



УДК: 616.12-008.331.1]+546.35

ВЛИЯНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ДИУРЕТИКОВ**INFLUENCE OF RENAL CALCIUM AND MAGNESIUM EGESTION OPTIMIZATION ON DIURETICS ANTIHYPERTENSIVE AND CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES****В.В. Коломиец¹, Д.Э. Майлян², Л.А. Третьяк¹, А.С. Панчишко¹, В.В. Красеха-Денисова¹
V.V. Kolomiyets¹, D.E. Mailian², L.A. Tretyak¹, A.S. Panchishko¹, V.V. Krasekha-Denisova¹**¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького
83003, Украина, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16¹M. Gorky Donetsk National Medical University
83003, Ukraine, Donetsk, Illich Ave., 16²Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Белгород, ул. Победы, д. 85²Belgorod National Research University
308015, Belgorod, Pobedy Str., 85

e-mail: vvkolomiyets@i.ua

e-mail: majlyan@narod.ru

Резюме. В статье приведены результаты обследования больных эссенциальной гипертензией до и после трехмесячного приема 5 мг/сут торасемида или 2.5 мг/сут индапамида. После приема индапамида экскреция кальция уменьшилась, а экскреция магния возросла, изменив соотношение почечной экскреции катионов. Прием торасемида, в отличие от индапамида, оказывает кальций- и магнийсберегающий эффект. Оптимизация почечной экскреции катионов, не изменяя антигипертензивной эффективности, увеличивает благоприятное воздействие торасемида на функцию эндотелия сосудов и диастолическую функцию левого желудочка.

Summary. Aim. To investigate torasemide and indapamide vasculo- and cardioprotective effect, that depends on calcium and magnesium renal egestion ratio.

Materials and methods. The survey group included 30 healthy people and 60 patients with essential hypertension. 30 patients with arterial hypertension within three months received indapamide, and the others 30 – torasemide. Calcium and magnesium egestion, excretion fraction and filtrational charges definition were carried out before treatment and 3 months after calcium- and the magnesium-tolerant test. Also BP daily monitoring and echocardiography was carried out twice.

Results. Calcium egestion (CaE) decreased after indapamid prescription from 5.4±0.6 to 3.3±0.5 mmol/ 24 h (p<0.05), but magnesium egestion (MgE) increased from 3.7±0.6 to 8.1±1.2 mmol/ 24 h (p<0.05), the renal cations egestion ratio changed from 57.8%/42.2% to 35.7%/64.3% (p<0.05). There was not change in calcium and magnesium excretion ratio in torasemide treated group (57.3%/42.7% and 55.2%/44.8%; p>0.6). Torasemide reception did not cause MgE change (3.8±0.5 and 4.9±0.7 mmol/ 24 h), but decreased CaE (p<0.05) – from 5.1±0.5 to 3.6±0.4 mmol/ 24 h. Torasemide and indapamide prescription led to increase in E/A ratio through the left ventricle early diastolic filling peak speed increase.

Conclusions. Torasemid renders calcium and magnesium-saving effect, as opposed to indapamid which reduces calcium egestion, but increases magnesium one. Calcium and magnesium renal egestion optimization, without change in anti-hypertensive effectiveness, increases the favorable torasemide impact on endothelial functions and left ventricle diastolic function.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, торасемид, индапамид, кальций- и магнийуретическая функция почек, дисфункция эндотелия, диастолическая функция левого желудочка.

Key words: essential hypertension, torasemide, indapamide, calci- and magnesiuretic kidney function, endothelial dysfunction, diastolic function of left ventricle.

Введение

Кальций и магний выполняют ключевую функцию в сокращении и расслаблении всех видов мышц, включая мышцу сердца и гладкие мышцы сосудов, где комплекс кальция с тропонином С или кальмодулином активирует киназу, которая фосфорилирует легкие цепочки миозина, образующие перекрестные связи с сократительными белками актином и миозином, что вызывает сокращение



миоцита. Концентрация кальция в цитозоле поддерживается рядом механизмов, в частности конкурентными отношениями с магнием за мембранные каналы и за связывание с саркоплазматическим ретикулумом и специфическими кальцийсвязывающими белками, а также активным выкачиванием его из клетки Са-АТФазой, активируемой магнием [Ferrè et al., 2012; Rosanoff et al., 2012; Ayuk et al., 2014]. Перегрузка клетки кальцием ведет к ее смерти и связывается с низкой активностью Са-АТФазы, которая в норме способствует выходу иона из клетки или депонированию его в митохондриях. Снижение насосной функции Са-АТФазы способствует перегрузке клеток кальцием и повышению периферического сопротивления сосудов и артериального давления (АД). Ионы кальция и магния, кроме того, опосредуют симпатические нервные влияния на миокард и гладкие мышцы сосудов [Dai et al., 2013].

