Moodley, J.Moodley , R.Chety , CS.Herington // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2003. - Vol.13(2). - P. 103-10.
Oxidative transformation of 2-hydroxyestrone. Stability and reactivity of 2, 3-estrone quinine and its relationship to estrogen carcinogenicity /K.Tabakovic, W.B.Gleason,W.H.Ojala [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 1996. - Vol.9(5). - P. 860-5
Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer / E.G.Rogan, A.F.Badawi, P.D.Devanesan [et al.] //Carcinogenesis. - 2003. - Vol.24(4). - P. 697-702.
Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan /C.Nagata, H.Shimizu, H.Yoshikawa [et al.] //Cancer. - 1999. - Vol.81(7). - P. 1234-7.
Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endomttrial carcinoma / H.Utsunomiya, K.Ito, T.Suzuki [et al.] //Clin.Cancer Res. - 2004.-Sep 1, 10(17).-P.5850-6.
The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilenin-o-quinine /F.Zhang., Y.Chen, E.Pisha [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 1999. - Vol.12(2). - P. 204-213.
von Knebel Doeberitz M. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical canc / M.von Knebel Doeberitz, D.Spitkovsky, R.Ridder /Verh. Dtsch. Ges. Pathol. - 1997. - Vol.81. - P. 233-9.
Zhu B.T. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics:importance in pathophysiology and pathogenesis /B.T.Zhu //Curr. Drug Metab. - 2002. - Vol.3(3). - P. 321-49.

Масиброда Н.Г.

МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ. ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЮ ОБМЕНА ЭСТРОГЕНОВ

Резюме. *Стероидные гормоны представляют собой лиофильные (т.е. растворимые в жирах) соединения молекул, которые выводятся из организма в водорастворимом состоянии. Процесс преобразования (детоксикации) гормонов проходит в два этапа. На первом этапе эстрогены подвергаются трансформации с помощью ферментов группы цитохрома Р450, что приводит к образованию промежуточных продуктов (2-гидрокси, 16-гидрокси, 4-гидрокси эстрогенов). Наиболее благоприятным путем разрушения женских половых гормонов в период до менопаузы есть путь, который приводит к образованию 2-гидрокси эстрогенов, так как они не осуществляют пролиферативного действия на клетки. Доминирование 16-гидрокси эстрона над 2-гидрокси эстрогенами является фактором высокого риска развития рака матки и молочной железы. Оксидантный стресс способствует образованию более активных и агрессивных метаболитов эстрогенов. Метилирование и сульфатация также используется для детоксикации эстрогенов. Серьезные нарушения в обмене половых гормонов вызывают наличие и сочетание следующих факторов: полиморфизм генов, стрессы, дефицит витаминно-минеральных компонентов и белка, курение, гиподинамия, ожирение, пестициды, прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью.*

Ключевые слова: *эстрогены, детоксикация, факторы.*

Masibroda N.G.

THE METABOLISM OF ESTROGENS. FACTORS THAT VIOLATE METABOLISM OF ESTROGENS

Summary. *Steroid hormones are leofilic (ie fat-soluble) compound of molecules, that are removed from the body in the water-soluble state. There are two stages in a process of transformation (detoxification) hormones. At the first stage estrogens are transformed by enzymes of cytochrome P450, which leads to the formation of intermediate products (2-hydroxy, 16-hydroxy, 4-hydroxy estrogens). The most favorable way of the destruction of female sex hormones during menopause is that, wich leads to the formation of 2-hydroxy estrogens, as they do not give proliferative effect to cells. The dominance of 16-hydroxy estrone over a 2-hydroxy estrogen is a high-risk factor of uterine cancer and breast cancer. Oxidative stress contributes to the formation of more active and aggressive estrogen metabolites. Methylation and sulfitation also are used for detoxification of estrogen. Existence and combination of following factors causes serious disturbances in the metabolism of sex hormones: gene polymorphism, stress, vitamin deficiency, mineral and protein components, smoking, physical inactivity, obesity, pesticides, taking hormonal contraceptives or female hormones for therapeutic purposes.*

Key words: *estrogen, detoxification, factors.*

Стаття надійшла до редакції 15.04.2013 р.

