

# Диуретики в терапевтической практике: место торасемида

**В.Ю. Приходько**

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев*

**М**очегонные препараты уже много десятилетий успешно применяются в медицине. Они не только позволяют существенно уменьшить симптомы и улучшить качество жизни больных при отечном синдроме, но и положительно влияют на прогноз больных с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН). Быстрый и мощный эффект петлевых диуретиков используется при неотложных состояниях, в то время как более мягкий, сопровождающийся влиянием на сосудистый тонус эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков позволяет эффективно контролировать уровень артериального давления (АД) при АГ. К группе диуретиков относятся лекарственные средства различной химической структуры, основное действие которых сводится к угнетению реабсорбции натрия и воды и, следовательно, к увеличению объема экскретируемой жидкости, то есть диуретики – это препараты, увеличивающие диурез.

Диуретическими свойствами обладают и препараты, формально диуретиками не являющиеся, но влияющие на гемодинамику почек. Воздействуя на клубочек нефрона, эти препараты усиливают клубочковую фильтрацию, что реализуется в увеличении диуреза. Врачу хорошо известно мочегонное действие сердечных гликозидов, ксантиновых производных (эуфиллин, пентоксифиллин, кофеин), допамина, дигидропиридиновых антагонистов  $Ca^{2+}$ . Начав принимать гипотензивные средства, большинство больных отмечают усиление выделения мочи, которое нивелируется к концу первой недели использования препаратов. Под влиянием вазоактивных препаратов клубочковая фильтрация увеличивается, но за счет согласованного возрастания реабсорбции этот эффект в большой степени нейтрализуется. Поэтому прирост выделения мочи не достигает более чем 10%. Полагаться только на мочегонный эффект этой группы средств врачу не

стоит, поскольку он кратковременный и неустойчивый. В случаях отечного синдрома, стойкой АГ, застойной СН следует назначать препараты, относящиеся к группе собственно диуретиков. К основным мочегонным средствам относятся препараты, влияющие на проницаемость канальцев для натрия и воды и блокирующие процессы реабсорбции – салуретики. Наиболее слабыми представителями этой группы являются препараты, действующие на проксимальный отдел канальцев нефрона и ингибирующие обратную реабсорбцию натрия всего на 2-5%. Это ингибитор карбоангидразы ацетазоламид (диакарб) и осмотические диуретики (маннитол). Ацетазоламид назначается при черепно-мозговой травме, глаукоме в течение 3-4 дней с перерывом на 3-4 дня, а также для усиления действия других диуретиков в условиях алкалоза. Широкого применения эти препараты не получили.

А вот препараты, влияющие на петлю Генле и дистальные извитые канальцы нефрона, занимают ведущее место в лечении пациентов с АГ, застойной СН, почечной недостаточностью, циррозом печени, отечным синдромом.

#### **Показания к назначению диуретиков:**

- АГ;
- отечный синдром;
- хроническая СН (ХСН);
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- асцит при циррозе печени.

#### **Диуретики, воздействующие на восходящую часть петли Генле – петлевые, тиазидные и тиазидоподобные**

В восходящей части петли Генле реабсорбируется до 30% натрия, поэтому влияние на этот участок сопровождается наиболее выраженным диуретическим

эффектом. Широкое распространение получили петлевые диуретики, действующие на уровне широкого восходящего отдела петли Генле и препятствующие реабсорбции от 15 до 30% отфильтрованного натрия. К петлевым диуретикам относятся фуросемид, буметанид, этакриновая кислота. Петлевые диуретики блокируют активность  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  транспортера в клетках канальцев на протяжении всего восходящего сегмента петли Генле. Приrost диуреза при адекватной дозе этих препаратов может превышать 100% от исходного и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин). К дополнительным свойствам петлевых диуретиков относят умеренное снижение активности карбоангидразы и возможность стимуляции синтеза почечных вазодилатирующих простаноидов – простагландина E2. Классический представитель этой группы фуросемид обладает мощным, но непродолжительным диуретическим эффектом, положительно влияет на гемодинамику при СН (снижение давления в малом круге кровообращения, уменьшение конечно-диастолического давления в левом желудочке, уменьшение преднагрузки), но не позволяет контролировать АД при АГ. Поэтому сфера применения фуросемида – это сердечная и почечная недостаточность, отечный синдром. При АГ (в том числе при кризах) препарат назначается только в сочетании с основной антигипертензивной терапией.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, хлорталидон, клопамид, индапамид, ксипамид) воздействуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, блокируя активность натриево-хлорного транспортера. Их эффект на реабсорбцию натрия и, следовательно, диурез умеренный (до +30-50% от исходного) и наблюдается лишь при относительно сохраненной функции почек (при клиренсе креатинина более 30 мл/мин). По механизму действия отличаются от петлевых диуретиков: тиазидные мочегонные препараты влияют и на конечную часть петли Генле, и на начальную часть дистальных канальцев, на которые действие петлевых мочегонных не распространяется; точкой приложения этих двух групп диуретиков в эпителиальных клетках канальцев являются различные электролитные транспортеры, вследствие чего в некоторых случаях возможно сочетанное назначение петлевых и тиазидных диуретиков. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют в течение не менее чем 24 ч и при длительном приеме снижают периферическое сосудистое сопротивление, что позволяет применять их в качестве антигипертензивных средств. Механизм

