

Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида

В.Н.Ларина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉larinav@mail.ru

В статье рассмотрены современные возможности лечения отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Уделяется внимание длительному поддерживающему лечению пациентов со II–IV функциональным классом ХСН. Подробно представлены возможности применения высокоселективного длительно действующего с высокой биодоступностью петлевого диуретика торасемида. Обсуждаются его диуретический эффект, антиальдостероновая, вазодилатирующая активность и антифибротическое действие. Анализируются клинические исследования, свидетельствующие об эффектах торасемида в отношении замедления миокардиального фиброза, улучшения функции левого желудочка, функционального класса ХСН, переносимости физической нагрузки, снижения частоты госпитализаций и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне приема торасемида.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид, лечение.

Для цитирования: Ларина В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 29–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35

Review

Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use

V.N.Larina✉

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

✉larinav@mail.ru

Abstract

Current trends and possibilities of edema syndrome treatment in chronic heart failure (CHF) are discussing in the article. The review is devoted to the persistent treatment of patients with II–IV functional class of CHF. Torasemide is a high-ceiling loop diuretic with a long half-life, long duration of action and high bioavailability. Additional actions such as antialdosterone and vasodilatation effects, and antifibrotic action are discussed. Clinical trials which are indicated that torasemide slows myocardial fibrosis, improves left ventricular function, improves functional class CHF, increases exercise tolerance and reduces mortality as well as the frequency and duration of heart failure-related hospitalization in patients with CHF are analyzed.

Key words: chronic heart failure, loop diuretics, torasemide, treatment.

For citation: Larina V.N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 29–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности во всем мире, а ее встречаемость неуклонно нарастает. Задержка жидкости в организме, перегрузка объемом и формирование отеочного синдрома являются наиболее типичными ее проявлениями и нередко ответственны за большую часть летальных исходов, связанных с сердечной недостаточностью (СН). Поэтому дегидратационная терапия является важнейшим компонентом успешного лечения больных с ХСН.

Диуретики показаны больным со II–IV функциональным классом (ФК) при отеочном синдроме для уменьшения выраженности клинических симптомов и признаков ХСН, а также снижения риска госпитализаций (класс I, уровень C); табл. 1 [1].

При наличии низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и признаков застоя диуретики рекомендованы к назначению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (АТ II), β-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). У не-

которых пациентов без клинических симптомов с эволюцией/гиповолюмией диуретическая терапия временно может прекращаться.

Рациональный выбор диуретика должен учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости, эффективности, безопасности и удобства применения с учетом клинических особенностей пациента и его возраста.

При лечении диуретиками различают активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую фазы. В активной фазе превышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 1–2 л/сут при снижении массы тела на ≈1 кг [1]. Для предупреждения возникновения электролитных нарушений, аритмий, венозных тромбозов и связанных с ними осложнений не следует стремиться к быстрому устранению отеков при назначении этих препаратов. Поэтому в поддерживающей фазе диурез должен быть обязательно сбалансированным и масса тела – стабильной при регулярном назначении диуретиков.

При выборе диуретиков рекомендовано придерживаться представленного ниже алгоритма в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН [1]:

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II–III ФК (СКФ>30 мл/мин)	2,5 мг 1–2 раза	200	6–12
	Индапамид СР	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	1,5 мг 1 раз	4,5	36
	Хлорталидон	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	12,5 мг 1 раз	100	24–72
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20 мг 1–2 раза	600	6–8
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	0,5 мг 1–2 раза	10	4–6
	Этакриновая кислота	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг 1–2 раза	200	6–8
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг 1 раз	5 мг 1 раз	14–18
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг 1 раз	200	14–18
Ингибиторы карбоангидраз	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, резистентность к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг 1–3 раза 4 дня с перерывами 10–14 дней*	750	12
Калийсберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг 2 раза	300	До 72
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг 2 раза	200	8–10

*При выраженном апноэ во сне ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 ч до сна; **применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками именно в качестве калийсберегающего диуретика; ***применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне лечения активными диуретиками при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- I ФК – не лечить диуретиками;
- II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг);
- II ФК (признаки застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг;
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (предпочтительно торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед).

