

# Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид

М.В.Леонова✉

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлен обзор фармакоэпидемиологии применения диуретиков для лечения артериальной гипертензии, место петлевых диуретиков, в частности торасемида.

**Ключевые слова:** диуретики, торасемид, артериальная гипертензия, фармакоэпидемиология.

✉ anti23@mail.ru

**Для цитирования:** Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–26.

## The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide

M.V.Leonova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

We show the pharmacoepidemiology review concerning diuretics usage for the treatment of arterial hypertension, the role of loop diuretics, in particular torasemide.

**Key words:** diuretics, torasemide, arterial hypertension, pharmacoepidemiology.

✉ anti23@mail.ru

**For citation:** Leonova M.V. The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–26.

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении артериальной гипертензии (АГ). Это было обосновано «ионной» теорией патогенеза АГ, связанной с развитием гипернатриемии на фоне нарушения натрийуретической способности почек – снижения клубочковой фильтрации и увеличения канальцевой реабсорбции ионов натрия [1]. За прошедшие десятилетия применения диуретики подвергались тщательному и всестороннему изучению их эффективности и безопасности. Уже в 1990-х годах систематический обзор плацебо-контролируемых исследований показал преимущество диуретиков в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [2]. Эти данные нашли последующее подтверждение в более поздних крупных метаанализах 2000-х годов после появления новых классов антигипертензивных препаратов (АГП), показавших явные преимущества диуретиков в предупреждении развития основных исходов АГ, в том числе перед другими классами препаратов [3–5]. Так, по данным Кохрановского метаанализа 19 клинических исследований (2009 г.), применение диуретиков в ка-

честве стартовой терапии АГ достоверно уменьшало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [6]. По данным нового Кохрановского метаанализа (2015 г.), диуретики в качестве стартовой терапии АГ оказались более эффективны в снижении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Несмотря на то что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, в современных международных и отечественных рекомендациях к классу диуретиков, которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ, отнесены также петлевые и калийсберегающие диуретики [8, 9]. Вместе с тем известны и недостатки длительного применения тиазидных диуретиков: достоверное повышение риска развития новых случаев сахарного диабета (СД) [10]; их эффективность и безопасность ограничена при значительном нарушении функции почек. Известно,

Частота применения разных классов АГП

Классы препаратов	Годы			
	2006 (n=7456)		2010 (n=8719)	
	Частота применения, %	Доля, %	Частота применения, %	Доля, %
Блокаторы РААС:	45,8		45,6	
• ИАПФ	31,9	22,3	31,1	22,4
• БРА	14,2	9,9	14,4	10,3
Все диуретики:	34,1	23,8	32,5*	23,3
• тиазиды	19,2		17,9*	
• петлевые	12,5		12,5	
• калийсберегающие	3,1		2,8	
β-АБ	26,9	18,8	26,9	19,3
АК	17,7	12,4	17,2	12,3
ФК	12,1	8,4	11,1	7,9

\*p=0,03.

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция.

что тиазидные диуретики блокируют канальцевую реабсорбцию ионов натрия, проявляя свое терапевтическое действие, но только при условии сохраненной клубочковой фильтрации. Гипотензивный эффект тиазидов связан с компенсаторным снижением интрагломерулярного давления, развивающегося в ответ на подавление реабсорбции. Клинически это выражается некоторым увеличением уровня креатинина в крови. В условиях сниженной клубочковой фильтрации тиазидные диуретики неэффективны [1]. В этой связи с учетом распространенной коморбидности среди лиц с АГ (хроническая болезнь почек – ХБП, ХСН и др.) повышается значимость применения диуретиков других групп (петлевых, калийсберегающих), особенно новых препаратов (торасемид, эплеренон) [8, 9].

Таким образом, меняющиеся тенденции в доказательности клинических преимуществ и недостатков применения АГП разных классов влекут за собой изменения в предпочтении врачей и пациентов к использованию разных средств для терапии АГ. Большую значимость имеет проведение мониторинговых фармакоэпидемиологических исследований АГП в реальной практике, результаты которых также представляют серьезный материал для анализа их результативности и безопасности.

