

# Возможности применения торасемида в различных клинических ситуациях

**11 февраля в г. Киеве состоялась международная телеконференция «Избранные вопросы фармакотерапии в клинике внутренних болезней», в которой приняли участие ведущие украинские и российские кардиологи. Организатором мероприятия выступил Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины (г. Харьков) при поддержке фармацевтической компании «Тева».**

Диуретики занимают важное место в лечении артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Представители данной группы препаратов значительно отличаются по своим фармакологическим свойствам и применяемым дозам, их эффективность зависит от того, на какой отдел нефрона они воздействуют. Петлевые диуретики воздействуют главным образом на восходящий отдел петли Генле, благодаря чему данные препараты являются наиболее сильнодействующими. Петлевой диуретик торасемид (Диувер) сегодня находится в центре внимания специалистов, что связано с рядом специфических свойств, выгодно отличающих его от других представителей данного класса препаратов.



В рамках телеконференции заместитель проректора Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (РФ), исполнительный директор Российского общества специалистов по сердечной недостаточности, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Юрьевич Мареев рассказал о возможностях применения торасемида в различных клинических ситуациях.

В частности, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) применение диуретиков обязательно при обострениях заболевания и в тех клинических ситуациях, когда необходимо вывести избыточное количество жидкости из организма. Впоследствии одной из непростых задач является сохранение приверженности к терапии у пациентов, которые после госпитализации переходят на поддерживающее лечение в амбулаторном режиме; для поддержания их приверженности препараты должны быть удобными в применении. Третья задача, с которой сталкиваются кардиологи, — это проблема профилактики ХСН у больных АГ, когда нет еще выраженного отека. Для решения каждой из этих задач предлагались разные диуретики, но появление торасемида, обладающего рядом специфических свойств, позволило рассматривать возможность его применения во всех перечисленных клинических ситуациях. Терапия этим препаратом имеет преимущества по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом: биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие более плавное, он реже вызывает феномен рикошета и имеет менее выраженное калийуретическое действие. Торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, фармакокинетические свойства

препарата практически не изменяются при использовании у пациентов с хронической печеночной и почечной недостаточностью. Торасемид обладает выраженным антигипертензивным эффектом, его можно использовать у больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Преимущества торасемида перед фуросемидом при лечении пациентов с ХСН в отношении эффективности и прогноза были доказаны в крупных научных исследованиях.

Существует мнение, что терапия диуретиками больных ХСН не является патогенетически обоснованной и при отсутствии выраженных симптомов их применение не оправданно. Однако исследования показывают, что пациенты без выраженной симптоматики имеют лучшие результаты при дозировании диуретика к режиму лечения.

Возникает закономерный вопрос: с чего начинать терапию пациентов с ХСН? Интенсивное начало лечения с применением больших доз тиазидных диуретиков безосновательно, поскольку сильный диурез порождает выраженную защитную реакцию организма, проявляющуюся в увеличении абсорбции натрия и воды, активации ренин-ангиотензиновой системы, нарушении баланса электролитов. Наиболее целесообразным является постоянное применение сильно действующего диуретика в малых дозах. Это в результате дает более выраженный эффект, чем достижение сильного диуреза за счет использования высоких доз диуретиков других групп. Компенсировать активацию ренин-ангиотензиновой системы позволяет применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов альдостерона.

В.Ю. Мареев представил новый алгоритм применения диуретических препаратов при ХСН, принятый в Российской Федерации в декабре 2012 г. Согласно данному алгоритму, при первом функциональном классе (ФК) ХСН не предполагается назначения диуретиков; при втором ФК, при котором компенсаторные механизмы обеспечивают отсутствие выраженной задержки жидкости в организме, рекомендован прием небольших доз диуретика (торасемида). При выраженной задержке жидкости назначают 2 препарата: мощный петлевой диуретик (торасемид или фуросемид) в сочетании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов (во избежание потери калия). В данном контексте докладчик напомнил, что по силе действия торасемид превосходит фуросемид. При амбулаторном лечении рекомендуется постоянное применение малых доз диуретиков в сочетании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов и периодическими ингибиторами карбоангидразы, чтобы избежать снижения чувствительности к терапии. При дальнейшем развитии заболевания (ФК 3) назначают комбинацию диуретиков, состоящую из оптимального сочетания петлевого и тиазидного диуретиков, без существенного повышения их доз. При ФК 4, когда состояние больного усугубляется, может быть добавлено механическое удаление жидкости из плевральной или брюшной полости. Таким образом, современные рекомендации предполагают постепенное наращивание интенсивности терапии с последовательной блокадой разных участков нефрона.