Масіброда Наталя Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; natalimasibroda@ukr.net.

© Стопінчук О.В.

УДК: 615.035.1

Стопінчук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

Резюме. *В статті проаналізована доступна інформація щодо порівняння фармакокінетичних, діуретичних та позадіуретичних ефектів петльових діуретиків. Зроблено висновки, що торасемід має певні фармакокінетичні переваги перед фуросемідом та етакриновою кислотою: незначний вплив їжі та стадії серцевої недостатності на швидкість та повноту всмоктування при пероральному прийомі; невисокий ступінь зв'язування з білком дає переваги у пацієнтів з гіпопротеїнемією; виражена біотрансформація у печінці зменшує ризик кумуляції при нирковій недостатності. Торасемід доказав вищу ефективність у пацієнтів з ХСН: достовірне зниження смертності, покращення функціонального класу ХСН, зменшення кількості та тривалості госпіталізацій. Отримані протилежні дані щодо порівняння ефективності фуросеміду та торасеміду при набряковому*

синдромі, зумовленому хронічною нирковою недостатністю та декомпенсованим цирозом печінки, не дозволяють зробити достовірні висновки про переваги одного чи іншого препарата. Не підтверджено позитивного впливу торасеміду повільного звільнення на міокардіальний фіброз та перебіг ХСН. Також не виявлено його відмінностей від ефектів фуросеміду при цій патології. Тому торасемід повільного вивільнення слід розглядати, тільки як альтернативу тіазидним та тіазидоподібним діуретикам в комбінованій терапії артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: *петльові діуретики, фуросемід, торасемід, етакринова кислота, фармакокінетика, діуретичний ефект.*

Петльові діуретики - група лікарських засобів, які підвищують діурез шляхом блокади Na+/2Cl-/K+ котранспортера, що приводить до пригнічення реабсорбції Na+ у висхідному відділі петлі Генле, зменшення затримки води і сечогінного ефекту. До цієї фармакологічної групи відносяться фуросемід, торасемід, буметанід, етакринова кислота, ксіпамід, піретанід. Із перерахованих петльових діуретиків на 1 січня 2013 року у Державному реєстрі лікарських засобів України присутні фуросемід (13 препаратів), торасемід (33 препарати), етакринова кислота (1 препарат).

Показаннями для петльових діуретиків є набряковий сидром, зумовлений хронічною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок, цирозом печінки. Їх використовують для проведення форсованого діурезу, як метода детоксикації при отруєннях водорозчинними сполуками, що мають високий ступінь ниркової елімінації та низький ступінь зв'язування з білком. Можливе використання препаратів цієї групи для терапії артеріальної гіпертензії. Проте, слід пам'ятати, що в рекомендаціях по лікуванню артеріальної гіпертензії, препаратами першого ряду є тіазидні або тіазидоподібні діуретики. Петльові діуретики у гіпертоніків використовуються тільки в певних, чітко зазначених випадках, таких як гіпертонічний криз, порушення функції нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 40 мл/хв (ефективність тіазидних діуретиків в цьому випадку знижується), хронічна серцева недостатність з вираженим набряковим синдромом та при резистентній артеріальній гіпертензії.

Мета роботи - за даними літератури провести порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик доступних на фармацевтичному ринку України петльових діуретиків та надати рекомендації по їх диференційованому використанню у різних клінічних ситуаціях.

Але відносячись до однієї фармакологічної групи, петльові діуретики відрізняються між собою за рядом фармакінетичних, фармакодинамічних та позадіуретичних ефектів. І це треба враховувати при виборі конкретного препарата в кожному клінічному випадку. В реальності здійснювати вибір приходиться між трьома петльовими діуретиками, присутніми на фармацевтичному ринку України: фуросемід, торасемід, етакринова кислота.

