

О.П. ШЕВЧЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Е.Е. АВЕРИН<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, В.А. ВЫГОДИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

# ДИУРЕТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:

## РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДОВЕРИЕ

Часто обсуждаются вопросы использования тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков у больных с артериальной гипертензией. Прямых сравнительных исследований диуретиков разных классов при артериальной гипертензии крайне мало. Исследование ДОВЕРИЕ (эффективность и безопасность Диувера в комбинации в терапии у пациентов с артериальной гипертензией в условиях первичного звена здравоохранения) было рандомизированным, сравнительным, открытым. По данным исследования выявлено, что антигипертензивный эффект и безопасность лечения торасемидом и индапамидом существенно не различаются. Добавление торасемидом к монотерапии иАПФ/БРА II, так и при замене гидрохлоротиазида в составе комбинированной терапии иАПФ/БРА II + ГХТЗ приводило к дополнительному достоверному снижению АД, что позволило достичь целевых значений АД у большинства больных. На фоне терапии торасемидом не наблюдалось увеличения ЧСС, не происходило значимых изменений уровня калия, мочевой кислоты и глюкозы.

*Ключевые слова: артериальная гипертензия, торасемид, индапамид, гидрохлоротиазид, комбинированная терапия*

В последние годы большой интерес вызывает возможность применения торасемидом при лечении больных артериальной гипертензией. Торасемид относится к группе петлевых диуретиков, оказывающих действие главным образом на восходящий отдел петли Генле. Для большинства представителей петлевых диуретиков характерно быстрое начало и короткая продолжительность действия. Благодаря более сильному диуретическому эффекту петлевые диуретики применяются преимущественно при лечении отека. При артериальной гипертензии (АГ) петлевые диуретики используются, как правило, при лечении гипертонических кризов, при наличии резистентности к тиазидовым диуретикам, а также при сопутствующей сердечной или почечной недостаточности [2, 10]. Однако в отличие от других представителей петлевых диуретиков торасемид характеризуется большей продолжительностью эффекта, наличием прямого вазодилатирующего действия, обусловленного блокадой кальциевых каналов и отчетливым антиальдостероновым эффектом [1, 3, 4]. В ряде работ, выполненных в последние годы, продемонстрирован положительный антигипертензивный эффект препарата и получены убедительные данные о возможности его применения при лечении больных артериальной гипертензией [4–6]. Американская ассоциация кардиологов рекомендовала использовать торасемид при резистентной артериальной гипертензии.

Целью многоцентрового рандомизированного исследования ДОВЕРИЕ была сравнительная оценка эффекта действия торасемидом с эффектами гидрохлоротиазида и индапамидом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было рандомизированным, сравнительным, открытым. Работа выполнялась в 9 клинических центрах Воронежа, Уфы, Красноярска, Екатеринбургa, Ростова-на-Дону, Хабаровска, Самары, Санкт-Петербургa, Краснодарa.

Критерии включения больных в исследование: больные гипертонической болезнью в возрасте от 35 до 70 лет обоего пола, у которых на фоне монотерапии одним из препаратов из группы ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов в оптимальных терапевтических дозах или при сочетании этих препаратов с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг и более не было достигнуто целевого уровня АД (повышенный уровень АД был стойким и превышал значения систолического и диастолического АД более 150 и 90 мм рт. ст. соответственно). Продолжительность заболевания должна быть не менее 2 лет, отсутствие эффекта лечения должно превышать 6 мес. Больные строго соблюдали предписанный режим лечения, не допуская пропуска приема лекарственных препаратов.

Критерии исключения из исследования: исключались все случаи вариабельной АГ, для исключения АГ «белого халата» сопоставлялись уровни АД, зарегистрированные врачом в кабинете и пациентом в домашних условиях, исключались женщины детородного возраста, не соблюдающие режим

надежной контрацепции, исключались больные сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями легких и почек, все случаи ранее перенесенных нарушений коронарного и церебрального кровообращения, все случаи госпитализации больных по любому поводу.