В РФ было проведено рандомизированное многоцентровое исследование ДУЭЛЬ-ХСН, в котором сравнивали применение торасемида (Диувера) и фуросемида у пациентов с ХСН, получающих оптимальное антигипертензивное лечение. Больных контролировали до 14-го дня,

когда достигалась компенсация, и сравнивали показатели основных эффектов. В исследовании вошли 470 пациентов с ХСН 2-4 ФК, средний возраст которых составлял 62 года. В исследовании показано, что прием торасемида приводил к компенсации на 5 дней раньше при применении в меньшей дозе, при этом терапия сопровождалась меньшей потерей калия по сравнению с приемом фуросемида. Кроме того, наблюдались впечатляющие отличия частоты побочных эффектов при приеме фуросемида и торасемида: 4 против 0,3% случаев. В первые часы после применения торасемида по сравнению с таковым фуросемида количество мочеиспусканий было меньше, качество жизни — выше, и больные в 7 раз реже обращались к врачу для коррекции дозы.

При одинаковой степени компенсации торасемид в большей степени, чем фуросемид, воздействует на снижение объема левого желудочка. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II-IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена и коллагена I типа в группе больных, принимавших торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Кроме того, прием торасемида сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа — фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, которое активируется избытком альдостерона.



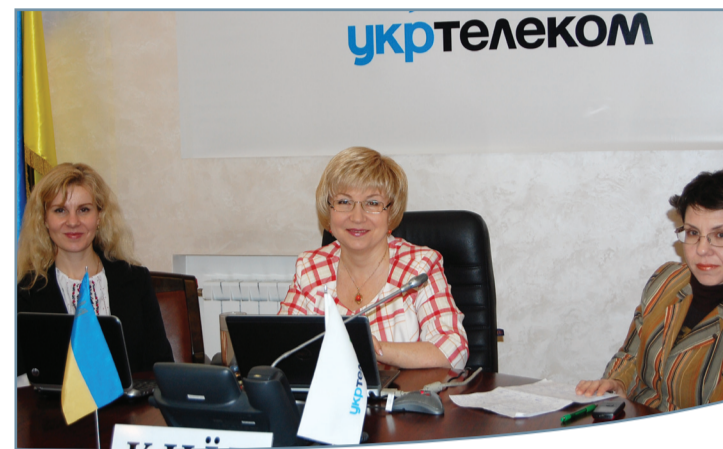
Заместитель директора по научной работе Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Дмитриевна Фадеенко рассмотрела в докладе особенности назначения диуретиков у пациентов с избыточной массой тела.

Сегодня во многих странах мира рост распространенности ожирения составляет серьезную социальную проблему. Количество пациентов с ожирением среди кардиологических больных превышает 50%, и только у 15% таких лиц имеет место нормальная масса тела. Наибольшую медицинскую проблему составляют пациенты с висцеральным (абдоминальным) ожирением. Жировую ткань на сегодня рассматривают как специфический орган, секреторный ряд веществ — гормонов, цитокинов и др., являющихся предикторами многочисленных заболеваний, связанных с ожирением. При абдоминальном ожирении мишенями становятся в первую очередь эндокринная и сердечно-сосудистая,

а также пищеварительная и опорно-двигательная системы. В частности, с наличием избыточной массы тела напрямую связано развитие таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа, ишемическая болезнь сердца, АГ, атеросклероз. Так как жировая ткань тесно окружена сосудами, а длина сосудистого русла увеличивается в тесном соответствии с увеличением жировой ткани, это в свою очередь приводит к повышению нагрузки на сердечную мышцу, ухудшению кровоснабжения, росту риска аритмий, повышению артериального давления. АГ практически всегда сопровождается пациентами с ожирением; у тучных людей она ассоциируется с накоплением избыточной жидкости в организме, наличием отека синдрома, изменением потока электролитов. Это создает основания для обязательного назначения диуретиков таким больным.

Согласно общепринятым рекомендациям, петлевые диуретики в настоящее время не рассматривают в качестве препаратов 1-го ряда для длительного лечения АГ, поскольку фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики менее эффективен, чем тиазидные диуретики. С появлением торасемида показания к назначению петлевых диуретиков при АГ могут быть существенно расширены, так как этот препарат характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо контролируемых исследованиях. В его пользу свидетельствуют длительный период действия; стабильная биодоступность (до 90%), которая не снижается при ХСН; предсказуемый эффект; минимальное калийуретическое действие; свойства, подобные таковым у блокаторов рецепторов альдостерона; отсутствие феномена рикошета при отмене терапии. Показано, что торасемид достоверно улучшает гемодинамические параметры в покое и при нагрузках у пациентов с ХСН. Исследования последних лет свидетельствуют о выраженном гипотензивном эффекте торасемида, механизмы которого заключаются в снижении концентрации внутриклеточного



кальція, уменьшения нейрональной адренергической чувствительности, антитромбоксановом и антиальдостероновом эффектах, увеличении синтеза простагландинов, блокаде негативных эффектов ангиотензина II. Рекомендуются следующие режимы дозирования торасемида у тучных пациентов: при АГ в качестве постоянного лечения – 2,5-5 мг/сут, при ХСН – 10-20 мг/сут (при сложных ситуациях, наличии резистентных отеков –  $\geq 20$  мг/сут в условиях стационара).



**Профессор кафедры терапии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев), доктор медицинских наук Марьяна Николаевна Селок** представила доклад «Как добиться контроля артериально-

го давления?».

Верхняя граница артериального давления 140/90 не должна превышать, а при ряде клинических ситуаций, например при СД и поражении почек, требуется более выраженное снижение АД. Существует не только верхняя, но и нижняя безопасная граница: 115-110/75 мм рт. ст. В странах Западной Европы только 50% больных знают, что у них АГ, из них только 50% пациентов лечатся и лишь в половине случаев эффективно.

Результаты исследований показывают, что достичь контроля АГ в большинстве случаев удастся лишь с помощью комбинированной антигипертензивной терапии. Это связано с тем, что механизм развития АГ многогранен и только воздействие на разные звенья позволяет достичь результата. Целесообразность применения диуретиков в комплексной терапии АГ не вызывает сомнения, о чем говорится в последних рекомендациях по лечению АГ.

Ранее используемые петлевые диуретики, одним из представителей которых является фуросемид, известны такими побочными эффектами, как гипокалиемия, риск развития аритмий, СД, активации нейрогормонов, а также имеют трудно контролируемый эффект при отсутствии влияния на продолжительность жизни больных. С учетом этих особенностей врачи избегали назначать продолжительное применение фуросемида, применяя его исключительно ситуационно, в условиях стационара. Торасемид (Диувер) является представителем нового поколения петлевых диуретиков, особенности эффектов которого позволяют его длительное применение. Благодаря снижению количества мочеиспусканий при приеме торасемида по сравнению с таковым на фоне фуросемида при сопоставимой потере жидкости открывается возможность для амбулаторного применения торасемида, что обеспечивает высокий уровень жизни и эффективность терапии. Помимо собственно диуретического эффекта, препарат обладает свойством блокады рецепторов альдостерона начиная с низких концентраций. У больных с застойной ХСН торасемид блокирует транскардиальную экстракцию альдостерона, способствуя уменьшению фиброза миокарда. Таким образом, помимо контроля артериального давления, торасемид эффективен в профилактике и снижении темпов ремоделирования миокарда. Чем раньше будет назначен данный препарат, тем более выраженной защиты органов-мишеней удастся достичь. Указанные эффекты обуславливают лучший прогноз у больных, получающих торасемид, благодаря эффективной защите органов-мишеней. Немаловажно, что назначение данного препарата позволяет достичь результата при резистентной и неконтролируемой АГ. При применении торасемида (Диувера) в дозе до 10 мг нет оснований опасаться, что артериальное давление будет резко снижено. Вечерний прием препарата существенно лучше контролирует артериальное давление, однако начинать терапию целесообразно с утреннего приема: в этом случае уменьшается диуретическое действие

при сохранении антигипертензивного эффекта.



**Директор Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак** рассмотрел возможности применения торасемида у больных с поражением печени. Значительные сложности составляет развитие асцита у кардиологических пациентов, страдающих циррозом печени. Это достаточно распространенное осложнение, причем выживаемость таких больных в течение 5 лет составляет не более 44%. Для врача важны 2 фактора патогенеза асцита: синусоидальная гипертензия и механизм задержки натрия

и воды. В профилактике асцита одна из ключевых ролей отводится нормализации синусоидального давления. Задержка натрия и воды, в свою очередь, зависит от степени поражения печени и выраженности гипертензии. Увеличение концентрации циркулирующего альдостерона (либо повышенная чувствительность к нему почек) также обуславливает задержку натрия и воды.

Хотя торасемид метаболизируется преимущественно в печени, его фармакокинетические параметры при печеночной недостаточности существенно не изменяются, возможно лишь небольшое продление периода полувыведения препарата.

Сопоставление результатов 6-недельной терапии торасемидом (20 мг/сут) и фуросемидом (50 мг/сут) у больных с асцитом показало, что оба препарата оказывали сопоставимое влияние на массу тела, диурез и экскрецию мочевой кислоты, натрия и хлоридов, в то время как экскреция калия,

кальция, неорганических фосфатов и магния была ниже в группе приема торасемида.

Таким образом, торасемид может служить альтернативой фуросемиду в лечении отечно-асцитического синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Кроме того, торасемид эффективен в профилактике асцита. Даже при длительном назначении этот препарат практически не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов.

Таким образом, торасемид (Диувер) является эффективным петлевым диуретиком. Благодаря высокой биодоступности и более продолжительному действию применение торасемида (Диувера) при ряде патологических состояний является более предпочтительным по сравнению с тиазидными диуретиками и фуросемидом.

Подготовила Катерина Котенко



ТЕВА

Диувер

Високоактивний діуретик  
для лікування есенціальної гіпертензії,  
лікування та профілактики рецидивів  
набряків і/або випотів внаслідок  
серцевої недостатності



**Діюча речовина:** torasemide; 1 таблетка містить торасеміду 5 мг або 10 мг; **допоміжні речовини:** лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Прості препарати сульфонамідів. Код АТС С03С А04. **Показання до застосування.** Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика рецидивів набряків і/чи випотів внаслідок серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі. Есенціальна гіпертензія:** рекомендується пероральний прийом дози торасеміду 2,5 мг (1/2 таблетки Диувер 5 мг) 1 раз на добу. За необхідності дозу можна збільшити до 5 мг на добу. Застосування доз понад 5 мг на добу не спричиняє додаткового зниження артеріального тиску. Максимальний гіпотензивний ефект досягається приблизно через 12 тижнів безперервного лікування. **Набряки:** звичайна рекомендована доза – 5 мг 1 раз на добу, перорально. Як правило, це підтримуюча доза. За необхідності дозу можна поступово підвищити до 20 мг 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Застосовують внутрішньо. Таблетки слід приймати вранці, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Біодоступність Диуверу від прийому їжі не залежить. Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. **Побічні реакції.** Можливі порушення водного та електролітного балансу, гіпокаліємія, головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, слабкість, сонливість, сплутаність свідомості, втрата апетиту та судоми, зростання сироваткових рівнів сечової кислоти, глюкози та ліпідів, загострення метаболічного ацидозу, втрата апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, пронос, запор, затримка сечовиведення, сухість у роті. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Диувер діє як петльовий діуретик, у зв'язку з чим гальмує зворотну ренальну реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Однак у малих дозах фармакодинамічний профіль торасеміду за ступенем і тривалістю діурезу наближає його до класу тiazидів. У великих дозах торасемід забезпечує діурез із залежною від дози інтенсивністю та високою межею ефекту. Максимальна сечогінна активність торасеміду досягається через 2-3 год після перорального прийому. У здорових добровольців дози від 5 до 100 мг викликали логарифмічне зростання діуретичної активності. Антигіпертензивна дія торасеміду пов'язана зі зменшенням периферичного опору судин за рахунок зниження у хворих на артеріальну гіпертензію підвищеної активності вільного Ca<sup>2+</sup> у клітинах м'язового шару артерій. Внаслідок цього, напевно, знижується контрактильність і реакція судин на власні пресорні речовини організму, наприклад, катехоламіни. **Фармакокінетика.** Після прийому внутрішньо торасемід швидко та практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові рівні в сироватці досягаються протягом 1-2 год. Системна біодоступність після перорального прийому становить 80-90%. Понад 99% торасеміду зв'язується з білками плазми, а зв'язування з білками метаболітів М1, М3 і М5 становить відповідно 86, 95 і 97%. Об'єм розподілу становить 16 л. При метаболізі торасеміду за рахунок східчастого окиснення, гідроксилування або кільцевого гідроксилування утворюються три метаболіти – М1, М3 і М5. Падоксильні метаболіти мають сечогінну активність. На рахунок діючих метаболітів М1 і М3 припадає приблизно 10% фармакодинамічної дії, а метаболіт М5 є неактивним. **Умови відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30°C у недоступному для дітей місці. Термін придатності 3 роки. **Р.П. МОЗ України** №УА/10754/01/02 від 23.06.2010. **Виробник:** ПЛІВА Хрватська д.о.о., Хорватія.

**Інформація про лікарський засіб.** Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Макет затверджено: лютий, 2013. **ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»:** вул. Фізкультури, 30-В, м. Київ, 03680 • www.teva.ua