### Фармакоэпидемиология применения диуретиков для лечения АГ

Изучение фармакоэпидемиологии АГП в США проводится регулярно. В современном ретроспективном когортном исследовании был проведен фармакоэпидемиологический анализ использования разных классов препаратов для начальной терапии пациентов с АГ, за период 2006–2010 гг. находившихся в рамках государственной программы медицинского обеспечения Medicare [11]. Основные клиничко-демографические характеристики участников исследования: возраст старше 65 лет (средний возраст 77 лет), мужчин менее 40%, сопутствующий СД 28,2%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 17,4%, ХСН – 10,6%, ХБП – 11,9%, инсульт в анамнезе – 6,9%. Анализ фармакотерапии проводился по назначениям препаратов. Наиболее часто применяемыми АГП были диуретики, однако частота их назначения достоверно снижается в последние годы, преимущественно за счет тиазидов (см. таблицу).

Диуретики достоверно чаще назначались у пациентов с сопутствующей ХСН; вместе с тем частота использования петлевых диуретиков была достоверно выше в подгруппах лиц с ХСН, ХБП, ИБС, СД, инсультом в анамнезе, чем у больных, не имеющих этих состояний, тогда как частота применения тиазидов имела обратную зависимость при этих состояниях. В целом показано, что применение АГП для

стартовой терапии в 61,9% соответствует национальным рекомендациям по лечению АГ (JNC 8).

Изучение фармакоэпидемиологии АГП в России проводится в фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР. Первое исследование было проведено в 2001–2002 гг. (ПИФАГОР I–II), II этап проводился в 2008 г. (ПИФАГОР III), результатами которых была оценка структуры и особенностей применяемых АГП, а также эффективности терапии АГ в реальной практике [12]. В 2013–2014 гг. завершен новый этап исследования ПИФАГОР IV; дизайн был основан на опросе пациентов с АГ (n=2533), обратившихся за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение. Основные клиничко-демографические характеристики лиц, участвовавших в исследованиях: средний возраст составил 59,2 года; мужчин было 30%, сопутствующий СД – 21,8%, ИБС – 39,5%, ХСН – 29,1%, ХБП – 6,9%, инсульт в анамнезе – 8,4%. Анализ фармакотерапии, которую получают опрошенные пациенты с АГ, показал, что диуретики занимают лишь 3-е место после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторов (β-АБ) в общей структуре классов АГП. Так, доля диуретиков составляет 15,3% и в сравнении с данными 2008 г. она уменьшилась на 30% (рис. 1, 2).

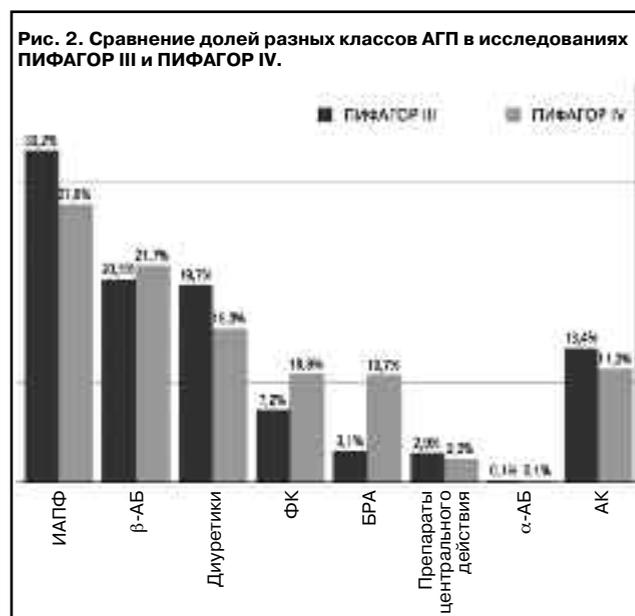
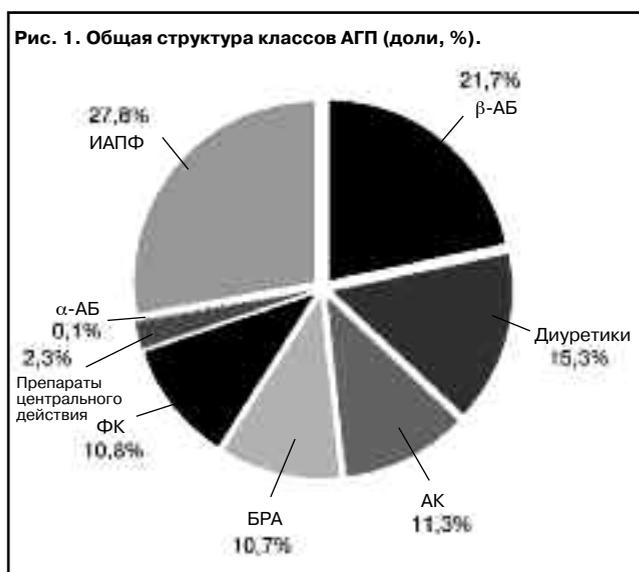
Аналогичные изменения отмечаются в частоте применения разных классов АГП: частота применения диуретиков имеет тенденцию к уменьшению с 40,8% в 2008 г. до 28,3% в 2013 г. (рис. 3).

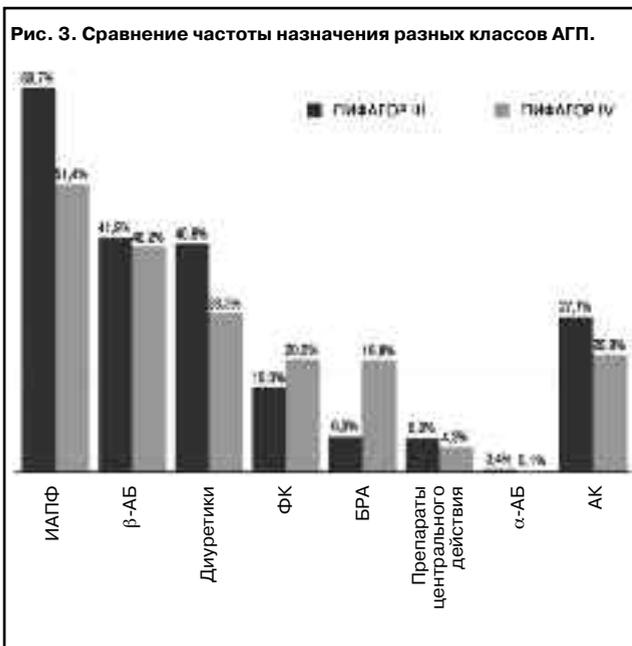
Несмотря на уменьшение доли диуретиков, отмечается существенный рост в 1,5 раза доли фиксированных комбинаций (ФК) за период с 2008 до 2013 г., причем 3/4 из них представлены комбинациями на основе диуретиков, что увеличивает удельный вес этого класса.

Внутри всего класса диуретиков тиазиды составляют 75%, петлевые диуретики – 7,2%, калийсберегающие – 6,8% (рис. 4).

В сравнении с аналогичными данными 2008 г. наблюдается уменьшение доли тиазидов за счет увеличения доли петлевых диуретиков. Тиазиды представлены тиазидоподобным диуретиком индапамидом в обычной и ретардной лекарственных формах (суммарная доля 75%) и гипотиазидом. В группе петлевых диуретиков наибольшую долю имеет торасемид – его доля возросла с 1,5% в 2008 г. до 6,4% в 2013 г., тогда как доля фуросемида продолжает уменьшаться (8% – в 2002 г.; 3% – в 2008 г.; 0,8% – в 2013 г.), что связано с преимуществом торасемида в гипотензивной эффективности (рис. 5).

Анализ торговых наименований торасемида показал, что 85% препаратов представлены препаратом Диурер (то-





расемид); доля Диувера в структуре класса диуретиков составила 5,4% (рис. 6), а частота использования пациентами с АГ в общей структуре АГП – 1,5%.

Петлевые диуретики не применялись пациентами с АГ в монотерапии, но использовались в комбинированной терапии при наличии сопутствующей ХСН и ХБП в соответствии с национальными рекомендациями по лечению АГ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2010 г.) [13].



