

Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю*



- ❧ Ефективне зниження АТ у пацієнтів з м'якою і помірною АГ¹
- ❧ Забезпечує плавний, рівномірний і виражений натрійурез²
- ❧ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль³⁻⁶
- ❧ Діуретик, що покращує якість життя пацієнта з СН⁷

АГ — артеріальна гіпертензія, АТ — артеріальний тиск, СН — серцева недостатність. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension Arzneim. Forsch. / Drug Res 38 (I),Nr. 1-a(1988),190–3. 6. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15;38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et al. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHAII to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801. * Інструкція для медичного застосування препарату Брітомар.

Діюча речовина. Torasemid. Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС C03C A04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату або до похідних сульфонілсечовини; ниркова недостатність, що супроводжується анурією, порушенням сечовипускання; печінкова кома або прекома, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія; непереносимість галактози, лактазна недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

Сглаживая «острые углы» диуретической терапии

Результаты многочисленных исследований демонстрируют существенные фармакокинетические и фармакодинамические различия между тремя основными петлевыми диуретиками – фуросемидом, торасемидом немедленного высвобождения (IR) и торасемидом пролонгированного высвобождения (SR). В данном обзоре рассмотрим новые свидетельства важного практического значения этих различий. Исследования, проведенные в России (Г.П. Арутюнов и соавт., 2014) и в США (S. Shah et al., 2017), демонстрируют, что плавный профиль действия торасемида SR обеспечивает нефропротекцию и помогает преодолевать резистентность к терапии гипертензии.

Незаменимые, но несовершенные

Петлевые диуретики – обязательная составляющая лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с синдромом задержки жидкости и одна из возможностей оптимизации терапии артериальной гипертензии (АГ). Диуретики входят в состав препаратов первой линии для лечения АГ. Согласно европейским рекомендациям диуретик может быть назначен и в качестве стартовой монотерапии, и в комбинации с другим антигипертензивным препаратом. Тройная комбинация, назначаемая при резистентности к двойной терапии, должна обязательно содержать диуретик. При АГ у пациентов с сохраненной функцией почек показаны преимущественно тиазидные и тиазидоподобные диуретики. При сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рационально применять петлевые диуретики. У пациентов с ХСН петлевые диуретики применяются в двух режимах: 1) интенсивной диуретической терапии (как правило, внутривенной, в высоких и очень высоких дозах) для достижения эуволемии и скорейшего выведения пациента из состояния декомпенсации в стационаре; 2) поддерживающей пероральной терапии в минимальной эффективной дозе для профилактики повторных госпитализаций.

Два петлевых диуретика получили наибольшее распространение в Украине – фуросемид и торасемид. Многие пациенты с ХСН и АГ нуждаются в пожизненной диуретической терапии, и для них вопросы долгосрочной эффективности и безопасности выходят на первый план. Короткая длительность действия (2–4 ч) после перорального приема – это классовый недостаток петлевых диуретиков, который приводит к двум проблемам. Во-первых, резко, но кратковременно увеличенное выведение натрия из организма сменяется длительным периодом (до 20 ч), в течение которого почки успевают восполнить потери соли и воды до приема следующей дозы. И это происходит на фоне компенсаторной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ответ на пиковый диурез и натрийурез («феномен рикошета»). Поэтому ни один из петлевых диуретиков в обычной лекарственной форме не обеспечивает эффективный натрийурез при приеме 1 раз в сутки. По этой же причине петлевые диуретики неэффективны, если не ограничить прием соли с пищей. Во-вторых, стремительно возрастающий в первые часы после приема диурез может вызывать дискомфорт или становиться настоящей катастрофой для пациентов с недержанием мочи.

Добавим к этому существенные побочные эффекты, такие как электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомagnesия), повышение уровня глюкозы, мочевой кислоты, липидов крови (ухудшение течения сахарного диабета, подагры), редукция СКФ почек. Кроме того, самый популярный и доступный фуросемид имеет существенно сниженную и вариабельную биодоступность у пациентов с декомпенсированной ХСН, что делает его труднопредсказуемым диуретиком у данной категории больных, и так очень чувствительных к дегидратации, электролитным сдвигам и колебаниям активности РААС (D.L. Vargo et al., 1995; D.A. Sica, 2003). Торасемид с биодоступностью около 90% независимо от наличия ХСН и активностью, более чем в 2 раза выше, чем у фуросемида, не лишен остальных классовых недостатков.

Для сглаживания этих «острых углов» диуретической терапии была разработана лекарственная форма торасемида SR, которая давно и успешно применяется не только в Европе, но и в США. В Украине данная лекарственная форма представлена под названием Бритомар в дозировках 5 и 10 мг. Торасемид IR и торасемид SR оказывают различное по силе и продолжительности влияние на диурез и натрийурез, и, как показывают клинические исследования, эти различия могут определять эффективность и безопасность терапии.

Два профиля одного торасемида

Технология пролонгированного высвобождения торасемида SR обеспечивает на 30% меньшую максимальную концентрацию препарата в крови при увеличении времени ее достижения почти вдвое (табл., рис.). В результате диуретический и натрийуретический эффекты торасемида SR наступают более медленно и отсрочено по сравнению с таковыми торасемида IR при одинаковой общей экспозиции к действию препарата. Общий объем выделяемой мочи одинаков, хотя в первые часы

после приема торасемида SR он меньше, чем при приеме торасемида IR.

Более длительное действие препарата и уменьшение вариабельности концентрации его в крови способствуют снижению риска развития дозозависимых нежелательных явлений, в том числе рикошетной гиперактивации РААС, характерной для короткодействующих диуретиков. Кроме того, получены данные, указывающие на определенные клинические преимущества торасемида SR у пациентов с АГ и ХСН.

Эффективность при АГ

Эффективный натрийурез после утреннего приема дозы торасемида SR пролонгируется и охватывает дневной период времени, в течение которого пациенты активно потребляют ионы натрия с пищей. В результате гипотензивный эффект в дневное время усиливается и улучшается контроль артериального давления (АД). В крупном исследовании с участием 442 пациентов с АГ, несмотря на эквивалентность общего гипотензивного эффекта торасемида SR и торасемида IR, большая доля пациентов достигла целевого уровня АД (64 против 51%) и лучший контроль АД наблюдался в дневное время при приеме торасемида SR (A. Roca-Cusachs et al., 2008).

Натрийурез и нефропротекция

Тесная связь АГ и поражения тубуло-интерстициальной ткани (ТИТ) почек обусловлена нарушением процессов реабсорбции натрия, а следовательно, и натрийуреза. Основным компонентом РААС, который действует в почечных канальцах, является ангиотензин II (АТII). Повышенная концентрация АТII в почке приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и к структурным изменениям. АТII является одним из самых мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме (L.G. Navar, A. Nishiyama, 2004; M. Paul et al., 2006).

Выведение натрия за счет торможения его реабсорбции на уровне восходящего участка петли Генле – один из основных эффектов петлевых диуретиков, приводящий к снижению системного АД. Ранее было показано, что пикобразный диурез, характерный для диуретиков с коротким периодом полувыведения, приводит к ускорению фиброза в ТИТ почки (M.I. Roson et al., 2006). Это существенно ухудшает прогноз у пациентов и провоцирует дальнейшее прогрессирование нарушений экскреции натрия.

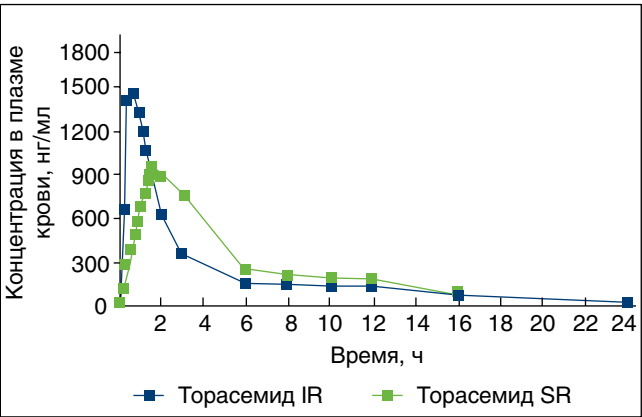


Рис. Фармакокинетика торасемида с обычным и пролонгированным высвобождением (K.A. Lyseng-Williamson, 2009; M.J. Barbanoj et al., 2009)

Таблица. Сравнение показателей фармакокинетики и фармакодинамики торасемида с обычным и пролонгированным высвобождением (K.A. Lyseng-Williamson, 2009; M.J. Barbanoj et al., 2009)			
	Торасемид IR	Торасемид SR (Бритомар)	Торасемид IR vs торасемид SR
C _{max}	1,264 нг/мл	874 нг/мл	-30%
T _{max}	50'	90'	+45%
AUC	3,600 нг/мл	3,659 нг/мл	Биоэквиваленты
Суточный диурез	3,707 мл	3,705 мл	Эквивалентный диурез

Г.П. Арутюнов и соавт. (2014) изучали влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику натрийуреза и показатели, характеризующие состояние ТИТ почек, у пациентов с длительной историей АГ и признаками прогрессирования ХСН. Были сформированы две равные группы по 28 пациентов, которым назначали торасемид SR или торасемид IR.

Ранее этими авторами было описано три типа натрийуретической кривой. Показано, что пациенты с наиболее неблагоприятным первым типом кривой (максимальная реабсорбция натрия, изогипонатрийурия) имеют максимальный уровень АТII и наибольший уровень экскреции белка Тамма – Хорсфалла (ТНР), который является высокочувствительным маркером поражения ТИТ почки.

Под влиянием диуретической терапии тип натрийуретической кривой может изменяться в сторону уменьшения натрийуреза, что имеет прямое отношение к прогнозу. В группе терапии торасемидом SR тип кривой не изменился у 23 из 28 пациентов, и только у 5 отмечалось ухудшение натрийуреза. В группе терапии торасемидом IR у 11 пациентов кривые перешли в изогипонатрийуретический тип, у 8 – в гипонатрийуретический тип. Показано, что изменение типа кривых наступает через 23 мес при исходном гипонатрийуретическом типе кривой и 26 мес при исходном изонатрийуретическом типе у пациентов, получавших торасемид IR. У пациентов, получавших торасемид SR, переход происходит на 26-м и 27-м месяцах наблюдения соответственно. В группе торасемида SR независимо от типа кривой наблюдались меньшие уровни экскреции ТНР и активности АТII по сравнению с группой торасемида IR.

Таким образом, ухудшение натрийуреза на фоне терапии торасемидом IR наступает чаще и значительно раньше, чем при использовании торасемида SR. С течением времени и при наличии измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, прогрессирует фиброз ТИТ почек и нарастает активность АТII, что обосновывает необходимость мониторинга натрийуреза на фоне длительной диуретической терапии.

Преодоление эффекта солевой нагрузки

Как уже отмечалось, недостатком короткого действия петлевых диуретиков является низкая эффективность натрийуреза в условиях, когда поступление натрия с пищей не ограничивается. Недавно в США было проведено исследование, в котором показано, что пролонгированное действие торасемида SR в дозе 20 мг/сут может обеспечить эффективное выведение натрия даже на фоне диеты, содержащей 300 ммоль ионизированного натрия в сутки (S. Shah, B. Pitt, D. Craig Brater et al., 2017). Эффективная концентрация торасемида поддерживалась в 2 раза дольше, чем при приеме обычных таблеток торасемида в той же дозе, чем достигался более продолжительный (до 12 ч) и эффективный натрийурез на фоне повышения диуреза в 2,2 раза. Период рикошетной задержки натрия и воды сократился с обычных для петлевых диуретиков 20 ч до 12 ч. Кроме того, по сравнению с обычной формой торасемид SR не вызывал снижения клиренса креатинина. Возможно, при длительной терапии это будет способствовать сохранению функции почек.

На данный момент это первое исследование, в котором у здоровых добровольцев продемонстрировано, что однократная доза петлевого диуретика способна обеспечить негативный баланс натрия в организме при продолжающемся употреблении соли без ограничений. Ранее было показано, что при использовании обычных лекарственных форм диуретиков негативный баланс натрия достигается только при условии умеренного (120 ммоль/сут) или строгого (20 ммоль/сут) ограничения поступления натрия с пищей, однако на практике это трудноосуществимо, чем объясняется недостаток петлевых диуретиков как антигипертензивных препаратов.

Таким образом, при прочих равных условиях натрийуретическая, диуретическая и гипотензивная эффективность торасемида SR выше, чем у любого из представителей петлевых диуретиков. Клиническое значение этого факта еще предстоит уточнить в исследованиях у пациентов с АГ и ХСН. Однако уже сегодня можно сделать важные для практики выводы: более плавное и длительное действие торасемида SR (Бритомар) предоставляет дополнительные удобства пациентам (возможность приема 1 раз в сутки, отсутствие пикового мочевого эффекта), сглаживает рикошетную гиперактивацию РААС, способствует «экономии» резерва функции почек при длительном применении, что в итоге отражается в повышении эффективности и безопасности терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/TORA/0418/0005