Лечение диуретиками начинают с применения слабейшего из эффективных лекарственных препаратов у конкретного пациента. При ХСН II ФК следует отдавать предпочтение небольшим дозам петлевого диуретика торасемида (2,5–5 мг) или тиазидным диуретикам, рассматриваемым как стартовые препараты для лечения отечного синдрома. При длительном поддерживающем лечении пациентов со II–IV ФК ХСН применяются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, буметанид), которые являются основой лечения отечного синдрома у пациентов всех возрастных групп и направлены на достижение и поддержание эуволемии при хронической и достижение дегидратации – при острой СН [2, 3].

Около 70% пациентов с острой СН, нуждающихся в госпитализации, принимают петлевые диуретики уже на догоспитальном этапе, и 90% госпитализированных пациентов с декомпенсацией ХСН получают внутривенно петлевые диуретики [4]. Декомпенсация сердечной деятельности нередко обусловлена неадекватной дозой диуретика, низкой чувствительностью организма к петлевым диуретикам, эффектом ускользания действия диуретиков, постдиуретическим накоплением натрия или синдромом «рикошета». Резистентность к диуретикам приводит к нежелательным последствиям, в частности к повторным и длительным госпитализациям. Согласно данным проспективного рандомизированного исследования по оценке выживаемости при приеме амлодипина (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study), до 25% пациентов имели резистентность к диуретикам, что требовало повышения их дозы для уменьшения признаков застоя жидкости [5]. Резистентность к диуретикам также определяется по их эффективности, а именно по количеству выделенной жидкости в ответ на прием диуретика. Этот метод рассматривается как более точный, чем определение абсолютной дозы диуретика, поскольку низкая эффективность диуретика тесно ассоциируется со смертностью [6, 7].

Перечисленное наряду с сопутствующей патологией, в частности сниженной функцией почек, обуславливает трудности в достижении адекватного диуреза и стабилизации клинического состояния. Даже после интенсивной диуретической терапии при декомпенсации ХСН у многих пациентов на момент выписки из стационара сохраняются признаки застоя жидкости. Такие пациенты не только часто повторно госпитализируются, но и имеют высокий риск летального исхода. Поэтому дегидратация выражается улучшением клинического состояния (уменьшение одышки, отеков) и служит мишенью для оптимизации функционального статуса, предотвращения декомпенсации ХСН и госпитализаций [8].

Клинические рекомендации по ведению пациентов с СН свидетельствуют о том, что эффекты влияния диуретиков на заболеваемость и смертность изучены недостаточно, помимо этого, нет определенных рекомендаций по выбору конкретного петлевого диуретика. На сегодняшний день в клинической практике используются три петлевых диуретика: фуросемид, торасемид и буметанид. Все три лекарственных препарата доступны в пероральной форме и абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Петлевые диуретики подавляют котранспорт $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ в люминальной мембране эпителиальных клеток в восходящем отделе петли Генле, приводя к усилению экскреции натрия хлорида и в дальнейшем – диуреза.

Действие петлевых диуретиков в некоторой степени различается. Так, буметанид и фуросемид дополнительно действуют в области проксимальных извитых канальцев, где реабсорбируется большая часть бикарбонатов и фосфатов. Торасемид не оказывает влияния на эту часть нефрона, в связи с чем при его приеме наблюдается меньшая потеря бикарбонатов, фосфатов и калия с мочой.

