

Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН

К.м.н. Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, к.м.н. А.Г. Арутюнов, А.С. Симбирцева, М.С. Курманов

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Сегодня ведущей проблемой для интерниста с учетом большого количества препаратов на рынке становится проблема выбора наиболее безопасной и при этом эффективной диуретической терапии. Наиболее часто применяемые диуретики являются натрийуретиками, т. е. применение этих препаратов приводит к блокированию реабсорбции натрия на разных уровнях канальца, и уже вслед за натрием пассивно следует вода. При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период (ретенция натрия). Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия, причем эти изменения необратимы при быстром и избыточном выведении натрия. На основании данных многочисленных исследований Торасемид SR (Бритомар) имеет заведомо более низкую скорость абсорбции и, соответственно, более длительный период полувыведения. Это обеспечивает более эффективный и постоянный натрийурез, что снижает риск повреждения почечных канальцев. Отсутствие «рикошетной» задержки натрия сопровождается тенденцией к снижению центрального АД, индекса аугментации и скорости пульсовой волны в аорте (независимых факторов сердечно-сосудистых событий и смертности).

Ключевые слова: натрий, диуретики, торасемид SR, натрийурез.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г., и др. Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН // РМЖ. 2016. № 9. С. 555–559.

ABSTRACT

The advantages of long-acting diuretics in congestive heart failure

D.O. Dragunov, A.V. Sokolova, A.G. Arutyunov, A.S. Simbirtseva, M.S. Kurmanov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary

Currently, a wide range of drugs are available in Russia. In this context, the key issue for an internist is to choose safe and effective diuretic therapy. The most commonly used diuretics excrete sodium, i.e., these drugs inhibit sodium reabsorption in the renal tubules thus leading to passive water excretion. Loop diuretics with short half-life provoke spike-like sodium diuresis followed by significant post-dose sodium retention. Spike-like sodium diuresis results in acute tubule damage caused by excess sodium. In rapid and excessive sodium excretion, this damage is irreversible. According to multiple studies, torasemide SR/Britomar is characterized by lower absorption rate and, therefore, longer half-life. The drug provides more effective and constant sodium diuresis thus reducing the risk of renal tubule damage. The absence of rebound sodium retention tends to decrease central blood pressure, augmentation index, and aortic pulse wave velocity which are considered to be independent markers of cardiovascular risk and death.

Key words: sodium, diuretics, torasemide SR, sodium diuresis.

For citation: Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G., et al. The advantages of long-acting diuretics in congestive heart failure // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 555–559.

В настоящее время диуретическая терапия применяется в лечении таких распространенных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность и т. д. В связи с этим невозможно представить сегодняшнего кардиолога или терапевта, который в ежедневном режиме не назначал бы мочегонные препараты. Сегодня в РФ существует довольно большой выбор данных препаратов, в связи с этим ведущей проблемой для интерниста становится проблема выбора наиболее безопасной и при этом эффективной диуретической терапии.

Наиболее часто применяемые диуретики являются натрийуретиками, т. е. применение этих препаратов приводит к блокированию реабсорбции натрия на разных уровнях почечного канальца, и уже вслед за натрием пас-

сивно следует вода. В связи с этим, говоря о современных аспектах применения диуретиков, нужно вспомнить о таком понятии, как натрийурез в целом.

У здорового человека экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна его количеству в организме. В результате этого количество натрия колеблется незначительно, хотя его поступление в организм может колебаться в значительных пределах [1] – это классическое представление о гомеостазе натрия. Но на сегодняшний день известно, что уровень общего натрия в организме может возрастать, но не приводить к развитию отеков. Более того, у практически здоровых людей, имеющих постоянный уровень потребления соли, периодически происходит повышение уровня общего натрия, депонированного в организме, не приводящее к увеличению об-

шего объема жидкости [2]. Это создает значительную проблему для практического врача, т. к. на сегодняшний день не существует общедоступных методов, позволяющих оценить уровень депонирования натрия у конкретного человека.

