

Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова[✉], М.В.Ложкина, К.И.Теблов

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Диуретики – это препараты, увеличивающие объем выделяемой мочи и экскрецию натрия. Однако применение большинства диуретиков ограничивается их неблагоприятным влиянием на электролитный баланс, углеводный, липидный и пуриновый обмен. В статье приводится современная классификация диуретиков. Особое внимание уделено петлевым диуретикам, в частности торасемиду. Торасемид обладает пролонгированным действием, снижает риск развития гипокалиемии, обладает антигипертензивным, диуретическим и антиальдостероновым эффектами. Обсуждаются преимущество и клиническая эффективность применения торасемида (Бритомара) замедленного высвобождения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, торасемид.

[✉]aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Теблов К.И. Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (10); 50–56.

The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova[✉], M.V.Lozhkina, K.I.Tebloev

Moscow State Medical and Dental University named after A.I.Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diuretics are drugs that increase the amount of urine and excretion of sodium. However, the application of most of diuretics is limited by the diuretics adverse influence on the electrolyte balance, carbohydrate, lipid and purine metabolism. This article shows the modern diuretics classification. Special attention is paid to loop diuretics, in particular, torasemide. Torasemide possesses prolonged action, reduces the risk of hypokalemia developing and has antihypertensive, diuretic and antialdosterone effects. We discuss the advantage and clinical efficacy of prolonged release torasemide (Britomar).

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, torasemide.

[✉]aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Tebloev K.I. The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Consilium Medicum. 2015; 17 (10); 50–56.

*Врачевание не состоит в лечении болезни.
Врачевание состоит в лечении больного.*

М.Я.Мудров, 1820 г.

Применение диуретиков при лечении больных с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основывается на уменьшении содержания натрия, внеклеточной жидкости, снижении венозного возврата, диастолического давления в левом желудочке и, независимо от натрийуреза, протективного влияния на сосуды.

Классификация диуретиков основывается на разных принципах – точке приложения эффекта (петлевые диуретики); химической структуре (тиазидные диуретики); влиянии на выделение калия (калийсберегающие диуретики), скорости наступления и длительности эффекта.

В зависимости от механизма действия диуретики подразделяют на:

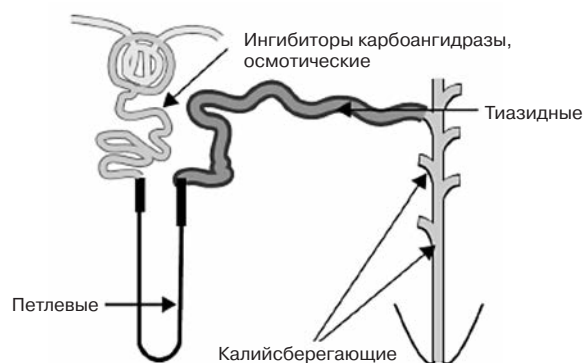
- ингибиторы карбоангидразы;
- осмотические диуретики;
- петлевые диуретики (усиливающие выведение из организма главным образом Na^+ , Cl^-);
- тиазиды и тиазидоподобные диуретики (усиливающие выведение из организма главным образом Na^+ , K^+ , Cl^-);
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
- ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики) (табл. 1, рис. 1)[1].

Группа петлевых диуретиков получила свое название в связи с их точкой приложения – эти препараты блокируют реабсорбцию ионов Cl^- , а также Na^+ , K^+ в восходящей части петли Генле, вследствие чего уменьшается реабсорб-

Таблица 1. Классификация диуретиков

Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	
Осмотические диуретики	Маннитол	
Тиазидовые и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Индапамид Метолазон	
Петлевые диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота	
Антагонисты вазопрессина	Толваптан, кониваптан	
Калийсберегающие диуретики	Антагонисты альдостерона	Спиронолактон Эплеренон
	Неантагонисты альдостерона	Амилорид Триамтерен

Рис. 1. Классификация диуретиков в соответствии с местом их действия в нефроне.