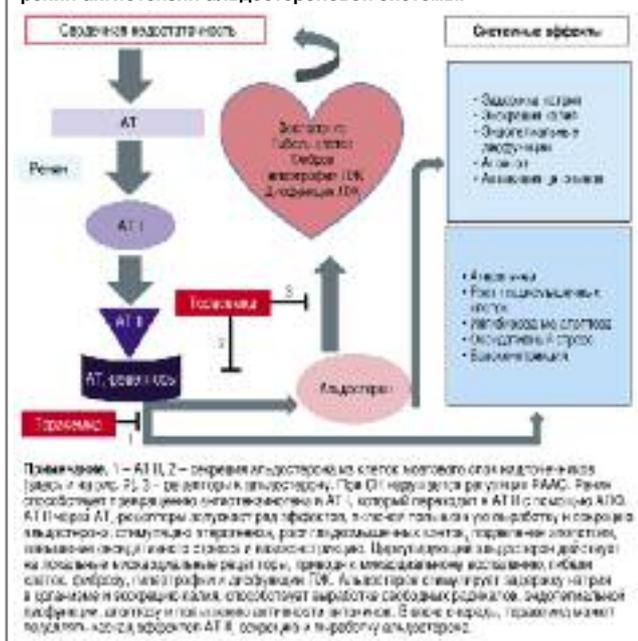
Буметанид и торасемид имеют практически одинаковую стабильную биодоступность (80–100%) в отличие от фуросемида, разброс биодоступности которого колеблется от 10 до 100%, что нередко приводит к непредсказуемости диуреза и типично для лиц с выраженными застойными явлениями (табл. 2) [9].

Биодоступность торасемида составляет 90% у пациентов с почечной недостаточностью, циррозом печени, СН и не меняется с возрастом. В отличие от фуросемида и буметанида, биодоступность торасемида более предсказуема, что обусловлено его большей липофильностью, и не зависит от приема пищи, что позволяет пациенту принимать этот препарат в любое время суток.

Таблица 2. Фармакологические свойства петлевых диуретиков

Свойства	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Относительная активность	1x	2x	40x
Биодоступность, %	10–100	80–100	80–100
Энтеральное/внутривенное введение	2:1	1:1	1:1
Время до начала действия, мин	60	60	30–60
Время достижения пиковой концентрации в сыворотке после перорального приема, ч	1	1	1–2
Влияние приема пищи на эффективность препарата	да	нет	да
Период полувыведения, ч	2	3,5	1–1,5
Продолжительность действия, ч	6–8	6–16	4–66
Снижение выделения калия с мочой	нет	да	нет

Рис. 1. Потенциальные эффекты торасемида в отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.



Пиковая концентрация всех препаратов после приема внутрь достигается через 1–2 ч, но торасемид имеет более длительный период полувыведения, который составляет 3,5 ч, в отличие от 1 ч для буметанида и 2 ч – для фуросемида. Благодаря фармакологическим эффектам торасемида эффект его действия после приема внутрь начинается достаточно быстро и сохраняется на протяжении более длительного периода времени (более 12 ч), в отличие от фуросемида и буметанида (около 4–6 ч). Данное преимущество торасемида улучшает приверженность пациентов приему препарата, что особенно важно для пациентов, наблюдающихся на амбулаторном этапе.

Для короткодействующих петлевых диуретиков (фуросемид и буметанид) типичен так называемый феномен «рикошета»: повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза, которая длится около 4–6 ч при однократном приеме диуретика, сменяется задержкой натрия и воды в оставшееся время суток. В отличие от фуросемида и буметанида, данный феномен нехарактерен для торасемида из-за его длительного действия и антиальдостероновой активности [10, 11].

Основной путь выведения торасемида из организма – это метаболизм в печени (до 75–80%). Около 20–25% торасемида, 65% фуросемида и 60% буметанида выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс для торасемида составляет 10 мл/мин, общий – 40 мл/мин. Благодаря двойному пути выведения снижается вероятность накопления торасемида по сравнению с фуросемидом и бу-

метанидом при снижении функции почек, что нередко наблюдается у пациентов, страдающих ХСН [12].

Отек слизистой оболочки кишечника как результат пассивного венозного застоя у пациентов с ХСН обуславливает вариабельность эффектов диуретиков, в частности фуросемида. Существует предположение, что постепенное и постоянное уменьшение кровотока в кишечнике значительно влияет на изменение скорости всасывания лекарственных препаратов. Эти данные поддерживают гипотезу, что фармакологические свойства, присущие фуросемиду, могут быть важнейшим фактором, обуславливающим его диуретический ответ, по сравнению с другими петлевыми диуретиками. К примеру, биодоступность фуросемида из-за ее выраженного разброса колеблется как у пациентов в целом, так и у конкретного пациента в зависимости от состояния его здоровья. В отличие от этого биодоступность торасемида всегда стабильная, составляет около 80%, независимо от стадии заболевания.

Дополнительно к фармакологическим различиям генетические особенности организма также могут частично объяснить разный ответ на прием диуретиков. Анализ генетического полиморфизма, обнаруженный у Na-Cl-переносчика, эпителиальных натриевых каналов, G-нуклеотида β-субъединицы 3, α-аддуцина, предкурсора предсердного натрийуретического пептида и АПФ, помог объяснить до 1/6 межиндивидуальной разницы экскреции электролитов с мочой при приеме петлевых диуретиков. В будущем предстоит уточнить значимость и применимость этих открытий в клинической практике [13].

Безусловным преимуществом торасемида над фуросемидом является его антиальдостероновая и вазодилатирующая активность (рис. 1).

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ХСН достаточно хорошо изучена и продолжает активно изучаться. РААС регулирует внутрисосудистый объем жидкости и восстановление тканевой организации через активацию воспалительных и провоспалительных механизмов. Исходно сниженная перфузия клеток юкстагломерулярного аппарата почек приводит к секреции ренина, который способствует переводу ангиотензиногена в AT I, преобразующийся в AT II благодаря АПФ. AT II – это фактор, стимулирующий синтез альдостерона, способствующий ремоделированию сердца и гипертрофии миокарда, системной вазоконстрикции и росту клеток гладкой мускулатуры сосудов через действие рецепторов 1-го типа AT II (AT₁-рецепторов). Воздействие альдостерона на организм интенсивно изучалось, и на сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о ряде его негативных эффектов на сердечно-сосудистую систему, включая активацию системного воспаления, фиброза, гипертрофии и гибели клеток [14].

Петлевые диуретики принимают активное участие в регуляции РААС. Это было подтверждено в клинических наблюдательных исследованиях и явилось основанием для

Доклинические данные	Клинические данные
<ul style="list-style-type: none"> • Усиление диуреза • Снижение экскреции калия • Снижение экскреции альдостерона • Ингибирование рецепторов альдостерона • Ингибирование эффектов АТ II • Улучшение функции ЛЖ • Снижение коллагена миокарда • Улучшение выживаемости 	<ul style="list-style-type: none"> • Усиленный диурез и снижение массы тела • Снижение выработки альдостерона • Меньшая активность РААС • Снижение коллагена миокарда • Снижение уровня продуктов синтеза коллагена: N-концевого пропептида общего проколлагена III типа и C-концевого пропептида общего проколлагена I типа • Снижение уровня мозгового натрийуретического пептида плазмы • Улучшение функции ЛЖ • Улучшение ФК СН • Улучшение качества жизни • Снижение смертности • Снижение госпитализаций • Снижение длительности госпитализаций по причине СН

объяснения связи длительного приема высокой дозы диуретиков с неблагоприятным прогнозом, что требует дальнейшего изучения, поскольку пациенты с выраженной ХСН нуждаются именно в более высоких дозах диуретиков.

Хроническая активация РААС при СН приводит к патологическому ремоделированию и дисфункции ЛЖ, что послужило основанием для назначения ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ II с целью подавления активности РААС у всех пациентов с низкой ФВ ЛЖ [1, 2, 15, 16]. Также рекомендовано добавление к лечению пациентов со II–IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ АМКР [17]. Эти группы лекарственных препаратов снижают риск смерти, повторные госпитализации и улучшают клиническое состояние (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).

Аналогично рекомендуемым ингибиторам РААС показано положительное влияние торасемида на активность этой системы. При сравнении с другими диуретиками исследователи отметили на моделях животных, что торасемид обеспечивает более длительный диурез и менее выраженное выведение калия с мочой, что было сопоставимо по механизму действия с блокаторами альдостерона. Безусловно, что этот эффект торасемида необходим и полезен в период поддерживающей диуретической терапии пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях. Эти данные легли в основу дальнейших проектов по оценке потенциального антиальдостеронового эффекта торасемида.