При этом натрийурез – это довольно нестабильный показатель при определении его в течение суток, зависящий от множества факторов, таких как средний уровень потребления соли, уровень артериального давления (АД), уровень активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому его регулярный контроль довольно затруднителен на сегодняшний день [3]. Особенно показательны работы P. Raassen et al., в которых был изучен натрийурез на фоне низкосолевого рациона и без блокады РААС у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ), показана довольно стойкая взаимосвязь между уровнем активности РААС и натрийурезом [4].

Такая взаимосвязь между уровнем натрийуреза и активностью РААС обусловлена влиянием ангиотензина II (АII) на реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Повышенная активность АII приводит к уменьшению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. В ряде исследований было показано, что для соль-чувствительных гипертоников характерны снижение почечного плазматочка и гиперактивация ангиотензина II [6]. Кроме того, выполнены работы, в которых активность ангиотензина II изучалась у практически здоровых добровольцев. В условиях проведения пробы на соль-чувствительность у них изучалась реакция на введение ангиотензина II на фоне высоко- и низкосолевого рациона и на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Авторы пришли к выводу, что даже у здоровых соль-чувствительных активность РААС выше, особенно на фоне высокосолевого рациона, у них был также снижен почечный плазматок. Это исследование доказывает, что активность РААС у соль-чувствительных изначально больше, чем у соль-резистентных. Поскольку в данном исследовании изучались здоровые лица (не гипертоники), это позволило исключить у них вторичное поражение почек [7]. Нами также изучалась активность РААС у пациентов с АГ, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Оказалось, что РААС была достоверно более активна у соль-чувствительных больных. Для них также был характерен высокий натрийурез [3]. Это связано с высоким потреблением соли пациентами. В дальнейшем с помощью многофакторного анализа установлена связь между уровнем экскреции белка Tamm – Horsfall (ТНР), ангиотензина II (АТ II) и типом натрийуреза. Наибольшие активность РААС и экскреция белка ТНР были характерны для пациентов с 1-м типом натрийуреза (самый неблагоприятный). Все это говорило о значительном изменении тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов, которая, по сути, и отвечает за реабсорбцию натрия в канальцах.

Мочегонные и их влияние на натрийурез

Поскольку большинство диуретиков являются органическими кислотами или основаниями, в значительной степени связанными с белками, они активно секретируются в просвет проксимальных канальцев, где достигают точки приложения. Период полувыведения

определяет продолжительность действия и режим дозирования.

При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдаются пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период (ретенция натрия), связанный со снижением концентрации препарата в сыворотке крови. Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия [8], причем эти изменения необратимы при быстром и избыточном его выведении [9]. В проведенном нами исследовании [3] при применении торасемида IR (immediate-release) был отмечен пик натрийуреза во временной точке 9.00–12.00, тогда как при применении торасемида SR (sustained-release) (Бритомар) пикообразного натрийуреза удалось избежать. Интересно то, что при приеме торасемида SR (Бритомар) наблюдается более плавный натрийурез, отсутствуют «пики», но площади под кривыми у торасемида IR и SR ($S_{IR} = 13\,603,8\text{ см}^2$ и $S_{SR} = 13\,741,2\text{ см}^2$) статистически неразличимы ($p > 0,05$). Это означает, что торасемид SR и торасемид IR имели одинаковое антинатрийуретическое действие, но у торасемида SR отсутствовали пики натрийуреза.

Такие же данные получил A.J. Reyes в своем исследовании [10], где изучалось 30 вариантов дозирования диуретиков: 2 дозировки петлевых диуретиков (музолимин 20 мг и торасемид 2,5 мг) были оценены как недиуретические. Большинство других изученных дозировок петлевых диуретиков (например, фуросемид 40 мг и торасемид 5 и 10 мг) по суммарному 24-часовому натрийурезу оказались менее эффективными, чем большинство диуретиков, воздействующих на начальные отделы дистальных канальцев (например, гидрохлоротиазид 25 и 50 мг, ксипамид 10, 20 и 40 мг). Одинаковым эффектом обладали гидрохлоротиазид 25 мг и фуросемид 80 мг. Наличие антинатрийуретического периода между 6.00 и 24.00 при применении петлевых диуретиков делает большинство дозировок этих препаратов даже менее эффективными, чем тиазидные диуретики. Фуросемид 80 мг и торасемид 20 мг оказались единственными петлевыми диуретиками, которые повысили 24-часовой натрийурез более чем на 60%. Было показано, что натрийурез вслед за однократным приемом петлевого диуретика длился лишь несколько часов, а через 5–6 ч экскреция натрия с мочой приближалась к уровню, сопоставимому с таковым плацебо. То есть с 6.00 по 24.00 даже торасемид неэффективен, а его кумулятивный натрийурез сопоставим с таковым гидрохлоротиазида именно за счет наличия антинатрийуретического периода.

