Преимущества торасемида в воздействии на систолический стресс стенки левого желудочка и симпатическую нервную систему у пациентов с ХСН

В ранних исследованиях было выявлено, что торасемид – петлевой диуретик с антиальдостероновыми свойствами – ассоциировался со снижением смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Группа ученых во главе с Ken Harada провела исследование, в котором сравнила эффективность торасемида и азосемида у пациентов с ХСН. Больным назначали терапию торасемидом (8 мг/сут, n=15) либо азосемидом (60 мг/сут, n=15) в течение 3 мес. На протяжении следующих 3 мес пациенты, получавшие торасемид, принимали азосемид, и наоборот. При оценке результатов выявили, что лечение торасемидом достоверно ассоциировалось с уменьшением систолического стресса стенки левого желудочка (с 259±95 до 232±80 кдин/см^2) и уровнем альдостерона плазмы (с 133±61 до 95±50 пг/мл) и не ассоциировалось с изменением уровня норэпинефрина в плазме. Напротив, при приеме азосемида уровень норэпинефрина достоверно увеличился (с 370±170 до 481±247 пг/мл), а уровень систолического стресса стенки левого желудочка не изменился. Таким образом, можно сделать вывод, что антиальдостероновые свойства торасемида могут приводить к благоприятному эффекту.

J Clin Pharmacol 2010; 50(2): 160-168. Epub 2009 Nov 23

Эффективность торасемида в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в снижении пульсового давления у пациентов с АГ

Пульсовое давление (ПД) считается независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, поэтому для эффективного контроля сердечно-сосудистых событий антигипертензивная терапия должна обеспечивать снижение ПД.

Antonio Coca и соавт. из отделения артериальной гипертензии клиники IDIBAPS г. Барселона (Испания) провели исследование, в котором изучали эффективность воздействия 5-10 мг торасемида в моно- или комбинированной терапии на ПД через 6 мес лечения у пациентов с легкой и среднетяжелой артериальной гипертензией (АГ). Это было многоцентровое открытое проспективное исследование с участием лиц с впервые диагностированной АГ либо больных, не получавших другого антигипертензивного лечения, кроме монотерапии диуретиками, с уровнем систолического артериального давления (САД) 140-180 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) 90-110 мм рт. ст. Начальная доза торасемида при ранее нелеченной АГ составляла 5 мг (дозу титровали до 10 мг при сохранении АД >140/90 мм рт. ст. через 6 и 12 нед лечения), при ранее леченной АГ – 2,5 мг. Главной конечной точкой было снижение ПД.

В исследование включили 5102 пациента с АГ (средний возраст 61±11 лет, 40% участников были в возрасте 65 лет и старше, 45% мужчин), у 65,4% больных индекс массы тела был >27 кг/м^2. Средний уровень САД в начале исследования составлял 159,8±9,1 мм рт. ст., ДАД – 96,3±4,4 мм рт. ст. Через 6 мес лечения с применением торасемида АД в среднем снизилось до 137,7±9,4/81,9±6,1 мм рт. ст. (p<0,001), ПД – с 63,5±9,3 до 55,9±8,6 мм рт. ст. (p<0,001). И у мужчин, и у женщин ПД достоверно коррелировало с возрастом, при этом самое низкое ПД наблюдалось в подгруппе более молодых пациентов. Однако лучше всего поддавалось снижению ПД у больных старшей возрастной группы независимо от пола. Терапия торасемидом позволила достичь жесткого контроля АГ (АД <140/90 мм рт. ст.) у 53,6% пациентов. 78,4% больных ответили на лечение (снижение АД >10 мм рт. ст.). Всего 63,3% пациентов получали монотерапию торасемидом (75,5% в дозе 10 мг/сут) и 35,4% – комбинированную терапию (87,7% в дозе 5 мг/сут). Клинически значимые побочные эффекты отмечались у 20 больных, 10 пациентов досрочно прекратили участие в исследовании по этой причине. Таким образом, назначение торасемида в дозе 5-10 мг/сут в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами достоверно снижает ПД и таким образом уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ.

Am J Hypertens 2002; 15, 113A-114A; doi:S0895-7061(02)02582-7

Торасемид при ХСН: результаты исследования TORIC

При ХСН одними из основных назначаемых препаратов являются петлевые диуретики, в частности торасемид. Целью открытого нерандомизированного постмаркетингового исследования TORIC (The objective of the TORasemide In Congestive heart failure), проведенного J. Cosin и соавт. из университетской клиники г. Валенсия (Испания), было изучить безопасность, переносимость и эффективность торасемида у пациентов с ХСН по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками.

В исследовании приняли участие 1377 больных с ХСН II-III функционального класса по NYHA, которым в дополнение к стандартной терапии ХСН назначали торасемид по 10 мг/сут внутрь (n=778), фуросемид 40 мг/сут внутрь (n=527) либо другие диуретики (n=72) в течение 12 мес. Помимо основных конечных точек, также изучали влияние на смертность, изменение функционального класса и уровень калия в сыворотке каждые 3 мес. При оценке результатов TORIC исследователи подтвердили безопасность и хорошую переносимость лечения торасемидом у пациентов с ХСН. В группе больных, принимавших торасемид, смертность была достоверно ниже, чем в группах фуросемида и других диуретиков (2,2 против 4,5% соответственно; p<0,05). Функциональное улучшение по NYHA в большей степени отмечалось у пациентов, получавших торасемид и фуросемид по сравнению с другими диуретиками (45,8 против 37,2%; p=0,00017). По окончании исследования также выявили, что прием торасемида меньше ассоциировался со снижением уровня калия в сыворотке по сравнению с фуросемидом и остальными диуретиками (12,9 против 17,9%; p=0,013).

Торасемид является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с ХСН. Несмотря на то что дизайн исследования TORIC не предполагал изучения смертности в качестве основной конечной точки, впоследствии было показано, что прием торасемида ассоциируется с меньшим уровнем смертности по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками. Прием торасемида также способствует функциональному улучшению ХСН и меньшему риску снижения уровня калия в сыворотке.

Eur J Heart Fail 2002; 4(4): 507-513

Торасемид угнетает транскардиальную секрецию альдостерона у пациентов с ЗСН

Петлевые диуретики являются важным компонентом симптоматической терапии застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Ранее в исследовании TORIC было выявлено, что торасемид обладает преимуществом в снижении заболеваемости и смертности по сравнению с фуросемидом, однако механизм этого преимущества оставался неизученным, хотя в отдельных исследованиях упоминалось, что это может быть связано с возможным снижением связывания альдостерона с рецепторами.

Ученые во главе с Takayoshi Tsutamoto из отделения респираторной и сердечно-сосудистой патологии университетского научного центра г. Отсу (Япония) провели исследование, в котором оценивали уровень транскардиальной секреции альдостерона в качестве потенциального маркера альдостероновой активности в сердце у больных с ЗСН, которым назначался торасемид по сравнению с фуросемидом. Всего в исследование включили 60 пациентов с ЗСН (фракция выброса левого желудочка <45%). В исследование не включали больных, получавших лечение спиронолактоном. Пациентов рандомизировали на группы приема торасемида (n=30) либо фуросемида (n=30) в течение 1 мес. Для оценки уровня альдостерона в плазме у больных выполнили анализ крови из аорты и коронарного синуса.

Группы исследования были однородными, средняя доза торасемида составила 10,1±0,7 мг/сут (от 4 до 16 мг/сут).

Через месяц после рандомизации не отмечалось различий в гемодинамических показателях пациентов обеих групп. В группе фуросемида уровень альдостерона в плазме коронарного синуса был достоверно ниже, чем в плазме аорты (73,1±10,0 против 56,9±6,5 пг/мл соответственно; p<0,001). В группе торасемида, напротив, не отмечалось разницы в уровне альдостерона в плазме аорты и коронарного синуса (85,4±10,5 против 83,1±11,6 пг/мл соответственно). Наблюдалась достоверная дозозависимая обратная корреляция между приемом торасемида и транскардиальным градиентом (аорта/коронарный синус) альдостерона (ОР=-0,56, p<0,01). По результатам исследования можно сделать вывод о потенциальных свойствах торасемида блокировать рецепторы минералокортикоидов.

J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252-2253; doi:10.1016/j.jacc.2004.09.009

Пол пациентов влияет на фармакокинетику петлевого диуретика торасемида

Результаты исследования, проведенные U. Werner и соавт. из отдела по фармакологическому надзору Института экспериментальной и клинической фармакологии и токсикологии (г. Гамбург, Германия), показали, что у женщин отмечается более высокий риск развития побочных эффектов при лечении диуретиками. Несмотря на то что торасемид является часто назначаемым препаратом, до недавнего времени было проведено всего несколько исследований, в которых изучались гендерные особенности ответа пациентов на торасемид.

В исследовании фармакокинетических особенностей торасемида в зависимости от пола приняли участие 90 пациентов (45 мужчин и 45 женщин) со стабильным течением основного заболевания. Выявлено, что скорость элиминации этого препарата была достоверно ниже у женщин по сравнению с таковой у мужчин. Среди проанализированных генетических факторов (SLC22A11(OAT4), SLCO1B1(OATP1B1), CYP2C9) только полиморфизм гена SLCO1B1 оказывал влияние на его фармакокинетику.

J Am Coll Cardiol 2004; 44:2252-2253; doi:10.1016/j.jacc.2004.09.009

Подготовила ***Татьяна Спринсян***