Исследования, проводимые в 1990-х годах, показали, что именно торасемид, а не фуросемид, подавляет связывание альдостерона с его рецепторами на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев крыс, независимо от принимаемой дозы. Также на моделях животных было показано, что торасемид может прямо подавлять секрецию альдостерона клетками надпочечников [18, 19]. Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что торасемид оказывает косвенное калийсберегающее действие наряду с прямым калийуретическим эффектом.

Однако данные *in vitro* по изучению антиальдостероной активности торасемида противоречивы. В. Gravez и соавт. [20] не показали возможность торасемида модифицировать транслокацию минералокортикоидных рецепторов в ядро и влиять на экспрессию генов, регулируемых альдостероном (Sgk-1, Orosomucoid-1, Serpina-3, Tenascin-X), при связывании альдостерона с рецептором на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев обезьян. В кардиомиоцитах крыс торасемид также продемонстрировал достаточно слабый ингибирующий антиальдостероновый эффект.

Что касается фуросемида, то на моделях животных было показано, что этот препарат увеличивает циркуляцию альдостерона в крови и ухудшает кардиальную функцию [21]. Потенциальные преимущества торасемида над фуросемидом представлены в табл. 3.

При лечении ХСН начальная доза торасемида составляет от 5 до 20 мг/сут при пероральном применении. При недо-

статочном диуретическом эффекте дозу торасемида удваивают. Максимальная разовая доза препарата обычно не превышает 200 мг/сут. Поскольку биодоступность торасемида приближается к 100% и не уменьшается при тяжелой ХСН, внутривенное введение торасемида не имеет преимуществ перед его пероральным приемом. Помимо этого, прием торасемида *per os* рассматривается в качестве альтернативы внутривенного введения фуросемида при тяжелой ХСН, что позволяет использовать этот препарат в амбулаторных условиях.

Клинические исследования по изучению торасемида свидетельствуют об улучшении функции ЛЖ, переносимости физической нагрузки, повышении ФК, снижении смертности, частоты и длительности госпитализаций у пациентов с СН (табл. 4). В частности, исследование TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) было посвящено изучению эффектов применения торасемида, фуросемида и других диуретиков у пациентов с ХСН. В исследовании приняли участие 1377 пациентов (688 женщин, 688 мужчин) с ХСН II–III ФК Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), из которых 778 получали торасемид 10 мг/сут (средняя доза $8,2 \pm 2,4$ мг), 527 – фуросемид 40 мг/сут (средняя доза $35 \pm 7,2$ мг), 72 – другие диуретики (спиронолактон, тиазиды или их комбинация с калийсберегающими диуретиками). Длительность наблюдения составила 9 мес. Все больные получали ИАПФ, β -адреноблокаторы и дигоксин. В группе пациентов, принимавших торасемид, общая смертность снизилась на 51,5%, сердечно-сосудистая смертность – на 59,7%. При лечении торасемидом у 45,8% пациентов улучшился ФК ХСН, в то время как в группе пациентов, принимавших фуросемид и другие диуретики, ФК улучшился у 37,2% пациентов [22].

Доступные существующие данные свидетельствуют о преимуществах торасемида над фуросемидом и предлагают рассматривать его в качестве лучшей альтернативы для лечения отеочного синдрома при ХСН. Однако эти данные неоднозначны и требуют дальнейшего изучения [23]. Торасемид имеет преимущества над фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приема внутрь), длительности действия (лучше переносимость при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрогормоны (меньше выраженность электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диастолического наполнения сердца) и достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [2].

