

Торасемид — петлевой диуретик с особыми свойствами

В.М. Горбунов, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Torsemide — loop diuretic with specific effects

V.M. Gorbunov, R.G. Oganov

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Петлевой диуретик торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, что обуславливает ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. Торасемид обладает выраженным антигипертензивным эффектом; его можно использовать у больных артериальной гипертонией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Преимущества торасемида перед фуросемидом при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. в плане прогноза, были доказаны в крупных исследованиях. Фармакокинетические свойства торасемида практически не изменяются при хронической печеночной и почечной недостаточности. Побочные эффекты препарата количественно и качественно сопоставимы с таковыми у других диуретиков. Все это делает торасемид достойным более широкого применения в современной, клинической практике.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, петлевые диуретики, торасемид, фуросемид.

A loop diuretic torasemide is characterized by high bioavailability and prolonged action, explaining some beneficial pharmacodynamic features of the medication. Demonstrating a clear antihypertensive effect, torasemide can be used as monotherapy or combined with other antihypertensives. Torasemide benefits, comparing to furosemide, in chronic heart failure treatment have been confirmed in numerous large-scale studies. Its pharmacokinetics remains virtually unchanged in patients with chronic liver or renal failure. Adverse effects are similar to those in other diuretics, by both quality and quantity. Therefore, torasemide can be used more widely in modern clinical practice.

Key words: Chronic heart failure, arterial hypertension, loop diuretics, torasemide, furosemide.

Петлевые диуретики получили свое название потому, что действуют главным образом на восходящий отдел петли Генле. Через этот сегмент нефрона реабсорбируется 20-30% всего профильтрованного натрия. Поэтому петлевые диуретики являются наиболее сильнодействующими представителями этого класса препаратов. Петлевым диуретикам свойственно быстрое начало действия и короткая продолжительность. Ввиду этого, их область применения ограничена неотложными ситуациями, например при отеке легких. При артериальной гипертензии (АГ) петлевые диуретики используются, как правило, лишь при гипертонических кризах, резистентности к тиазидным диуретикам, а также при сопутствующей, тяжелой, хронической, почечной

недостаточности (ХПН) [1]. Однако существуют петлевые диуретики пролонгированного действия, характеризующиеся более широким спектром применения. К этой группе препаратов, наряду с пиретанидом, относится торасемид.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики

При назначении per os торасемид быстро абсорбируется, при этом пик концентрации в плазме достигается в течение часа. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени пропорционально возрастает при увеличении дозы при применении доз 2,5-40 мг/сут. у здоровых добровольцев или 20-200 мг у больных ХПН [2,3]. Биодоступ-

ность препарата по различным данным составляет 75-100% [1,4,5]. Время полувыведения торасемида составляет ~3-5 часов, что значительно больше соответствующего показателя для фуросемида, беметамида и даже пиретанида [5]. Период полувыведения препарата удлиняется у пожилых больных и в незначительной степени при нарушении функции печени. Действие торасемида начинается через 1 час после приема внутрь, пик наступает через 1-2 часа, продолжительность эффекта составляет в среднем 6-8 часов.

При назначении препарата в дозе 2,5-100 мг/сут. объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы [5]. Однако экскреция калия при увеличении дозы торасемида практически не растет. В сравнении со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут., дозы торасемида 10 и 20 мг/сут. вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую калия [3]. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут. выражен слабо, однако величина этого эффекта увеличивается линейно в зависимости от дозы [6]. Так называемый «эффект рикошета» (rebound effect – смена повышения экскреции натрия его задержкой) более выражен для доз торасемида 10 и 20 мг/сут. Таким образом, «диуретический профиль» торасемида в дозах 2,5 и 5 мг/сут. напоминает дигидрохлортиазид, в то время как временное распределение эффекта доз 10 и 20 мг/сут. ближе к фуросемиду [6].

Метаболизм торасемида на 75-80% происходит в печени с образованием активных метаболитов и на 20 % в почках [1]. Период полувыведения метаболитов от периода полувыведения основного препарата существенно не отличается [5].

Применение при АГ

Стандартные петлевые диуретики при АГ обычно резервируют только для больных, резистентных к традиционной терапии. Фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики, по-видимому, менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Однако, фуросемид в стандартных дозах реже, чем тиазидные диуретики, вызывает у больных АГ гипокалиемию и метаболические нарушения [5]. Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [7,8]. В исследовании [9] проводилось длительное (48 недель) наблюдение за больными АГ, принимавшими торасемид. Пациенты были разбиты 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 наблюдения различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других, цитируемых ниже, сравнительных исследований [10-14] 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 «выдержал испытание» в нескольких сравнительных исследованиях. Препаратами сравнения были диуретики и калий-сберегающие комбинации (таблица 1). Есть все основания полагать, что эффект торасемида развивается более постепенно, чем тиазидных диуретиков; торасемид не вызывает столь выраженного пикового снижения артериального давления (АД) [8]. Это исследование примечательно еще и тем, что в качестве препарата сравнения был избран хлорталидон, позднее изучавшийся в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial). 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 ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторами [5].