#### Эффективность торасемида в терапии АГ

Основной фармакологический эффект петлевых диуретиков связан с блокированием  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортной системы в мембранах эпителия восходящей петли Генле, что приводит к уменьшению реабсорбции ионов натрия и диурезу. Кроме того, петлевые диуретики увеличивают синтез простагландинов в почках, что оказывает вазодилатирующий эффект на почечные артериолы [14]. Эти эф-



фекты участвуют в гипотензивной эффективности петлевых диуретиков. Гипотензивный эффект петлевых диуретиков является дозозависимым, и для лечения АГ применяются наименьшие дозы [15]. По данным Кохрановского метаанализа 9 плацебо-контролируемых клинических исследований (n=460), в которых оценивалась гипотензивная эффективность 5 петлевых диуретиков (фуросемида, пеританида и других, кроме торасемида), их применение в монотерапии в течение 8,8 нед не показало наличие выраженного достоверного снижения систолического артериального давления (САД) и диастолического – ДАД (-7,9/-4,4 мм рт. ст. соответственно) [16]. Ввиду отсутствия исследований по изучению отдаленной эффективности петлевых диуретиков у пациентов с АГ их не рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии АГ. Важное значение имеет эффективность петлевых диуретиков при ХБП III–V стадии (снижение клиренса креатинина менее 30–40 мл/мин) [17].

Торасемид, являясь петлевым диуретиком, имеет фармакокинетические и фармакодинамические отличия от других препаратов данной группы в первую очередь в сравнении с фуросемидом [18]. В исследованиях было показано, что торасемид обладает более выраженным диуретическим и натрийуретическим эффектом при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами фуросемида. Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона: торасемид подавляет секрецию альдостерона и препятствует его взаимодействию со специфическими рецепторами; в результате уменьшается уровень калийуреза. Торасемид относится к длительно действующим петлевым диуретикам в отличие от фуросемида, что позволяет избежать компенсаторной активации РААС. Кроме того, торасемид в отличие от фуросемида подавляет образование проколлагена 2-го типа в миокарде у пациентов с АГ и сопутствующей ХСН, что обеспечивает антифиброзное действие и тормозит ремоделирование миокарда [18].

Торасемид имеет отличия от тиазидов при лечении АГ. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в минимальных дозах 2,5–5 мг/сут, что было показано в исследованиях продолжительностью до 1 года. По степени снижения АД и уровню натрийуреза эти дозы сопоставимы с дозой тиазидного диуретика гидрохлортиазида в дозе 25 мг [18, 19]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов, а при длительном применении у пациентов с АГ не вызывает негативных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена



[19, 20]. Эти данные нашли подтверждение в крупном когортном проспективном наблюдательном исследовании у 3074 лиц с неосложненной АГ, которые получали монотерапию торасемидом [21]. Подавляющее большинство больных (77%) получали терапию торасемидом в дозе 5 мг/сут в течение 6 мес. Снижение САД и ДАД составило 16,9 и 11,1 мм рт. ст. соответственно; целевого уровня АД достигли 42,2% пациентов; достоверных электролитных и метаболических нарушений обнаружено не было.

### Заключение

Диуретики остаются важным классом среди АГП, имеющих большую доказательную базу эффективности. Развитие фармакологии привело к возникновению новых препаратов, обладающих существенно улучшенными фармакодинамическими свойствами; к их числу относится новый петлевой диуретик торасемид. Благодаря дополнительным эффектам торасемид занимает преимущественное место среди петлевых диуретиков в лечении АГ. По гипотензивной эффективности и безопасности торасемид не уступает тиазидным диуретикам, что позволяет применять его более широко в терапии АГ.

### Литература/References

- Fukuda M, Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics. *Hypertens Res* 2006; 29: 645–53.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–4.
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8; 3: CD001841.
- Xue H, Lu Z, Tang WL et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11; 1: CD008170.
- Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr), 2010. [in Russian]

10. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Kent ST, Shimbo D, Huang L et al. Antihypertensive Medication Classes Used among Medicare Beneficiaries Initiating Treatment in 2007–2010. *PLoS ONE* 2015; 9(8): e105888. doi:10.1371/journal.pone.0105888.
12. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. 2010; 2: 33–9. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L., Galitskiy A.A. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH). *Systemic Hypertension*. 2010; 2: 33–9. [in Russian]
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (4th revision). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
14. Girvin B, Johnston D. Diuretics: guide to properties and efficacy in hypertension. *Prescriber* 2010; 20 (23–24): 17–30.
15. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy of low dose loop diuretics in hypertension. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 36–42.
16. Musini VM, Rezapour P, Wright JM et al. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003825.
17. KIDDOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl. 1): S1–290.
18. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15 (5): 605–21.
19. Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. 3): S32–S39.
20. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121–42.
21. Coca A. Long term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *AJH* 2001; 14 (4): 116A.
22. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, проф. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: anti23@mail.ru

DIUV-RU-00010-DOK-14082016

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru