**Клініко-фармакологічні аспекти застосування петлевих діуретиків при артеріальній гіпертензії**

**Вступ**

У ХХІ ст. значна розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) залишається провідною медико-соціальною проблемою, яка привертає увагу інтерністів в усьому світі. АГ - найбільш поширене неінфекційне захворювання на Землі, що значною мірою визначає високу смертність осіб працездатного віку та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань.

Із впевненістю можна сказати, що проблема АГ за останні 20 років найретельніше досліджується, найчастіше дискутується і найдетальніше висвітлюється як у світовій, так і в українській медичній літературі, рекомендаціях та настановах.

Існують рекомендації щодо лікування АГ, опубліковані Всесвітньою організацією охорони здоров’я (World Health Organization - WHO) та Міжнародною cпілкою дослідження АГ.[14]

Виходячи з того, що деякі діагностичні і терапевтичні рекомендації WHO/ISH, можливо, не повністю підходять для всіх Європейських країн, система охорони здоров’я та економічні можливості яких значно різняться, опубліковані особливі методичні рекомендації Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension - ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology - ESC) щодо лікування АГ [14]

В умовах розвитку системи охорони здоров’я в країнах Європи для пацієнтів з АГ може бути застосована більш глибока оцінка серцево-судинного ризику та ураження органів, а також наявний більш широкий вибір антигіпертензивного лікування. Так, G. Mancia та співавторами (2010) представлена остання редакція спільних рекомендацій ESH/ESC з виправленнями та доповненнями до діючих Європейських рекомендацій щодо лікування АГ.[18]

Не стояли осторонь проблеми АГ і українські кардіологи. Так, Указом Президента України від 04.02.1999 р. № 117/99 затверджено Національну програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні, яка діяла протягом 1999-2010 рр. З 1999 р. вийшли 4 редакції рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (4-те видання, виправлене та доповнене, розроб­лено як посібник до програми) (Свіщенко Є.П. та співавт., 2008). У 2009 р. вийшла Настанова з кардіології, рекомендована Асоціацією кардіологів України та вченою радою Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України для широкого кола фахівців: кардіологів, ревматологів, кардіохірургів, реаніматологів, терапевтів, сімейних лікарів, наукових співробітників, студентів вищих медичних навчальних закладів.[3]

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Це пов’язане, по-перше, із високою поширеністю АГ: в Україні в 2008 році зареєстровано 11,3 млн пацієнтів з АГ; по-друге, з високою частотою виникнення серцево-судинних ускладнень, обумовлених АГ; по-третє, з достатньо простим способом запобігання виникненню цих ускладнень завдяки контролю артеріального тиску (АТ); по-четверте, з існуванням проблем контролю АТ - за даними K. Wolf-Maier et al. АТ не контролюється у 60 % пацієнтів в Англії, у 70 % - в Німеччині, у 72 % - в Італії, у 79 % - у Швеції та у 81 % - в Іспанії [3]. Одним із шляхів підвищення контролю АТ є застосування ефективних ліків. Діуретики є однією із п’яти груп антигіпертензивних препаратів, рекомендованих для лікування АГ як у вигляді моно-, так і комбінованої терапії. Ця група вже давно існує на ринку і зарекомендувала себе як ефективні та доступні ліки. Згідно із рекомендаціями Американського товариства гіпертензії (2003), кожний пацієнт із рівнем АТ 160/100 мм рт.ст. має отримувати діуретик, якщо не має протипоказань.[5]

**1.Основна частина**

На сьогодні рівень знань не дає можливості ставити завдання щодо цілковитого виліковування АГ, але проведення ефективної терапії та запобігання прогресуванню захворювання є реальним завданням.

