

ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА И ИНДАПАМИДА НА ЭКСКРЕЦИЮ МАГНИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ И НАТРИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

Майлян Д. Э.^{1,2}, Коломиец В. В.¹, Майлян Э. А.¹, Резниченко Н. А.³

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк,

²Центральная городская клиническая больница №3, 283017, Донецк, ул. Овнатаняна, 16

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки Российской Федерации, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Россия

Для корреспонденции: Майлян Давид Эдуардович, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: majlyan@narod.ru

For correspondence: David E. Mailyan, Assistant, Department of Internal Diseases №1, M. Gorky Donetsk National Medical University, e-mail: majlyan@narod.ru

Information about authors:

Mailyan D. E., <https://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

Kolomiyets V. V., <https://orcid.org/0000-0003-1074-4479>

Maylyan E. A., <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования была оценка влияния торасемида и индапамида на экскрецию магния (Mg), калия (K), кальция (Ca) и натрия (Na) у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от обмена Mg. Материал и методы. Обследовано 140 женщин в постменопаузе с АГ и СНсФВ. На основании результатов Mg-толерантного теста пациенты были разделены на 2 группы: с дефицитом (n=72) и без дефицита Mg (n=68) с рандомизацией на 4 подгруппы: 1a, 1b по 36 пациентов и 2a, 2b по 34 женщины в каждой. 1a и 2a подгруппы получили 5 мг торасемида, а пациенты 1b и 2b - 2,5 мг индапамида. У всех женщин определяли суточный диурез, экскрецию Na, K, Ca и Mg до и после применения диуретиков. Результаты. Диуретики вызывали равнозначное (p>0,05) увеличение (p<0,001) суточного диуреза и натрийуреза в среднем на 561 (95% CI: 556-571) мл и 71,0 (95%CI: 68,9-73,1) ммоль/24ч. Индапамид увеличивал экскреция K (p<0,0001) на 21,1 (95%CI: 18,4-23,8) ммоль/24ч и 22,3 (95%CI: 19,5-25,0) ммоль/24ч в группах 1b и 2b соответственно. Торасемид не влиял (p>0,05) на потери Mg только у пациентов с его дефицитом, а индапамид не изменял экскрецию Ca (p>0,05) в обеих подгруппах. Соотношение K/Na и Ca/Na снизилось во всех группах (p<0,001), а Mg/Na повысилось (p<0,001) при применении индапамида и снизилось (p<0,01) при использовании торасемида. Отношение экскреции Mg/Ca снизилось (p<0,001) при применении торасемида и повысилось (p<0,0001) при использовании индапамида. Выводы. У женщин постменопаузального возраста с АГ, ХСНсФВ вне зависимости от дефицита Mg, индапамид вызывает увеличение экскреции K, Mg и Mg/Ca, а торасемид увеличивает потери Ca, уменьшает Mg/Ca и не влияет на потери K. На фоне дефицита Mg применение торасемида не приводит к увеличению потерь макронутриента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; торасемид; индапамид; магний; кальций; калий; натрий.

EFFECT OF TORASEMIDE AND INDAPAMIDE ON MAGNESIUM, POTASSIUM, CALCIUM AND SODIUM EXCRETION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON MAGNESIUM DEFICIENCY

Mailyan D. E.^{1,2}, Kolomiyets V. V.¹, Mailyan E. A.¹, Reznichenko N. A.³

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

²Donetsk central state hospital 3, Donetsk

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of study was to assess torasemide and indapamide effects on magnesium (Mg), potassium (K), calcium (Ca), and sodium (Na) excretion in postmenopausal women with hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) depending on Mg exchange. Material and methods. 140 postmenopausal women with hypertension and HFpEF were examined. Based on Mg-tolerance test results, patients were divided into 2 groups: with (n = 72) and without Mg deficiency (n = 68) with randomization into 4 subgroups: 1a, 1b - 36