Проксимальный извитой каналец

Ингибиторы карбоангидразы
Осмотические

Восходящая часть петли Генле

Петлевые: фуросемид, буметанид, торасемид, торасемид с пролонгированным высвобождением

Дистальный извитой каналец

Тиазидные и тиазидоподобные

Дистальный извитой каналец и собирательная трубочка

Калийсберегающие

ция воды. Наиболее распространенные представители этого класса – фуросемид, торасемид и этакриновая кислота. Петлевые диуретики по силе своего мочегонного действия превосходят другие группы мочегонных средств, поэтому их использование лежит в основе лечения синдрома задержки жидкости при ХСН, а также почечных и печеночных отеков. Как правило, эти препараты оказывают быстрое, мощное и относительно непродолжительное диуретическое действие, которое усиливается при увеличении дозы. В связи с этим их широко используют в острых ситуациях, когда необходимо быстро добиться эффекта, например при отеке легких. При АГ петлевые диуретики используются, как правило, лишь при гипертонических кризах, резистентности к тиазидным диуретикам, а также при сопутствующей тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Однако существуют петлевые диуретики пролонгированного действия, характеризующиеся более широко спектром применения. К этой группе препаратов относится торасемид.

Торасемид, как и все петлевые диуретики, ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле и, в отличие от фуросемида, блокирует также эффекты альдостерона, т.е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии – одного из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков. Антигипертензивный эффект торасемида обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет нормализации нарушений электролитного баланса, в основном – снижения содержания ионов кальция в гладкомышечном

слое артерий [3]. Торасемид оказывает прямые сосудистые эффекты: достоверно увеличивает вазодилатацию у здоровых волонтеров и у пациентов с АГ с помощью механизма, связанного с высвобождением оксида азота (NO) [4]. Данный препарат блокирует также вазоконстрикторное действие эндотелина-1 [5]. Имеются данные, что торасемид способен уменьшать активность ренин-ангиотензиновой системы и чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа, препятствуя вызываемому ими спазму артерий [6]. Антиальдостероновый эффект торасемида интересен как с позиций достижения более строгого контроля артериального давления (АД), так и в отношении торможения прогрессирования поражения органов-мишеней, во многом опосредуемого именно избытком альдостерона, наблюдающимся у пациентов с АГ. Кроме этого, у торасемида отмечают наличие плейотропных свойств, а именно – способности данного препарата ингибировать синтез и депозицию коллагена 1-го типа в миокарде у пациентов с ХСН. Кроме того, в отличие от пациентов, получающих фуросемид, у пациентов в группе торасемида снижается концентрация в сыворотке крови С-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, биохимического маркера миокардиального фиброза [7].

На настоящий момент торасемид является единственным мочегонным средством, эффективность которого подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях. Данный препарат впервые синтезирован в 1988 г., однако был зарегистрирован в России не так давно (в 2006 г.) и сейчас существует на отечественном рынке под разными торговыми генерическими названиями (Диувер, Триграм). Оригинальная пролонгированная форма торасемида (Бритомар) была зарегистрирована в России в 2011 г. Преимуществом Бритомара является наличие гуаровой камеди, которая замедляет высвобождение действующего вещества, что уменьшает колебания его концентрации в крови [8].

Фармакокинетика торасемида и его пролонгированной формы

Фармакокинетические свойства торасемида отличаются от таковых у других петлевых диуретиков (табл. 2). Торасемид имеет более высокую и более предсказуемую биодоступность, а также более длительный период полувыведения [9].

Торасемид метаболизируется цитохромом P450, чем объясняется отсутствие изменений его фармакокинетических свойств у пациентов с сердечной недостаточностью или ХПН. При этом 75–80% торасемида выводится в виде метаболитов с мочой или другими путями, а оставшаяся часть выделяется в неизменном виде. Наличие двух путей клиренса – почечного и печеночного – снижает риск кумуляции торасемида в случае нарушения функции почек (выводится печенью), а при циррозе печени повышается его выделение почками. 80% этого препарата подвергается метаболизму в печени. Таким образом период полувыведения торасемида у лиц с почечной дисфункцией не будет значи-