Мета лікування - зниження смертності від серцево-судинних захворювань. Чим вищий артеріальний тиск (АТ), тим вищий ризик мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та передчасної смерті. Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішеней - гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), серцевої недостатності (СН), порушення функції нирок, аж до розвитку ниркової недостатності тощо. Навіть незначне підвищення АТ несе в собі істотний ризик для здоров’я. Так, 60% серцево-судинних ускладнень спостерігають у хворих із помірним підвищенням діастолічного АТ (не вищим за 95 мм рт. ст.), оскільки такі пацієнти становлять переважну більшість осіб із підвищеним АТ. Лікуванню підлягають також хворі з ожирінням, дисліпідемією та іншими супутніми факторами ризику.[16]

Основні принципи лікування АГ:

1. Лікування (немедикаментозне і медикаментозне) необхідно починати якомога раніше і проводити його постійно, як правило, протягом всього життя. Поняття «курсове лікування» до антигіпертензивної терапії неприйнятне.

. Усі особи з підвищеним АТ підлягають немедикаментозному лікуванню чи модифікації способу життя. Дієтичні рекомендації відіграють важливу роль серед немедикаментозних методів корекції АГ.

. Схема лікування має бути простою (за можливості - за принципом «одна таб­летка на день»), що сприяє збільшенню кількості хворих, які дійсно лікуються, і відповідно - зменшенню кількості тих, які припиняють лікування.

. Перевагу слід надавати антигіпертензивним препаратам тривалої дії («ретард», sustained-release - SR), що дозволяє запобігти виникненню значних коливань АТ протягом доби, а також зменшити кількість таблеток, які необхідно приймати.

. Хворі літнього віку з ізольованою систолічною АГ підлягають лікуванню так само, як і особи із систоло-діастолічною АГ.

6. У пацієнтів із вторинною АГ першочерговим завданням є лікування її причини. АГ також підлягає обов’язковій корекції.

Основні переваги антигіпертензивної терапії зумовлені зниженням АТ per se і значною мірою не залежать від застосованих лікарських засобів [6]

Проведено безліч досліджень, у яких вивчали різні підходи до антигіпертензивної терапії та оцінювали фатальні й нефатальні події у пацієнтів з АГ. Найбільш значимими доказами з існуючих є результати рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань, які можна підсумувати так:

. Антигіпертензивна терапія істотно знижує серцево-судинну захворюваність і смертність, але менш істотно впливає на загальну смертність.

. Поліпшення прогнозу під впливом антигіпертензивної терапії спостерігають у хворих всіх вікових (включаючи осіб з ізольованою систолічною АГ) та етнічних груп.

3. Антигіпертензивна терапія на 50% знижує ризик розвитку СН, на 30-40% - фатального і нефатального інсульту та на 20% - ризик коронарних подій.[25]

Сучасний арсенал лікарських засобів для лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями надзвичайно великий і включає близько 20 основних фармакологічних груп, що нараховують сотні препаратів із різними механізмами дії. Це вимагає від лікаря-інтерніста володіння глибокими і різнобічними знаннями в галузі клінічної фармакології як фундаментальної основи, відповідно до позицій доказової медицини та раціональної фармакотерапії.[25]

Під раціональною фармакотерапією розуміють призначення хворим лікарських засобів згідно з клінічною ситуацією у дозах, які відповідають індивідуальним потребам, на адекватний період та з найменшими витратами для пацієнтів і суспільства. Підґрунтям раціональної фармакотерапії є клінічна фармакологія - наука, яка вивчає взаємодію лікарських засобів з організмом здорової та хворої людини.[8]

Принципи здійснення раціональної фармакотерапії включають:

1. Завдання для здійснення раціональної фармакотерапії:

· вибір фармакологічної групи лікарських засобів;

· вибір лікарських засобів, конкретного представника фармакологічної групи (оригінального лікарського засобу або його копії-генерика);

· призначення адекватного режиму дозування.

. Визначення фармакологічної мішені.

3. Контроль за фармакологічним ефектом лікарських засобів.

4. Контроль за можливим розвитком резистентності до лікарських засобів та синдрому відміни та заходи щодо їх запобігання.

5. Урахування особливостей фармакотерапії залежно від віку хворих, у період вагітності та годування грудьми.

