації структури тіазидів дозволили створити фуросемід, етакринову кислоту, буметанід, тріамтерен, амілорид тощо.

Таким чином, фармацевтична наука пройшла величезний шлях з часу, коли знахарі та лікарі використовували природні субстанції та ртуть, до моменту, коли з'явився клас препаратів під назвою «діуретики».

Одна з класифікацій розподіляє діуретики залежно від місця їх дії на нефрон:

- на проксимальну частину канальців;
- інгібітори карбонової ангідрази (ацетазоламід);
- осмотичні діуретики (манітол, сечовина);
- на висхідну частину петлі Генле – петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота, торасемід та ін.);
- на дистальну частину канальців – тіазиди і тіазидоподібні діуретики (гідрохлортіазид – ГХТЗ, хлорталідон, індапамід та ін.);
- на дистальну частину канальців і збірні трубочки (калійзберігаючі діуретики);
- на клубочки (амінофілін, теобромін).

До появи інших класів антигіпертензивних препаратів, наприклад інгібіторів АПФ, у клінічній практиці для лікування АГ переважно застосовували різні діуретики, тому за минулі роки накопичено чималий досвід, який дозволив зрозуміти ефектив-

ність цих препаратів, їх профіль безпеки та оптимальні режими дозування.

Однак сучасні протоколи лікування у західних країнах дещо відсунули на задній план петльові діуретики через нестачу великого обсягу відомостей про їх клінічні результати, хоча досвід демонструє, що ці препарати дозволяють знизити АТ і мають певні переваги перед тіазидоподібними діуретиками. Отже, необхідно розібратися з наявними непорозуміннями та заповнити прогалини у відомостях про застосування петльових діуретиків у лікуванні АГ і дозволити їм зайняти належне місце в арсеналі сучасного лікаря.

Загальний принцип вибору групи антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) полягає в тому, щоб, дозволяючи досягти цільових значень АТ, ці ЛЗ не погіршували наявні фактори серцево-судинного ризику, ураження органів-мішеней, перебіг пов'язаних клінічних станів і супутніх захворювань, а навпаки – позитивно впливали на них: сприяли б корекції факторів серцево-судинного ризику, зворотному розвитку уражень органів-мішеней, полегшували перебіг супутніх захворювань. З огляду на це, антигіпертензивні лікарські засоби із групи діуретиків у першу чергу показані таким категоріям пацієнтів з АГ:

- пацієнти літнього і старечого віку;
- пацієнти з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією (ІСАГ);
- пацієнти з супутньою хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Обираючи конкретний препарат з певної групи, лікарю необхідно спиратися на його клініко-фармакологічні особливості та відштовхуватися від збігу профілю пацієнта (діагноз і ступінь порушення функції органів, стать, вік, супутні захворювання, генетичні особливості, фармакологічний та алергологічний анамнез, супутні ЛЗ, шкідливі звички, вагітність, лактація) і профілю ЛЗ (фармакологічна дія, фармакокінетика, показання до застосування, протипоказання, режим дозування, побічна дія, взаємодія). На сьогодні в якості антигіпертензивних ЛЗ тривало рекомендовано застосовувати такі діуретики: гідрохлортіазид (тіазидний діуретик), індапамід (тіазидоподібний діуретик), торасемід (петльовий діуретик). Підбираючи конкретний ЛЗ, обов'язково потрібно враховувати:

- дані так званого «фармакологічного (у тому числі алергологічного) анамнезу»;
- супутні захворювання: обрані ЛЗ не повинні бути протипоказані за їх наявності, про що йдеться у розділі «Протипоказання» в інструкції;
- можливість взаємодії обраного ЛЗ з іншими ЛЗ, які призначені пацієнту. Інформація про можливі взаємодії ЛЗ між собою наведена у відповідному розділі інструкції;
- збіг такої характеристики профілю пацієнта, як економічність можливості придбання ЛЗ, з вартістю ЛЗ. При цьому рішення про вибір ЛЗ має базуватися не просто на вартості ЛЗ (обирати більш дешеві ЛЗ), але і на результатах фармакоекономічних досліджень, які лікар повинен віміти інтерпретувати.

Первинні цілі лікування ЛЗ повинні бути спрямовані на поліпшення якості та збільшення тривалості життя хворого. У хворих з АГ первинними цілями лікування ЛЗ (тривала терапія), спрямованими

на поліпшення якості життя, вважаються: відсутність гіпертонічних кризів та усунення симптомів підвищення АТ, зниження ризику розвитку інвалідизуючих ускладнень (нефатальних інсультів, інфаркту міокарда, хронічної ниркової недостатності – ХНН тощо). Первинні цілі лікування ЛЗ, спрямовані на збільшення тривалості життя: зниження ризику розвитку ускладнень, що призводять до смерті (фатальних інсультів, інфарктів, ХНН тощо).