При изучении усредненных суточных профилей АД на фоне длительной терапии торасемидом и триамтереном, торасемид не изменяет циркадный ритм АД [15]. При АГ торасемид обычно назначают один раз в сутки, при необходимости возможно назначение препарата дважды в сутки [1].

Применение при хронической сердечной недостаточности

Петлевые диуретики при хронической сердечной недостаточности (ХСН) используют значительно чаще других диуретиков. Целями терапии петлевыми диуретиками при ХСН являются [1]:

- мобилизация большого избытка соли и воды в организме из интерстициальной ткани, а также из перитонеальной и плевральной полостей;
- уменьшение или ликвидация периферических отеков;
- поддержка нормального баланса натрия у больных без отеков при отсутствии резкого ограничения поваренной соли в диете.

Несмотря на различия в химической структуре, фармакодинамика петлевых диуретиков при ХСН примерно одинакова. В то же время, терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом: торасемид реже вызывает

Таблица 1

Сравнительные исследования антигипертензивной эффективности торасемида и других диуретиков

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

Примечание: НТСЗ – дигидрохлортиазид; ΔАД – величина снижения АД (мм рт.ст.).

ет феномен «рикошета»; препарат, по-видимому, не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев, вследствие чего его калий-уретическое действие менее выражено; биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно [16].

Неудивительно, что в некоторых сравнительных исследованиях была продемонстрирована большая эффективность торасемида по сравнению с фуросемидом. В относительно давних работах с помощью двойного слепого метода сравнивалась эффективность лечения ХСН торасемидом и фуросемидом [17,18]. Монотерапия 5-10 мг/сут. торасемида либо 40 мг/сут. фуросемида продолжалась в течение 4 недель у больных со II-III функциональными классами (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА). Снижение ФК наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% пациентов, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности обеих доз в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. В другой работе [18] применяли тот же самый дизайн, однако больные дополнительно получали терапию дигоксином. Результаты оказались сходными: имела место тенденция к большей эффективности торасемида в отношении ФК НУНА и клинических симптомов.

В более крупном, рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients

with Congestive Heart failure) сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни (КЖ) у больных с ХСН II-III ФК [19]. Продолжительность лечения составляла 6 месяцев. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было не менее экономически эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, принимавших фуросемид. Торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на КЖ больных.

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое, рандомизированное исследование TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут. фуросемида и 10 мг/сут. торасемида у > 2 тыс. больных с ХСН [20]. Хотя авторы изначально не планировали сравнивать влияние препаратов на смертность больных, в процессе работы была доказана достоверно более низкая ($p < 0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения ФК и реже вызывало гипокалиемию.

Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10-20 мг/сут. Возможно увеличение дозы до 100 мг/сут. При циррозах печени с асцитом торасемид назначают вместе с антагонистами альдостерона на фоне диеты с низким содержанием натрия [1].

Применение при ХПН

При ХПН симптоматическая терапия диуретиками увеличивает количество выделяемой мочи и способствует контролю АД. Использование петлевых диуретиков в данном случае предпочтительнее, т.к. они сохраняют эффективность даже при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <10 мл/мин, в то время как тиазидные диуретики теряют эффект при СКФ < 20 мл/мин. Торасемид доставляется к просвету канальцев тем же процессом активного транспорта, что и другие органические кислоты. Поскольку при ХПН концентрация различных органических кислот в крови увеличивается, а число действующих нефронов уменьшается, при ХПН используются значительно большие дозы петлевых диуретиков, чем у больных с нормальной функцией почек [5].

Одним из путей повышения эффективности терапии ХПН является использование препаратов с наиболее высокой биодоступностью [21]. Как показали многочисленные исследования, биодоступность торасемида порядка 90-100% сохраняется у больных с ХПН, несмотря на необходимость использования больших доз препарата. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН также не изменяется по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек. Важным представляется и то, что у торасемида больше чем у фуросемида выражена зависимость эффекта от дозы; следовательно, применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении больных ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. Увеличение доз торасемида до 400 мг/сут. и фуросемида до 1000 мг/сут. у больных с ХПН вызывало увеличение диуреза и экскреции натрия. Однако, увеличение дозы торасемида, в отличие от фуросемида, не влияло на экскрецию кальция и не увеличивало активность ренина плазмы [22].