Еще одним фактором, снижающим эффективность диуретической терапии, является рикошетная ретенция натрия, которая, в свою очередь, приводит к сохранению симптомов сердечной недостаточности и требует повторного введения препарата. Проведение мочегонной терапии необходимо при ХСН. Петлевые диуретики с коротким периодом полувыведения резко увеличивают концентрацию натрия, попадающего в дистальные каналы, что приводит к активации тубулогломерулярной обратной связи. В результате выделяется аденозин, происходят сужение афферентной артериолы (ишемия тубуло-интерстициальной ткани (ТИТ)) и снижение почечного кровотока, а также повышение реабсорбции натрия – это состояние называется синдромом «рикошета». Оно

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

характерно для диуретиков с коротким периодом полувыведения, например, фуросемида [11].

Нами также проведено изучение ретенции натрия – мы сравнили две формы диуретика с разной скоростью высвобождения (торасемид IR и SR) и изучали влияние на этот феномен [3]. При применении торасемида IR можно наблюдать резкий подъем ретенции натрия (с 9.00 до 15.00), а восстановление реабсорбции происходит только в 24.00–03.00, т. е. в течение примерно 10 ч после применения диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается усиленная реабсорбция натрия. Однако при применении торасемида SR такого эффекта не отмечается. Наши результаты соответствуют результатам ранее проведенных фармакодинамических исследований. Так, в исследованиях, проведенных Vagbanoj M.J. et al. [12, 13], сравнивались фармакокинетические профили торасемида IR и SR. Авторы показали, что торасемид SR имел более низкую скорость абсорбции, т. е. более низкую максимальную концентрацию и длительный период полувыведения, в связи с чем на его фоне отмечается более эффективный и постоянный натрийурез в период более активного перорального употребления соли (как известно, это дневные и вечерние часы). Из ранее проведенных исследований известно, что чем меньше период полувыведения петлевого диуретика, тем более негативное влияние на натрийурез он оказывает и тем более неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН [14]. В нашем исследовании торасемид IR, обладающий более длительным периодом полувыведения, чем фуросемид, не лишен этого неблагоприятного эффекта. Предотвратить это состояние можно в/в капельным введением диуретика (в случае с фуросемидом), тем самым обеспечив его постоянную концентрацию в крови. Однако постоянное в/в капельное введение диуретика не всегда возможно и не может проводиться длительно. В таком случае могут помочь диуретики с увеличенным периодом полувыведения препарата.

Влияние торасемида SR на показатели центральной гемодинамики

Одним из самых неблагоприятных факторов, которые, возможно, приводят к худшему сердечно-сосудистому прогнозу у соль-чувствительных пациентов, является изменение суточного профиля АД. В наших ранее проведенных работах [3] было показано, что среднее АД существенно выше ($116,6 \pm 12,6$ против $110,1 \pm 14,6$, $p < 0,05$) у соль-чувствительных пациентов по сравнению с таковым у соль-резистентных. Также для них характерна более высокая нагрузка АД в течение суток ($81,0 \pm 20,2\%$ и $67,7 \pm 27,1\%$ соответственно, $p < 0,05$) [15]. Распространенность профиля АД *dippers* в среднем составляет от 53% до 73% у соль-чувствительных, тогда как среди соль-резистентных нормальный профиль АД колеблется от 78% до 67%. Распространенность профиля *non-dippers* составляет 67% среди соль-чувствительных [16]. В работе D.K. Wilson et al. распространенность *non-dippers* составляла более 50% у соль-чувствительных, тогда как у соль-резистентных – только 5,4% [17]. I.Z. Ven-Dov et al. предложили считать наличие профиля АД *non-dippers* несомненным признаком наличия соль-чувствительности у пациента [18]. Все вышеприведенные работы показывают, что изменения профиля АД