Таким чином, коли збігаються профіль пацієнта і профіль ЛЗ, саме його у відповідній дозі можна вважати «оптимальним» ЛЗ. На наступних етапах лікар повинен зрозуміти, як знаходити взаємозв'язки між профілем пацієнта і профілем ЛЗ та використовувати їх для вибору «ідеального» ЛЗ в «ідеальній» дозі для даного конкретного пацієнта.

Плануючи вибір ЛЗ та їх доз, можна застосовувати «специфічні» клініко-фармакологічні технології, такі як фармакогенетичні тестування, а саме – виявлення генетичних особливостей пацієнта, які призводять до низької ефективності лікування або розвитку несприятливих лікарських реакцій (НЛР) при застосуванні того чи іншого ЛЗ в середніх терапевтичних дозах. Обравши антигіпертензивні ЛЗ, лікарю необхідно розробити програми контролю за ефективністю та безпекою лікування, результати виконання яких дозволять йому приймати рішення щодо корекції терапії (зміна дозувань, заміна ЛЗ, відміна ЛЗ).

Розглянемо клінічне значення особливостей фармакологічної дії торасеміду. На відміну від інших діуретиків, торасемід має комплексний механізм антигіпертензивної дії («3 Force effect» – «потрійна сила» торасеміду).

Нижче наведено особливості механізму антигіпертензивної дії (фармакодинаміки) торасеміду.

1. Торасемід гальмує реабсорбцію іонів натрію (натрійуретичний ефект) і води у висхідній частині петлі Генле, що зумовлює зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Натрійуретичний ефект торасеміду зумовлений пригніченням системи  $\text{Na}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  котранспорту, що було продемонстровано в експериментальному дослідженні В. Masereel і співавторів. Однак зниження ОЦК не розглядається сьогодні як основний механізм антигіпертензивної дії торасеміду. Більш значущими є інші механізми, про які йдеться далі.

2. Активація натрій-кальцієвого насосу в клітинах гладеньких м'язів судин забезпечує виведення кальцію в обмін на вхід натрію, сприяючи зменшенню вмісту іонів кальцію в клітинах гладеньких м'язів судинної стінки і тим самим – послабленню їх чутливості до дії ендогенних вазоконстрикторних факторів, перш за все – катехоламінів. Це викликає розслаблення гладеньких м'язів судинної стінки при застосуванні торасеміду, а отже – і вазодилатаційний ефект (4). Цей ефект, мабуть, є характерним саме для торасеміду, але не фуросеміду, що побічно підтверджується результатами експериментального дослідження, в якому саме торасемід, але не фуросемід, підвищував вміст цАМФ і цГМФ в стінці аорти гіпертензивних щурів (Yamanaga K. і співавт.).

3. Торасемід знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що кардинально відрізняє його від всіх інших діуретиків, що застосовуються при АГ, які, навпаки, її активують. Зниження активності РААС – унікальна властивість торасеміду – пояснюється його антагонізмом до рецепторів ангіотензину II.

Ця особливість торасеміду забезпечує реалізацію таких ефектів, як блокада вазоспазму, викликаного ангіотензином II, що також є компонентом вазодилатуючої дії торасеміду; пригнічення продукції альдостерону, індукованої ангіотензином II, що призводить до уповільнення процесу фіброзу в міокарді та судинної стінки. Здатність торасеміду пригнічувати процеси міокардіального фіброзу була продемонстрована в дослідженні Lopez і співавторів (2004). У цьому дослідженні брали участь пацієнти із ХСН (група торасеміду – 20 пацієнтів, група фуросеміду – 18 пацієнтів), тривалість спостереження становила 8 місяці. Як маркери міокардіального фіброзу використовували концентрації карбокситермінального пептиду – проколагену I типу (PICP) і карбокситермінального пептиду – проколагену II типу (PIP). Виявилось, що на відміну від фуросеміду, терапія торасемідом супроводжувалася статистично значущим зменшенням рівня PIP і зменшенням у 1,8 разу обсягу колагенової фракції у міокарді (за даними гістологічного дослідження біоптатів міокарда), що підтверджує наявність у торасеміда антифіброзуючого ефекту. При цьому динаміка PICP на фоні застосування як торасеміду, так і фуросеміду була відсутня. Аналогічним чином у більшому за вибіркою (група торасеміду – 77 пацієнтів, група фуросеміду – 88 пацієнтів) та тривалістю дослідженні у пацієнтів з АГ і ХСН на фоні 10-річного застосування торасеміду порівняно з фуросемідом не вдалося знайти відмінностей у динаміці рівнів PICP, що використовувався як біомаркер міокардіального фіброзу.