Наблюдение и обследование больных проводились в амбулаторных условиях, продолжительность исследования 7 мес. – с 1 марта по 1 октября 2012 г. Длительность наблюдения составляла 9 нед., на протяжении этого периода больные совершали три визита к врачу. На первом визите оценивалось состояние больных и соответствие критериям включения в исследование. Общее количество больных, включенных в исследование, составило 398 человек. Группу 1 составили 303 больных, которые на момент включения получали монотерапию одним из антигипертензивных препаратов (ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов). Группу 2 – 95 больных, которые на момент включения получали комбинированную терапию, состоящую из ингибитора АПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов в сочетании с гидрохлоротиазидом. На первом визите случайным методом рандомизации (метод закрытых конвертов) в группе 1 к лечению добавлен торасемид (Диувер) в дозе 2,5 мг/сут (группа 1А) или индапамид в дозе 1,5 мг (группа 1Б). В группе 2 также методом рандомизации гидрохлоротиазид был заменен на торасемид (Диувер) в дозе 2,5 мг (группа 2А) или на индапамид в дозе 1,5 мг (группа 2Б).

На втором и третьем визитах из исследования исключены 78 больных. Причинами исключения были несоблюдение врачебных назначений пациентами, отказ больного от посещения, а также неполное заполнение карт пациентов врачами.

Общее количество находившихся под наблюдением в течение 9 нед. и вошедших в независимый статистический анализ составило 320 больных. Возраст больных составлял от 43 до 70 лет, в среднем  $57,4 \pm 9,5$  года. Женщины составили 58,4%, мужчины – 41,6%. Продолжительность гипертонической болезни была от 24 до 420 мес., в среднем  $99,3 \pm 85,7\%$ . В группе 1А было 134 больных, 1Б – 105, 2А – 51, 2Б – 30.

Во время второго и третьего визитов проводилось клиническое обследование, измерялось АД, оценивалось соматическое состояние по визуально аналоговой шкале (ВАШ), оценка тревоги и депрессии проводилась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), оценка самочувствия, активности и настроения – с помощью опросника *самочувствие – активность – настроение* (САН) и оценка качества жизни – с помощью опросника SF-36. Всем больным регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, выполнялись лабораторные исследования крови.

В рамках оценки безопасности исследования отслеживались любые нежелательные явления, а также серьезные нежелательные явления (смерть больного; угроза жизни больного; явление, требующее госпитализации или продления текущей госпитализации, приводящее к стойкой и значительной нетрудоспособности и/или инвалидности). Нежелательным считался любой негативный признак, симптом или медицинское состояние (заболевание), развивающееся после начала приема исследуемого препарата и необязательно имеющее причинно-следственную связь с лечением (препаратом).

**Методы статистического анализа результатов исследования.** Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) – с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя.

Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т. п. Для показателей, измеряемых по номинальной (наличие/отсутствие) или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах.

При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам – в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим критериям для парных измерений.

В случае бинарных показателей достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по t-критерию, но с учетом arcsin-преобразования Фишера.

Попарные корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Тау-в Кендалла и коэф-