У многих пациентов при первичном обращении к врачу в связи с появлением симптомов СН уже имеется кардиальный фиброз – чрезмерное отложение белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, приводящее к накоплению волокнистых структур соединительной ткани. Фиброз представляет собой неотъемлемый процесс при восстановлении поврежденных тканей, но его накопление неизбежно приводит к формирова-

нию рубца и дисфункции органов. При многих хронических заболеваниях постоянный фиброзирующий процесс в тканях оказывается пагубным, как, например, при фиброзе почек или печени, что также типично и для СН. В зависимости от причины и анатомической локализации в миокарде фиброз может быть представлен в виде интерстициального, заместительного и периваскулярного. Реактивный интерстициальный фиброз развивается без потери кардиомиоцитов (вне очага инфаркта миокарда) и локализуется в экстрацеллюлярном матриксе, распространяясь по всему миокарду. При периваскулярном фиброзе коллаген накапливается в адвентиции интрамуральных коронарных артерий. Заместительный фиброз развивается при некрозе кардиомиоцитов и представляет собой микро- и макроскопическое рубцевание, интенсивность которого зависит от выраженности некроза. В связи с этим необходимо дополнительное лечение, способное затормозить развитие фиброза и улучшить функцию кардиомиоцитов [24, 25].

Развитие миокардиального фиброза у пациентов с СН опосредуется помимо других факторов миофибробластами, активирующимися в ответ на выработку альдостерона, и происходит за счет повышения синтеза и секреции предшественников коллагена (рис. 2).

Ряд исследований показал как положительные эффекты торасемида в отношении замедления миокардиального фиброза, так и его отсутствие [26, 27]. Рандомизированное исследование с участием 39 пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ от 38 до 44%, принимавших торасемид в течение 8 нед в дозе 10–20 мг/сут, показало уменьшение коллагена в межжелудочковой перегородке, что было подтверждено данными эндомиокардиальной биопсии, и более низкую концентрацию С-концевого пропептида общего проколлагена I типа по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов, принимавших фуросемид в дозе 20–40 мг/сут [28]. Исследователи полагают, что у пациентов с ХСН уровень N-концевого пропептида общего проколлагена III типа положительно коррелирует с уровнем альдостерона, а его уменьшение наблюдается при приеме торасемида, что позволяет предположить наличие у него антифибротического эффекта [29].

Помимо этого антифибротические свойства торасемида при ХСН объясняют его способностью влиять на разные этапы синтеза коллагена (подавление активности протеиназы коллагена I типа, уменьшение экспрессии лизилоксидазы, замедление

«сшивания» коллагена) [30]. Эти данные были получены именно при приеме торасемида, в то время как в группе пациентов, принимавших фуросемид, эти изменения обнаружены не были.

В более крупном многоцентровом рандомизированном исследовании TORAFIC [31] с участием 155 пациентов с СН сравнивались эффекты торасемида пролонгированного действия и фуросемида. В предыдущим данным исследователи не обнаружили разницы между двумя группами пациентов по изменению уровня С-концевого пропептида общего проколлагена I типа (97,7 мкг/л в группе приема торасемида против 98,6 мкг/л в группе приема фуросемида, $p=0,73$). Отсутствие разницы в полученных результатах авторы объяснили особенностью популяции включенных пациентов. В исследова-

нии TORAFIC отсутствовали пациенты с IV ФК, но была включена непропорционально большая группа пациентов с легким течением и начальной стадией СН. Исходно у этих пациентов практически не было отеочного синдрома, и большинство пациентов соответствовали II ФК ХСН (96,1% пациентов в группе торасемида и 89,7% – в группе фуросемида), средняя ФВ ЛЖ составила 54,4 и 50,7% соответственно. Однако в исследовании В.Lopez 2004 г. [28] 58% пациентов, принимавших торасемид, и 70% пациентов, принимавших фуросемид, имели III–IV ФК и ФВ ЛЖ 40 и 38% соответственно. Возможно, что у пациентов, включенных в исследование TORAFIC, исходно был более низкий уровень С-концевого пропептида общего проколлагена I типа, что не позволило исследователям обнаружить статистически значимых изменений на фоне лечения.