Клінічне значення описаного комплексного механізму антигіпертензивної дії торасеміду полягає в тому, що дозволяє очікувати ефективності препарату у широкого кола пацієнтів, в основі патогенезу АГ у яких лежать різні механізми, включаючи сільчутливість (так звана «об'ємозалежна АГ»), активацію РААС (так звана «гіперренінова» АГ), підвищення загального периферичного опору (за рахунок вазоспазму), що особливо актуально з позиції розуміння комплексності патогенезу АГ. Отже, саме комплексний механізм антигіпертензивної дії торасеміду вигідно відрізняє його від інших діуретиків і груп антигіпертензивних ЛЗ.

Торасемід має також свої фармакокінетичні особливості. Так, за різними даними біодоступність препарату становить 75–100%. Період напіввиведення торасеміду дорівнює 3–4 годинам (в середньому – 3,5 години), що значно більше за відповідний показник у фуросеміду. Період напіввиведення препарату подовжується у літніх хворих і незначною мірою – на фоні порушення функції печінки. Дія торасеміду починається через 1 годину після прийому всередину, пік настає через 1–2 години, тривалість діуретичного ефекту становить в середньому 6–8 годин, однак антигіпертензивний ефект може тривати до 18 годин, що пов'язано з опосередкованим комплексним механізмом антигіпертензивного ефекту, описаним вище. Метаболізм торасеміду на 75–80% відбувається в печінці за участі ізоферменту цитохрому P450 2C9 (CYP2C9) з утворенням неактивних метаболітів і на 20% – в нирках.

У спеціально розробленій математичній моделі «фармакокінетика–фармакодинаміка» було продемонстровано, що торасемід у дозі 2,4–5 мг на добу та індапамід у дозі 2,5 мг на добу за умови їх тривалого застосування здатні швидше нормалізувати АТ, ніж дихлортіазид в дозі 25–50 мг на добу. Через це торасемід як

антигіпертензивний засіб може призначатися 1–2 рази на добу, що має забезпечувати більш якісну прихильність пацієнтів до лікування. Пролонгована лікарська форма торасеміду дає можливість «подовжити» фармакокінетику препарату (період напіввиведення – 4 години), що дозволяє забезпечити більш стабільний діурез без екстреного виділення сечі, що є найбільш актуальним для пацієнтів із ХСН, тоді як для пацієнтів з АГ це, вочевидь, не має клінічного значення. Слід зазначити, що в дослідженнях, які демонструють антифібротичну дію і пригнічення активності РААС, використовувався не «пролонгований» торасемід, а торасемід негайного вивільнення.

Антигіпертензивний ефект торасеміду був продемонстрований в кількох рандомізованих клінічних дослідженнях. В одному із досліджень проводилося тривале (48 тижнів) спостереження за пацієнтами з АГ, які приймали торасемід (14). При цьому статистично значущих відмінностей у «силі» антигіпертензивного ефекту при застосуванні торасеміду в дозах 2,5 мг і 5 мг на добу не відзначалося. Кілька інших подібних досліджень підтверджують той факт, що доза торасеміду 2,5 мг на добу для лікування АГ є оптимальною. Більше того, у пацієнтів з АГ 1-го і 2-го ступеня застосування торасеміду в дозі 2,5 мг на добу може сприяти досягненню цільових значень АТ у 60–70% випадків. Слід зазначити, що досягнення цільових значень АТ при тривалому застосуванні торасеміду розвивається повільніше, ніж при застосуванні інших діуретиків та антигіпертензивних ЛЗ з інших груп, що особливо важливо для літніх пацієнтів, особливо тих, хто має супутні цереброваскулярні захворювання. Водночас порівняльні рандомізовані клінічні дослідження демонструють антигіпертензивний ефект торасеміду, який можна порівняти з іншими діуретиками (таблиця). У російському рандомізованому клінічному дослідженні, в яке увійшли 52 жінки з АГ і відсутньої менструальної функцією, порівнювався антигіпертензивний ефект торасеміду і гідрохлортіазиду протягом 24 тижнів (в разі недосягнення цільового АТ до терапії додавали еналаприл). Продемонстровано, що антигіпертензивні ефекти торасеміду і гідрохлортіазиду є подібними, проте в групі гідрохлортіазиду зазначалося статистично значуще збільшення рівнів загальної холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ). У групі торасеміду подібних змін не відзначалося, так само як і клінічно значущих змін рівнів калію та магнію. Важливою властивістю торасеміду є його здатність не змінювати фізіологічний циркадний ритм змін артеріального тиску (21). При цьому тривалість антигіпертензивного ефекту дозволяє застосовувати його 1–2 рази на добу.