Рисунок 1. Рандомизация и распределение больных по группам



Рандомизация

**Таблица 1. Исходные характеристики больных, рандомизированных в группы 1А, 2А, 1Б и 2Б**

Исходные данные	1А торасемид (n = 134)	1Б индапамид (n = 105)	2А торасемид (n = 51)	2Б индапамид (n = 30)
Возраст, лет	56,7 ± 9,6	57,3 ± 9,4	58,1 ± 8,8	61,2 ± 10,4
Мужчины/женщины, %	40,3/59,7	41,9/58,1	43,1/56,9	43,3/56,7
Длительность АГ, мес.	91,3 ± 86,4	98,6 ± 80,4	117,3 ± 98,3	106,5 ± 76,4
ГЛЖ, %	64,9 ± 0,5	61,0 ± 0,5	74,5 ± 0,4	80,0 ± 0,4
САД, мм рт. ст.	155,6 ± 11,4	153,8 ± 10,8	156,9 ± 9,1	154,8 ± 8,8
ДАД, мм рт. ст.	94,2 ± 7,8	92,1 ± 8,3	93,5 ± 6,7	93,0 ± 7,1
ЧСС, уд/мин	72,1 ± 7,4	71,1 ± 8,0	72,6 ± 8,7	73,1 ± 8,9
СКФ, мл/мин	77,5 ± 18,1	81,6 ± 16,8	78,7 ± 20,6	72,2 ± 16,2
Мочевая кислота, ммоль/л	317,9 ± 87,7	327,0 ± 114,7	292,6 ± 72,6	297,1 ± 58,4
Калий, ммоль/л	4,43 ± 0,35	4,5 ± 0,39	4,58 ± 0,36	4,71 ± 0,37
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 1,1	5,47 ± 1,1	5,49 ± 1,1	5,11 ± 1,0

коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по специальным формулам. Множественные связи между показателями моделировали с помощью уравнений пошаговой многомерной регрессии — как линейных, так и логистических.

Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей — на основе трех различных модификаций Хи-квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Сравнение подгрупп добавления диуретиков после монотерапии.** Исходная характеристика больных, рандомизированных в группы 1 (добавлен торасемид (Диувер) после монотерапии иАПФ/БРА II) и индапамид — после монотерапии иАПФ/БРА II) и 2 (добавлен торасемид после терапии иАПФ/БРА II и гидрохлоротиазидом и индапамид — после терапии иАПФ/БРА II и гидрохлоротиазидом), представлена в *таблице 1*.

Исходные параметры больных групп 1А и 1Б, а также 2А и 2Б статистически достоверно не отличались. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений представлена в *таблице 2*.

В группе пациентов 1А к 3-му визиту наблюдалось снижение САД на 23,4 мм рт. ст. (15,0%,  $p < 0,001$ ), снижение ДАД на 13,1 мм рт. ст. (13,9%,  $p < 0,001$ ) и уменьшение ЧСС на 2,8 уд/мин (3,9%,  $p < 0,001$ ). В группе пациентов 1Б к 3-му визиту было выявлено снижение САД на 20,3 мм рт. ст. (13,2%,  $p < 0,001$ ), снижение ДАД на 10,8 мм рт. ст. (11,7%,  $p < 0,001$ ) и ЧСС достоверно не изменилась. При сравнении изменения САД и ДАД было выявлено достоверно более значимое снижение АД в группе торасемида (Диувер) ( $p < 0,05$ ).

Целевого уровня САД (140 мм рт. ст. и ниже) к концу исследования достигли в группе 1А (торасемид) 76,9%, а в группе 1Б (индапамид) — 71,4% пациентов.

Целевого уровня диастолического АД (90 мм рт. ст. и ниже) к концу исследования достигли в группе 1А (торасемид) 87,3%, а в группе 1Б (индапамида) — 80,9% пациентов. Целевого уровня по САД и ДАД к концу исследования достигли в группе 1А (торасемид) 73,9%, а в группе 1Б (индапамид) — 64,8% пациентов.

ЧСС в группе 1А уменьшилась на  $2,8 \pm 6,2$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), а в группе 1Б увеличилась на  $0,7 \pm 7,5$  уд/мин.

Интервал QT в группе 1Б (индапамид) увеличился на  $0,0085 \pm 0,017$  с ( $p < 0,001$ ) и достоверно не изменился в группе торасемида. В конце исследования разница по динамике интервала QT между группами больных на индапамиде и торасемиде была достоверна ( $p < 0,05$ ), что подтверждает необходимость регулярного мониторинга интервала QT у больных, принимающих индапамид, как указано в инструкции препарата.

Скорость клубочковой фильтрации в группе 1А (торасемид) увеличилась на 2,9% ( $p < 0,001$ ), а в группе 1Б (индапамид) снизилась на 3,2% ( $p < 0,01$ ). Количество больных со СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 к концу исследования в группе 1А снизилось с 75,4 до 69,4%, а в группе 2А возросло с 73,3 до 81,9% ( $p < 0,05$ ). Количество больных со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 к концу исследования в группе 1А снизилось с 17,2 до 11,9%, а в группе 2А не изменилось и составило 8,6%.

**Таблица 2. Динамика показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений в группах 1А, 2А, 1Б и 2Б**

Параметры	1-й визит	3-й визит	Динамика в группе	1-й визит	3-й визит	Динамика в группе	Межгрупповое различие в динамике
1А торасемид (n = 134)				1Б индапамид (n = 105)			
САД	155,6 ± 11,4	132,2 ± 8,0	$p < 0,001$	153,8 ± 10,8	133,5 ± 7,2	$p < 0,001$	$p < 0,05$
ДАД	94,2 ± 7,8	81,1 ± 5,3	$p < 0,001$	92,1 ± 8,3	81,3 ± 5,6	$p < 0,001$	$p < 0,05$
ЧСС	72,1 ± 7,4	69,3 ± 5,6	$p < 0,001$	71,1 ± 8,0	71,8 ± 6,2	-	$p < 0,001$
2А торасемид (n = 51)				2Б индапамид (n = 30)			
САД	156,9 ± 9,1	131,7 ± 7,3	$p < 0,001$	154,8 ± 8,8	132,4 ± 8,5	$p < 0,001$	-
ДАД	93,5 ± 6,7	80,2 ± 5,7	$p < 0,001$	93,0 ± 7,1	79,3 ± 5,6	$p < 0,001$	-
ЧСС	72,6 ± 8,7	68,6 ± 5,5	$p < 0,001$	73,1 ± 8,9	70,5 ± 4,2	-	-

Содержание мочевой кислоты в группе 1А (торасемид) снизилось на  $8,8 \pm 52,7$  мкмоль/л (2,7%), а в группе 1Б (индапамид) увеличилось на  $17,7 \pm 41,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Если в начале исследования уровни мочевой кислоты в группах достоверно не различались, то в конце исследования за счет разнонаправленных изменений данного показателя его уровень в группе 1А (торасемид) стал достоверно ниже, чем в группе 1Б (индапамид) ( $p < 0,05$ ).

Уровень калия в группе 1А (торасемид) за время исследования не изменился и составил  $4,43 \pm 0,32$  ммоль/л, а в группе 1Б (индапамид) снизился на  $0,16 \pm 0,44$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Если в начале исследования уровни калия в группах достоверно не различались, то в конце исследования за счет снижения в группе индапамида межгрупповая разница стала достоверной ( $p < 0,01$ ).

Уровень глюкозы крови в обеих группах практически не изменился. Показатели общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов снижались, а содержание холестерина высокой плотности возросло.

Динамика эффективности и безопасности диуретической терапии по оценкам врачей и пациентов в группах 1А и 1Б представлена в *таблице 3*.

**Таблица 3. Эффективность и безопасность диуретической терапии по оценкам врачей и пациентов в группах 1А и 1Б**

Критерий	1А торасемид	1Б индапамид	Межгрупповое различие
Эффективность по оценке врача	$4,6 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,7$	$p < 0,05$
Безопасность по оценке врача	$4,7 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$	
Эффективность по оценке пациента	$4,6 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$	$p < 0,05$
Безопасность по оценке пациента	$4,6 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$	

Уровень эффективности терапии в группе 1А (торасемид) был оценен как врачами, так и пациентами достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе 1Б (индапамид). Безопасность терапии достоверно не различалась, но была несколько выше в группе 1А (торасемид).

Самооценка состояния пациентов по ВАШ от 0 до 100 в группе 1А (торасемид) возросла с  $58,8 \pm 18,7$  до  $75,1 \pm 15,5$  балла ( $p < 0,001$ ), а в группе 1Б (индапамид) изменилась с  $58,2 \pm 16,4$  до  $68,3 \pm 13,1$  балла ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в конце исследования самооценка была достоверно выше в группе 1А (торасемид), чем в группе 1Б (индапамид) ( $75,1 \pm 15,5$  против  $68,3 \pm 13,1$  балла,  $p < 0,01$ ). Также достоверно больше была положительная динамика от визита к визиту в группе 1А (торасемид) ( $18,2 \pm 17,2$  (27,7%) против  $10,2 \pm 13,8$  балла (17,3%),  $p < 0,001$ ).

По опроснику САН в конце исследования уровень самочувствия у больных в группе 1А (торасемид) был выше, чем в группе 1Б (индапамид) ( $52,1 \pm 9,3$  против  $48,2 \pm 9,7$  балла,  $p < 0,01$ ). Увеличение самочувствия в группе 1А было больше,

чем в группе 1Б ( $17,5 \pm 14,8$  (50,1%) против  $8,3 \pm 12,4$  балла (21,1%),  $p < 0,001$ ).

По опроснику САН в конце исследования уровень активности у больных в группе 1А (торасемид) был выше, чем в группе 1Б (индапамид) ( $51,7 \pm 8,0$  против  $47,4 \pm 8,7$  балла,  $p < 0,001$ ). Увеличение активности в группе 1А было больше, чем в группе 1Б ( $14,3 \pm 13,4$  (38,6%) против  $5,9 \pm 11,5$  балла (14,2%),  $p < 0,001$ ).

По опроснику САН в конце исследования уровень настроения у больных в группе 1А (торасемид) был выше, чем в группе 1Б (индапамид) ( $54,2 \pm 8,6$  против  $51,3 \pm 9,4$  балла,  $p < 0,05$ ). Увеличение настроения в группе 1А было больше, чем в группе 1Б ( $15,9 \pm 15,3$  (41,5%) против  $7,3 \pm 13,4$  балла (16,6%),  $p < 0,001$ ).

**Сравнение подгрупп замены диуретиков после комбинированной терапии.** Исходная характеристика больных, рандомизированных в группы 2А (ГХТЗ заменен на торасемид после комбинированной терапии иАПФ/БРА II + ГХТЗ) и 2Б (ГХТЗ заменен на индапамид после комбинированной терапии иАПФ/БРА II + ГХТЗ), представлена в *таблице 1*.

По исходным характеристикам группы 2А и 2Б не отличались друг от друга. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений представлена в *таблице 2*.

В группе пациентов 2А к 3-му визиту было выявлено снижение САД на  $25,2$  мм рт. ст. (16,1%,  $p < 0,001$ ), снижение ДАД – на  $13,2$  мм рт. ст. (14,2%,  $p < 0,001$ ) и снижение ЧСС – на  $3,9$  уд/мин (5,5%,  $p < 0,001$ ). В группе пациентов 2Б к 3-му визиту было выявлено снижение САД на  $22,4$  мм рт. ст. (14,4%,  $p < 0,001$ ), снижение ДАД – на  $13,7$  мм рт. ст. (14,7%,  $p < 0,001$ ) и снижение ЧСС – на  $2,6$  уд/мин (3,6%).

Целевого уровня САД в  $140$  мм рт. ст. к концу исследования достигли в группе 2А (торасемид) 82,3%, а в группе 2Б (индапамид) – 76,7% пациентов. Целевого уровня диастолического АД в  $90$  мм рт. ст. к концу исследования достигли в группе 2А (торасемид) 90,2%, а в группе 2Б (индапамид) – 93,3% пациентов. Целевого уровня по САД и ДАД к концу исследования достигли в группе 2А (торасемид) 80,4%, а в группе 2Б (индапамид) – 76,7% пациентов.

Интервал QT в группе 2Б (индапамид) увеличился на  $0,0067 \pm 0,01$  с ( $p < 0,01$ ) и достоверно не изменился в группе торасемида. В конце исследования разница по динамике интервала QT между группами больных на индапамиде и торасемиде была достоверна ( $p < 0,05$ ).

Креатинин в группе 2А (торасемид) снизился на  $3,0 \pm 8,5$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), в группе 2Б (индапамид) увеличился на  $0,7 \pm 9,3$  мкмоль/л. В конце исследования уровень креатинина в группе торасемида стал ниже на 9%, чем в группе индапамида.

Скорость клубочковой фильтрации в группе 2А (торасемид) увеличилась на 2,3%, а в группе 2Б (индапамид) снизилась на 1,7%. Количество больных со СКФ ниже  $90$  мл/мин/1,73 к концу исследования в группе 2А снизилось с 74,5 до 72,6%, а в группе 2Б возросло с 86,7 до 90,0%. Количество больных со СКФ ниже  $60$  мл/мин/1,73 к концу исследования в группе 2А снизилось с 19,6 до 9,8% ( $p < 0,05$ ), а в группе 2Б возросло с 20,0 до 26,7%.

Мочевая кислота в группе 2А (торасемид) снизилась на  $4,4 \pm 47,8$  мкмоль/л (1,5%), а в группе 2Б (индапамид) увеличилась на  $5,9 \pm 29,5$  мкмоль/л.

Уровень калия в группе 2А (торасемид) за время исследования снизился на  $0,09 \pm 0,41$  ммоль/л, а в группе 2Б (индапамид) снизился на  $0,15 \pm 0,33$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Уровень глюкозы крови в обеих группах практически не изменился. Показатели общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов снижались, а холестерин высокой плотности возрос.

Уровень эффективности терапии в группе 2А (торасемид) был оценен врачами ( $p < 0,05$ ) и пациентами выше, чем в группе 2Б (индапамид). Безопасность терапии была выше в группе торасемида по оценкам пациентов ( $p < 0,05$ ) и врачей.

Самооценка состояния пациентов по ВАШ от 0 до 100 в группе 2А (торасемид) возросла с  $62,0 \pm 15,9$  до  $71,7 \pm 14,9$  балла ( $p < 0,001$ ), а в группе 2Б (индапамид) изменилась с  $54,8 \pm 16,4$  до  $62,8 \pm 11,8$  балла ( $p < 0,001$ ). В конце исследования самооценка была достоверно выше в группе 2А (торасемид), чем в группе 2Б (индапамид) ( $p < 0,05$ ). Также больше была положительная динамика от визита к визиту в группе 2А (торасемид) – 15,6 против 14,6% соответственно.

По опроснику САН в конце исследования уровень самочувствия у больных в группе 2А (торасемид) был выше, чем в группе 2Б (индапамид) ( $50,3 \pm 10,8$  против  $34,7 \pm 10,9$  балла,  $p < 0,001$ ). Увеличение самочувствия в группе 2А было больше, чем в группе 2Б (25,1 против 8,4%,  $p < 0,05$ ).

По опроснику САН в конце исследования уровень активности у больных в группе 2А (торасемид) был выше, чем в группе 2Б (индапамид) ( $50,1 \pm 9,7$  против  $37,4 \pm 9,8$  балла,  $p < 0,001$ ). Увеличение активности в группе 2А было больше, чем в группе 2Б (17,9 против 8,1%,  $p < 0,1$ ).

По опроснику САН в конце исследования уровень настроения у больных в группе 2А (торасемид) был выше, чем в группе 2Б (индапамид) ( $52,5 \pm 10,9$  против  $37,3 \pm 11,3$  балла,  $p < 0,001$ ). Увеличение настроения в группе 1Б было больше, чем в группе 2Б (21,0 против 6,9%,  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты исследования диуретического препарата торасемид в качестве антигипертензивного средства. Антигипертензивный эффект торасемида сравнивался с эффектом гидрохлоротиазида и индапамида.

Интерес к торасемиду как к антигипертензивному средству объясняется несколькими обстоятельствами. Несмотря на то что торасемид относится к группе петлевых диуретиков, ряд фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата существенно отличает его от других представителей этой группы, и при использовании в небольших дозах (2,5–5,0 мг/сут) его действие имеет сходство с тиазидоподобными диуретиками [3, 7–9]. При приеме внутрь торасемид быстро абсорбируется. Биодоступность составляет 80–100%, причем она не подвержена вариабельности [9, 10]. Продолжительность эффекта достаточно большая – 8–12 ч.

Помимо действия на восходящее колено петли Генле, торасемид оказывает влияние на дистальные извитые каналы и альдостероновые рецепторы [10–13]. Вероятно, антиальдостероновым эффектом объясняется то, что на фоне приема торасемида снижение уровня калия происходит в меньшей степени, чем при приеме других диуретиков [12, 13]. В нашем исследовании уровни калия в плазме крови на фоне приема торасемида не изменялись на протяжении всего периода лечения как в первой, так и во второй группе больных. Важный вклад в антигипертензивный эффект торасемида вносит его влияние на тоническое напряжение сосудистой стенки. В экспериментальных исследованиях показано, что действие торасемида сопровождается уменьшением содержания ионов кальция в гладкомышечных клетках артерий [12, 18]. Кроме того, установлено, что на фоне приема торасемида снижается активность ренин-ангиотензиновой системы и чувствительность рецепторов к ангиотензину II первого типа, что выражается в снижении общего периферического сосудистого сопротивления. Этому также способствует уменьшение уровня альдостерона в плазме крови и блокада действия альдостерона в клетках канальцев почек [11, 12].

**■ Торасемид относится к группе петлевых диуретиков, но при использовании в небольших дозах его действие сходно с таковым тиазидоподобных диуретиков**

Ранее было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших антигипертензивный эффект торасемида [13–15]. Baumgart et al. (1990) проводили исследование, в котором больные АГ получали торасемид в дозах 2,5 или 5 мг/сут в течение 48 нед. По мнению авторов, доза торасемида 2,5 мг/сут при использовании его в качестве антигипертензивного препарата является оптимальной. При лечении больных АГ торасемид в этой дозе оказывал положительный антигипертензивный эффект в 60–70% случаев. Этот эффект торасемида был сопоставим с эффектами других антигипертензивных препаратов. Снижение САД в среднем составило 22,1 мм рт. ст., а ДАД – 14,4 мм рт. ст. В нашем исследовании САД и ДАД снижались на 23,8 и 13,2 мм рт. ст. соответственно, что полностью соотносится с результатами ранее проведенных исследований. Данный эффект снижения АД наблюдался через 9 нед. терапии.

Рядом авторов показано, что антигипертензивный эффект торасемида (Диувер) в дозе 2,5 мг/сут наступает медленнее, чем эффект от приема тиазидовых препаратов. Porcellati et al. (1990) подчеркивают, что на фоне приема торасемида не происходит выраженного пикового снижения АД, как это можно наблюдать при назначении других антигипертензивных препаратов. При сравнении эффектов торасемида в дозе 2,5 мг/сут и гипотиазида в дозе 25 мг/сут антигипертензивное действие торасемида наступало более медленно. Подчеркивается, что более мягкий антигипертензивный

ТОРАСЕМИД  
**Диувер**

Таблетки 5 мг и 10 мг  
№20 и №60

**ЕЩЁ МНОГОЕ ПРЕДСТОИТ УСПЕТЬ!**



- Способствует замедлению развития фиброза миокарда<sup>1</sup>
- Возвращает контроль артериального давления<sup>2</sup>



1. Lopez B. JACC 2004;43;11:2028-2035

2. A. Coca American Journal of Hypertension 15, 113A-114A (April 2002) P231

Отпускается по рецепту врача

**TEVA**

*Мы делаем здоровье  
доступным во всём мире*

За дополнительной информацией обращаться:  
**Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**  
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 |  
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru)

эффект торасемида (Диувер) особенно важен у пожилых больных, у которых тиазидовые диуретики могут оказывать заметные ортостатические реакции [12, 16, 17]. Результаты, полученные в представленном исследовании, показали, что у пациентов, принимавших торасемид (Диувер), значимое снижение уровня АД происходило через 4 нед. терапии (во время 2-го визита). САД и ДАД через 4 нед. терапии снизилось на  $15,2 \pm 8,6$  (p < 0,001) и  $8,2 \pm 6,8$  мм рт. ст. (p < 0,001) соответственно. Наибольшее снижение значений САД и ДАД отмечено к 3-му визиту (9-я нед. наблюдения).

**■ Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых больных, у которых тиазидовые диуретики могут оказывать заметные ортостатические реакции**

Важной характеристикой действия антигипертензивных препаратов является отсутствие побочных эффектов и оценка больным своего самочувствия на фоне длительного приема лекарственного препарата. В настоящей работе у всех больных, принимавших антигипертензивные препараты, оценивалось соматическое состояние по ВАШ, оценка самочувствия, активности и настроения — с помощью опросника *самочувствие – активность – настроение*. Результаты проведенных исследований показали, что торасемид (Диувер) в

дозах 2,5–5,0 мг не оказывает какого-либо нежелательного эффекта. Не зарегистрировано ни одного побочного эффекта или отказа от приема торасемида (Диувер) большим из-за его отрицательного действия. Кроме того, на фоне терапии торасемидом (Диувер) в дозах 2,5–5 мг не отмечено достоверных изменений показателей липидного и углеводного обмена.

**■ ВЫВОДЫ**

Антигипертензивный эффект и безопасность торасемида и индапамида существенно не различаются.

Добавление торасемида (Диувер) как к монотерапии иАПФ/БРА II, так и при замене гидрохлоротиазида в составе комбинированной терапии иАПФ/БРА II + ГХТЗ приводило к дополнительному достоверному снижению АД, что позволило достичь целевых значений АД у большинства больных.

Добавление торасемида (Диувер) к терапии не вызывало увеличения ЧСС, значимых метаболических сдвигов (изменений уровня калия, мочевой кислоты, глюкозы и т. п.), а также не способствовало ухудшению функции почек.

Пациенты более высоко оценили терапию с использованием торасемида (Диувер), чем индапамида.



Статья публикуется при поддержке ООО «Тева».  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2.  
Тел. +7.495.6442234. – Факс +7.495.6442235/36. – www.teva.ru.  
Автор статьи Е.Е. Аверин – медицинский советник ООО «Тева» по июнь 2014 г. включительно.  
OXYGEN-DIU-ARTPr-090914-20000-617-080915

**ЛИТЕРАТУРА**

- Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид — петлевой диуретик с особыми свойствами. *Кардиоваскулярная терапия и проф.*, 2005, 5 (5).
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I. *Кардиология*, 2005, 8: 76-83.
- Киношенко Е.И., Ковалева Е.А., Нудьга А.Н. и др. Петлевые диуретики и артериальная гипертензия. *Медицина неотложных состояний*, 2011, 7: 98-100.
- Roca-Cusachs A et al. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Immediate Release. *Cardiovasc Ther.*, 2008, 26(2): 91-100.
- Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 15.
- 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): 190-193.
- Neugebauer G, Besenfelder E, van M llendorf E. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man. *Drug Res*, 1988, 38(1): 164-166.
- Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, 42: 187-192.
- Boelke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today*, 1994, 8: 1-28.
- Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary sodium in healthy subjects. *Drugs*, 1991, 41(3): 35-39.
- Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs*, 1991, 41(3): 80-91.
- Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio controllato in doppla cecita. *BasRazion Terapia*, 1990, 20: 407-410.
- Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990, 8: 169-181.
- 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): 190-193.
- 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. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990, 8: 183-209.
- 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*, Excerpta Medica: Amsterdam 1993, 279-82.
- 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 hydrochlorothi-azide o.d. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990, 8: 211-220.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 1993, 7(1): 63-68.