антигипертензивного действия этой группы препаратов связан со следующими эффектами: уменьшение объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости; вазодилатирующее действие, опосредованное стимуляцией синтеза простаглицина в сосудистой стенке (при длительном приеме); повышение чувствительности сосудистой стенки к дилаторному воздействию вследствие уменьшения содержания натрия в миоцитах; снижение общего периферического сопротивления. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по АГ (2007, 2009) указывается, что диуретики при АГ предпочтительны в случае изолированной систолической гипертензии (ИСГ) у лиц пожилого возраста и при наличии застойной СН. Неблагоприятные метаболические эффекты тиазидов не позволяют применять их у больных с подагрой и ограничивают использование при метаболическом синдроме, гиперлипидемии и нарушенной толерантности к углеводам.

Регулярный и длительный прием салуретиков может сопровождаться следующими неблагоприятными эффектами, нуждающимися в контроле и коррекции:

- электролитные расстройства (потеря калия и магния);
- метаболический алкалоз (коррекция – назначение ингибиторов карбоангидразы, устраняющих алкалоз);
- активация синтеза нейrogормонов (прежде всего РААС), что после обильного диуреза чревато задержкой жидкости в организме;
- ослабление эффекта тиазидных и петлевых диуретиков при постоянном применении, что может потребовать замены препаратов этой группы или дополнительного назначения диуретиков других групп.

Основные отличия петлевых и тиазидных диуретиков (Н. Мухин, В. Фомин, 2009, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова):

1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяются для длительного лечения АГ, в то время как петлевые используются при АГ только в качестве дополнительных средств при отечном синдроме.
2. Эффективность тиазидов снижается и даже утрачивается при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в то время как петлевые диуретики сохраняют свое действие.
3. Тиазиды обладают вазорелаксирующим действием, тогда как классические петлевые диуретики – нет.
4. Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция, а петлевые – увеличивают.

### Диуретики, действующие в области дистальных канальцев

Ионообмен (натрия на калий) в дистальных канальцах регулируется влиянием альдостерона на специфические рецепторы. Диуретики, действующие на дистальные канальцы (калийсберегающие), вызывают довольно слабый диурез (+20% к исходному) за счет блокады реабсорбции натрия. Они представлены конкурентными антагонистами альдостерона (спиронолактон и эплеренон) и прямыми блокаторами натриевых каналов в апикальных клетках дистальных почечных канальцев (триамтерен и амилорид). Антагонисты альдостерона улучшают прогноз у больных с застойной СН. Диуретическое действие препаратов незначительное, поэтому их чаще назначают в комбинации с петлевыми диуретиками, что позволяет корректировать нежелательное действие последних на увеличение экскреции калия.

### Торасемид

Среди всех диуретиков следует выделить торасемид, который относительно недавно вошел в клиническую практику, но занял в ней прочное место. Торасемид, относящийся к группе петлевых диуретиков, в определенной мере обладает свойствами и тиазидоподобных, и калийсберегающих диуретиков, что позволяет эффективно использовать его при всех клинических состояниях, являющихся показанием к назначению диуретиков (рис):

- АГ в качестве антигипертензивного и диуретического препарата в комплексной терапии гипертензии;
- отеком синдроме любой этиологии;
- ХСН;
- острой и хронической почечной недостаточности;
- асците на фоне цирроза печени.