Перше, на що необхідно звернути увагу, вибираючи препарат - його фармакокінетичні параметри. При пероральному прийомі абсорбція фуросеміду достатньо варіабельна, і коливається від 11 до 90 %. На повноту та швидкість всмоктування фуросеміду зі ШКТ впливає стан слизової оболонки, їжа, а у хворих з ХСН, ще й перебіг захворювання (компенсація чи декомпенсація). Зменшення швидкості всмоктування з місця його введення відстрочує час досягнення пікової концентрації і, відповідно, пізніше виникає терапевтичний ефект. Використання вищих доз препаратів дозволяє швидше досягти необхідної концентрації препарату в плазмі крові. Торасемід, на відміну від фуросеміду, має достатньо високу та прогнозовану біодоступність, яка не залежить від стадії ХСН і прийому їжі. Тому подолати неефективність перорального фуросеміду можна, збільшивши дозу останнього, або замінивши його на торасемід.

Петльові діуретики досягають тубулярної поверхні петлі Генле переважно шляхом активного транспорту, а не шляхом гломерулярної фільтрації чи пасивної дифузії. Цей активний транспорт здійснюється за рахунок енергії, яка виробляється розташованими біля базальної мембрани мітохондріями. Зниження перфузії приводить до недостатнього притоку енергетичних субстратів, кисню і, відповідно, зменшення продукції АТФ. А оскільки транспортування фуросеміду є процесом енергозатратним, в умовах дефіциту АТФ доставка препарату до мішені зменшується, що також може слугувати одним з механізмів резистентності до діуретиків при ХСН. При нирковій недостатності секреція фуросеміду та інших петльових діуретиків знижена через акумулювання ендогенних органічних аніонів, які конкурують з діуретиком за транспортер органічних аніонів [Штриголь, 2003]. Збільшення часу досягнення сечогінним препаратом місця його дії у пацієнтів з ХСН зумовлюється також зниженням насосної функції серця та гіпоперфузією периферичних органів, в тому числі і нирок.

При призначенні короткодіючих петльових діуретиків (таких як фуросемід та етакринова кислота) концентрація натрію знижується до діуретичного порогу приблизно через 6 годин. Після цього виникає компенсаторна постдіуретична затримка натрію. При надмірному вживанні кухонної солі з їжею ефект постдіуретичної затримки натрію стає клінічно значимим та може нівелювати діуретичний ефект препарату. Попередити це може зменшення споживання солі [Gehr et al., 1994].

Ще одна перевага торасеміду перед фуросемідом - це триваліший період напіввиведення. У торасеміду він складає 3-5 годин, у фуросеміду - 1 год., у етакринової кислоти - 0,5-1 год. Із трьох зареєстрованих в Україні петльових діуретиків (фуросемід, торасемід, етакринова кислота), торасемід володіє найтривалішим періодом напіввиведення, і відповідно, при його викорис-

танні постдіуретична затримка натрію виникає пізніше.

Тривале використання петльових діуретиків приводить до зменшення натрійуретичного ефекту. Це зумовлено включенням різних компенсаторних механізмів, в тому числі, гіпертрофією та гіперплазією епітеліальних клітин дистальних звивистих канальців, що приводить до зростання реабсорбції натрію в них [Boesken, Kult, 1997].

Фармакокінетичні відмінності між фурасемідом та торасемідом також проявляються у різному ступені зв'язування з білком. У торасеміду цей показник значно менший. Тому при гіпопротеїнамії торасемід не вимагає настільки жорсткої корекції дози як фуросемід.

Існують відмінності у виведені фуросеміду і торасеміду. Переважна кількість фуросеміду (до 65%) виводиться нирками у незміненому вигляді. Тоді, як 70% торасеміду метаболізується у печінці з утворенням активних метаболітів, і тільки 30% виводиться нирками у незміненому вигляді. А оскільки у пацієнтів з важкою хронічною серцевою недостатністю спостерігається, в більший чи меншій мірі, порушення функції нирок, і відповідно, порушення виведення ліків з нирковим шляхом екскреції, то, в цьому випадку, торасемід виглядає виграшніше, ніж фуросемід. Незначне подовження періоду напівиведення торасеміду може спостерігатись у осіб похилого віку та в незначному ступені при порушенні функції печінки.