. Урахування особливостей фармакотерапії залежно від наявності різних видів токсикоманій (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія).[11]

Усі етапи фармакокінетики лікарських засобів - всмоктування, розподіл, метаболізм (біотрансформація) - перебувають під контролем відповідних генів. Не викликає сумнівів те, що особливості фармакокінетики лікарських речовин мають особ­ливості, зумовлені генетичною індивідуальністю пацієнтів, їх віком, біологічними ритмами, а також наявністю супутніх захворювань.[23]

Інтер- та інтраіндивідуальна варіабельність ферментів біотрансформації лікарських засобів визначає відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці, зумовлюючи:

· надмірний терапевтичний ефект - при низькій активності (у повільних фенотипів);

· підвищену токсичність лікарського засобу у результаті відсутності його трансформації (у повільних фенотипів);

· знижений терапевтичний ефект - при високій активності (у швидких фенотипів);

· появу токсичних метаболічних продуктів, що утворюються на різних шляхах метаболізму. [15]

Незважаючи на високу інформатизацію, достовірних методів прогнозування індивідуальної переносимості того чи іншого препарату в лікарській практиці не існує, хоча визначення фенотипу активності ферментів дозволяє прогнозувати декілька відповідей організму на лікарські засоби, що застосовуються:

. Токсичність лікарського засобу зумовлена його вихідним (нативним) складом при елімінації винятково шляхом дез­активації поліморфним ензимом. Ніяких додаткових шляхів («стежок») метаболізму не існує (наприклад накопичення продуктів метаболізму в повільних фенотипів (ізоніазидні невропатії, хвороба Паркінсона, індукована пестицидами)).

. При поліморфних шляхах метаболізму можливе зміщення на альтернативний, додатковий шлях з утворенням реактивної проміжної ланки токсичності (наприклад у повільних фенотипів із розвитком факторів ризику токсичності (ізоніазидна гепатотоксичність)).

3. Токсичність провокується реактивним метаболітом, що генерується при дії поліморфного ензиму. В цих випадках швидкі метаболізатори, порівняно з повільними, мають більш високий ризик розвитку інтоксикації або хімічного канцерогенезу.[7]

Застосування плацебо при АГ вважають неприйнятним через очевидність користі антигіпертензивної терапії, тому такі дослідження на сьогодні не проводять. Протягом останніх 10 років всі дослідження щодо лікування АГ мають характер порівняння різних препаратів не з плацебо, а між собою.

Плацебо може бути використане додатково до базової терапії. У таких випадках досліджуваний препарат додають до тієї ж самої базової терапії.

Результати ряду досліджень показали, що зниження АТ хоча б на кілька мм рт. ст. зменшує ризик розвитку ускладнень на 20-30%. У цілому більш істотне зниження АТ дає більш істотний превентивний ефект щодо ускладнень, незалежно від характеру терапії, що застосовують. Порівняння різних класів антигіпертензивних препаратів між собою свідчить, що вони мають певні особливості щодо запобігання ускладненням.[19]

Як показує метааналіз BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration), антагоністи кальцію дещо ефективніші, ніж блокатори β-адренорецепторів, діуретики та інгібітори ангіотензинпере­творювального ферменту (ІАПФ) у запобіганні інсульту, але менш ефективні щодо запобігання СН. Щодо запобігання ІХС, зниження смертності від серцево-судинних захворювань і загальної смертності ці групи препаратів істотно не відрізняються між собою.[2]

Ефективність блокаторів β- адренорецепторів у запобіганні інсульту нижча, ніж у блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) і антагоністів кальцію. Це продемонстровано у дослідженнях LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) і ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), у яких ризик інсульту був вищим у пацієнтів, які застосовували атенолол у поєднанні з тіазидним діуретиком, порівняно з пацієнтами, яким проводили лікування лозартаном або амлодипіном в поєднанні з периндоприлом (Scheen A.J., 2002; Moser M., 2005). Як показало дослідження BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trial), ІАПФ мають додаткову здатність запобігати ускладненням ІХС [24]

Відповідно до рекомендацій ESH/ESC та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ для лікування АГ необхідно застосовувати антигіпертензивні препарати 5 основних класів - препарати першої лінії, які при застосуванні в еквівалентних дозах сприяють зниженню АТ та суттєво знижують ризик серцево-судинних ускладнень:

· діуретики;

· ІАПФ;

· антагоністи кальцію тривалої дії;

· БРА;

· блокатори β-адренорецепторів.