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



- **Максимальная эффективность, за счет снижения риска «эффекта рикошета»¹⁻⁴**
- **Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме⁵**
- **Высокая степень безопасности для почек¹⁻⁴**

Прием 1 раз в сутки*
Единственный торасемид замедленного высвобождения

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. **Артериальная гипертензия, Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфаниамиды может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид; анурия; печеночная кома и прекома; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синдром Шенна и АУ (стадии II–III степени); возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение; головная боль; сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповолемия; нарушения оттока мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, антагонистов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипонатриемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приема внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. **Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности:** начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. **Отечный синдром при заболеваниях почек:** начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день, отечный синдром при заболеваниях печени: начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. **Артериальная гипертензия:** начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему можно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Артюнова Г. П., Спаненкова Л. Г., Драгунова Д. О. Журнал Сердечная Недостаточность, 2012; 13 (4): 222–227.

2. Жигров И.В. И соавт. РМЖ Фармакотерапия 20014; 6: 436–49.

3. Национальные рекомендации ОССН, РНО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).

4. Артюнова Г. П., Драгунова Д. О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5:8–12.

5. Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Goñiz C. et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100.

Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. № ЛП-000318, Март 2016 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625,
www.takeda.ru

связаны с изменением суточного колебания натрийуреза у этих пациентов. Наше исследование также показало, что риск развития неблагоприятного профиля АД у соль-чувствительных пациентов составлял 83,3% (OR 21,00).

Еще одной проблемой, связанной с пикообразным натрийурезом, является изменение параметров центральной гемодинамики (ЦГД), поскольку ретенция натрия в постдиуретический период приводит к отложению натрия в стенках сосудов и повышению жесткости последних [14]. Существует достаточно большое количество исследований, которые доказывают, что скорость пульсовой волны (СПВ) [19, 20], индекс аугментации (ИА) и центральное артериальное давление (ЦАД) [21] являются независимыми факторами, увеличивающими риск сердечно-сосудистых событий и смертности.

Мы также проследили, как изменяются параметры ЦГД у пациентов, находящихся на высоко- и низкосолевой диете. На низкосолевой диете отмечалось улучшение всех показателей, но наиболее значимо изменился ИА: 1,41 [-31,28; 20,77] – на низкосолевой диете, 15,35 [-17,56; 33,04] – на высокосолевой диете, $p < 0,05$. Наблюдалась связь между ИА и натрийурезом: при увеличении суточной экскреции натрия происходило повышение ИА. Был проведен анализ влияния ретенции натрия на показатели ЦГД. Установлено, что на фоне применения торасемида SR по сравнению с IR происходит улучшение показателей ЦАД, ИА и СПВ. Кроме того, при сравнении параметров ЦГД в группах на 10-й и 30-й день были получены следующие результаты: в группе торасемида IR присутствовала незначительная динамика к улучшению показателей ИА, ЦАД и СПВ, тогда как в группе торасемида SR достоверно улучшились все показатели ЦГД. Из приведенных выше данных следует, что торасемид замедленного высвобождения (Бритомар) изменяет жесткость сосудов, тем самым влияя на параметры ЦГД.

Наши данные соответствуют данным ранее проведенных исследований, в которых изучалось влияние натрийуреза на показатели ЦГД. Например, в африканской этнической группе из 651 пациента была выявлена четкая связь между 24-часовым натрийурезом и показателями ЦГД. Авторы предположили, что повышение ЦАД произошло вследствие соблюдения высокосолевой и в то же время низкокалийевой диеты [22]. Также немаловажным фактором является то, что в африканской популяции наиболее распространен феномен соль-чувствительности, вследствие этого у ее представителей усилена реабсорбция натрия [23]. Поэтому результаты, полученные в африканской популяции, не следует переносить на людей европеоидного типа. Но существуют и исследования с участием представителей европеоидной расы, например, исследование, в котором изучалось население Бельгии. Медиана наблюдения составляла 9,7 года, было обследовано 630 пациентов, средний возраст составлял 40,6 года. Из анализа были исключены пациенты, принимавшие диуретики. В данном исследовании также было показано повышение ИА и СПВ при увеличении натрийуреза [24]. Ограничение данного исследования состоит в том, что изучалась в основном группа относительно здоровых лиц, гипертоников было всего 11,8% среди женщин и 24,3% среди мужчин. Напротив, в исследовании Park et al. изучалось влияние натрийуреза на показатели ЦГД у пациентов с АГ, в исследовании участвовало

515 пациентов. Авторы также доказали связь избыточного натрийуреза с увеличением показателей ЦГД. Они пришли к следующим выводам: во-первых, увеличение потребления соли независимо от повышенного АД влияет на жесткость артерий; во-вторых, увеличение потребления натрия приводит к росту объема как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости, что в свою очередь приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления; в-третьих, высокое содержание натрия влияет на активацию РААС, а это активирует процессы воспаления и ремоделирования не только в центральных сосудах, но и в периферических артериях [25]. Как известно, многие гормоны влияют на жесткость сосудов, например, ангиотензин II стимулирует выработку коллагена, что вызывает ремоделирование и гипертрофию сосудистой стенки, угнетает синтез оксида азота, снижает синтез эластина [26]. Кроме того, ангиотензин II стимулирует выработку цитокинов и факторов роста, что способствует возникновению воспаления [27]. Альдостерон также приводит к повышению жесткости сосуда, гипертрофии мышечной стенки и возникновению фиброза [28, 29]. Действие альдостерона тесно связано с эндотелином-1. Инфузия альдостерона приводит к увеличению синтеза эндотелина-1, который обладает сосудосуживающим эффектом и усиливает фиброз [30]. В ответ на поступление натрия усиливается тонус мышечного слоя сосуда, увеличивается синтез коллагена и уменьшается синтез эластина [31, 32]. Кроме того, потребление соли воздействует на полиморфизм генов рецепторов к ангиотензину I типа, оксиду азота и альдостерону. Натрий ухудшает функцию эндотелия за счет сокращения производства оксида азота [33, 34].

В мире широко изучается связь натрийуреза с показателями ЦГД, однако не уделяется должного внимания пациентам с уже развившейся сердечной недостаточностью на фоне АГ. Как известно, уже с первых этапов развития ХСН начинается повышение реабсорбции Na^+ и H_2O , что приводит к повышению осмолярности плазмы и перегрузке объемом [35], и только затем снижается почечный кровоток и СКФ [36]. Следовательно, задержка Na^+ является главным патологическим процессом, т. к. развивается задолго до значимого снижения СКФ [36]. Особенно это важно в аспекте того, что больным ХСН наиболее часто назначаются петлевые диуретики, т. к. они вызывают наиболее выраженный натрийурез. И, как известно, диуретики оказывают свое негативное воздействие на почки, в которых уже произошли негативные изменения, связанные с ХСН [35]. Также их эффект уменьшается со временем из-за ретенции натрия (компенсаторной задержки натрия) [37], которая связана с их коротким периодом полувыведения. Это явление – результат связанных с хронической перегрузкой натрием адаптационных изменений в дистальных отделах нефрона [38].

Итак, терапия мочегонными препаратами может эффективно улучшить функцию почек, а следовательно, способна замедлить прогрессирование ХСН и продлить жизнь этих пациентов [39]. Но нельзя забывать о том, что интенсивная бесконтрольная терапия этими препаратами в большинстве случаев приводит к повреждению почек: снижению СКФ, повышению уровня креатинина, росту реабсорбции Na^+ и развитию резистентно-

сти к мочегонным. В связи с вышесказанным необходимо тщательное изучение влияния лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, на функцию почек, т. к. она может в определенных ситуациях ухудшиться вследствие терапии.

Заключение

По данным многочисленных исследований, торасемид SR (Бритомар) имеет заведомо более низкую скорость абсорбции и, соответственно, более длительный период полувыведения, чем другие препараты данной группы. Это обеспечивает более эффективный и постоянный натрийурез, что снижает риск повреждения почечных канальцев.

Отсутствие «рикошетной» задержки натрия сопровождается тенденцией к снижению ЦАД, ИА и СПВ в аорте (независимых факторов, увеличивающих риск сердечно-сосудистых событий и смерти).

У пациентов, находящихся на амбулаторном этапе лечения, с исходно сниженной СКФ при длительном и регулярном приеме торасемид SR приводит к более эффективному уменьшению объема свободной жидкости и снижению риска развития новой декомпенсации кровообращения [40].

Литература

1. Клар С. Почки и гомеостаз в норме и при патологии. М.: Медицина, 1987 [Klar S. Pochki i gomeostaz v norme i pri patologii. M.: Medicina, 1987 (in Russian)].
2. Titze J, Maillet A, Lang R et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study // *American Journal of Kidney Diseases*. 2002. Vol. 40 (3). P. 508–516.
3. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Моросанова Е.И. Влияние диуретиков с различным периодом полувыведения на изменение натрийуреза и показатели центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Сердце*. 2014. Т. 13. № 2 (76). С. 107–113 [Arutjunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Morosanov E.I. Vlijanie diuretikov s razlichnym periodom poluvyvedenija na izmenenie natrijureza i pokazateli central'noj gemodinamiki u pacientov s gipertonicheskoj boleznuju, oslozhennoj hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju // *Serdce*. 2014. T. 13. № 2 (76). S. 107–113 (in Russian)].
4. Van Paassen P, de Zeeuw D, de Jong P.E. et al. Renin Inhibition Improves Pressure Natriuresis in Essential Hypertension // *JASN*. 2000. Vol. 11(10). P. 1813–1818.
5. Mervaala E, Dehmel B, Gross V. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and AT1 Receptor Blockade Modify the Pressure-Natriuresis Relationship by Additive Mechanisms in Rats with Human Renin and Angiotensinogen Genes // *ASN*. 1999. Vol. 10 (8). P. 1669–1680.
6. Campese V.M. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications // *Hypertension*. 1994. Vol. 23. P. 531–550.
7. Visser F.W., Boonstra A.H., Lely A.T. et al. Renal Response to Angiotensin II is Blunted in Sodium-sensitive Normotensive Men // *Am J Hypertens*. 2008. Vol. 21 (3). P. 323–328.
8. Rosón M.I., Cavallero S., Della Penna S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // *Kidney International*. 2006. Vol. 70 (8). P. 1439–1446.
9. Elzinga L.W., Rosen S., Bennett W.M. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake // *J Am Soc Nephrol*. 1993. Vol. 4 (2). P. 214–221.
10. Reyes A.J. Effects of diuretics on renal excretory function // *Eur Heart J*. 1992. Vol. 13. P. 15–21.
11. Gnanaraj J.F., von Haehling S., Anker S.D. et al. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome // *Kidney International*. 2013. Vol. 83 (3). P. 384–391.
12. Barbanjo M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // *ClinExpPharmacol Physiol*. 2009. Vol. 36 (5–6). P. 469–477.
13. Barbanjo M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // *FundamClinPharmacol*. 2009. Vol. 23 (1). P. 115–125.
14. Chirinos J.A., Townsend R. Sodium, potassium, and target organ damage: a case for central hemodynamics // *Hypertension*. 2010. Vol. 56 (4). P. 578–580.
15. De la Sierra A., Lluich M.M., Coca A. et al. Assessment of salt sensitivity in essential hypertension by 24-h ambulatory blood pressure monitoring // *Am J Hypertens*. 1995. Vol. 8 (10). P. 970–977.
16. Castiglioni P., Parati G., Brambilla L. et al. Detecting Sodium-Sensitivity in Hypertensive Patients. Information From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 180–185.
17. Wilson D.K., Sica D.A., Miller S.B. Ambulatory blood pressure nondipping status in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents // *Am J Hypertens*. 1999. Vol. 12 (2). P. 159–165.
18. Ben-Dov I. Z., Bursztyn M. Can Salt Sensitivity of Blood Pressure Be Assessed Without Changing Salt Diet? // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 156–157.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. P. 1236–1241.
20. Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31 (19). P. 2338–2350.
21. Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M. et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk // *J Hypertens*. 2002. Vol. 20 (12). P. 2407–2414.
22. Redelinguhuys M., Norton G.R. Scott L. et al. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic stiffness independent of steady state pressure in the general population // *Hypertension*. 2010. Vol. 56. P. 584–590.
23. Bochud M., Staessen J.A., Maillard M. et al. Ethnic differences in proximal and distal tubular sodium reabsorption are heritable in black and white populations // *J Hypertens*. 2009. Vol. 27. P. 606–612.
24. Liu Y.P., Thijs L., Kuznetsova T. et al. Central Systolic Augmentation Index and Urinary Sodium in a White Population // *Am J Hypertens*. 2013. Vol. 26 (1). P. 95–103.
25. Park S., Park J.B., Lakatta E.G. Association of central hemodynamics with estimated 24-h urinary sodium in patients with hypertension // *J Hypertens*. 2011. Vol. 29. P. 1502–1509.
26. Dzau V.J. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway // *Hypertension*. 1986. Vol. 8. P. 553–559.
27. Strazzullo P., Galletti F., Barba G. et al. Altered Renal Handling of Sodium in Human Hypertension Short Review of the Evidence // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 1000–1005.
28. Blacher J., Amah G., Girerd X. et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension // *Am J Hypertens*. 1997. Vol. 10. P. 1326–1334.
29. Lacollecq P., Labat C., Pujol A. et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 2848–2853.
30. Park J.B., Schiffrin E.L. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. P. 1444–1449.
31. Safar M.E., Thuilliez C., Richard V. et al. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension // *Cardiovasc Res*. 2000. Vol. 46. P. 269–276.
32. Partovian C., Benetos A., Pommies J.P. et al. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin // *Am J Physiol*. 1998. Vol. 274. P. 1423–1428.
33. Bagrov A.Y., Lakatta E.G. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens” // *Hypertension*. 2004. Vol. 44. P. 22–24.
34. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25 (5). P. 932–943.
35. Арутюнов Г.П. Патологические процессы в почках у больных ХСН // *Сердечная недостаточность*. 2008. № 9 (5). С. 234–240 [Arutjunov G.P. Patofiziologicheskie processy v pochkah u bol'nyh HSN // *Serdechnaja nedostatochnost'ju*. 2008. № 9 (5). S. 234–240 (in Russian)].
36. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 38 (7). P. 1782–1787.
37. Khawaja Z., Wilcox C.S. Role of the Kidneys in Resistant Hypertension // *Int J Hypertens*. 2011. Vol. 2011. P. 143471.
38. Dussol B., Moussi-France J., Morange S. et al. A Pilot Study Comparing Furosemide and Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease // *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012. Vol. 14 (1). P. 32–37.
39. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // *Сердечная недостаточность*. 2005. № 6 (6). С. 245–250 [Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Disfunkcija почек u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju: patogenez, diagnostika, lechenie // *Serdechnaja nedostatochnost'ju*. 2005. № 6 (6). S. 245–250 (in Russian)].
40. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения // *Кардиология*. 2014. № 9. С. 24–32 [Arutjunov A.G., Dragunov D.O., Arutjunov G.P., Rylova A.K., Sokolova A.V. Vlijanie lekarstvennyh form petlevogo diuretika s razlichnoj skorost'ju vysvobozhdenija na rannij i otsrochnyj prognoz u pacientov s dekompensaciej krovoobrashhenija // *Kardiologija*. 2014. № 9. С. 24–32 (in Russian)].