Національний інститут серця, легенів і крові США рекомендує застосовувати торасемід як антигіпертензивний засіб, особливо у пацієнтів із супутньою ХСН, захворюваннями нирок, в тому числі у вигляді монотерапії. При цьому рекомендованою стартовою дозою вважається доза 2,5–5 мг на добу, а у разі недосягнення цільових значень АТ протягом 4–6 тижнів припускається підвищення дози до 10 мг на добу.

Під час лікування АГ торасемід можна комбінувати з інгібіторами АПФ і блокаторами β-адренорецепторів. При цьому відзначається потенціювання антигіпертензивного ефекту, в основі чого лежить синергічна фармакодинамічна взаємодія на рівні системи, що регулює артеріальний тиск.

Таблиця. Порівняння антигіпертензивного ефекту торасеміду з іншими діуретиками у рандомізованих клінічних дослідженнях

| Автор, рік                       | Доза торасеміду (мг); кількість пацієнтів (n) | Препарати порівняння; дози (мг); кількість пацієнтів (n) | ΔАТ (мм рт.ст.) |          | Досягнення цільового АТ (%) |          | Тривалість лікування (тижні) |
|----------------------------------|---|--|-----------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------|
|                                  |   |  | Торасемід       | Контроль | Торасемід                   | Контроль |                              |
| Spannbrucker N. і співавт., 1988 | 2,5–5 (n=32)                                  | Індапамід 2,5–5 (n=24)                                   | 25/22           | 28/22    | 94                          | 88       | 12                           |
| Reyes A. і співавт., 1990        | 2,5–5 (n=13)                                  | ГХТЗ 25 (n=11)   | 29/22           | 35/23    | 77                          | 91       | 19                           |
| Boelke T. і співавт., 1993       | 2,5 (n=41)                                    | ГХТЗ 25 + Тріамтерен 50 (n=43)                           | 17/13           | 21/14    | 76                          | 72       | 12                           |
| Achhammer I., Eberhard R., 1990  | 2,5 (n=41)                                    | ГХТЗ 25/50 + Тріамтерен 50/100 (n=40)                    | 17/16           | 27/21    | 71                          | 77       | 24                           |
| Boelke T. і співавт., 1990       | 2,5–5 (n=72)                                  | ГХТЗ 25/50 + Амilorид 5–10 (n=71)                        | 25/17           | 31/19    | 80                          | 90       | 24                           |

Примітка: ГХТЗ – гідрохлортиазид, ΔАТ – величина зниження артеріального тиску.

На відміну від гідрохлортиазиду, торасемід у пацієнтів з АГ є метаболічно нейтральним препаратом. Так, у 3074 пацієнтів з АГ застосування торасеміду в дозах 5–10 мг на добу протягом 6 місяців не призвело до зміни рівнів глюкози, сечової кислоти, загального холестерину, ХС ЛПНГ, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) і калію. Автори роблять висновок, що для торасеміду не є характерним спричинення у пацієнтів з АГ таких метаболічних порушень, як гіперглікемія, гіперурикемія, гіперліпідемія, гіпокаліємія. Це робить можливим застосування торасеміду, під контролем відповідних показників плазми крові, у пацієнтів з АГ та з супутніми цукровим діабетом (в стадії компенсації), гіперурикемією (але не подагрою), гіперліпідеміями. Як і для інших петльових діуретиків, для торасеміду характерна ототоксичність, яка найчастіше розвивається при застосуванні високих доз торасеміду (більше 200 мг на добу), які у пацієнтів з АГ не використовуються.

## Висновки

Отже, торасемід є сучасним антигіпертензивним препаратом з класу петльових діуретиків, клініко-фармакологічні особливості якого дозволяють обирати його для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за принципом збігу профілю препарату і профілю пацієнта. Одна з унікальних особливостей торасеміду полягає в тому, що він знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), на відміну від усіх інших діуретиків, що застосовуються при АГ, які, навпаки, її активують.