patients and 2a, 2b - 34 women in each. Subgroups 1a and 2a received torasemide 5 mg, 1b and 2b - indapamide 2.5 mg. Daily diuresis, Na, K, Ca and Mg excretion were determined before and after diuretics use. Results. Diuretics caused equal ($p>0.05$) increase ($p<0.001$) in daily urine output and natriuresis by 561 (95%CI: 556-571) ml and 71.0 (95%CI: 68.9- 73.1) mmol/24h. K excretion increased ($p<0.0001$) only with indapamide use by 21.1 (95% CI: 18.4-23.8) mmol / 24h and 22.3 (95% CI: 19.5-25.0) mmol / 24h in groups 1b and 2b. Mg excretion increase was not detected ($p>0.05$) only in patients with Mg deficiency torasemide subgroup, but Ca loss remained unchanged ($p>0.05$) in indapamide subgroups. K/Na and Ca/Na ratio decreased in all groups, while Mg/Na increased with indapamide use and decreased with torasemide use. Torasemide decreased ($p<0.001$) Mg/Ca excretion ratio, but indapamide decreased ($p<0.0001$) the one. Conclusion. Indapamide caused significant increase in K, Mg excretion and Mg/Ca, while torasemide increased Ca loss, decreased Mg/Ca, and did not affect K loss in postmenopausal women with hypertension, HFpEF regardless to Mg deficiency. Torasemide did not lead to Mg losses increase in macronutrient-deficiency patients.

Key words: hypertension; chronic heart failure; torasemide; indapamide; magnesium; calcium; potassium; sodium.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной хронической патологией, которая влечет за собой увеличение риска острых сердечно-сосудистых событий и летальности [1]. Одним из осложнений данной патологии является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая более чем в 50% случаев представлена фенотипом с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [2].

Несмотря на успехи в лечении ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, доказательная база относительно СНсФВ, в том числе обусловленной АГ, отсутствует [2]. В настоящее время при данной патологии могут применяться такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, β -блокаторы и антагонисты альдостерона. Кроме этого, неотъемлемой частью терапии у всех пациентов являются диуретики, призванные нивелировать ретенцию воды и натрия (Na) в организме, что обуславливает их влияние на качество жизни пациентов. В то же время известно, что группа мочегонных препаратов является гетерогенной, а препараты в каждой из подгрупп имеют особые индивидуальные характеристики. Стоит отметить наличие у петлевого диуретика торасемида, в отличие от фуросемида, антиальдостеронических свойств. Кроме того, торасемид имеет более предсказуемую фармакокинетику, а также предполагаемую эффективность в уменьшении фиброза миокарда [3]. Из группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков можно выделить индапамид, который демонстрирует метаболическую нейтральность [4].

Кроме того, имеются данные о разнонаправленном влиянии мочегонных на тубулярный транспорт калия (K), кальция (Ca) и магния (Mg) [5]. Учитывая главенствующую роль взаимодействия данных элементов в процессах сокращения и расслабления гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, кальцификации сосудистой стенки, в коагуляционной системе, агрегационной способности тромбоцитов, системном неинфекционном воспалении, необходим более глубокий анализ

влияния диуретиков на баланс их экскреции [6; 7]. Еще большую актуальность данный вопрос принимает у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ и нарушением обмена Mg.

Цель работы – оценить влияние торасемида и индапамида на экскрецию Mg, K, Ca и Na у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости от состояния обмена Mg.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецка и выполняли в соответствии со стандартами Good Practice и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом организации. Всеми участниками было подписано письменное добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 140 женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ II функционального класса с умеренным отеком синдромом (билатеральные отеки лодыжек), которые были установлены на основании актуальных клинических рекомендаций [1; 2]. Критериями невключения являлись наличие хронической болезни почек 3а степени и выше, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета, приема системных глюкокортикостероидов.

Обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли женщины с дефицитом Mg ($n=72$), а во вторую – без дефицита макроэлемента ($n=68$). Для оценки дефицита Mg использовали Mg-толерантный тест (MgTT), принципы постановки и значимость которого описаны в предыдущих исследованиях [8]. Методом конвертов была произведена рандомизация на подгруппы 1a и 1b (36 человек в каждой), а также 2a и 2b (по 34 женщины в каждой). Между подгруппами отсутствовали ($p>0,05$) различия по основным клинико-anamnestическим характеристикам пациентов (возраст, длительность постменопаузы, АГ и симптомов ХСНсФВ и др.), что отражено в таблице 1.