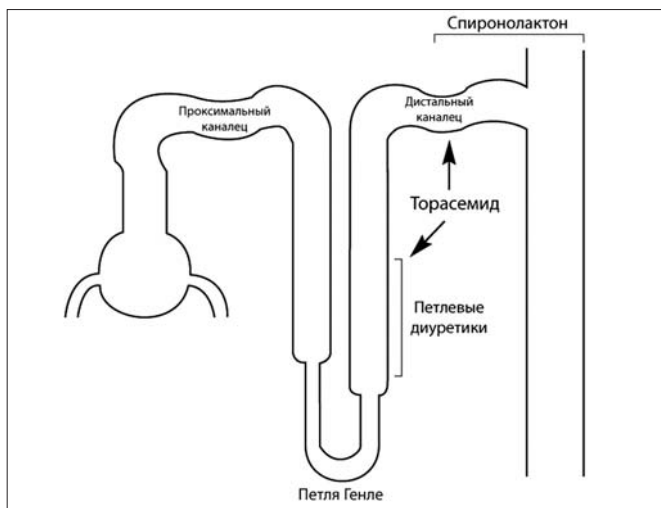


Рис. Точки приложения действия торасемида (рис. предоставлен компанией «Сандоз»)

По сравнению с эталонным петлевым диуретиком фуросемидом торасемид обладает рядом преимуществ. Биодоступность его в 2 раза выше, чем фуросемида, и достигает 80-90% даже при застойной СН. Для торасемида характерны четкая дозозависимость эффекта, отсутствие резкого увеличения диуреза (важно для качества жизни больных) и широкий диапазон терапевтических дозировок. Мы в своей практике используем от 2,5 мг торасемида (Торасемид САНДОЗ®) в сутки (при АГ) до 200 мг (при застойной СН, асците). Меньшее по сравнению с фуросемидом сродство к альбумину обеспечивает высокую эффективность торасемида при гипоальбуминемии и выраженной протеинурии (нефротическом синдроме). Довольно длительный период полувыведения (до 5 часов) обеспечивает существенную продолжительность действия по сравнению с фуросемидом. Препарат на 80% метаболизируется в печени, поэтому почечная недостаточность почти не влияет на его фармакодинамические свойства. В то же время отмечена взаимокompенсаторная экскреция торасемида и его метаболитов с желчью и мочой, что обуславливает сохранение диуретического эффекта при хронической почечной недостаточности и печеночно-клеточной недостаточности (асцит на фоне цирроза печени) при минимальном риске кумуляции и связанных с ней побочных эффектов. Продемонстрировано достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA под действием торасемида, но не фуросемида. Эти данные можно объяснить с позиции механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады альдостероновых рецепторов торасемидом. Обнаруженный сначала в эксперименте, а затем подтвержденный клинически антиальдостероновый эффект торасемида отображается в минимальном воздействии на экскрецию калия. Это позволяет уменьшить риск развития гипокалиемии при применении больших доз торасемида или регулярном длительном приеме. В отличие от фуросемида торасемид обладает более выраженным вазодилатирующим действием, что роднит его с тиазидоподобными диуретиками и позволяет использовать для регулярного лечения АГ. Дополнительный вазодилатирующий эффект связан с подавлением ангиотензин-II-опосредованной вазоконстрикции и уменьшением чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к сосудосуживающему действию ионов кальция.

Таким образом, преимуществами торасемида по сравнению с фуросемидом являются:

- высокая биодоступность, определяющая стабильность диуретического действия;

- более длительный период полувыведения;
- низкий риск развития гипокалиемии;
- независимость фармакокинетики от функции почек;
- возможность назначать препарат для регулярного лечения АГ;
- широкий диапазон терапевтических дозировок.

Клиническая эффективность торасемида в сравнении с фуросемидом была подтверждена у больных с застойной СН. В проспективном исследовании с участием 2303 пациентов с ХСН, получавших торасемид или фуросемид в соотношении 1:1, получено достоверное снижение сердечно-сосудистой (на 53%,  $p < 0,013$ ) и общей (на 41%,  $p = 0,035$ ) смертности в группе торасемида (D. Brater, 2000). В другом сравнительном исследовании с фуросемидом, длящемся 12 месяцев, у 234 больных торасемид на 56% снижал риск госпитализаций, связанных с обострением ХСН. При этом лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением индексов утомляемости и одышки.

В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида (10 мг/сут) и фуросемида (40 мг/сут) или других диуретиков у 1377 больных ХСН II-III ФК по NYHA. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики:

- уменьшение ФК по NYHA было отмечено у 45,8% пациентов в группе торасемида и у 37,2% больных в группе других диуретиков ( $p = 0,00017$ );
- торасемид достоверно реже вызывал гипокалиемию, чем фуросемид и другие диуретики (12,9 и 17,9% соответственно;  $p = 0,013$ );

- влияние торасемида на прогноз у больных ХСН подтверждалось более чем в два раза меньшей смертностью по сравнению с группой фуросемида и других диуретиков (2,2 против 4,5%;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, торасемид по эффективности в лечении СН не уступает фуросемиду, а в некоторых исследованиях демонстрирует клинические преимущества, что может быть связано с дополнительным антиальдостероновым действием препарата. К свойствам торасемида, делающим его препаратом выбора в лечении ХСН, относятся:

- способность торасемида блокировать рецепторы альдостерона, благодаря чему он непосредственно тормозит процессы ремоделирования миокарда, способствующего прогрессированию ХСН;
- способность предупреждать прогрессирование дисфункции левого желудочка, чему отвечает уменьшение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида;
- угнетение профиброгенных эффектов альдостерона;
- уменьшение количества проколлагена типа I и коллагена типа I в миокарде у больных ХСН II-IV ФК по NYHA (эндомиокардиальная биопсия) вследствие приема торасемида.

#### Дозировки торасемида при застойной СН:

- стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10–20 мг/сут;
- при резистентных отеках возможно увеличение дозы до 100 мг/сут;
- при циррозе печени с асцитом торасемид назначают вместе с антагонистами альдостерона на фоне диеты с низким содержанием натрия.

Таблица. Сравнение антигипертензивной эффективности торасемида и других диуретиков (В.М. Горбунов, 2006)

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



Если сравнительные исследования торасемида с фуросемидом касались в первую очередь больных с ХСН, при которой диуретическим препаратом первого выбора традиционно считается фуросемид, то антигипертензивную эффективность торасемида сравнивали с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками – представителями одной из пяти основных групп антигипертензивных препаратов.

Как следует из таблицы, антигипертензивная эффективность торасемида в дозе 2,5-5 мг вполне сопоставима с таковой индапамида и гипотиазиды. В настоящее время в клинической практике антигипертензивная монотерапия диуретиками применяется относительно редко. А в качестве составляющей комбинированной терапии (с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция) торасемид имеет преимущества перед тиазидными диуретиками, поскольку для него характерно минимальное влияние на липидный спектр крови, толерантность к углеводам и уровень мочевой кислоты. Это особенно важно у больных с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, дислипидемиями. В своей практике у этих категорий больных мы предпочитаем комбинировать антигипертензивные препараты с торасемидом (2,5-5 мг), а не с тиазидными диуретиками. Дозировки торасемида (Торасемид САНДОЗ®) при АГ составляют 2,5-20 мг в зависимости от выраженности отеочного синдрома.

Петлевые диуретики являются препаратами выбора для лечения отеков при хронической почечной недостаточности. Особенностью петлевых диуретиков является то, что их эффективность сохраняется даже при существенном снижении СКФ. Диуретический эффект тиазидных диуретиков не проявляется при СКФ <30 мл/мин. Это важно при лечении больных старших возрастных групп, когда уровень креатинина в крови не отражает степень снижения СКФ, а расчетные методы применяются врачом не всегда. Поэтому часто диуретики назначаются гериатрическим пациентам без учета уровня СКФ, что может реализоваться в отсутствии ожидаемого эффекта препаратов. Эталонным петлевым диуретиком при хронической почечной недостаточности считается фуросемид, поэтому сравнительные исследования торасемида у этой категории больных были проведены именно с ним.

Торасемид при почечной недостаточности назначают в более высоких дозах, чем при АГ и ХСН (100-200 мг/сут, а иногда и больше). Период полувыведения торасемида у больных с почечной недостаточностью такой же, как у лиц с нормальной функцией почек.

J. Kult et al. (1998) с целью изучения диуретического эффекта торасемида при хронической почечной недостаточности переводили пациентов, получавших фуросемид в дозе 500 мг, на прием торасемида в дозах 100 или 200 мг либо продолжали терапию фуросемидом в дозе 250 мг в течение двух недель. И хотя в дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, в дозе 200 мг он проявлял более выраженный диуретический эффект. У торасемида более выражена зависимость эффекта от дозы по сравнению с фуросемидом, поэтому применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении больных с хронической почечной недостаточностью, перспективнее, чем назначение высоких доз фуросемида. Еще одно исследование продемонстрировало, что торасемид в дозе 400 мг и фуросемид в дозе 1000 мг одинаково влияют на диурез и экскрецию натрия у больных с хронической почечной недостаточностью, но при этом торасемид не усиливает экскрецию кальция (особенно важно у больных старшей возрастной группы с остеопорозом). Кроме того, при лечении торасемидом не увеличивалась активность ренина плазмы (W. Clasen et al., 1988).

На основании анализа исследований торасемида у пациентов с ХСН, АГ и хронической почечной недостаточностью можно сделать вывод о его высокой, сравнимой с эталонным фуросемидом эффективности при отеочном синдроме и ХСН, а также о выраженном, сравнимом с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками антигипертензивном эффекте. При высокой эффективности препарат отличается меньшим спектром побочных явлений, что позволяет рекомендовать его пациентам с сопутствующими нарушениями обмена липидов и углеводов, остеопорозом, гиперурикемией, а также минимизировать риск развития гипокалиемии при длительном приеме.