Таблица 2. Особенности фармакокинетики петлевых диуретиков

Характеристика	Торасемид	Фуросемид	Буметанид
Биодоступность, %	80–100	10–100 (в среднем – 50)	80–100
Ухудшение всасывания при приеме с пищей	Нет	Да	Да
Метаболизм	80% в печени	60% конъюгация в почках	50% в печени
Период полувыведения, ч			
• в норме	3–4	1,5–2	1
• при сердечной недостаточности	6	2,7	1,3
• при дисфункции почек	4–5	2,8	1,6
• при дисфункции печени	8	2,5	2,3
Время начала действия при пероральном приеме, мин	30–60	30–60	30–60

мо удлиняться. В то же время при циррозе печени отмечено увеличение длительности периода полувыведения торасемида (до 4,8 ч) [10]. Тем не менее у таких больных за сутки с мочой выводилось около 80% дозы препарата (в неизменном виде и в виде метаболитов), поэтому кумуляции его при длительном приеме не ожидается. В противоположность этому фуросемид в значительной степени метаболизируется в почках путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Поэтому его фармакокинетика зависит больше от функции почек, нежели от функции печени, и дисфункция почек может привести к кумуляции препарата [11].

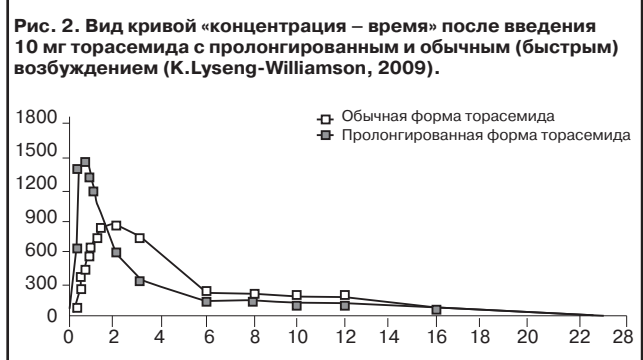
В целом характеристика пролонгированной формы торасемида совпадает с таковой для формы с обычным (быстрым) высвобождением. Однако из пролонгированной формы действующее вещество высвобождается постепенно, что обеспечивает плавное повышение концентрации препарата в крови – без «пиков» (рис. 2). Вследствие этого можно избежать феномена повышенной постдиуретической реабсорбции. А отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает резкого изменения объема циркулирующей крови, а значит не потенцирует избыточный синтез ангиотензина II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечной функции. Абсорбция препарата протекает более медленно, время достижения максимальной концентрации препарата (T_{max}) удлинено, максимальная концентрация (C_{max}) снижена. Биодоступность, отражающая системную экспозицию препарата и оцениваемая как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), не меняется. После повторных введений препарата наблюдается меньшая вариация концентрации в плазме крови. Кроме того, прием пролонгированной формы торасемида связан с более стабильным диурезом и более высокой натрийуретической активностью.