Таблица 4. Исследования, сравнивающие эффекты торасемида и фуросемида на частоту госпитализаций и смертность больных с ХСН						
Исследование, год, страна	Число пациентов	Критерии включения	Дизайн	Период наблюдения	Сравнение	Результаты
TORIC, 2002 г., Испания	1377	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~68 лет II–IV ФК NYHA ~50% женщин 	Открытое рандомизированное постмаркетинговое	9,2 мес (~276 дней)	Торасемид, средняя доза 8,2 мг/сут – фуросемид, средняя доза 35 мг/сут + другие диуретики	<ul style="list-style-type: none"> Относительное снижение общей смертности на 51,5% (17 летальных исходов против 27)
Müller и соавт., 2003 г., Швейцария	237	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~74 года II–IV ФК NYHA Обязательный прием IАПФ ~57% женщин 	Открытое рандомизированное проспективное	239 дней приема торасемида, 250 дней приема фуросемида	Торасемид: средняя доза 11,36 мг/сут; фуросемид: средняя доза 40,04 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> Нет различий в смертности (8 летальных исходов в группе приема торасемида против 6 – в группе приема фуросемида) Нет различий в количестве госпитализаций по причине СН и других сердечно-сосудистых заболеваний Меньшее количество дней госпитализаций, связанных с ХСН (95 – в группе приема торасемида против 146 – в группе приема фуросемида) Увеличение числа пациентов, перешедших в I ФК NYHA
Mittra и соавт., 2001 г., США	234	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~64 года II–III ФК NYHA ~53% женщин 	Открытое рандомизированное проспективное	324 дней приема торасемида; 318 дней приема фуросемида	Торасемид: 72 мг/сут; фуросемид: 136 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> Нет различий в смертности Снижение на 52% повторных госпитализаций в связи с СН Снижение риска повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 34% Снижение частоты госпитализаций в связи с СН (106 – в группе приема торасемида против 296 – в группе приема фуросемида)
						<ul style="list-style-type: none"> Нерандомизированное исследование Больше использование других диуретиков в группе фуросемида Небольшое число пациентов применяли стандартную терапию ХСН Нет данных о госпитализации пациентов Небольшой размер выборки как в целом, так и в группах наблюдения В группе фуросемида было больше пациентов с хронической болезнью почек Требовалась терапия IАПФ Данные о госпитализации искажены данными о пациентах, принимавших фуросемид, длительно госпитализированных Отсутствие «ослепления» и субъективность данных Малый размер выборки В группе приема торасемида пациенты чаще госпитализировались по поводу СН за предшествующий год До включения в исследование Высокие дозы петлевых диуретиков



В 2017 г. стартовало рандомизированное многоцентровое открытое исследование TORNADO с параллельными группами, в которое планируется включить 120 госпитализированных пациентов с ХСН и показаниями к приему петлевых диуретиков. Основной целью данного исследования является сравнение эффективности торасемида и фуросемида по влиянию на клинические и биохимические параметры, отражающие гемодинамический и нейрогуморальный статус, а также ремоделирование сердца у пациентов с ХСН. Ремоделирование сердца в данном исследовании оценивается по изменению концентрации биомаркеров и эхокардиографическим параметрам. Предполагается изучение биомаркеров миокардиального фиброза, некроза и воспаления (галектин-3, стимулирующий фактор роста, высокочувствительный тропонин Т, белки коллагена, металлопротеиназы) [32].

На российском рынке торасемид представлен под торговым наименованием Триграмм® (фармацевтическая компания «Акрихин») и выпускается в таблетках по 2,5, 5 и 10 мг. Основными показаниями к его применению являются отечный синдром разного происхождения, включая ХСН, и артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными лекарственными препаратами). Препарат Триграмм® соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам, и биоэквивалентен оригинальному торасемиду фармацевтической компании «Рош» [33, 34].

Заключение

В текущих рекомендациях по ведению пациентов с СН не отдается предпочтения конкретному петлевому диуретику, но, несмотря на существующие различия и сходства, полученные по данным многих клинических исследований и реальной практики, клиницисты чаще используют именно фуросемид. Предпочтение фуросемида торасемиду, возможно, объясняется длительностью его применения (в 1966 г. препарат появился на рынке), а также низкой стоимостью. Торасемид был синтезирован в 1988 г. и до 1993 г. не был одобрен Американским агентством по контролю за продуктами питания и лекарствами, а использовался в основном как препарат резерва у пациентов, резистентных к фуросемиду, а также с почечной недостаточностью или с подозрением на отек слизистой кишечника. Торасемид – петлевой селективный диуретик с более длительным периодом полувыведения, антиальдостероновой активностью, отсутствием синдрома «рикошета», высокими эффективностью, безопасностью и биодоступностью, что позво-

леть рекомендовать торасемид в качестве препарата первого выбора у пациентов с СН.

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 8–164. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOТ. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiа (KhSN) i ostraia dekompenirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiia. 2018; 58 (S6): 8–164. [in Russian]
2. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147–239.
3. Mentz R, Kjeldsen K, Rossi G et al. Decongestion in acute heart failure. Eur J Heart Fail 2014; 16 (5): 471–82.
4. Peacock W, Costanzo M, De Marco T et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. Cardiology 2009; 113: 12–9.
5. Neuberg G, Miller A, O'Connor C et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2002; 144: 31–8. DOI: 10.1067/mhj.2002.123144
6. Testani J, Brisco M, Turner J et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. Circ Heart Fail 2014; 7: 261–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
7. Aronson D, Burger AJ. Diuretic response: clinical and hemodynamic predictors and relation to clinical outcome. J Card Fail 2016; 22: 193–200. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.07.006
8. Pham D, Grodin J. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. Cardiac Failure Review 2017; 3 (2): 108–12. DOI: 10.15420/cfr.2017.10:1
9. Buggey J, Mentz R, Pitt B et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. Am Heart J 2015; 169: 323–33.
10. Мареев В.Ю., Выгодина 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., Vygodina V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furoseמידa v lechenii bol'nykh s obostreniem khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
11. Felker GM. Loop diuretics in heart failure. Heart Fail Rev 2012; 17 (2): 305–11.
12. DiNicolantonio J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiol 2012; 8 (5): 707–28.
13. Vormfelde S, Brockmoller J. The genetics of loop diuretic effects. Pharmacogenomics J 2012; 12: 45–53.
14. He B, Anderson M. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. Trends Endocrinol Metab 2013; 24: 21–30.
15. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ОССН, РКО. 2016. Сердечная недостаточность. 2017; 1 (18): 3–40. / Mareev V.Iu. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiа serdechnaia nedostatochnost' (KhSN). OSSN, RKO. 2016. Serdechnaia nedostatochnost'. 2017; 1 (18): 3–40. [in Russian]
16. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
17. Zannad F, McMurray J, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
18. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
19. Goodfriend T, Ball D, Oelkers W et al. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63: PL45–50.
20. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. PLoS One 2013; 8 (9): 1–8.
21. McCurley J, Hanlon S, Wei S et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301–7.
22. Cosin J, Diez J et al. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 507–13.
23. Mentz R, Hasselblad V, DeVore A. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). Am J Cardiol 2016; 117: 404–11.
24. Piek A, de Boer R, Sillje H. The fibrosis-cell death axis in heart failure. Heart Fail Rev 2016; 21: 199–211.
25. Weber K, Sun Y, Bhattacharya S et al. Myofibroblast mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. Nat Rev Cardiol 2013; 10 (1): 15–26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158
26. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.R. i dr. Sravnitel'naiа effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniа torasemida i furoseמידa u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vlianiе na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
27. Trippel T, Van Linthout S, Westermann D et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). Eur J Heart Fail 2018; 20 (3): 460–70. DOI: 10.1002/ehfj.960
28. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028–35.
29. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252–3.
30. 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 (2): 236–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125278
31. Group T. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. Clin Ther 2011; 33: 1204–13.e3
32. Balsam P, Ozierański K, Tyminska A et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodeling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2017; 18: 36. DOI 10.1186/s13063-016-1760-z
33. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертонии. Что нового? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7. / Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7.
34. Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертонии: две цели и один препарат – торасемид. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. / Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru