

Современные возможности применения торасемида в клинической практике

Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина[✉], М.Н.Сомова, А.С.Евстигнеева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

[✉]mubarakshina@mail.ru

Представитель нового поколения петлевых диуретиков торасемид демонстрирует высокую эффективность и высокий профиль безопасности при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Препарат не только оказывает влияние на симптомы, но и вмешивается в патогенез сердечно-сосудистого континуума, улучшает качество жизни и прогноз кардиологических пациентов. Подтвержденная в клинических исследованиях эффективность и хорошая переносимость позволяют широко рекомендовать отечественный препарат торасемида Тригрим® в терапии пациентов с артериальной гипертензией, отеком синдромом, в том числе на фоне хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: диуретики, хроническая сердечная недостаточность, торасемид, Тригрим®.

Для цитирования: Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Евстигнеева А.С. Современные возможности применения торасемида в клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 64–67.

Review

Modern possibilities of torasemide application in clinical practice

G.A.Batishcheva, O.A.Mubarakshina[✉], M.N.Somova, A.S.Evstigneeva

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10

[✉]mubarakshina@mail.ru

Abstract

Toraseamide is a representative of a new generation of loop diuretics, which shows high efficacy and safety in the treatment of patients with heart failure and arterial hypertension. This drug does not only affect the symptoms, but also intervenes in the pathogenesis of cardiovascular disease continuum, improves the quality of life and the prognosis of cardiac patients. The clinical studies showed the efficacy and good tolerability of Trigrim® (local drug toraseamide) which could be widely recommend in the treatment of patients with arterial hypertension, edema syndrome, and in presence of chronic heart failure.

Key words: diuretics, chronic heart failure, toraseamide, Trigrim®.

For citation: Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Somova M.N., Evstigneeva A.S. Modern possibilities of toraseamide application in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 64–67.

Применение средств с мочегонным действием берет начало в XVIII в., когда W.Withering описал диуретический эффект растения наперстянка [1]. Долгое время это был практически единственный метод борьбы с отеком синдромом на фоне сердечной недостаточности, заболевания печени и почек. В начале XX в. появились ртутные диуретики [2], в 1956 г. – тиазидные, а затем, в 1959 г., и петлевые мочегонные средства [3].

Диуретики (мочегонные средства) и в настоящее время продолжают оставаться одной из базовых групп лекарств в терапии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), отеочного синдрома при заболеваниях печени и почек. К этой группе препаратов относятся соединения разной химической структуры, обладающие общим свойством увеличивать объем выводимой из организма жидкости и электролитов, а также уменьшать содержание жидкости в тканях организма. Усиление мочеотделения связано со специфическим действием диуретиков на почки. Оно заключается, прежде всего, в торможении реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, что сопровождается уменьшением реабсорбции воды. Определенную, но менее значимую роль играет усиление фильтрации в клубочках [4].

Мочегонные средства подразделяются на следующие основные группы: ингибиторы карбоангидразы, петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие, осмотические диуретики.

Диуретики оказывают разное по силе и продолжительности влияние на мочеобразование, что зависит от их физико-химических свойств, механизма действия и его локализации в разных участках нефрона [4, 5].

Наиболее мощными по силе мочегонного эффекта являются петлевые диуретики. К этой группе относятся следующие препараты: фуросемид, этакриновая кислота, торасемид. По химической структуре они представляют собой производные сульфамойлантраиловой и дихлорфеноксисукусной кислот. Петлевые диуретики подавляют активность специального Na⁺Cl⁻К⁺-транспортера в клетках канальцев на протяжении толстого участка восходящего колена петли Генле, что нарушает реабсорбцию ионов Na⁺, K⁺, Cl⁻, вследствие чего существенно увеличиваются натрийурез, калийурез и экскреция воды, в меньшей степени возрастает кальцийурез и магнийурез [5].

Петлевые диуретики короткого действия (фуросемид, этакриновая кислота) при назначении 1 раз в день приводят к выраженному диуретическому эффекту, значительному повышению экскреции натрия и воды, что продолжается около 4–6 ч и сменяется задержкой Na и воды в остальное время суток [5]. В течение 1–2 ч после приема возникают императивные позывы на мочеиспускание, отмечается ортостатическая гипотензия на пике активности препарата, все это вызывает нарушение качества жизни пациентов и может существенно снижать приверженность лечению [6, 7].

Кроме того, было показано, что резкое повышение экскреции натрия может провоцировать развитие воспаления и фиброза в клетках почечных канальцев. В исследовании на крысах продемонстрировано, что пикообразное повышение секреции натрия приводит к повышению содержания биомаркеров воспаления и фиброза (трансформирующий фактор роста β₁, RANTES, ангиотензин II) в клетках почечных канальцев [8].

Наличие целого ряда нежелательных эффектов фуросемида и этакриновой кислоты диктовало необходимость создания нового препарата этой группы, лишённого упомянутых недостатков.

В 1980 г. на фармацевтическом рынке появляется новый петлевой диуретик – торасемид. Препарат отличается по химической структуре от фуросемида, относится к классу сульфанилпиридинов, как и все петлевые салуретики, тормозит ренальную реабсорбцию ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. В то же время торасемид в отличие от предыдущих препаратов обладает способностью положительно влиять на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Важным преимуществом торасемида является высокая, стабильная, не зависящая от приема пищи биодоступность при пероральном применении, которая составляет более 80% и превосходит таковую у фуросемида. Биотрансформация торасемида происходит в печени с образованием нескольких метаболитов. При этом лишь 25% торасемида выводится с мочой в неизмененном виде, в то время как при приеме фуросемида эта цифра составляет около 60–65%. Выведение торасемида практически не зависит от функции почек, а период полувыведения фуросемида у больных почечной недостаточностью увеличивается. Этот факт имеет клиническое значение, так как при выраженном застое крови по большому кругу кровообращения функция почек обычно ухудшается.

Эффект торасемида, как и других петлевых диуретиков, начинается быстро, но пролонгируется по времени. Доза торасемида 10–20 мг эквивалентна 40 мг фуросемида. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет надежность диуретического действия торасемида и позволяет успешно применять препарат перорально даже в случаях тяжелых форм хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6, 7]. Важной особенностью торасемида является уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. Вместе с тем однократный прием торасемида в сутки повышает на 13% приверженность пациентов лечению согласно данным исследования в сравнении с терапией фуросемидом [9].

В ряде экспериментальных и клинических исследований 1990–2000-х годов было показано наличие у торасемида «плейотропных» свойств. В частности, он угнетает эффекты ангиотензина II – вазоконстрикцию и стимуляцию синтеза альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечни-

ков [10], может блокировать рецепторы альдостерона [11].

Способность торасемида вступать в связь с рецепторами ангиотензина II связана со структурным сходством молекулы с новыми нететразолиновыми антагонистами рецепторов ангиотензина II. Блокада рецепторов ангиотензина II приводит к уменьшению активности РААС и способствует торможению апоптоза [12].

В масштабном постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) сравнивали эффективность и профиль безопасности торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут, а также других диуретиков у 1377 больных с ХСН II–III функционального класса (ФК). Результаты исследования свидетельствуют о более высокой клинической эффективности и луч-

шем профиле безопасности торасемида по сравнению с фуросемидом. Торасемид достоверно превзошел фуросемид как по способности улучшать клинико-функциональное состояние, так и по влиянию на смертность больных ХСН, хотя в данном исследовании это и не было запланированной конечной точкой [13].

Еще в одном рандомизированном открытом 6-месячном исследовании [11] сопоставили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных с ХСН II–III ФК, у которых не было эффективного ответа на лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Торасемид в основной группе был использован в дозе 4–8 мг/сут, в то время как в группе сравнения пациенты продолжали прием фуросемида в прежней дозе

(20–40 мг/сут). В результате терапии торасемидом в течение 6 мес отмечалось уменьшение конечного диастолического размера и индекса массы миокарда левого желудочка, улучшение параметров его наполнения в диастолу, а также снижение концентрации альдостерона и натрийуретического пептида в плазме крови. В группе, получавшей фуросемид, схожие изменения отсутствовали, что подтверждает способность торасемида вмешиваться в работу РААС.

В открытом исследовании были сопоставлены результаты терапии в течение года торасемидом и фуросемидом у больных с ХСН [14]. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была на 20% ниже в группе больных, получавших торасемид. Применение торасемида сопровождалось более выраженным снижением индексов одышки и утомляемости, при этом достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. Упомянутые результаты были подтверждены при ретроспективном анализе годового опыта применения торасемида и фуросемида в Германии и Швейцарии более чем у 1200 больных с ХСН [15]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже, чем при применении фуросемида. Сокращение среднего числа дней пребывания в стационаре пациентов, принимавших торасемид, позволило уменьшить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза. В проспективном рандомизированном исследовании K.Muller и соавт. [16] сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных с ХСН. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу ХСН достоверно не отличалась между группами.

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное открытое исследование IV фазы TORNADO, целью которого является сравнение влияния торасемида и фуросемида на биохимические параметры гемодинамической и нейрогормональной компенсации, ремоделирование миокарда, клинические исходы и качество жизни у пациентов с ХСН. Исследование включает 120 пациентов с сердечной недостаточностью в ФК II–IV NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), получающих оптимальную терапию сердечной недостаточности, с показаниями к применению петлевых диуретиков. Предварительные результаты демонстрируют благоприятное воздействие торасемида по сравнению с фуросемидом по влиянию на число госпитализаций пациентов с ХСН и смертность [17].

Торасемид оценивался в сравнении с фуросемидом по влиянию на течение ХСН у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и частоту развития аритмий. Через 3 мес после окончания лечения сердечная функция в обеих группах улучшилась, частота и тяжесть аритмии в обеих группах были снижены. Однако торасемид показал более эффективное по сравнению с фуросемидом влияние на сократимость миокарда и предупреждение развития нарушений ритма сердца [18].

Торасемид обладает антигипертензивными свойствами, которые обусловлены снижением общего периферического сопротивления за счет нормализации нарушенного электролитного баланса и в основном – снижения содержания кальция в клетках мышечного слоя артерий [19].

Антигипертензивный эффект торасемида подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [20, 21]. В исследовании [21] проводилось длительное (48 нед) наблюдение за больными АГ, принимавшими торасемид. Пациенты были разделены на две группы: «низких доз» — исходная доза 2,5 мг/сут, при неэффективности доза удваивалась; «высоких доз» — исходная доза 5 мг/сут, которая также при необходимости удваивалась. В процессе наблюдений различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других сравнительных исследований [22, 23] 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 наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов.

Торасемид подтвердил свою антигипертензивную активность в нескольких исследованиях. Препаратами сравнения выступали диуретики и калийсберегающие комбинации. Торасемид не вызывает выраженного пикового снижения артериального давления, эффект развивается медленнее, чем у тиазидных диуретиков. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики могут вызывать выраженные ортостатические реакции. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ИАПФ и β-адреноблокаторами [24].

В России торасемид зарегистрирован под названием Тригрим® (фармацевтическая компания АО «Акрихин»), выпускается в таблетках по 2,5, 5 и 10 мг. Основные показания к применению Тригрима: отечный синдром разного генеза, включая ХСН, и АГ. В исследовании СТАРТ [25] у больных АГ 1–2-й степени сравнили эффективность препаратов Тригрим® и Арифон Ретард при применении в течение 12 нед (максимальная доза торасемида составляла 5 мг/сут, а индапамида ретард – 1,5 мг/сут). В исследовании приняли участие 60 больных АГ 1–2-й степени. Итоговая эффективность была сопоставима в обеих группах, однако у пациентов, получавших Тригрим®, целевой уровень систолического и диастолического артериального давления достигался быстрее. В обеих группах не было отмечено отрицательного влияния фармакотерапии на электролитный баланс, липидный и углеводный обмен. Результаты, по мнению авторов исследования, позволяют рекомендовать Тригрим® для более широкого использования в составе комбинированной терапии АГ, а также у пациентов с изолированной систолической АГ и у пожилых [25].

