

Торасемид в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии

О.А. Кисляк¹, А.М. Левинзон², С.Е. Львов²,
Н.В. Малышева¹, Т.Б. Касатова¹, С.Л. Постникова¹

¹ Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница № 79, Москва

Петлевые диуретики рекомендуется применять в качестве дополнения к комбинированной антигипертензивной терапии лишь в определенных клинических ситуациях (хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность). Однако петлевой диуретик торасемид обнаружил свойства, которые позволяют рассматривать его как антигипертензивный препарат. Согласно данным проведенного исследования, применение торасемида в составе трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией привело к нормализации артериального давления в большинстве случаев, а длительная терапия торасемидом не вызвала значимого снижения уровня калия в сыворотке крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, диуретики, торасемид.

Современные представления о рациональном лечении пациентов с **артериальной гипертензией (АГ)** предполагают использование комбинированной антигипертензивной терапии. Комбинированная терапия позволяет усилить антигипертензивное действие препаратов, снизить частоту возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз, так и за счет взаимной нейтрализации эффектов, обеспечить наиболее эффективную органопroteкцию, уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

При лечении АГ используются комбинации из двух, трех и более **антигипертензивных препаратов (АГП)**; предпочтение отдается представителям пяти основных классов. Это связано с тем, что целью лечения АГ является максимальное снижение **артериального давления (АД)** для уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что можно считать

доказанным исключительно для этих пяти классов АГП: **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, **блокаторов АТ₁-рецепторов (БРА)**, **антагонистов кальция (АК)**, **β-адреноблокаторов (β-АБ)** и **диуретиков**. Комбинации двух АГП делят на рациональные, возможные и нерациональные. К рациональным комбинациям АГП относят: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК; дигидропиридиновый АК + β-АБ; АК + диуретик; β-АБ + диуретик. Следует отметить, что во многих случаях наиболее рациональным считается использование комбинаций на основе блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) в сочетании с диуретиками, так как такая терапия является наиболее привлекательной с позиций оценки показателя стоимость/эффективность.

Если речь идет о пациентах высокого и очень высокого риска с наличием многочисленных факторов риска, поражением органов-мишеней и ассоциированными клиническими состояниями, то в этом

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, kisliakoa@mail.ru

случае двухкомпонентная антигипертензивная комбинированная терапия часто оказывается недостаточной для достижения целевых уровней АД. Поэтому в клинической практике нередко используются комбинации трех препаратов. К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: ИАПФ + дигидропиридиновый АК + β -АБ; БРА + дигидропиридиновый АК + β -АБ; ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + β -АБ; БРА + диуретик + β -АБ; дигидропиридиновый АК + диуретик + β -АБ. В большинстве таких комбинаций обязательным компонентом является диуретик.

Необходимо учитывать, что из всех диуретиков именно **тиазидные диуретики** (ТД) в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях доказали свою эффективность в отношении не только снижения АД, но и уменьшения сердечно-сосудистой смертности. В качестве ТД настоятельно рекомендуется использовать хлорталидон и индапамид, поскольку наилучшие результаты по влиянию на конечные точки в исследованиях ALLHAT, ADVANCE, HYVET и других были получены при использовании этих диуретиков. Несмотря на то что хлорталидон и индапамид продолжают упоминаться как тиазидные или тиазидоподобные диуретики, их всё чаще относят к так называемым нетиазидным сульфонамидным диуретикам. Что касается петлевых диуретиков и антагонистов альдостерона, то их не причисляют к основным классам АГП, но рекомендуют применять в качестве дополнения к комбинированной антигипертензивной терапии лишь в определенных клинических ситуациях (таблица).

Согласно Российским рекомендациям РМОАГ и ВНОК (четвертого пересмотра) показаниями к назначению петлевых диуретиков у пациентов с АГ являются хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность. Традиционно петлевые диуретики не используют при лечении АГ без этих ассоциированных состояний, что связано с их

недостаточной эффективностью и значительным усилением диуреза при применении в стандартных дозах. Разумеется, речь идет прежде всего о петлевом диуретике фуросемиде. Однако такой петлевой диуретик, как торасемид, обнаружил свойства, которые позволяют рассматривать его как антигипертензивный препарат. В дозах ниже тех, какие используются при хронической сердечной недостаточности, торасемид оказывает значимое гипотензивное действие, сопоставимое с эффектом ТД, но не способствует существенному увеличению диуреза на протяжении 24 ч. Кроме того, торасемид вызывает меньшие изменения параметров, характеризующих метаболизм, и меньшие электролитные изменения.

В серии исследований, в которых сравнивали антигипертензивный эффект торасемида и ТД, выявлено, что торасемид способен снижать АД в той же или большей степени, чем ТД. Так, при сравнении с хлорталидоном в дозе 25 мг/сут торасемид в дозе 2,5 мг снизил АД в равной степени, а нормализация АД была достигнута у 67% пациентов в обеих группах лечения. Аналогичные результаты были получены и при сопоставлении антигипертензивной эффективности торасемида с таковой других ТД, а также комбинации ТД и антагонистов альдостерона.