Предметом специальных исследований было влияние торасемида на диурез и массу тела (МТ) у больных, находящихся на гемодиализе. Эти пациенты в течение 2 недель принимали плацебо, а затем были рандомизированы в три группы: I – прием торасемида в дозе 50 мг/сут.; II – прием торасемида в дозе 100 мг/сут.; III – прием 125 мг/сут. фуросемида. Дозы изучаемых препаратов после двух недель лечения удваивались. Объем мочи и экскреция натрия достоверно выросли у больных, принимавших 50 и 100 мг/сут. торасемида; эти показатели еще больше увеличились при удвоении дозы. Только в группе пациентов, лечившихся (100 мг, затем 200 мг) торасемидом, диуретическая терапия предупреждала нежелательное увеличение МТ. Напротив, фуросемид в дозе 125 мг/сут. не оказывал значимого влияния на объем мочи, экскрецию натрия и МТ, и только удвоение дозы привело к увеличению экскреции на-

трия [23]. Аналогичные данные, свидетельствующие о большей эффективности торасемида по сравнению с фуросемидом у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, были получены при использовании фиксированной дозы торасемида 200 мг/сут., фуросемида 500 мг/сут. [24].

Применение при хронической недостаточности функции печени

Как было указано выше, при циррозах печени, сопровождающихся асцитом, торасемид назначают в комбинации с антагонистами альдостерона. Во время такого лечения следует тщательно контролировать уровень электролитов плазмы, функцию почек и кислотно-щелочной баланс. Результатом терапии должно быть снижение МТ на 300-500 г/сут.

Как и при ХПН, фармакокинетические параметры торасемида при печеночной недостаточности существенно не изменяются, возможно лишь небольшое удлинение периода полувыведения препарата. Необходимо отметить, что фармакокинетика и фармакодинамика торасемида не меняются при совместном назначении препарата со спиронолактоном [5].

В сравнительном, 10-недельном исследовании, оценивалась эффективность торасемида 20 мг/сут. и фуросемида 50 мг/сут. у больных с циррозом печени и асцитом [25]. Оба препарата назначались в комбинации с 200 мг/сут. спиронолактона. Эффекты обоих диуретиков на клинические показатели – МТ, асцит, отеки, были сопоставимы. Однако торасемид в меньшей степени влиял на экскрецию калия и кальция, а также магния и неорганических фосфатов. Начальной дозой торасемида для лечения больных циррозом печени, видимо, следует считать 10 мг/сут., хотя у некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 40 мг/сут. [26].

Таким образом, торасемид является эффективным петлевым диуретиком. Высокая биодоступность и более длительная продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний более предпочтительным, чем использование традиционных диуретиков. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Побочные эффекты торасемида количественно и качественно не отличаются от побочных эффектов других диуретиков. Препарат даже при длительном назначении практически не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов [5]. Все эти свойства делают торасемид достойным широкого применения в современной клинической практике.

В 2006г на российском рынке появился торасемид производства компании PLIVA, под названием Диувер в дозах 5 мг и 10 мг.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание. Москва 2005; 1527 с.
2. Neugebauer G, Besenfelder E, van Millendorf E. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man. *Drug Res* 1988; 38(1): 164-6.
3. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187-92.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I. Кардиология 2005; 8: 76-83.
5. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1-28.
6. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary sodium in healthy subjects. *Drugs* 1991; 41(Suppl 3): 35-9.
7. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41(Suppl 3): 80-91.
8. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G, et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola to in doppla cecita. *BasRazion Terapia* 1990; 20: 407-10.
9. Baumgart P, Wälger 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.
10. 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.
11. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR, et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183-209.
12. 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.
13. 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*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211-20.
14. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40-1.
15. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(Suppl 1): 63-8.
16. Bleske BE, Welage LS, Kramer WG, Nicklas JM. Pharmacokinetics of torsemide in patients with decompensated and compensated congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(8): 708-14.
17. Stauch M, Stiehl M. Controlled double blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in patients with congestive heart failure. A multi-center study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 121-6.
18. Düsing R, Piesche L. Second line therapy of congestive heart failure with torasemide. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 105-20.
19. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21(5): 854-6.
20. Cosin J, Diez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 507-13.
21. Suki W. Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S33-5.
22. Clasen W, Khartabil T, Imm ST, Kinder J. Torasemide for diuretic treatment of advanced chronic renal failure. *Drug Res* 1988; 38(1): 209-11.
23. 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*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 259-67.
24. Schutz W, Dörfler A, Stiehl L, Achhammer I. Double-blind clinical trial investigating the efficacy and long-term tolerance of torasemide 200 mg p.o. compared with furosemide 500 mg p.o. and placebo p.o. in patients with chronic renal failure on haemodialysis, multicenter study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 249-57.
25. Fiaccadori F, Pasetti G, Pedretti G, et al. Comparative analysis of torasemide and furosemide in liver cirrhosis. *Cardiology* 1994; 84(Suppl 2): 80-6.
26. Brunner G, Estrada E, Plesche L. Efficacy and safety of torasemide (5 to 40 mg o.d.) in the treatment of oedema in patients with hydropically decompensated liver failure. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 27-30.

Поступила 10/02-2006