До антигіпертензивних препаратів другої лінії відносять:

· блокатори α1-адренорецепторів;

· агоністи α2- адренорецепторів цент­ральної дії;

· алкалоїди раувольфії;

· агоністи імідазолінових рецепторів.

Існує значно менше доказів ефективного зниження ризику серцево-судинних ускладнень при застосуванні препаратів другої лінії порівняно з препаратами першої лінії.[1]

Найчастіше для лікування АГ застосовують тіазидні, тіазидоподібні та калійзберігаючі діуретики. Традиційно петльові діуретики рідко застосовували для лікування АГ через їх короткочасну дію та слабкий антигіпертензивний ефект, необхідність приймати декілька разів на день, більш слабкий вазодилатуючий ефект та виражену активацію контррегуляторних систем, направлених на затримку рідини та солі [2]. Винятком були пацієнти із вираженим набряковим синдромом та із нирковою дисфункцією, при якій застосування петльових діуретиків має переваги над ­тіазидами тому, що тіазидні діуретики втрачають ефект при швидкості клубочкової фільтрації < 20 мл/хв (або ж при рівні креатиніну 150 ммоль/л та вище).

З появою нового петльового діуретика торасеміду з’явилася можливість широко застосовувати його для лікування АГ [1-5, 7, 9, 12-15, 23]. Торасемід - діуретик із класу сульфанілпіридинів, який гальмує реальну реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Антигіпертензивна дія торасеміду пов’язана із зниженням загального периферичного опору за рахунок нормалізації порушеного електролітного балансу та зниження вмісту Са2+ в клітинах м’язового шару артерій. Є також дані, що на фоні прийому торасеміду зменшується активність ренін-ангіотензинової системи та чутливість рецепторів ангіотензину ІІ першого типу, що призводить до блокади індукованого ним вазоспазму [16]. Торасемід має також антиальдостеронові властивості: блокує індуковану ангіотензином ІІ продукцію альдостерону та інгібує зв’язування альдостерону в тубулярних клітинах нирок подібно до спіронолактону [12].

Препарат збільшує синтез простацикліну та зменшує утворення тромбоксану А2. Тромбоксан А2 синтезується активованими тромбоцитами. Він стимулює активацію нових тромбоцитів і їх агрегацію. Агрегація тромбоцитів досягається підвищенням рівня експресії глікопротеїнового комплексу GP IIb/IIIa на їх мембранах. Циркулюючий фібриноген зв'язується з цим комплексом зміцнюючи тромб. Саме в зменшенні утворенні тромбоксану А2.,  а отже і з запобіганні тромбоутворення полягає антифібринолітичний ефект препарату [2, 3].

Торасемід зв’язується з білками плазми крові на 99 %. Період напіввиведення торасеміду та його метаболітів у здорових людей становить 3-4 години, що є більшим, ніж у фуросеміду та інших петльових діуретиків. Тривалість дії торасеміду - 6-12 годин на відміну від фуросеміду (2-2,5 год). При нирковій недостатності період напіввиведення торасеміду не змінюється [9;10], при печінковій та серцевій недостатності незначно збільшується [19, 20].

Торасемід доставляється до просвіту канальців таким самим способом, як і органічні кислоти. При нирковій недостатності концентрація органічних кислот збільшується, а кількість діючих нефронів зменшується, тому застосовують значно більші дози петльових діуретиків, ніж при нормальній функції нирок [5]. Одним із шляхів підвищення ефективності терапії при нирковій недостатності є застосування препаратів із високою біодоступністю. Як показали дослідження, біодоступність торасеміду становить 90-100 % і зберігається при застосуванні високих доз. Більше того, при ураженні нирок торасемід, на відміну від інших салуретиків, зберігає властивість збільшення ефекту при підвищенні дози. Це означає, що застосування торасеміду у цієї категорії хворих є більш перспективним [25, 26].

Як показали численні дослідження, торасемід, на відміну від інших петльових та, особливо, тіазидних діуретиків, не впливає на метаболізм глюкози і ліпідів, пуриновий та електролітний обмін. Це робить можливим його тривале використання для лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі АГ як неускладненої, так і ускладненої серцевою або нирковою недостатністю, метаболічними порушеннями [21, 25]. В декількох дослідженнях було показано, що торасемід не поступався своєю антигіпертензивною ефективністю тіазидним та тіазидоподібним діуретикам або їх комбінації із калійзберігаючими діуретиками [4, 8, 10, 11, 22, 26]. При цьому було відмічено, що ефект торасеміду розвивався поступово та не спостерігалося вираженого пікового зниження АТ, як при прийомі тіазидів. Це особливо важливо для людей похилого віку, у яких тіазидні діуретики можуть викликати виражені ортостатичні реакції. Торасемід можна успішно комбінувати з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та β-адреноблокаторами [13].

Про хронічне ураження нирок говорять за наявності протеїнурії (мікроальбумінурії) або ж при стійкому зниженні рівня клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв [17]. Рівень клубочкової фільтрації можна визначати за допомогою розрахункового методу на основі вимірювання рівня креатиніну сироватки крові. У цілому ряді досліджень підтверджено існування негативної достовірної залежності між рівнем клубочкової фільтрації та частотою виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті [6, 18, 24]. У дослідженні НОТ (Hypertension Optimal Treatment) зниження швидкості клубочкової фільтрації до рівня, меншого за 60 мл/хв, призводило до достовірного збільшення ризику серцево-судинних подій в 1,58 раза, інсульту - в 1,5 раза, серцево-судинної смерті - в 1,8 раза, загальної смерті - в 1,65 раза [24]. За даними досліджень, частота виявлення зниженої функції нирок у пацієнтів з АГ становить 18 %, за наявності надлишкової маси тіла - 22,7 % та за наявності ожиріння - 22,8 % [17, 18]. Ця категорія хворих, як правило, потребує комбінованої антигіпертензивної терапії, і діуретки є обов’язковою складовою такої комбінації. При цьому перевагу мають саме петльові діуретики.

Тобто майже у кожного п’ятого хворого з АГ існує необхідність застосування петльових діуретиків, серед яких торасемід завдяки своїй високій біодоступності, більш тривалому періоду напіввиведення, меншому впливу на метаболізм, можливості блокувати контррегуляторні механізми є чи не найбільш перспективним препаратом.[13]

**2.Особливості клінічної ефективності торасемида у пацієнтів з АГ**

Антигіпертензивний ефект торасемида був продемонстрований у кількох рандомізованих клінічних дослідженнях [12,13]. В одному з досліджень проводилося тривале (48 тижнів) спостереження за хворими на АГ, які брали торасемі [14]. При цьому статистично значущих відмінностей в «силі» антигіпертензивного ефекту при застосуванні торасемида в дозах 2,5 і 5 мг/добу не відзначалося. Кілька інших подібних досліджень підтверджують той факт, що доза торасемида 2,5 мг/добу для лікування пацієнтів з АГ є оптимальною [15-19]. При цьому у пацієнтів з 1 і 2 ступенем АТ заосування торасеміа в дозі 2,5 мг/добу може сприяти досягненню цільових значень АТ у 60-70% випадках. Слід зазначити, що досягнення цільових значень АТ при тривалому застосуванні торасеміа розвивається повільніше, ніж при застосуванні інших діуретиків та антигіпертензивних ЛЗ з інших груп, що особливо важливо для літніх пацієнтів, особливо тих, хто страждає супутніми цереброваскулярними захворюваннями [10]. У вітчизняному рандомізованому клінічному дослідженні, в яке увійшли 52 жінки з АГ і відсутньою менструальної функції, протягом 24 тижнів порівнювався антигіпертензивний ефект торасеміда та гідрохлоротіазиду (у разі недосягнення цільового АТ до терапії приєднувався еналаприл). [20]. Важливою властивістю торасемида є його здатність не змінювати фізіологічний циркадний ритм зміни АТ [21]. При цьому тривалість антигіпертензивного ефекту дозволяє застосовувати його 1-2 рази на добу.

Рекомендації Національного інституту серця, легенів і крові США регламентують застосування торасемида в якості антигіпертензивного засобу, особливо у пацієнтів з супутньою ХСН, захворюваннями нирок, в тому числі і у вигляді монотерапії [23]. При цьому рекомендованої стартової доза є доза 2,5-5 мг/добу, у разі недосягнення цільових значень АТ протягом 4-6 тижнів допускається підвищення дози до 10 мг/добу.

**артеріальний гіпертензія серцевий**

**Висновок**

Таким чином, торасемід є сучасним антигіпертензивним препаратом, що володіє клініко-фармакологічними особливостями, які дозволяють вибирати його у пацієнтів з АГ за принципом збігу профілю препарату і профілю пацієнта, тобто торасемид найбільшою мірою показаний пацієнтам:

• у яких патогенез АГ може бути обумовлений декількома механізмами (активація РААС, вазоспазм, сіль-чутливість тощо) за наявності у торасемида комплексного антигіпертензивної механізму дії;

• у пацієнтів похилого і старечого віку, пацієнтів із САГ, супутньою ХСН, оскільки за профілем ефективності торасемид зіставимо з іншими діуретиками - групою вибору для пацієнтів даної категорії;

• профіль безпеки торасемида робить можливим його застосування у пацієнтів з АГ і супутніми цукровий діабет (в стадії компенсації), гіперурикемією (але не подагру), гіперліпідеміями під контроль м відповідних показників в плазмі крові;

• існує можливість використання фармакогенетичного тестування для персоналізації дозування торасеміда у пацієнтів з АГ.

**Список літератури**

1. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии : практикум : учебное пособие / Под ред. В. Г. Кукеса; 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.- 2007.- № 5.- С. 5-9.

. Рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр)». // Системные гипертензии.- 2010.- № 3.- С.5-26.

. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлотиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе // Сердец.- 2011.- Т.10.- № 3 (59).- С. 1-5.

. 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.- Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag.- 2010.- Vol. 8.- P. 211-220.

. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide// Drugs.- 2011.- Vol. 41(Suppl 3).- P. 80-91.

. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs. Ther.- 2008.- Vol. 7(Suppl 1).- P. 63-68.

. Baumgart P., Walger P., von Eiff M., Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. // Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology.- Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 2012.- Vol. 8.- P. 169-181.

. Boelke T., Achhammer I., Meyer-Sabellek W.A. Blutdrucksenkung und metabolische Veranderungen bei essentiellen Hypertonikem nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika // Hochdruck.- 2010.- Vol. 9. - P. 40-41.

. 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, 2013.- P. 279-282.

. Bоlke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs of today.- 2010. - Vol. 8.- P. 1-28.

. Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension // Amer. J. Hypertens. - Vol. 14, 116A (April 2011).

. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium iincrease in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension.- 2009.- Vol. 34 (1).- P. 138-143.

. 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.- 2008.- Vol. 2;43(11).- P. 2028-2035.

. 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 Vol. 45(9).- P.204-213.

. Masereel B., Ferrari P., Ferrandi M. et al. Na+,2Cl-,K+ cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives // Eur. J. Pharmacol.- 2008.- Vol. 4;219(3).- P. 385-394.

. 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.).

. Porcellati C., Verdecchia P., Schillaci G. et al. La torasemide, nuovo diuretico del’ansa, nell trattamento dell’ipertensione arteriosa: Studio con trolla to in doppla cecita // BasRazion Terapia.- 2010.- Vol. 20.- P. 407-410.

. Reyes A.J. Formal comparison of the antihypertensive effects of torasemide and other diuretics by the Montevideo mathematical model // Arzneimittelforschung.- 2008.- Vol. 38(1A).- P.194-199.

. 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. - Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 2007.- Vol. 8.- P. 183-209.

. 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.- 2012.- Vol. 38(1).- P. 190-193.

. Spieker C., Zidek W., Hacker W. et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment // Arzneimittelforschung.- 2008.- Vol. 38 (1A).- P. 188-190.

. 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.

. 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.

. 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.

**26.**