Фармакодинамика торасемида и его пролонгированной формы

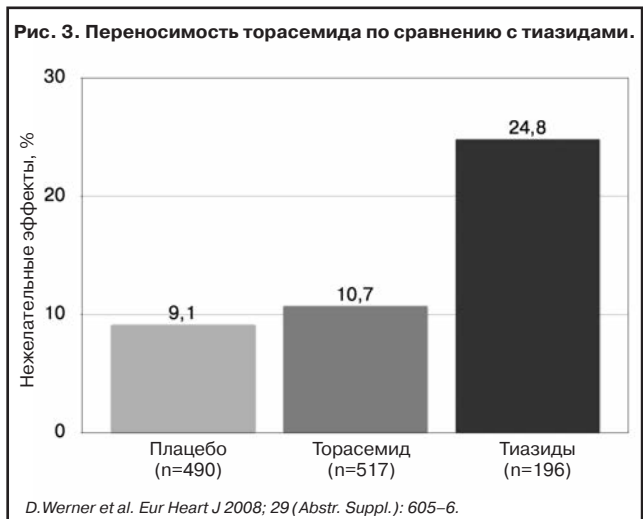
Фармакодинамические эффекты торасемида напрямую связаны с дозой: по мере увеличения дозы препарата диурез и экскреция натрия и хлоридов линейно возрастают, при этом экскреция калия остается минимальной. Торасемид не изменяет концентрацию калия, магния и кальция в плазме крови даже при длительном применении в комбинации с тиазидным диуретиком [12]. В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) гипокалиемия наблюдалась более часто при использовании фуросемида и других диуретиков, нежели при назначении торасемида [13]. По сравнению с фуросемидом торасемид действует дольше (24 ч по сравнению с 6–8 ч для фуросемида), его диуретический, натрийуретический и хлоруретический эффекты в 8 раз выше, а калийурез увеличивается лишь в 3 раза [14]. При использовании пролонгированной формы торасемида диурез начинается приблизительно через 1 ч после приема препарата, достигает максимума через 3–6 ч и поддерживается 8–10 ч. Как и для обычной формы торасемида, взаимосвязь между вводимой дозой препарата и экскрецией натрия носит линейный характер в диапазоне доз от 2,5 до 20 мг. Прием пролонгированной формы торасемида характеризуется более высокой натрийуретической эффективностью, меньшим объемом мочи и меньшим выделением электролитов с мочой в первый час после введения препарата [15]. Экскреция калия увеличивается незначительно после однократного приема торасемида в дозе до 10 мг и лишь немного возрастает (5–15 мЭкв) после приема 20 мг препарата [16].

Применение торасемида и его пролонгированных форм при АГ

Стандартные петлевые диуретики при АГ обычно используют только для больных, резистентных к традицион-



ной терапии. Однако фуросемид в стандартных дозах реже, чем тиазидные диуретики, вызывает у больных АГ гипокалиемию и метаболические нарушения (рис. 3). Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем у фуросемида, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ [17]. Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [18, 19]. В одном из исследований [20] длительность наблюдения за больными АГ, принимавшими торасемид, составила 48 нед. Пациенты были распределены в две группы: «низких доз» – исходная доза 2,5 мг/сут, при неэффективности удваивалась; «высоких доз» – исходная доза 5 мг/сут, которая также при необходимости удваивалась. В процессе наблюдения различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других сравнительных исследований [21–25] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения АГ является оптимальной. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью других наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Следует отметить, что достижение целевых значений АД при длительном применении торасемида развивается медленнее, чем при применении других диуретиков и антигипертензивных лекарственных средств из других групп, что важно для пожилых пациентов, особенно тех, кто страдает сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [21]. В то же время сравнительные рандомизированные клинические исследования демонстрируют сопоставимый с другими диуретиками антигипертензивный эффект торасемида (табл. 3). Торасемид у пациентов с АГ, в отличие от гидрохлоротиазида, является метаболически нейтральным препаратом. Так, у 3074 пациентов с АГ применение торасемида в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес не приводило к изменению



уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и калия. Авторы делают вывод о том, что для торасемида не характерно вызывать у пациентов с АГ такие метаболические нарушения, как гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипокалиемия [26]. Это делает возможным применение торасемида у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови и является существенным превосходством по сравнению с другими, особенно тиазидными диуретиками. Важным свойством торасемида является его способность не влиять на физиологический циркадный ритм изменения АД [27]. При этом длительность антигипертензивного эффекта позволяет применять его 1–2 раза в сутки.

Торасемид может применяться в качестве антигипертензивного средства, особенно у пациентов с сопутствующей ХСН, заболеваниями почек [28]. При этом рекомендованной стартовой является доза 2,5–5 мг/сут, при недостижении целевых значений АД в течение 4–6 нед допускается повышение дозы до 10 мг/сут.

При лечении АГ торасемид можно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами [21]. При этом отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта.