При ХНН зменшена кількість функціонуючих нефронів, тому для досягнення достатнього діуретичного ефекту потрібні вищі, ніж у здорових осіб, дози ПД. Ефективна доза торасеміду 100-200 мг/д. Через особливості фармакокінетики торасеміду (біотрансформація в печінці), при нирковій недостатності, як правило не виникає кумуляція цього препарату. Його діуретичний ефект менше залежить від величини ШКФ. Встановлено, що фармакокінетичні параметри торасеміду не змінюються при III (ШКФ 30-59 мл/хв.) і IV (ШКФ 15-29 мл/хв.) стадіях ХХН [Risler et al., 1991]. Для торасеміду характерна дозозалежність ефекту при ХНН, на відміну від фуросеміду. Це можна пояснити фармакінетичними показниками фуросеміду, який переважно виводиться нирками, і кумулюється при ХНН. По-друге, навіть у пацієнтів з II-V стадіями ХХН торасемід приводить до значного натрійретичного та діуретичного ефекту [Boesken, Kult, 1997]. В дослідженні N.Vasavada та співав. [2003] показано, що 3-х тижнева терапія торасемідом і фуросемідом при ХНН приводила до зіставного зростання натрійурезу та зниження АТ.

У ряді досліджень порівнювалась ефективність і безпечність фуросеміду і торасеміду. Так, в дослідженні TORIC (Torasemid In Congestive Heart Failure) порівнювалися торасемід 10 мг/д та фуросемід 40 мг/д у 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів. По ефективності торасемід переважав фуросемід. Так, функціональний клас ХСН зменшився 45,8% в групі торасеміду та в 37,2% - в групі фуросеміду. Лікування торасемідом привело до 2-х разового зниження летальності в порівнянні з контролем (з 4,5% до 2,2%) [Cosin, Diez, 2002]. В 12-місячному дослідженні, в якому прийняли участь 234 пацієнти, частота госпіталізацій з приводу погіршення перебігу ХСН при лікування торасемідом була достовірно нижчою, ніж в групі фуросеміду (17 проти 39%) [Murray et al., 2001]. В цьому ж дослідженні достовірно нижчою виявилася тривалість стаціонарного лікування в групі торасеміду у порівнянні з фуросемідом. В іншому проспективному рандомізованому дослідженні, яке тривало 9 місяців та включало 237 пацієнтів, спостерігалось значніше зниження функціонального класу ХСН та покращення якості життя в групі торасеміду у порівнянні з фуросемідом [Muller, Gamba, Jaquet et al., 2003].

Крім блокади реабсорбції натрію та хлору в висхідній частині петлі Генле, що притаманно усім петльовим діуретикам, торасемід блокує ефекти альдостерону. Тому в меншій мірі, ніж фуросемід та етакринова кислота, торасемід провокує гіпокаліємію. В дослідженні, проведеному Takayoshi Tsutamoto та співавторами [2004], показано здатність торасеміду на відміну від фуросеміду знижувати транскардіальний градієнт альдостерону (різницю концентрації в плазмі аортальної крові та крові, отриманої з коронарного синуса) що вказує на притаманну торасеміду властивість антагоніста альдостерону. Крім того, в групі торасеміду в крові, отриманій з коронарного синуса, була достовірно нижча концентрація маркера фіброзу - проколагену III типу. Виявлені відмінності дозволяють прогнозувати переваги торасеміду у впливі на процеси ремоделювання міокарда. Можливо, що властивості антагоніста альдостерону, пригнічення процесів фіброзування та ремоделювання в міокарді надають торасеміду нові можливості. І тоді, як більшість діуретиків не уповільнюють прогресування ХСН і не покращують прогноз, торасемід позитивно впливає на перебіг цього захворювання.

Таблиця 1. Основні фармакокінетичні параметри ПД.