Из изложенного следует чрезвычайно важная роль внеклеточного кальция и магния в поддержании АД и силы сердечных сокращений, а следовательно и роль нарушений гомеостаза кальция и магния в течении эссенциальной гипертензии (ЭГ) и поражении органов-мишеней. Эффективность медикаментозного лечения ЭГ предполагает не только поддержание стабильно нормального уровня АД, но и предотвращение структурной перестройки органов-мишеней, в первую очередь сосудов и миокарда левого желудочка (ЛЖ), поскольку их структурная адаптация поддерживает ЭГ, ускоряет ее прогрессирование, превращаясь из компенсаторного фактора в фактор, провоцирующий повреждение органов-мишеней вследствие дисфункции эндотелия сосудов, ремоделирования и гипертрофии их стенок и, в конечном итоге, развитие сердечно-сосудистых осложнений, преждевременной инвалидности и смерти больных [Lee et al., 2012; Коваленко и др., 2010]. Регуляция гомеостаза кальция и магния обеспечивает нормальную насосную функцию сердца и нормальный уровень АД. Поэтому поддержание их нормального обмена является залогом успешного лечения ЭГ. Петлевые диуретики изменяют экскрецию кальция и магния, что не учитывается при их применении [Багрий и др., 2009].

Цель исследования

Оценка вазо- и кардиопротекторного эффекта в зависимости от соотношения почечной экскреции кальция и магния при курсовом приеме торасемида и индапамида у больных ЭГ.

Объекты и методы исследования

В условиях перорального кальцийтолерантного (КТТ) и магнийтолерантного тестов (МТТ) на фоне клиренсовых исследований изучены кальций- и магнийуретическая функция почек у 30 здоровых людей и у 60 больных ЭГ II стадии, 1-й и 2-й степени. КТТ проводился с пероральной нагрузкой кальцием (препарат лактат глюконат кальция) в дозе 0.25 ммоль/кг массы тела, а МТТ – с пероральной нагрузкой магнием (препарат аспаркам) в дозе 0.15 ммоль/кг массы тела до и после трехмесячного приема тиазидоподобного диуретика индапамида (30 больных ЭГ) в суточной дозе 2.5 мг или петлевого диуретика торасемида (30 больных ЭГ) в суточной дозе 5 мг. Кальцийуретическую и магнийуретическую функцию почек оценивали путем определения экскреции кальция (ЭСа) и магния (ЭМг), экскретированной фракции кальция (ЭФСа) и магния (ЭФМг), их фильтрационных зарядов (ФЗСа и ФЗМг). В крови и моче определяли концентрацию кальция с помощью набора реактивов НПП „Филисит-Диагностика”, и магния с помощью набора реактивов „OLVEKS” колориметрическим методом на спектрофотометре «Specord 200 PC». Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью монитора ВАТ-41-2 (Украина), центральную гемодинамику методом эхокардиографии (ЭхоКГ), дисфункцию эндотелия доплерографически по изменению диаметра плечевой артерии (ДДПА) на фоне реактивной гиперемии (РГ) на аппарате ULTIMA PA.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакетов программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

В условиях стандартного и привычного потребления кальция и магния у больных ЭГ и здоровых людей почечный транспорт катионов (ЭСа – 5.0 ± 0.5 и 4.8 ± 0.6 ммоль/24 ч; ФЗСа – 115.4 ± 6.2 и 115.0 ± 5.1 мкмоль/мин; ЭФСа – 3.06 ± 0.34 и $3.24 \pm 0.45\%$; и ЭМг – 3.8 ± 0.7 и 3.5 ± 0.6 ммоль/24 ч; ФЗМг – 59.5 ± 4.7 и 56.5 ± 4.8 мкмоль/мин; ЭФМг – 3.4 ± 0.4 и $3.2 \pm 0.4\%$) не различался ($p > 0.05$). Если сумму Эса и ЭФМг принять за 100%, то видно, что вклад кальция и магния в катионный баланс плазмы крови у здоровых обследованных (56.8% и 43.2%) и у больных ЭГ (57.8% и 42.2%) почти одинаковый ($p > 0.9$).