Пролонгированная форма торасемида снижает АД в той же самой степени, что и обычная форма торасемида, однако в отношении других аспектов эффективность пролонгированной формы может быть выше. Так, в рамках рандомизированного двойного слепого исследования 432 пациентам с АГ была назначена обычная форма торасемида 5 мг в день ($n=223$) или пролонгированная форма торасемида 5 мг в день ($n=219$) сроком на 12 нед. Спустя 4 или 8 нед доза могла быть увеличена до 10 мг в день в том случае, если целевое снижение давления не было достигнуто. В результате было обнаружено, что спустя 8 и 12 нед процент пациентов с адекватным контролем АД был достоверно выше в группе, получавшей пролонгированную форму торасемида. Кроме того, амбулаторный суточный мониторинг АД показал, что снижение систолического АД в течение дня было достоверно более высоким при назначении пролонгированной формы торасемида ($128,0 \pm 9,9$ мм рт. ст.) по сравнению с обычной формой ($133,5 \pm 10,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). При этом между обеими формами торасемида не было различий в переносимости и безопасности [29].

Применение торасемида и его пролонгированной формы при ХСН

Диуретические средства рекомендуется применять у больных с застойной сердечной недостаточностью. В последних Национальных рекомендациях по лечению ХСН (2013 г.) сделан особый акцент на торасемиде, который характеризуется как «самый эффективный и безопасный» препарат этого ряда. На настоящий момент торасемид является единственным мочегонным средством, эффективность которого подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях.

Первое большое двойное слепое многоцентровое исследование, в котором изучалось использование торасемида у больных ХСН, было проведено I. Achhammer и соавт. в 1988 г. Данное исследование включало 111 пациентов, которые получали торасемид в дозе 5 и 10 мг/сут (с возможностью при необходимости удвоить дозу) в качестве базовой терапии отеочного синдрома. В результате 24-недельного наблюдения было выявлено достоверное уменьшение массы тела.

В большом проспективном исследовании по изучению использования торасемида в общей медицинской практике были подтверждены хорошие результаты применения

препарата как в качестве первого назначаемого мочегонного средства, так и при переходе на него с другого диуретика. Кроме того, было еще раз подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на уровень калия, глюкозы и мочевой кислоты. При этом 95,1% врачей и 93,6% пациентов оценили результат использования торасемида как хороший или очень хороший.

В открытом исследовании, включавшем 234 пациента с ХСН, получавших торасемид ($n=113$) или фуросемид ($n=121$) в течение 12 мес, было обнаружено, что частота повторной госпитализации вследствие сердечной недостаточности или всех сердечно-сосудистых причин была достоверно ниже на фоне лечения торасемидом. Длительность госпитализации вследствие сердечной недостаточности также была достоверно ниже в группе, получавшей торасемид [30]. Снижение частоты госпитализации при приеме торасемида было обнаружено еще в одном исследовании, включавшем 1 тыс. пациентов [31].

Окончательное подтверждение эффективности и безопасности применения торасемида у больных ХСН было получено в крупном исследовании TORIC, которое включало 1377 больных ХСН III–IV функционального класса – ФК (NYHA). В течение 12 мес 778 пациентов получали торасемид 10 мг/сут, 527 – фуросемид 40 мг/сут, а 72 – другие диуретики. Каждые 3 мес оценивались заболеваемость, смертность, ФК ХСН, уровень калиемии, а также индивидуальная переносимость препарата. В группе торасемида наблюдалось достоверное уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности (рис. 4). Функциональные улучшения наблюдались у 45,8% пациентов, получавших торасемид, и у 37,2% пациентов, получавших фуросемид или другие диуретики ($p=0,00017$). Торасемид лучше переносился и достоверно реже вызывал гипокалиемию [32]. Позднее было доказано, что качество жизни больных, получающих торасемид, достоверно выше, чем при использовании фуросемида, что выражалось в значительном уменьшении функциональных ограничений и в высокой социальной активности пациентов.

В ряде новых исследований было продолжено изучение эффективности торасемида при сердечной недостаточности. У 51 пациента с ХСН, получающих лечение диуретиками (включая торасемид), β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и другими препаратами, была удвоена получаемая ранее доза диуретиков. В результате через 24 ± 6 дней наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела, ФК по классификации NYHA и значений по Миннесотскому опроснику, а также достоверное увеличение дистанции, которую больной проходил в тесте с 6-минутной ходьбой. При этом не было отмечено изменений в систолической и диастолической функции левого желудочка [33].