Препарат	Діуретичний ефект (у порівнянні з фуросемідом)	Абсорбція	Період напіввиведення (T1/2)	Екскреція нирками у незміненому вигляді
Фуросемід	1	11-90%	0,3-3,4 год.	60%
Торасемід	3	79-91%	0,8-6,0 год.	30%
Етактинова кислота	0,7	До 100 %	0,5-1 год	65%
Піретанід	3	80%	0,6-1,5 год.	50%
Буметанід	40	59-89%	0,3-1,5 год.	65%

При лікування набрякового синдрому у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки торасемід переважав фуросемід за натрійуретичним та діуретичним ефектами [Gerbes et al., 1993]. В іншому подібному дослідженні різниці по ефективності між зазначеними препаратами виявлено не було

[Fiaccadori et al., 1993]. У ще одному подвійному-сліпому рандомізованому дослідженні [Laffi et al., 1991] порівнювалась ефективність фуросеміду та торасеміду у пацієнтів з цирозом печінки та асцитом. Петльові діуретики використовувались у еквівалентних, для здорових осіб, дозах (10 мг - торасемід та 25 мг - фуросемід) на тлі терапії канреноном. Торасемід викликав достовірно вищий натрійуретичний ефект, більшу втрату маси тіла. Різниця в діуретичній дії недостовірна. Обидва препарати однаково підвищували рівень реніну, але альдостерон більше зріс в групі торасеміду, можливо за рахунок антиальдостеронової дії по механізму зворотного зв'язку.

Торасемід володіє широким діапазоном терапевтичних доз (від 2,5 до 200 мг на добу). Збільшення дози викликає лінійне зростання натрійурезу і діурезу. При цьому в залежності від використаної дози відрізняють і терапевтичні ефекти:

- дози 5-10 мг/добу володіють переважно вазодилатуючим ефектом, не погіршують показники ліпідограми, і використовуються одноразово щодня в комбінованій антигіпертензивній терапії;

- дози 20-40 (60) мг використовуються в терапії пастозності для контролю гіпергідратації в режимі 2-3 рази в тиждень тривало; в лікуванні помірного набрякового синдрому: щоденно 5-6 днів прийом, один - перерва. Дозування 60 мг, як правило, використовується у пацієнтів с діабетичним ураженням нирок;

- дози 80-100 мг використовуються в лікуванні вираженого набрякового синдрому в режимі 5-6 днів прийом, один - перерва;

- доза 200 мг призначається при резистентному до діуретиків набряковому синдромі (як правило, при зниженій швидкості клубочкової фільтрації і діабетичній нефропатії) в режимі 2 дні прийом - 2 дні перерва.

Торасемід випускається у вигляді препаратів негайного звільнення та лікарської форми повільного вивільнення. Проведене дослідження TORAFIC [2011] порівняння ефективності та безпечності зазначених лікарських форм між собою та з фуросемідом не підтвердило позитивного впливу "повільного" торасеміду на міокардіальний фіброз та перебіг ХСН. Також на виявлено відмінностей від ефектів фуросеміду при цій патології. Тому торасемід повільного вивільнення слід розглядати, тільки як альтернативу тіазидним та тіазидоподібним діуретикам в комбінованій терапії артеріальної гіпертензії.

У період дії петльового діуретика виникає сильний натрійуретичний ефект, однак, після цього швидкість виведення натрію суттєво знижується, і може стати нижчою за вихідну. Цей феномен "рикошету" зумовлюється компенсаторною активацією РААС та інших нейрогуморальних систем, стимуляцією САС та аргінін-вазопресорної активності, зменшується рівень передсердного натрійуретичного пептиду. Внаслідок чого одноразове, протягом доби, введення петльового діуретика короткої дії може суттєво не впливати на добову втрату натрію та зміну АТ. Оскільки період напіввиведення торасеміду суттєво переважає такий у фуросеміду, то більша і тривалість дії першого препарату. Відповідно, менша ймовірність синдрому "рикошету". Крім цього, ймовірність виникнення його визначається також дозою. Низькі дози 2,5-5 мг значно рідше викликають цей стан, ніж 10-20 мг/д. Тобто доза 2,5-5 мг/добу приводить до рівномірного ефекту, що дозволяє її тривале використання. І тому, доза 2,5 мг/д вважається оптимальною в якості антигіпертензивної [Spannbrucker et al., 1988; Reyes et al., 1990; Boelke, Piesche, 1993; Achhammer, Eberhard, 1990].

Біодоступність торасеміду суттєво не змінюється при ХСН, менше виражений синдром "рикошету", менші втрати калію [Patterson et al., 1994; Cosin, Diez, 2002].

Петльові діуретики варіабельно збільшують нирковий кровотік, найімовірніше, за рахунок підвищення синтезу простацикліну. Зростання продукції простацикліну має позитивний терапевтичний ефект не тільки з боку нирок, але й при гострій лівошлуночковій недостатності. Простациклін спричиняє венодилятуючий ефект, що приводить до зниження тиску наповнення лівого шлуночка. Тому при застосуванні фуросеміду при набряку легень зменшення ядухи виникало раніше, ніж очікуваний діуретичний ефект препарату. Вплив фуросеміду на продукцію простагландинів іноді може привести до небажаних ефектів, як наприклад, відкриття баталова протоку у новонароджених після застосування фуросеміду [Штриголь, 2003]. Як і інші петльові діуретики, етакринова кислота, при внутрішньовенному введенні викликає венодилатуючий ефект та зменшує симптоматику легеневого застою ще до виникнення діуретичного ефекту [Molnar, Somberg, 2009].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Торасемід має певні фармакокінетичні переваги перед фуросемідом та етакриновою кислотою: незначний вплив їжі та стадії серцевої недостатності на швидкість та повноту всмоктування при пероральному прийомі; невисокий ступінь зв'язування з білком дає преваги у пацієнтів з гіпопротеїнемією; виражена біотрансформація у печінці зменшує ризик кумуляції при нирковій недостатності.

2. Торасемід довів вищу ефективність у пацієнтів з ХСН: достовірне зниження смертності, покращення функціонального класу ХСН, зменшення кількості та тривалості госпіталізацій.

3. Отримані протилежні дані щодо порівняння ефективності фуросеміду та торасеміду при набряковому синдромі зумовленому хронічною нирковою недостатністю та декомпенсованим цирозом печінки, не дозволяють зробити достовірні висновки про переваги одного чи іншого препарату.

4. Не підтверджено позитивного впливу торасеміду

повільного звільнення на міокардіальний фіброз та перебіг ХСН. Також на виявлено відмінностей від ефектів фуросеміду при цій патології. Тому торасемід повільного вивільнення слід розглядати, тільки як альтернативу тіазидним та тіазидоподібним діуретикам в комбінованій терапії артеріальної гіпертензії.

Подальше вивчення відмінностей між петльовими діуретиками дозволить підвищити ефективність діуретичної терапії, зменшивши кількість небажаних лікарських реакцій на ці препарати.

Список літератури

Штриголь С.Ю. Побочное действие диуретиков /С.Ю.Штриголь //Провизор. - 2003. - №19. - С. 30-33.

Achhammer I. 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 /I. Achhammer, R.Eberhard. - Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990. - №8. - P. 211-220.

Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial /A.Gerbes, U.Bertheau-Reitha, C.Falkner [et al.] //J. Hepatol. - 1993. - Vol.17, №3. - P. 353-358.

Boelke T. 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 /T.Boelke, L.Piesche //Excerpta Medica. Amsterdam. - 1993. - P. 279-282.

Boesken W.H. High-dose torasemide, given onse daily intravenously for one week, in patients with advanced chronic renal failure /W.H.Boesken, J.Kult //Clin. Nephrol. - 1997. - Vol.48, №1. - P. 22-28.

Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension /N.Spannbrucker, I.Achhammer, P.Metz [et al.] //Drug. Res. - 1988. - Vol.38, №1. - P. 190-193.

Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: A randomized, double-blind study /L.Giacomo, M.Fabio, B.Giampiero [et al.] // Hepatology. - 1991. - Vol.13, №6. - P. 1101-1105.

Effects of Prolonged Release Torase mide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded End Point, Active Controlled Study //The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics. - 2011. - Vol.33, №9. - P. 1204-1213.

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 /[Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. et al.]. - Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990. - №8. - P. 183-209.

Konecke L.L.Clinical trial of bumetanide versus furosemide in patients with congestive heart failure /L.L. Konecke //J. Clin. Pharmacol. - 1981. - Vol.21, №11-12. - P. 688-690.

Molnar J. The Clinical Pharmacology of Ethacrynic Acid /J.Molnar, J.Somberg //American Journal of Therapeutics. - 2009. - Vol.16, №1. - P. 86-92.

Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with congestive heart failure / M.Murray, M.Deer, J.Ferguson [et al.] //Am. J. Med. - 2001. - Vol.111, №7. - P. 513-520.

Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group /J.Patterson, K.Adams, M.Applefeld [et al.] // Pharmacotherapy. - 1994. - Vol.14, №5. - P. 514-521.

Risler T. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide /T.Risler, B.Kramer, G.Muller //Drugs. - 1991. - Vol.41, №3. - P. 69-79.

The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency /T.W.Gehr, D.W.Rudy, G.R.Matzke [et al.] //Clin. Pharmacol. Ther. - 1994. - Vol.56, №1. - P. 31-38.

Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study and TORIC investigators /J.Cosin, J.Diez //Eur. J. Heart Fail. - 2002. - Vol.4, №4. - P. 507-513.

Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure /T.Takayoshi, S.Hiroshi, W.Atsuyuki [et al.] //J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol.44, №11. - P. 2252-2253.

Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study /F. Fiaccadori, G. Pedretti, G. Pasetti [et al.] //Clin Invest. - 1993. - Vol.71, №7. - P. 579-584.

Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV efficacy and quality of life /K.Muller, G.Gamba, F.Jaquet [et al.] //Eur. J. Heart Fail. - 2003. - Vol.5, №6. - P. 793-801.

Tuzell H. Comparison of adverse reactions to bumetanide and furosemide / H.Tuzell //J. Clin. Pharmacol. - 1981. - Vol.21, №11. - P. 615-619.

Vasavada N. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease /N.Vasavada, C.Saha, R.Agarwal //Kidney Int. - 2003. - Vol.64, №2. - P. 632-640.

Стопинчук А.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

Резюме. *В статье проанализирована доступная информация о сравнении фармакокинетических, диуретических и недиуретических эффектов петлевых диуретиков. Сделаны выводы, что торасемид имеет определенные фармакокинетические преимущества над фуросемидом и этакриновой кислотой: незначительное влияние пищи и стадии сердечной недостаточности на скорость и полноту всасывания при пероральном приеме; невысокая степень связывания с белком дает ему преимущества у пациентов с гипопротеинемией; выраженная биотрансформация в печени уменьшает риск кумуляции при почечной недостаточности. Торасемид доказал высокую эффективность у пациентов с ХСН: достоверное снижение смертности, улучшение функционального класса ХСН, уменьшение количества и продолжительности госпитализаций. Полученные противоречивые данные при сравнении эффективности фуросемида и торасемида при отечном синдроме, обусловленном хронической почечной недостаточностью и декомпенсированным циррозом печени, не позволяют сделать достоверные выводы о преимуществах того или иного препарата. Не подтверждено положительное влияние торасемида медленного освобождения на миокардиальный фиброз и течение ХСН. Также не виявлено его отличий от эффектов фуросемида при этой патологии. Поэтому торасемид медленного высвобождения следует рассматривать только как альтернативу тиазидным и тиазидоподобным диуретикам в комбинированной терапии артериальной гипертензии.*

Ключевые слова: *петлевые диуретики, фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, фармакокинетика, диуретический эффект.*

Stopinchuk A.V.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LOOP DIURETICS

Summary. *The article analyzed the available information about the comparison of the pharmacokinetics, diuretic and nondiuretic effects of loop diuretics. The conclusions were made that torasemid has certain pharmacokinetic advantages over furosemide and ethacrynic acid: negligible effect of food and stage of heart failure on the speed and completeness of absorption after oral administration, a low degree of binding to the protein gives advantages in patients with hypoproteinemia; expressed biotransformation in the liver reduces risk of the accumulation in renal failure. Torasemid proved higher efficiency of the patients with chronic heart failure (CHF): a significant reduction in mortality, improved functional class of CHF, reducing the number and duration of hospitalizations. These are conflicting data comparing the effectiveness of furosemide and torasemidu on edema caused by the syndrome of chronic renal failure and decompensated cirrhosis do not allow reliable conclusions about the benefits of one or the other drug. Do not confirmed the positive impact of the slow release torasemide on myocardial fibrosis and course of the CHF. Therefore slow release torasemide should be considered only as an alternative to thiazide diuretics in combined therapy of hypertension.*

Key words: *loop diuretics, furosemide, torasemid, ethacrynic acid, pharmacokinetics, diuretic effect.*

Стаття надійшла до редакції 14.05.2013 р.

Стопінчук О.В. - к.мед.н., доцент кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (093) 7100358.

© Чирка Ю.Л., Цимбалюк В.І., Ольхов В.М., Ольхова І.В., Горбатюк К.І.

УДК: 616.85

Чирка Ю.Л., Цимбалюк В.І., Ольхов В.М., Ольхова І.В., Горбатюк К.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра нервових хвороб з курсом нейрохірургії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова (вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050)

КАРПАЛЬНИЙ ТУНЕЛЬНИЙ СИНДРОМ. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ПИТАННЯ

Резюме. *Події із історії розвитку наукової думки щодо карпального тунельного синдрому вказують на різноманітність теорій, якими намагались пояснити причину цього надзвичайно розповсюдженого патологічного стану. І, як завжди, ентузіазм окремих дослідників сприяв появі знань про етіологію тунельної невропатії серединного нерву в ділянці карпального каналу, а потім і поширенню цих знань серед лікарів. Результатом сімдесятилітньої дискусії було формулювання поняття "карпального тунельного синдрому". Визначення цього захворювання поступово розширювалось та включило в себе всі випадки стиснення серединного нерва в карпальному каналі. Цікавим є те, як розвивалась наукова думка в історичному ракурсі. І на теперішній час, з появою новітніх, малоінвазивних технологій, залишається достатньо питань, як в диференційному діагнозі, так і у виборі тактики лікування.*

Ключові слова: *карпальний тунельний синдром, серединний нерв, поперечна зв'язка зап'ястку, декомпресія карпального каналу.*

Карпальний тунельний синдром, на сучасному етапі розвитку медицини, є найбільш вивченою компресійною невропатією, та ураженням периферійної нервової системи, що діагностується досить часто.

У 1880 році, James Putnam, невролог з Бостону, опублікував доповідь про, до того не описаний, біль і парестезії в дерматомі серединного нерва на долоні. "На протязі минулих декількох днів, - писав він - мою увагу привернуло те, що в поліклінічному відділенні Массачусетського госпіталю, було багато таких випадків, що я не пам'ятаю щоб були описані де-небудь в подробицях ...". "Незначно відрізняючись один від одного, ці випадки мали схожі прояви, що полягали в порушені суб'єктивного відчуття на шкірі долонь, переходячи в те, що широко відомо як оніміння, яке виникало періодично, та спостерігалось особливо вночі або рано вранці, і вражало одну чи обидві долоні... Це оніміння було часто надзвичайно інтенсивним, настільки інтенсивним, що переходило в відчуття вираженого болю... В деяких випадках призводило до необхідності опускати руку донизу в ліжку або примушувало виконувати струшуючі рухи долонями для зменшення відчуття оніміння; в інших випадках це відчуття зменшувалось при тривалому потиранні рук [Pfeffer et al., 1988].

Тільки в кінці 50 років XX сторіччя всього 12 пацієнтів були прооперовані шляхом пересічення поперечної зв'язки зап'ястку в зв'язку з ідіопатичним синдромом карпального каналу. Це відбулось через 70 років після повідомлення Putnam. Що затримало розвиток цього напрямку? Це були, в першу чергу, різноманітність проявів захворювання та декілька цікавих історичних подій в медицині, що змінили розвиток дослідження цього захворювання.

З ранніх повідомлень середини та кінця XIX сторіччя, зосереджених на сенсорних та рухових проявах компресії серединного нерва, можна було зробити висновок, що кожен з цих проявів уявлявся дослідниками як окреме та специфічне захворюванням. Посилаючись на більш ранні спостереження Raynaud-a та Vulpian-a, J.J.Putnam робить висновок про те, що сенсорні зміни в серединному нерві можуть бути спричинені "погіршенням кровопостачання малих гілок або термінальних "філаментів" сенсорних нервів". Він при-