Начальная доза составляет, как правило, 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии адекватного снижения артериального давления в течение 4–6 нед дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости в схему лечения можно добавить антигипертензивный препарат другой группы. Таким образом, торасемид является препаратом нового поколения петлевых диуретиков. Особенности фармакокинетики торасемида обеспечивают постепенное возрастание концентрации препарата в крови, медленное развитие диуретического и антигипертензивного эффектов. Торасемид по сравнению с салуретиками быстрого короткого действия вызывает меньшее количество мочеиспусканий и urgentных позывов, не провоцирует пиковый диурез и рикошетную задержку натрия, меньше ограничивает повседневную активность пациента. Торасемид характеризуется наиболее высоким профилем безопасности среди прочих петлевых диуретиков. В частности, по сравнению с фуросемидом, торасемид обладает меньшим риском развития электролитных и метаболических нарушений, не снижает качество жизни пациентов. В то же время он превосходит фуросемид по эффективности лечения пациентов с ХСН, вызывает стабильный антигипертензивный эффект даже при применении в низких дозах, снижает частоту и продолжительность госпитализаций, улучшает прогноз пациентов с АГ и сердечной недостаточностью.

Литература/References

1. Withering W. An account of the fox-glove and some of its medical uses; with practical remarks of dropsy and other diseases. Birmingham, 1885.
2. Hutchen DE, Mehta D, Romano A. Diuretic action of furosemide. Arch Intern Med 1965; 115: 542.

3. Saxl P, Heiling R. Über die diuretische Wirkung von Novasuroil und anderen Quecksiberinjektionen. *Wein Klin Wochenschr* 1920; 33: 943.
4. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 5–13.
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. M.: MIA, 2005. [in Russian]
6. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaiia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL" – KhSN). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
7. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Патараия С.А. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности фармакологии и клиническая эффективность при сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (5): 294–300. / Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V., Pataraiia S.A. Torasemid – petlevoi diuretik novogo pokoleniia: osobennosti farmakologii i klinicheskaiia effektivnost' pri serdechnoi nedostatochnosti. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11 (5): 294–300. [in Russian]
8. Rosón M, Cavallero S, Della Penna S et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int* 2006; 70 (8): 1439–46.
9. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–10.
10. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): L45–50.
11. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulat J* 2003; 67 (Suppl. 5): 384–90.
12. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): L45–50.
13. Cosin J, Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (Suppl. 4): 507–13.
14. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (Suppl. 7): 513–20.
15. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91 (Suppl. 37): 1467–75.
16. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (Suppl. 6): 793–801.
17. Balsam P, Ozierański K, Tympińska A et al. 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.
18. Han LN, Guo SL, Lin XM et al. Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure. *Genet Mol Res* 2014; 13 (3): 7262–74.
19. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H, Giebisch G. Tora semide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 465–72.
20. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola in doppla cecita. *Bas Razion Terapia* 1990; 20: 407–10.
21. 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*. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 169–81.
22. 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*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993; p. 279–82.
23. 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 hydrochlorothiazide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 211–20.
24. 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. / Tebloev K.I., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Evdokimov V.V. Sovremennye vozmozhnosti optimizatsii lecheniia bol'nykh AG i KhSN pri primenении torasemida. *RMZh*. 2013; 27: 1388. [in Russian]
25. Свириев Ю.В., Звартан Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности Тригрима и Арифона Ретард у больных с артериальной гипертонией в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах (исследование СТАРТ). *Сердце*. 2014; 13 (6): 389–95. / Sviriaev Iu.V., Zvartau N.E., Korostovtseva L.S. i dr. Sravnitel'naiia otsenka effektivnosti i bezopasnosti Trigrima i Arifona Retard u bol'nykh s arTerial'noi gipertoniei v slepom randomizirovannom issledovanii v parallel'nykh gruppakh (issledovanie START). *Serdtshe*. 2014; 13 (6): 389–95. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко».

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru

Евстигнеева Анастасия Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»