При сердечной недостаточности торасемид оказывает ряд положительных эффектов в дополнение к его диуретическому действию. Результаты исследований свидетельствуют о том, что эти положительные эффекты могут быть связаны с блокадой альдостероновых рецепторов [34]. Торасемид благодаря своим антиальдостероновым эффектам снижал напряжение стенки левого желудочка во время систолы у пациентов с сердечной недостаточностью, при этом активация симпатической нервной системы не наблюдалась. Подобные изменения не были отмечены в группе больных, получавших фуросемид: в плазме крови увеличивалась концентрация норадреналина, а напряжение стенки левого желудочка не менялось [35]. Повышение в плазме крови концентрации альдостерона приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с острой и ХСН и после инфаркта миокарда. В то же время блокада эффектов альдостерона снижает общую и сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов. Введение то-

Автор, год	Доза торасемида, мг/сут (число больных)	Препараты сравнения, дозы, мг/сут (число больных)	ΔАД, мм рт. ст.		Достижение целевого АД, %		Длительность лечения, нед
			Торасемид	Контроль	Торасемид	Контроль	
N.Spannbrucker и соавт., 1988 [21]	2,5–5 (32)	Индапамид 2,5–5 (34)	25/22	28/22	94	88	12
A.Reyes и соавт., 1990 [22]	2,5 (13)	HTCZ 25 (11)	29/22	35/23	77	91	19
T.Boelke и соавт., 1993 [23]	2,5 (41)	HTCZ 25 + Триамтерен 50 (43)	17/13	21/14	76	72	12
I.Achhammer, R.Eberhard, 1990 [24]	2,5–5 (41)	HTCZ 25/50 + Триамтерен 50/100 (40)	17/16	27/21	71	77	24
T.Boelke и соавт., 1990 [25]	2,5–5 (72)	HTCZ 25/50 + Амилорид 5–10 (71)	25/17	31/19	80	90	24

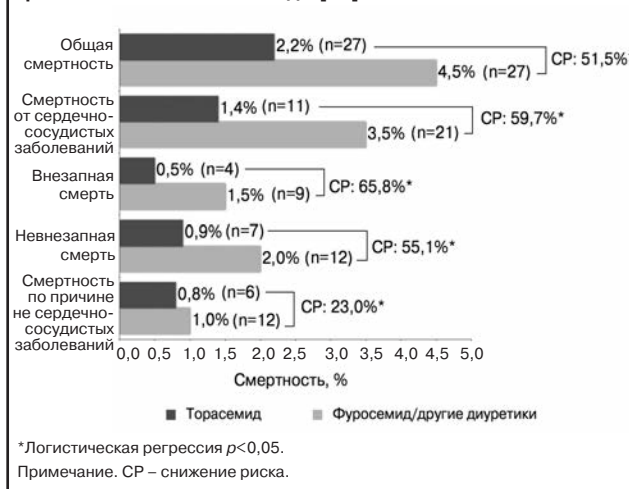
Примечание: HTCZ – дигидрохлоротиазид; ΔАД – величина снижения АД (мм рт. ст.).

расемида вместо фуросемида и других калийсберегающих диуретиков приводит к снижению концентрации альдостерона и связанного с ним сердечно-сосудистого риска, а также к снижению необходимости принимать антагонисты альдостерона [36].

Способность торасемида уменьшать фиброз миокарда была изучена в нескольких клинических исследованиях. Было показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью этот препарат снижает выраженность ремоделирования миокарда желудочков [30–35]. В некоторых исследованиях было выявлено, что в результате лечения торасемидом происходит достоверное уменьшение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ. Были сделаны предположения, что торасемид обладает протективным действием в отношении ремоделирования миокарда. Это связывали с его способностью уменьшать активацию проколлаген-I-карбоксипротеиназы (ПКП), что приводит к замедлению фиброза стенки левого желудочка.

В миокарде пациентов с сердечной недостаточностью до и после лечения торасемидом или фуросемидом и у здоровых волонтеров были оценены выраженность образования поперечных сшивок в коллагене и экспрессия лизилоксидазы, которая регулирует этот процесс. В результате было обнаружено, что в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми волонтерами увеличивались оба упомянутых показателя. На фоне лечения торасемидом оба параметра достоверно снижались ($p=0,021$ и $p=0,034$ соответственно), в то время как в группе с фуросемидом таких изменений не наблюдалось. У всех пациентов с сердечной недостаточностью выраженность образования поперечных сшивок коррелировала с экспрессией лизилоксидазы и наоборот. Интересно, что способность торасемида уменьшать избыточную экспрессию лизилоксидазы и уменьшать образование поперечных сшивок в коллагене приводила к нормализации ригидности стенок левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью [37]. Все перечисленные эффекты торасемида – в отношении образования коллагена и ремоделирования желудочков, продукции норадреналина и альдостерона – не наблюдались у фуросемида, что может иметь важное значение для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с желудочковой дисфункцией и без нее. Однако в исследовании TORAFIC (2011 г.) было изучено действие пролонгированной формы препарата у пациентов с ХСН и ее влияние на кардиальный фиброз. В результате не было выявлено достоверного влияния торасемида либо фуросемида на уровень ПКП, а соответственно, на прогрессирование фиброза миокарда. Таким образом, уменьшение КДО левого желудочка вследствие применения торасемида, скорее всего, связано с закономерным уменьшением объема циркулирующей крови. Необходимо отметить, что в исследовании TORIC были включены преимущественно пациенты с ХСН I–II ФК, тогда как в исследовании TORAFIC проводилась терапия у пациентов с ХСН III–IV ФК.

Рис. 4. Результаты исследования TORIC: влияние на неблагоприятные клинические исходы [13].



В целом результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН торасемид [11]:

- улучшает функцию левого желудочка;
- снижает смертность;
- снижает частоту и длительность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности;
- улучшает качество жизни;
- увеличивает переносимость физических нагрузок;
- уменьшает ФК сердечной недостаточности по классификации NYHA.

Преимущество пролонгированной формы торасемида при ХСН заключается в том, что за счет увеличения периода полувыведения можно избежать феномена «повышенной постдиуретической реабсорбции». А отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает резкого изменения объема циркулирующей крови, а значит не потенцирует избыточный синтез ангиотензина II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечной функции. Бритомар способствует снижению числа повторных госпитализаций вследствие снижения риска развития новой декомпенсации кровообращения у пациентов с ХСН [38]. Кроме того, пациент реже испытывает резкие позывы к мочеиспусканию, что позволяет сохранить привычный образ жизни.

Отдельное внимание следует уделить исследованиям, в которых доказаны фармакоэкономические преимущества назначения торасемида. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было не менее экономически эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая длительность и стоимость госпитализаций больных, принимавших фуросемид.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что торасемид более эффективен и

безопасен по сравнению с фуросемидом при лечении пациентов с ХСН. Поэтому при данной патологии вместо фуросемида рекомендуется использовать торасемид [9].

Бритомар является современным эффективным диуретиком с единственной оригинальной пролонгированной формой высвобождения торасемида. В качестве антигипертензивного препарата Бритомар в наибольшей степени показан пациентам:

- у которых патогенез АГ может быть обусловлен несколькими механизмами (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазоспазм, соль-чувствительность и т.д.) из-за наличия у торасемида комплексного антигипертензивного механизма действия;
- пациентам пожилого и старческого возраста, с изолированной систолической АГ, сопутствующей ХСН, так как по профилю эффективности торасемид сопоставим с другими диуретиками – группой выбора для пациентов данной категории.

Профиль безопасности торасемида делает возможным его применение с осторожностью у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией, дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови.

Благодаря фармакологическим свойствам Бритомара его можно считать препаратом первого выбора для лечения застойной ХСН. Несмотря на более высокую стоимость по сравнению с фуросемидом, при использовании торасемида общие затраты на лечение значительно снижаются.

Литература/References

1. Acuna C. Пролонгированная форма торасемида: что нового? Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18). / Acuna C. Prolongirovannaia forma torasemida: chto novogo? Arterial'naia gipertenziia. 2011; 4 (18). [in Russian]
2. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 180–95.
3. Muniz P, Fortuno A, Zalba G et al. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 14–7.
4. De Berrazueta JR, Gonzalez JP, de Mier I et al. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 90–5.
5. Fortuno A, Muniz P, Zalba G et al. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 18–21.
6. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 138–43.
7. Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C, Llisterri Caro JL et al. Existen diferencias en el perfil clinico entre la insuficiencia cardiaca reconocida y la no reconocida? Estudio MERICAP. *Rev Esp Cardiol* 2009; 3: 1–226.
8. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е. Роль диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2012; 10: 23–8. / Gendlin G.E., Riazantseva E.E. Rol' diuretikov v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Serdechnaia nedostatochnost'* 2012; 10: 23–8. [in Russian]
9. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1836–47.
10. Anguita Sanchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1159–69.
11. Ishido H, Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord. Drug Targets* 2008; 8: 127–32.
12. Lyseng-Williamson KA. Torasemide prolonged release. *Drugs* 2009; 69: 1363–72.
13. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
14. Reyes AJ, Leary WP. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: formal assessment. *Am J Hypertens* 2002; 15: 38A. Abstract P-13.
15. Barbanof MJ, Ballester MR, Antonijoan RM et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 469–77.

16. Ficha tecnica de Sutril NeoR. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67986&formato=pdf&formulario=FICHAS>
17. Теблов К.И., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Евдокимов В.В. Современные возможности оптимизации лечения больных АГ и ХСН при применении торасемида. РМЖ. 2013; 27: 1388–93. / Tebloev K.I., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Evdokimov V.V. Sovremennye vozmozhnosti optimizatsii lecheniia bol'nykh AG i KhSN pri primeneniі torasemida. RMZh. 2013; 27: 1388–93. [in Russian]
18. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
19. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico del'ansa, nell trattamento dell'ipertensione ar-teriosa: Studio con trola to in doppla cecita. *BasRazion Terapia* 1990; 20: 407–10.
20. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
21. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
22. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihyper-tensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 183–209.
23. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5-5 mg torasemide o.d. versus 25-50 mg HCTZ/50-100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 279–82.
24. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothi-azide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
25. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40–1.
26. Brunner G, Estrada E, Plesche L. Efficacy and safety of to-rasemide (5 to 40 mg o.d.) in the treatment of oedema in patients with hydrppically decompensated liver failure. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 27–30.
27. Suki W. Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S33–5.
28. Stolar IC, Achhammer I, Georges B. Efficacy of torasemide in the treatment of patients with high-grade renal failure on dialysis. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gus-tav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 259–67.
29. Roca-Cusachs A, Aracil-Vilar J, Calvo-Gomez C et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 91–100.
30. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
31. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: Are there differences between furosemide and torasemide? *Praxis (Bern)* 1994; 2002; 91: 1467–75.
32. European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933–89.
33. Kumar A, Aronow WS, Vadnerkar A et al. Effects of Increased Dose of Diuretics on Symptoms, Weight, 6-Minute Walk Distance, and Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in 51 Patients With Symptomatic Heart Failure Caused by Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Treated With Beta Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers. *Am J Ther* 2009. [Epub ahead of print].
34. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67: 384–90.
35. Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468–73.
36. Pitt B, Nicklas J. Loop diuretics in patients with heart failure: time to change to torasemide? *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 435–7.
37. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53: 236–42.
38. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Кардиология*. 2014; 9: 24–32. / Arutiunov A.G., Dragunov D.O., Arutiunov G.P. i dr. Vlianie lekarstvennykh form petlevogo diuretika s razlichnoi skorost'iu vysvobozhdeniia na rannii i otsrochennyi prognoz u patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia. *Kardiologija*. 2014; 9: 24–32. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: aevdokimova@rambler.ru

Ложкина Марина Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Теблов Константин Иналович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им.А.И.Евдокимова