Основные клинико-anamнестические показатели женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости

Параметр	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа n=36	1b группа n=36	2a группа n=34	2b группа n=34	
Возраст, лет	61 [56,5; 66]	65,5 [60;70]	64,5 [59;71]	66 [59;73]	0,066
ИМТ, кг/м ²	27,6±4,9	27,2±4,1	29,2±4,7	27,4±4,1	0,210
Длительность АГ, лет	15 [9;18]	12,5 [10;17,5]	14 [11;17]	14 [11;16]	0,931
Длительность симптомов ХСН, мес.	17 [12;20]	16 [12,5;21,5]	15,5 [13;18]	17 [13;21]	0,712
Длительность менопаузы, лет	7 [5; 12,5]	7,5 [4; 11,5]	9 [5; 12]	10 [4; 15]	0,419

До исследования в течение 1 недели пациенты получали только периндоприла эрбумин в дозе 4 мг 1 раз в сутки, а также придерживались диеты, включающей потребление 1,5 л жидкости, 100 ммоль Na и 80 ммоль K в сутки. У всех женщин дважды была собрана суточная моча: до использования диуретиков и после применения в 1a и 2a подгруппах 5 мг торасемида, а в 1b и 2b – индапамида в дозе 2,5 мг однократно в 8-00. Определяли объем суточной мочи с точностью до 1 мл. Концентрацию Na, K, Ca и Mg определяли с использованием автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology, Inc., USA) и стандартных наборов реактивов. Оценивали суточную потерю элементов, а также отношение потерь K, Mg, Ca к экскреции Na и соотношение потерь Mg и Ca.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения MedCalc v19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Проверка соответствия показателей нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии переменных законам нормального распределения результаты представляли в виде среднего арифметического (X) и среднеквадратичного отклонения (SD) или 95% доверительного интервала (95% CI). В данном случае межгрупповые различия оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа и апостериорных сравнений с использованием критерия Тьюки-Крамера. При повторных измерениях использовали парный T-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Анализ межгрупповых различий проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным при-

менением критерия Данна. При условии связанных выборок использовали критерий Уилкоксона с указанием разности для критерия Ходжеса-Лемана и 95% CI. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До применения торасемида и индапамида отсутствовали достоверные различия ($p=0,354$) между группами и подгруппами (табл.2). Прирост суточного объема мочи в общей группе женщин был существенным ($p < 0,0001$) и составил 561 мл (95% CI: 556-571 мл). Вышеуказанный показатель также имел достоверную значимость и в каждой из четырех выделенных подгрупп ($p < 0,0001$). Кроме того, величина прироста суточного объема мочи в этих группах существенно не отличалась ($p=0,766$), составив 568 мл (95% CI: 562-574 мл), 571 мл (95% CI: 563-576 мл), 568 мл (95% CI: 562-573 мл) и 567 мл (95% CI: 564-572 мл) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b.

Также, в ответ на прием диуретиков возрастал и натрийурез ($p < 0,0001$). Различий между величиной прироста его в группах выявлено не было ($p=0,860$). Увеличение экскреции Na в группах 1a, 1b, 2a и 2b соответственно составило 70,6 (95% CI: 66,5-74,6) ммоль/24ч, 72,6 (95% CI: 67,8-77,4) ммоль/24ч, 69,8 (95% CI: 65,1-74,6) ммоль/24ч и 71,0 (95% CI: 67,0-75,0) ммоль/24ч. Различия между показателями натрийуреза, полученными при анализе суточной мочи после инициации терапии диуретиками, были незначимыми ($p > 0,05$). Также не было отмечено различий между группами по частоте превышения референсных пределов для натрийуреза (260 ммоль/24ч), которая составила 8%, 11,1%, 11,8% и 5,9% соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b ($p > 0,05$).

Таблица 2

Суточная экскреция К, Mg, Ca и Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		p
		1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
Суточный диурез, л	I	1203 [1094;1308]	1280 [1072;1417]	1244 [1127;1456]	1270 [1100;1380]	0,354
	II	1758 [1668;1885]*	1837 [1655;1984]*	1821 [1664;2024]*	1847 [1657;1956]*	0,466
K, ммоль/24ч	I	69,1±6,3	67,8±5,9	66,1±5,3	67,2±6,1	0,209
	II	71,2±10,13	88,9±10,7*	69,2±7,5	88,5±10,72*	p _{1b,2a-1b,2b} <0,001
Mg, ммоль/24ч	I	3,96±0,65	3,84±0,63	3,89±0,57	3,73±0,54	0,444
	II	4,03±0,69	5,07±0,77*	4,58±0,63*	5,22±0,72*	p _{2a-1b,1b,2b} <0,05 p _{1b-1b,2b} <0,001
Ca, ммоль/24ч	I	3,71±0,50	3,51±0,51	3,71±0,71	3,77±0,48	0,235
	II	4,24±0,71*	3,39±0,66	4,16±0,91*	3,77±0,68	p _{1b-1b,2a} <0,001
Na, ммоль/24ч	I	163,1±18,2	157,9±14,5	166,6±18,3	156,6±16,3	0,055
	II	233,7±21,2*	230,5±22,5*	236,5±20,7*	227,6±18,6*	0,327

Примечания. I – до применения диуретиков; II – на фоне применения диуретиков; * - p<0,05 по сравнению с показателями до применения диуретиков.

Потери K с мочой до инициации диуретической терапии не различались между группами и в среднем составили 67,6 (95% CI: 66,5-68,6) ммоль/24ч. На фоне применения торасемида не было выявлено (p>0,05) прироста суточной экскреции элемента. Применение индапамида как в группе с дефицитом Mg, так и без недостатка макронутриента, сопровождалось сопоставимым (p>0,05) увеличением (p<0,0001) суточной экскреции K на 21,1 (95% CI: 18,4-23,8) ммоль/24ч и 22,3 (95% CI: 19,5-25,0) ммоль/24ч соответственно. Таким образом, экскреция K после использования индапамида была значительно выше (p<0,001), чем в группе торасемида. При этом увеличение экскреции Mg (p<0,05) было отмечено во всех группах, кроме пациентов с дефицитом Mg, которые получали торасемид. Напротив, потери Ca увеличивались (p<0,01) только в группах, получающих торасемид.

При изучении влияния диуретиков важным является анализ показателей соотношения экскреции K, Mg и Ca с натрийурезом, которые наиболее точно отражают фармакологический и клинический эффект препаратов. До применения диуретиков соотношение экскреции K/Na в суточной моче не различалось (p=0,057) между группами (табл.3). Применение диуретиков привело к статистически значимому (p<0,0001) снижению соотношения экскреции элемента на 12,1% (95% CI: 10,8-13,3), 4,3%

(95% CI: 2,8-5,8), 10,7% (95% CI: 9,5-11,9), 4,1% (95% CI: 2,5-5,8) соответственно для групп пациентов, получающих торасемид и индапамид, с или без дефицита Mg.

При этом дисперсионный анализ изменений вышеуказанного соотношения (K/Na) показал, что в группах торасемида отмечалась значимо большая степень снижения показателя (p<0,05). Таки же различия (p<0,0001) наблюдались и в итоговых цифрах K/Na, рассчитанных в пробах мочи после приема диуретиков. Таким образом, применение торасемида вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg обуславливает более значимое снижение соотношения концентраций K к Na в моче, чем при применении диуретика индапамида.

Соотношение Mg/Na до использования диуретиков также не различалось между группами (p=0,716) и составило в среднем 2,42% (95% CI: 2,34-2,49). Прием торасемида привел к уменьшению (p<0,0001) данного показателя как в группе дефицита Mg, так и при его отсутствии, соответственно на 0,53% (95% CI: 0,38-0,69) и 0,60% (95% CI: 0,38-0,81). Напротив, применение индапамида увеличило соотношение Mg/Na на 0,32% (95% CI: 0,12-0,50) и 0,46% (0,39-0,54) соответственно для групп с дефицитом (p=0,002) и без дефицита (p<0,0001) Mg. Таким образом, более низкие (p<0,001) значения Mg/Na у пациентов с и без дефицита Mg реги-

Соотношение экскреции Mg, Ca и K к Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		p
		1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
K/Na, %	I	42,7±4,7	43,4±5,8	40,1±5,4	43,3±5,7	0,057
	II	30,6±4,5*	39,0±6,5*	29,2±3,6*	39,2±5,8*	$P_{1b,2a-1b,2b} < 0,001$
Mg/Na, %	I	2,47±0,54	2,46±0,47	3,35±0,39	2,41±0,43	0,716
	II	1,93±0,51*	2,78±0,39*	1,76±0,49*	2,87±0,38*	$P_{1b,3-1b,2b} < 0,001$
Ca/Na, %	I	2,30±0,37	2,24±0,32	2,26±0,52	2,43±0,38	0,196
	II	1,83±0,34*	1,48±0,30*	1,77±0,42*	1,67±0,35*	$P_{1b-1b,2a} < 0,05$

Примечания. I – до применения диуретиков; II – на фоне применения диуретиков; * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до применения диуретиков.

стрировались у пациентов, которые получали препарат торасемид. В то же время, различий между подгруппами, получающими идентичное лечение, отмечено не было ($p > 0,05$).

Показатель Ca/Na до применения диуретиков в среднем составил 2,30% (95% CI: 2,23-2,37). При этом значимого межгруппового различия не отмечено ($p = 0,196$). Женщины постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ и дефицитом Mg на фоне применения индапамида демонстрировали наименьшее соотношение потерь Ca и Na при сравнении с пациентами, которые принимали торасемид и имели дефицит Mg ($p < 0,001$) и теми, кто не имел дефицита элемента и получал петлевой диуретик ($p < 0,05$). В то же время, множественные апостериорные сравнения не показали ($p > 0,05$) различий со значениями Ca/Na, рассчитанными для группы лиц, получивших индапамид и не имевших дефицит Mg. В то же время, стоит отметить, что во всех группах отмечалось значимое ($p < 0,0001$) снижение соотношения Ca/Na на 0,47% (95% CI: 0,39-0,55), 0,75% (95% CI: 0,65-0,84), 0,48% (95% CI: 0,38-0,58) и 0,77% (95% CI: 0,67-0,86) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b.

До включения в терапию диуретиков соотношение суточных потерь Mg/Ca составило 1,036 [0,898; 1,253], 1,128 [0,967; 1,243], 1,030 [0,848; 1,234] и 0,987 [0,814; 1,145] соответственно в группах 1a, 1b, 2a и 2b. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,277$). Показатели Mg/Ca в зависимости от терапевтической опции и наличия или отсутствия дефицита Mg представлены на рис. 1.

На фоне применения торасемида соотношение суточных потерь Mg к Ca снизилось на 0,11 (95% CI: 0,07-0,15; $p < 0,0001$) в условиях дефицита Mg и на 0,05 (95% CI: 0,02-0,10; $p = 0,005$) в группе без дефицита макронутриента. В то же время использо-

вание индапамида в группах с и без дефицита Mg приводило к значительному ($p < 0,0001$) возрастанию соотношения на 0,41 (95% CI: 0,32-0,49) и 0,43 (95% CI: 0,34-0,52). После применения диуретиков показатель Mg/Ca составил 0,979 [0,770; 1,153], 1,515 [1,302; 1,745], 1,021 [0,885; 1,477] и 1,410 [1,163; 1,718] соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b, а использование критерия Краскела-Уоллиса выявило значимые различия в дисперсиях ($p < 0,0001$). Апостериорный анализ с использованием критерия Данна, показал более высокие ($p < 0,05$) соотношения Mg/Ca в группах, получающих торасемид.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение диуретиков у пациентов как с АГ, так и при ХСН обосновано наличием ретенции Na и воды. Салуретический эффект индапамида и торасемида также продемонстрирован в нашем исследовании, причем отличий натрийуреза в зависимости от наличия латентного дефицита Mg не выявлено ($p > 0,05$). Влияние данных препаратов на обмен Ca, Mg и K остается не до конца изученным, особенно в зависимости от наличия нарушений обмена Mg. Установленный в исследованиях, проведенных ранее [9], Ca-сберегающий эффект индапамида, который активно используется в лечении мочекаменной болезни, ассоциированной с гиперкальциурией, определялся у всех пациентов и не демонстрировал зависимости от наличия дефицита Mg. Данное свойство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может быть объяснено двумя механизмами [10]: увеличением проксимальной реабсорбции Na и Ca в ответ на сокращение объема жидкости и увеличение дистальной реабсорбции Ca в тиазид-чувствительном регионе дистального извитого канальца. В то же время, тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, приводят

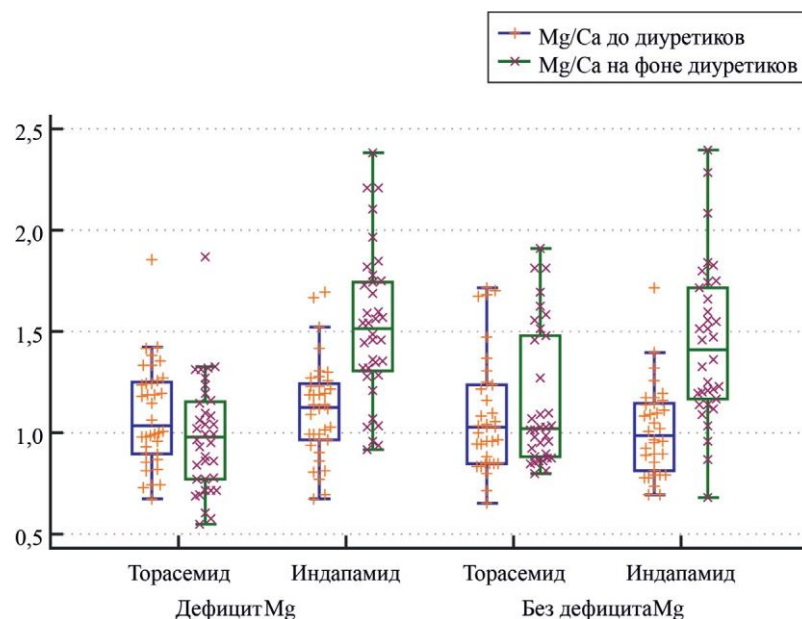


Рис. 1. Диаграмма сравнения значений соотношения Mg/Ca (Me [Q1;Q3]) до и после использования торсемида или индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

к увеличению потерь с мочой К и Mg [11], которые могут быть устранены только увеличением потребления макроэлементов. Учитывая снижение содержания в пищевых продуктах данных элементов, вышеописанный эффект, который также отмечен в нашем исследовании, может иметь клиническое значение и должен учитываться при назначении данного препарата. Важным является тот факт, что увеличение потерь К ($p < 0,01$) возникло, в том числе, на фоне ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла. В то же время, стоит отметить значимое ($p < 0,05$) увеличение соотношения Mg/Ca в моче вне зависимости от наличия дефицита Mg. Это может приводить к нарушению системного взаимодействия данных элементов, учитывая их природный антагонизм [7].

Напротив, торсемид увеличивал ($p < 0,05$) экскрецию Са и не приводил ($p > 0,05$) к увеличению потерь К, что не зависело от наличия дефицита Mg. При этом пациенты с дефицитом Mg по сравнению с контрольными подгруппами не имели значимых различий ($p > 0,05$) начальных показателей суточных потерь Mg и К. Это может свидетельствовать о нарушении компенсаторной почечной регуляции в условиях гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне АГ и СНсФВ. Данные особенности могут быть связаны со способностью торсемида блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, проявляя антиальдостеронический эффект [12], что можно отнести к его плейотропным свойствам. К тому же, соотношение Mg/Na значительно снижалось ($p < 0,05$) на фоне приема петлевого диуретика как

в условиях дефицита Mg, так и без него, что можно интерпретировать как Mg-сохраняющий эффект. Стоит отметить, что полученные данные согласуются с результатами исследования Knauf H. и соавт. [13], в котором было выявлено снижение тиазид-индуцированного повышения экскреции Mg и К на фоне достижения добавочного диуретического эффекта при комбинации гидрохлортиазида и торсемида. Важным является факт отсутствия изменений ($p > 0,05$) суточной потери макроэлемента в группе его дефицита, что может иметь отдельное клиническое значение.

Также стоит отметить влияние диуретиков на баланс экскреции Mg/Ca, который отклонялся в сторону Са у пациентов, получающих индапамид, и, наоборот, в сторону Mg у женщин использующих торсемид. В то же время, статистически значимое снижение соотношение Mg/Ca на фоне применения торсемида в группе с дефицитом Mg (0,11 (95% CI: 0,07-0,15; $p < 0,0001$)) и без дефицита макроэлемента (0,05 (95% CI: 0,02-0,10; $p = 0,005$)) не может говорить о клиническом значении данного феномена в связи с малой величиной снижения [14]. Учитывая соотношение пула Са и Mg в организме человека, изменение соотношения их экскреции, которое наблюдалось на фоне приема индапамида, может приводить к усугублению дефицита последнего [7].

Подчеркивая важность Mg и К в функционировании сердечно-сосудистой системы, стоит отметить, что элемент-сохраняющие свойства торсемида могут быть важными в терапии пациентов, особенно с дефицитом Mg. В то же время, учитывая

ограничения выборки, необходимы более широкие исследования в условиях когорты пациентов с АГ и СНсФВ, а также оценка клинической значимости части полученных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и АГ на фоне приема индапамида вне зависимости от дефицита Mg отмечается увеличение экскреции Mg и K при снижении потерь Ca и увеличении соотношения экскретируемых Mg/Ca. Напротив, торасемид как при дефиците Mg, так и без него увеличивает суточную экскрецию Ca, не оказывает влияния на потери K и приводит к увеличению соотношения Mg/Ca. Увеличение суточного выделения Mg отмечается только у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ при отсутствии дефицита макронутриента по данным MgTT.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;27(37):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Карпов Ю. А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2014; 23(22):1676-1680.
- Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088
- Alexander R. T., Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.
- Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226. doi:10.3390/nu7095388.
- Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

8. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторинга артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3984. doi:10.15829/1560-4071-2020-3984.

9. Coe F. L., Worcester E. M., Evan A. P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519-533. doi:10.1038/nrneph.2016.101.

10. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.

11. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2094. doi:10.3390/ijms20092094.

12. Balsam P., Ozierański K., Tyminska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):36. doi:10.1186/s13063-016-1760-z.

13. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(5):465-472. doi:10.1007/s00228-009-0626-7.

14. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178872. doi:10.1371/journal.pone.0178872.

REFERENCES

- Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;27(37):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Karpov Yu. A. Torasemide: recommendations for clinical use in chronic heart failure and arterial hypertension. *RMJ*. 2014;23(23):1676-1680.
- Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088
- Alexander R. T., Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium.

- Am J Physiol Renal Physiol. 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.
1. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226. doi:10.3390/nu7095388.
 2. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.
 3. Maylyan D. E., Kolomiets V. V. Calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3984. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3984.
 4. Coe F. L., Worcester E. M., Evan A. P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519-533. doi:10.1038/nrneph.2016.101.
 5. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.
 6. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2094. doi:10.3390/ijms20092094.
 7. Balsam P., Ozierański K., Tymińska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):36. doi:10.1186/s13063-016-1760-z.
 8. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(5):465-472. doi:10.1007/s00228-009-0626-7.
 9. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178872. doi:10.1371/journal.pone.0178872