Обоснованием включения торасемида в схемы комбинированной антигипертензивной терапии является его соответствие целому ряду требований, предъявляемых к АГП и сформулированных в Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов еще в 2007 г. К таким требованиям помимо антигипертензивной эффективности отнесены: опыт предшествующего использования препарата; влияние препарата на факторы риска, поражение органов-мишеней, наличие ассоциированных клинических состояний и заболеваний; возможное взаимодействие с другими лекарствами; стоимость препарата (но стоимость не должна доминировать над эффективностью, переносимостью и влиянием на прогноз); особое

Преимущественные показания к назначению различных групп АГП*

ИАПФ	БРА	β-АБ	АК (дигидропиридиновые)
<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Атеросклероз сонных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Пожилой возраст • Кашель при приеме ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахикардии • Глаукома • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • ИСАГ • ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность
АК (верапамил/дилтиазем)	Диуретики тиазидные	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Диуретики петлевые
<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахикардии 	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • ИСАГ • ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Конечная стадия ХПН • ХСН

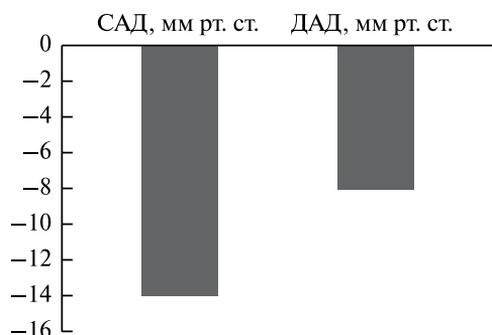
* По: Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. Обозначения: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, ЛЖ – левый желудочек, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

внимание необходимо уделять побочным эффектам, так как они являются одной из важнейших причин плохой приверженности к лечению; гипотензивный эффект должен длиться не менее 24 ч; предпочтение следует отдавать препаратам с продолжительностью действия более 24 ч, прием которых осуществляется 1 раз в сутки.

В соответствии с этими требованиями дополнительным основанием для возможности использования торасемида в составе комбинированной терапии АГ послужили результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии препарата на параметры циркадного ритма АД. Доказано, что торасемид при приеме в дозах 2,5–5,0 мг 1 раз в сутки способен снижать АД без нарушения циркадного ритма на протяжении 24 ч.

Важно и то, что применение торасемида позволяет снизить частоту возникновения такого серьезного осложнения длительного приема диуретиков, как гипокалиемия. Известно, что гипокалиемия является одним из нежелательных эффектов ТД. Если используются недиуретические дозы торасемида (2,5–5,0 мг), то гипокалиемия встречается значительно реже. Так, в течение 48 нед лечения торасемидом в дозе 2,5 мг/сут не наблюдалось изменений средних показателей уровня калия в плазме. Более того, уровень калия в плазме при лечении торасемидом был таким же, как при терапии ТД в сочетании с калийсберегающими диуретиками.

Влияние торасемида на параметры метаболизма изучалось в серии исследований. Установлено, что через год лечения



Снижение САД и ДАД через 8 нед лечения комбинацией ИАПФ + дигидропиридиновый АК + торасемид.

торасемидом у пациентов с гипертонической болезнью уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак и мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно не изменились.

Данные имеющихся публикаций и результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение о том, что торасемид в недиуретических дозах 2,5–5,0 мг обладает гипотензивным эффектом, обеспечивает контролируемое снижение АД в течение 24 ч при приеме 1 раз в сутки, является метаболически нейтральным, не вызывает существенного снижения уровня калия в сыворотке крови при длительном применении.

Учитывая эти данные, а также целесообразность применения торасемида в составе трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии, мы провели исследование для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности торасемида (Диувера) в дозе 2,5–5,0 мг у 16 пациентов с АГ, не контролируемой двухкомпонентной терапией ИАПФ + дигидропиридиновый АК.

Исходно **систолическое АД (САД)** при офисных измерениях составило $151,4 \pm 8,6$ мм рт. ст., **диастолическое АД (ДАД)** – $89,4 \pm 8,8$ мм рт. ст. Через 8 нед проведения трехкомпонентной антигипертензивной терапии (ИАПФ + дигидропиридиновый АК + торасемид) САД при офисных измерениях составило $137,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., ДАД – $82,2 \pm 6,2$ мм рт. ст. Медиана САД исходно составила 150 (137; 169) мм рт. ст., ДАД – 91 (75; 110) мм рт. ст., через 8 нед лечения – 136 (125; 147) и 83 (71; 92) мм рт. ст. соответственно. Таким образом, добавление торасемида в дозе 2,5–5,0 мг к комбинации ИАПФ + дигидропиридиновый АК у пациентов с неконтролируемой АГ привело к снижению САД на 14 мм рт. ст., ДАД – на 8 мм рт. ст. (рисунок).

Добавление торасемида к двухкомпонентной терапии ИАПФ + дигидропиридиновый АК способствовало достижению целевых значений АД ($<140/90$ мм рт. ст.) у 12 пациентов (75%). Уровень калия в сыворотке крови через 8 нед лечения торасемидом в составе комбинированной терапии достоверно не изменился ($4,4 \pm 0,3$ и $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно).

Таким образом, применение торасемида в составе трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ позволило достигнуть нормализации АД у большинства пациентов и не вызвало значимого снижения уровня калия в сыворотке крови. В связи с этим можно говорить об эффективности и безопасности использования данного петлевого диуретика в комбинации с ИАПФ и дигидропиридиновым АК.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Torsemide as a Component of Combination Antihypertensive Therapy

O.A. Kislyak, A.M. Levinzon, S.E. Lvov, N.V. Malysheva, T.B. Kasatova, and S.L. Postnikov

Loop diuretics can be used as an addition to combination antihypertensive therapy only if the patient has chronic kidney failure or chronic heart failure. However torasemide has the properties of antihypertensive drug. The study showed that torasemide as a component of triple combination antihypertensive therapy caused normalization of blood pressure in patients with uncontrolled arterial hypertension without significant decrease in serum potassium level.

Key words: arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, diuretics, torasemide.