В условиях внутривенной нагрузки кальцием у здоровых людей ЭСа возросла ($p < 0.05$) на 8.11 ± 2.40 мкмоль/мин, у больных ЭГ – на 6.13 ± 1.67 мкмоль/мин. Почти в той же степени увеличилась ($p < 0.05$) и ЭМг (у здоровых людей – на 7.40 ± 1.51 мкмоль/мин; у больных ЭГ – на 4.00 ± 1.08 мкмоль/мин). Анализируя суммарную ЭСа и ЭМг за 240 мин выполнения КТТ и МТТ, мы выявили, что почки больных ЭГ выделяют на 20.4% больше кальция и на 33.9% больше магния по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0.05$). После нагрузки магнием ЭМг у здоровых людей (на 22.12 ± 2.27 мкмоль/мин) и у больных ЭГ (на 12.09 ± 1.36 мкмоль/мин) изменилась значительно, чем ЭСа (на 2.71 ± 0.36 мкмоль/мин и 1.85 ± 0.23 мкмоль/мин, соответственно). Отношение почечной ЭСа к ЭМг после нагрузки кальцием составило у больных ЭГ 52.3%/47.6%, после нагрузки магнием – 25.5%/75.5%, т.е. доля экскретируемого магния высока в обоих случаях.



После приема индапамида ЭСа уменьшилась ($p < 0.05$) – с 5.4 ± 0.6 до 3.3 ± 0.5 ммоль/24 г за счет уменьшения его экскретируемой фракции с 4.0 ± 0.3 до $3.1 \pm 0.2\%$ ($p < 0.05$). ЭМг возросла ($p < 0.05$) с 3.7 ± 0.6 до 8.1 ± 1.2 ммоль/24 ч за счет увеличения ЭФМг – с 3.7 ± 0.4 до $6.2 \pm 0.7\%$ ($p < 0.05$). Величины ФЗСа и ФЗМг не изменялись. Соотношение почечной ЭСа и ЭМг у больных, получавших индапамид, изменилось с $57.8\%/42.2\%$ до лечения до $35.7\%/64.3\%$ ($p < 0.05$) после терапии. Таким образом, терапия индапамидом сопровождалась увеличением почечной ЭМг почти в 2.5 раза.

Изменения соотношения почечной ЭСа и ЭМг на фоне курсового приема торасемида не было индуцировано ($57.3\%/42.7\%$ и $55.2\%/44.8\%$ соответственно до и после лечения; $p > 0.6$). Прием торасемида ЭМг практически не изменил (3.8 ± 0.5 и 4.9 ± 0.7 ммоль/24 ч) так же, как и ЭФМг (3.9 ± 0.4 и $4.2 \pm 0.5\%$). ЭСа несколько уменьшилась ($p < 0.05$) – с 5.1 ± 0.5 до 3.6 ± 0.4 ммоль/24 ч за счет уменьшения ЭФСa с 3.9 ± 0.3 до $3.0 \pm 0.2\%$ ($p < 0.05$)

Результаты СМАД и исследования центральной гемодинамики и кардиодинамики представлены в таблице. После трехмесячной терапии торасемидом наблюдаются благоприятные изменения диастолической функции ЛЖ, проявляющиеся ускорением его раннего диастолического наполнения (Е, м/с).

Таблица

Динамика показателей (M±m) гемо- и кардиодинамики у больных эссенциальной гипертензией при лечении торасемидом (n=30) и индапамидом (n=30)
Hemo- and cardiodynamic indicators (M±m) in patients with essential hypertension at torasemide (n=30) and indapamide (n=30) treatment

Показатели СМАД, гемодинамики	Препарат, этап лечения			
	Торасемид		Индапамид	
	До приема	После приема	До приема	После приема
САД, мм рт.ст.	162.5±1.5	135.2±1.3*	164.7±1.6	137.0±1.2*
ДАД, мм рт.ст.	101.1±1.0	86.8±0.9*	102.9±1.3	88.2±1.1*
СНС САД, мм рт.ст.	6.1±0.5	20.4±1.5*	5.8±0.4	19.8±1.7*
СНС ДАД, мм рт.ст.	5.9±0.5	19.9±1.3*	6.0±0.6	20.7±1.4*
УП САД, мм рт.ст.	65.0±5.1	34.1±3.1*	64.2±5.1	33.3±3.0*
УП ДАД, мм рт.ст.	49.6±3.8	24.2±2.3*	47.3±3.6	23.7±1.9*
ΔДПА при РГ, %	+6.4±0.2	+12.1±0.4*	+6.7±0.2	+9.7±0.3**
КСО, мл	45.7±1.4	44.1±1.3	45.7±1.4	44.1±1.3
КДО, мл	126.0±2.1	123.2±2.5	126.0±2.1	123.2±2.5
УО, мл	77.9±1.6	78.4±1.4	77.9±1.6	78.4±1.4
МО, мл/мин	5753±129	5810±143	5753±129	5810±143
ФВ, %	62.5±2.1	64.3±1.7	62.5±2.1	64.3±1.7
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	2405±56	2320±61	2405±56	2320±61
Е, м/с	0.46±0.01	0.58±0.02*	0.48±0.02	0.57±0.02*
А, м/с	0.49±0.02	0.51±0.02	0.50±0.02	0.53±0.02
Е/А	0.93±0.03	1.17±0.03*	0.94±0.02	1.11±0.02*

Примечания: 1. * – достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0.05$); 2. ** – достоверно по сравнению с величиной показателя, достигнутой на фоне лечения торасемидом ($p < 0.05$)

1. * – authentically in comparison with index before treatment ($p < 0.05$); 2. ** – authentically in comparison with the index reached in torasemide treated group ($p < 0.05$).

Из таблицы видно, что показатели СМАД – средние уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), степень ночного снижения (СНС) и утреннего подъема (УП) САД и ДАД благоприятно изменились на фоне лечения обоими препаратами. Лечение торасемидом и индапамидом привело к увеличению соотношения Е/А вследствие повышения пиковой скорости раннего диастолического наполнения (Е, м/с) ЛЖ.

Показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ, – ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО), размеры левого сердца после приема торасемида и индапамида не изменялись. Мы, однако, не исключаем, что это может быть обусловлено недостаточной длительностью терапии. Дисфункция эндотелия в системном кровотоке после лечения обоими препаратами достоверно уменьшилась, однако лечение торасемидом снизило ее более эффективно. Коэффициент корреляции между показателем соотношения почечной экскреции кальция и магния при проведении КТТ и МТТ с ΔДПА при РГ, % составил 0.59 ($p < 0.05$), с показателем соотношения Е/А – 0.56 ($p < 0.05$), свидетельствуя о наличии хотя и умеренной, но достоверной связи.

Кальци- и магниемия являются интегральным показателем гомеостаза и ее оценка принципиально важна. Деятельность всей системы регуляции гомеостаза направлена на поддержание этих



важнейших констант, поэтому определения концентрации кальция и магния в сыворотке крови недостаточно для выявления их дефицита. Нагрузочные пробы с дополнительным введением минералов дают возможность оценить истинную величину канальцевого транспорта катионов. Если в обычных условиях в динамике кальций- и магнийуреза оба фактора – клубочковый и канальцевый – участвуют на паритетных правах, то на фоне гиперкатионемии скорость и выраженность катионуретической реакции почек определяется почти исключительно динамикой канальцевого транспорта катионов [Lee et al., 2012]. Сывороточная концентрация кальция и магния при их обычном диетическом потреблении поддерживается в результате увеличения экскреции в большей степени, чем фильтрации. В почечных клубочках фильтрации подвергается 70-80% этих минералов плазмы. При их нормальной концентрации в плазме почечная экскреция составляет 4-12% фильтруемой нагрузки. Около 10% профильтровавшихся элементов поступает в дистальные отделы нефрона, где только их незначительное количество подвергается фракционной реабсорбции в начальном сегменте дистального канальца и в дистальном извитом канальце.

У здоровых людей почки справляются с избытком каждого катиона путем быстрого и полного их выведения. Почечная ЭСа и ЭМг определяется преимущественно их потреблением. Равная интенсивность почечного транспорта минералов у больных ЭГ и здоровых людей обусловлена одинаковым диетическим потреблением кальция и магния. Выделение катионов почками становится очень малым при значительном ограничении их поступления в организм, в то время как дополнительное диетическое потребление увеличивает почечную экскрецию без существенных изменений концентрации катионов в сыворотке крови.

Результаты проведенных исследований показывают, что у больных ЭГ почки в условиях, когда увеличивается Э кальция и магния, предпочтительнее теряют магний, стремясь уменьшить потери кальция, что, по-видимому, может быть одним из патогенетических механизмов ЭГ. Большее выделение кальция и магния почками больных ЭГ может быть связано с дефектом активной канальцевой реабсорбции в почках. Почечный транспорт магния осуществляется системами, весьма сходными с теми, которые осуществляют транспорт кальция. Усиление выведения одного иона сопровождается увеличенным выведением другого.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость постоянного (пожизненного) лечения ЭГ [Коваленко и др., 2010]. Показано, что даже небольшое снижение АД (на 13/6 мм рт. ст.) способствует уменьшению риска развития мозгового инсульта на 40%, инфаркта миокарда на 16% [Багрий и др., 2009]. Тиазидные диуретики имеют важнейшие преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов. Использование тиазидных диуретиков в малых дозах, антигипертензивная эффективность которых была доказана в 90-е годы, не только позволяет снизить АД на 10–20 мм рт.ст. систолическое и на 5–15 мм рт.ст. диастолическое, но и предотвратить развитие мозгового инсульта на 34–51%, и других сердечно-сосудистых осложнений ЭГ (застойной сердечной недостаточности на 42–83%), не вызывая при этом нарушений водно-электролитного баланса. Тиазидные диуретики усиливают эффективность других антигипертензивных препаратов. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях VACS (Veterans Affairs Cooperative Study) и TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) показана высокая эффективность монотерапии гидрохлоротиазидом в 1-ом исследовании и хлорталидоном во 2-ом, не отличавшаяся от эффективности лечения другими антигипертензивными препаратами (ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами, клонидином и др). В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension In The Elderly Program) отмечено снижение уровня калия в плазме крови на 0.46 мм/л. Доказано положительное влияние тиазидных диуретиков на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, более выраженное, чем у ингибиторов АПФ, в исследованиях VACS, LIFE (Left Ventricular Hypertrophy). Тиазидные диуретики полезны у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. При этом, недостаточно изучена роль их влияния на метаболизм кальция и магния. В то же время положительный эффект тиазидных диуретиков на обмен кальция подтверждается их эффективностью при остеопорозе. Тиазидоподобный диуретик индапамид, не имеющий отрицательных метаболических свойств тиазидных диуретиков, оказался столь же эффективным в лечении ЭГ [Семенкин и др., 2006].

Прием индапамида сопровождался уменьшением почечной ЭСа. Существуют две гипотезы, объясняющие кальцийсберегающий эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Первый механизм развития гипокальциурии заключается в том, что при использовании тиазидных диуретиков развивается гиповолемия, приводящая к компенсаторному повышению реабсорбции натрия в нефроне, которая, в свою очередь, увеличивает пассивный транспорт кальция по электрохимическому градиенту в проксимальных канальцах почек. Но поскольку индапамид в отличие от тиазидных диуретиков обладает относительно небольшим натрийуретическим действием, его кальцийсберегающий эффект преимущественно объясняет другой механизм. При отсутствии изменений объема циркулирующей крови снижение почечных потерь кальция осуществляется за счет повышения его реабсорбции в дистальном отделе нефрона благодаря активизации трансцеллюлярного транспорта каль-



ция в результате увеличения синтеза транспортных белков и кальбиндина в эпителиальной клетке нефрона [Nijenhuis et al., 2008].

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков наряду с фуросемидом, буметанидом и этакриновой кислотой. Торасемид по эффективности и безопасности превосходит короткодействующий петлевой диуретик фуросемид, благодаря длительному действию и антиальдостероновой активности. Торасемид в субдиуретических дозах может использоваться для лечения АГ вместо тиазидных диуретиков [Preobrazhenskii et al., 2011; Hermida et al., 2008; Коломиец, Майлян, 2014]. Кроме того, торасемид может ослаблять вызываемые ангиотензином II вазоконстрикцию и увеличение содержания кальция в гладкомышечных клетках аорты крысы со спонтанной гипертензией [Закирова, 2011]. В достаточных концентрациях магний снижает спазмогенное действие норадреналина на гладкие мышцы сосудов, что обусловлено угнетением активируемого норадреналином входа кальция. Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из основных звеньев патогенеза ЭГ, способствуя ее становлению, прогрессированию, поражению органов-мишеней и развитию осложнений [Березин, 2013]. Корреляционный анализ показал наличие умеренной, но достоверной связи между соотношением ЭСа и ЭMg и степенью дисфункции эндотелия у обследованных нами больных. Это свидетельствует о значении оптимизации почечного выделения кальция и магния, достигнутого на фоне терапии торасемидом, но не объясняет аналогичного эффекта индапамида на эндотелий. Для индапамида характерна вазодилатация, нетипичная для тиазидов. Получены данные о выраженном эндотелийпротективном действии индапамида, за счет антиоксидантных свойств, что повышает биодоступность оксида азота и уменьшает его инактивацию [Colas, 2008].

Кальций и магний только реабсорбируются, но не секретируются канальцами. В наибольшей степени реабсорбция осуществляется в толстом восходящем колоне петли Генле и тесно связана с реабсорбцией натрия. Поэтому факторы, оказывающие влияние на реабсорбцию натрия, влияют и на реабсорбцию магния, например, петлевые диуретики. Прием торасемида ЭMg практически не изменил, ЭСа несколько уменьшилась. Имеется связь между индексами сократимости и внутриклеточными уровнями магния. Данные ЭхоКГ свидетельствуют о том, что курсовой прием торасемида и индапамида повысил способность ЛЖ к расслаблению. Диастолическая функция ЛЖ достоверно улучшилась. Корреляционный анализ показал наличие достоверной, хотя и умеренной связи между соотношением ЭСа и ЭMg и состоянием диастолической функции ЛЖ. Наиболее убедительные данные, указывающие на благоприятное влияние торасемида на течение и исходы ХСН по сравнению с фуросемидом, были получены в крупном проспективном нерандомизированном исследовании [TORAFIC Investigators Group, 2011]. В рандомизированном исследовании сравнивались эффекты торасемида и фуросемида у 50 больных с хронической СН II–III ФК, которые до того длительно получали ингибиторы АПФ и низкие дозы фуросемида. Через 6 мес в группе больных, получавших фуросемид, гемодинамические, эхокардиографические и биохимические показатели не изменились, тогда как в группе больных, получавших торасемид, отмечалось достоверное уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ. При лечении торасемидом также улучшились доплерографические показатели диастолической функции ЛЖ, снизились плазменные концентрации мозгового натрийуретического пептида и повысились уровни ренина и альдостерона. Предварительные данные указывали на более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность в группе больных, получавших торасемид (10 мг/сут), по сравнению с больными, получавшими фуросемид (40 мг/сут).

Выводы

1. В условиях нагрузок кальцием или магнием, когда интенсифицируется канальцевый транспорт кальция и магния и должна увеличиваться экскреция обоих катионов, у больных ЭГ преимущественно возрастает экскреция магния, усугубляющая его дефицит в организме.
2. Торасемид оказывает кальций и магнийсберегающий эффект, в отличие от индапамида, уменьшающего экскрецию кальция, но увеличивающего экскрецию магния.
3. Оптимизация почечной экскреции кальция и магния, не изменяя антигипертензивной эффективности, увеличивает благоприятное воздействие торасемида на функцию эндотелия сосудов и диастолическую функцию левого желудочка.

Литература

- Багрий А.Э., Дядык А.И., Жаринов О.И. и др. 2009. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. К., Четверга хвиля, 160.
- Березин А.Е. Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. Укр. мед. часопис. 96(4): 53-58.
- Закирова Н.Л. 2011. Применение торасемида при артериальной гипертонии. Владикавказский медико-биологический вестник. 13 (20-21): 140-145.
- Коваленко В.М., Талаева Т.В., Братусь В.В. 2010. Значимость артериальной гипертензии как фактора сердечно-сосудистой патологии, механизмы ее проатерогенного действия. Укр. Кардіол. Журн. Додаток 1: 28-41.
- Коломиец В.В., Майлян Д.Э. 2014. Антигипертензивный эффект торасемида у больных эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Питання експериментальної та клінічної медицини. 18 (1): 96-105.



Семенкин А.А., Живилова Л.А. 2006. Сравнительная оценка гипотензивного, метаболического и эндотелиального эффектов индапамида ретард и гидрохлортиазида у больных с эссенциальной гипертензией. *Кардиология*. 5: 35-39.

Ayuk J., Gittoes N.J. 2014 Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.*, 51 (2): 179-188.

Colas B. 2008. Direct vascular actions of methyclothiazide and indapamide in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 14 (4): 363-368.

Dai Q., Shu X.O., Deng X., et al. 2013. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 20 (3): 2.

Ferrè S., Hoenderop J.G., Bindels R.J. 2012. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.* 11: 1157-1166.

Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. 2008. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int.* 25 (6): 950-970.

Lee C.T., Lien Y.H., Lai L.W., et al. 2012. Variations of dietary salt and fluid modulate calcium and magnesium transport in the renal distal tubule. *Nephron Physiol.* 122 (3-4): 9-27.

Nijenhuis T., Vallon V., Van der Kemp A. et al. 2008. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 115: 1651-1658.

Preobrazhenskiĭ D.V., Nekrasova N.I., Khoseva E.N., Arystanova A. Et al. 2011. Torasemide is the effective loop diuretic for long-term therapy of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 51(4): 67-73.

Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. 2012. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 70(3): 153-164.

TORAFIC Investigators Group. 2011. 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.* 33(9): 1204-1213.

Literature

Bagrij A.Je., Djadyk A.I., Zharinov O.I. et al. 2009. Arterial'naja gipertenzija i serdechno-sosudistyj risk. [Arterial hypertension and cardiovascular risk.] Kyiv, Chetverta hvilja, 160. (in Russian).

Berezin A.E. The global vascular protection in patients with arterial hypertension and hyperlipidemia. *Ukr. med. chasopis. [Ukrainian medical journal]* 96(4): 53-58. (in Russian).

Zakirova N.L. 2011. The use of torasemide in arterial hypertension. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. [Vladikavkaz biomedical Bulletin]* 13(20-21): 140-145. (in Russian).

Kovalenko V.M., Talaeva T.V., Bratus' V.V. 2010. The importance of hypertension as a factor in cardiovascular disease, the mechanisms of its proatherogenic action. *Ukr. Kardiol. Zhurn. [Ukrainian journal of cardiology]. Dodatok [Application]* 1: 28-41. (in Russian).

Kolomiyets V.V., Mailian D.E. 2014. Torasemide anti-hypertensive effect in patients with essential hypertension and chronic heart failure. *Pytannja eksperymental'noi' ta klinichnoi' medycyny [Questions of experimental and clinical medicine]*. 18 (1): 96-104. (in Russian with English abstract).

Semenkin A.A., Zhivilova L.A. 2006. Comparative evaluation of indapamide retard and hydrochlorothiazide hypotensive, metabolic and endothelial effects in patients with essential hypertension. *Kardiologiya [Cardiology]*. 5: 35-39. (in Russian).

Ayuk J., Gittoes N.J. 2014 Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.*, 51 (2): 179-188.

Colas B. 2008. Direct vascular actions of methyclothiazide and indapamide in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 14 (4): 363-368.

Dai Q., Shu X.O., Deng X., et al. 2013. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 20 (3): 2.

Ferrè S., Hoenderop J.G., Bindels R.J. 2012. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.* 11: 1157-1166.

Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. 2008. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int.* 25 (6): 950-970.

Lee C.T., Lien Y.H., Lai L.W., et al. 2012. Variations of dietary salt and fluid modulate calcium and magnesium transport in the renal distal tubule. *Nephron Physiol.* 122 (3-4): 9-27.

Nijenhuis T., Vallon V., Van der Kemp A. et al. 2008. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 115: 1651-1658.

Preobrazhenskiĭ D.V., Nekrasova N.I., Khoseva E.N., Arystanova A. Et al. 2011. Torasemide is the effective loop diuretic for long-term therapy of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 51(4): 67-73. (in Russian with English abstract).

Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. 2012. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 70(3): 153-164.

TORAFIC Investigators Group. 2011. 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.* 33(9): 1204-1213.