Як було продемонстровано, цей петльовий діуретик найбільш показаний пацієнтам, у яких патогенез АГ може бути зумовлений кількома механізмами (активація РААС, вазоспазм, сіль-чутливість тощо); у пацієнтів похилого та старечого віку, пацієнтів з ІСАГ, супутньої ХСН, оскільки за профілем ефективності торасемід можна порівняти з іншими діуретиками – групою вибору для пацієнтів даної категорії. Профіль безпеки торасеміду дозволяє застосовувати його у пацієнтів з АГ і супутніми цукровим діабетом (в стадії компенсації), гіперурикемією та гіперліпідеміями.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии : практикум : учебное пособие / Под ред. В. Г. Кукуеса; Д. А. Сычева, Л. С. Долженкова, В. К. Прозорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
2. Оганов Р.Г., Горбунов О.В. Торасемид – диуретик с особыми свойствами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С. 5–9.
3. Рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр)» // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
4. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемид и гидрохлортиазид в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе // Сердце. – 2011. – Т. 10, № 3 (59). – С. 1–5.
5. 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. // Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 1990. – Vol. 8. – P. 211–220.
6. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide // Drugs. – 1991. – Vol. 41 (Suppl. 3). – P. 80–91.
7. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1993. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 63–68.
8. 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.
9. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs of today. – 1994. – Vol. 8. – P. 1–28.
10. Boelke T., Achhammer I., Meyer-Sabellek W.A. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika // Hochdruck. – 1990. – Vol. 9. – P. 40–41.
11. Boelke T., Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension // Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. – Amsterdam: Excerpta Medica, 1993. – P. 279–282.
12. Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension // Am. J. Hypertens. – Vol. 14, 116A (April 2001).
13. 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. – Vol. 34 (1). – P. 138–143.
14. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez 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. 2; 43(11). – P. 2028–2035.
15. Lopez-Aguilera J., Anguita-Sanchez M., Garcia-Fuertes D. et al. Torasemide Prolonged-Release: A Review of its use in the Management of Edema Associated with Congestive Heart Failure // Clin. Med. Rev. Vasc. Health. – 2010: 2.
16. 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. – Vol. 4; 219(3). – P. 385–394.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda, MD: National Institutes of Health. (NIH publication No. 98–4080).

18. Porcellati C., Verdecchia P., Schillaci G. et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola to in doppia cecita // *BasRazion Terapia*. – 1990. – Vol. 20. – P. 407–410.
19. Reyes A.J. Formal comparison of the antihypertensive effects of torasemide and other diuretics by the Montevideo mathematical model // *Arzneimittelforschung*. – 1988. – Vol. 38 (1A). – P. 194–199.
20. Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study // *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 1990. – Vol. 8. – P. 183–209.
21. Saklayen M.G., Deshpande N.V. Timeline of History of Hypertension Treatment // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2016. – Vol. 3. – P. 3. – doi:10.3389/fcvm.2016.00003.
22. 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. – Vol. 38 (1). – P. 190–193.
23. Spieker C., Zidek W., Hacker W. et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment // *Arzneimittelforschung*. – 1988. – Vol. 38 (1A). – P. 188–190.
24. TORAFIC Investigators Group. 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.
25. Vormfelde S.V., Toliat M.R., Schirmer M. et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele \*3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 83. – P. 815–817.
26. Werner D., Werner U., Meybaum A. et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – Vol. 47. – P. 323–332.
27. Yamanaga K., Uchida T., Kido H. et al. But not frusemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 44 (1). – P. 64–65.

## Резюме

### Преимущества петлевого диуретика торасемида в лечении артериальной гипертензии

О.Н. Барна, Я.В. Корост

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Диуретики, в том числе петлевые, применяются с самого начала лечения пациентов с артериальной гипертензией согласно научно обоснованным, подтвержденным результатам клинических исследований, посвященных лечению гипертензии. В статье представлен краткий исторический очерк о появлении антигипертензивных препаратов, а также данные современных исследований петлевого диуретика торасемида, демонстрирующие некоторые его безусловные преимущества перед тиазидными диуретиками.

**Ключевые слова:** артериальное давление, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, диуретики, петлевой диуретик, тиазидный диуретик, торасемид

## Summary

### Advantages of the loop diuretic torasemide in arterial hypertension

O.M. Barna, Y.V. Korost

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Diuretics, including loop diuretics, have been used in patients with essential hypertension from the very beginning of the evidence-based approach to the treatment of hypertension. The article provides a brief historical overview on the emergence of antihypertensive drugs, as well as data from current clinical studies of the loop diuretic torasemide, showing some of its indisputable advantages over thiazide diuretics.

**Key words:** blood pressure, arterial hypertension, antihypertensive drug, diuretics, loop diuretic, thiazide diuretic, torasemide