

## Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю



- ⌘ Ефективне зниження АТ при прийомі 1 раз на добу<sup>1</sup>
- ⌘ Забезпечує плавний рівномірний і достатній натрійурез<sup>2</sup>
- ⌘ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль<sup>3-6</sup>
- ⌘ Діуретик, що покращує якість життя пацієнта<sup>7</sup>

АТ — артеріальний тиск. 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. Arzneimittelforsch. / 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 NYHA II to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5: 793–801.

**Діюча речовина.** Torasemid. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТХ C03C A04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застоєм серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **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 від 15.02.2010. **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.**

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

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

# Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия

**Поражение почки как органа-мишени часто встречается при артериальной гипертензии и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. В лечении этих пациентов применяются петлевые диуретики, однако при назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период, связанный со снижением концентрации препарата в сыворотке крови.**

Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия [2]. Можно предположить, что интенсивность натрийуреза определяется разным временем периода полувыведения петлевых диуретиков.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение влияния воздействия пикообразного натрийуреза на феномен усиления реабсорбции натрия и связи с экскрецией белка Tamm-Horsfal (ТНФ).

Было проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Критерии включения: возраст >18 лет; артериальная гипертония 1-2-й стадий; наличие признаков ХСН; наличие стабильной терапии в течение последних 3 мес; прием петлевых диуретиков; употребление >6 г/сут соли; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелая сопутствующая патология в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вычисленная по формуле Кокрофта-Гола; тяжелые или неконтролируемые артериальные гипертензии на момент отбора (артериальное давление - АД выше 180 мм рт. ст. или диастолическое АД - ДАД выше 110 мм рт. ст.); нефротический синдром; беременность, период лактации.

Из 56 пациентов, участвовавших в ранее проведенном исследовании по изучению натрийуреза, путем статистического анализа была отобрана группа больных (n=28), у которых суточное колебание натрийуреза было ниже 25-го процентиля. Мы предположили, что если у этой группы пациентов суточный натрийурез без применения лекарственных средств достаточно низкий, то, следовательно, реабсорбция натрия у них должна быть наибольшей и они будут наиболее подвержены феномену усиленного возврата натрия.

В исследование были включены 28 пациентов, из них 8 (30%) мужчин и 19 (70%) женщин, средний возраст которых составил 47,0±7,5 года. Индекс массы тела-29,1±2,5 кг/м<sup>2</sup>, АД-145±12,9/90±8,3

мм рт. ст., частота сердечных сокращений - 74,0±6,8 уд/мин. По профилю суточного АД было «non-dippers» 2 (8%) человека, «night-peakers» 1 (4%) человек. Пациенты были рандомизированы в две группы, получавшие торасемид SR (n=14) и торасемид IR (n=14).

Больные получали торасемид SR или IR в дозах, равных 10 мг/сут, в 09.00. Во время исследования пациентам не разрешалось принимать какие-либо диуретики, кроме исследуемых препаратов.

Все пациенты строго соблюдали водный режим во время проведения натрийуретической пробы - 1500 мл воды, равномерно распределенной в течение суток (в часы бодрствования больного). Также пациенты получали обычную для себя диету, в день проведения пробы не разрешалось пить минеральную воду.

Натрийурез определялся в 8 порциях анализа мочи по Зимницкому с помощью спектрофотометрического анализа. Белок ТНФ определен посредством ИФА-анализа; реактивы - ИФА-набор Human T-H glycoprotein, ТНФ ELISA.

С целью определения реабсорбции натрия проведен забор венозной крови, определен уровень натрия в трехчасовой порции мочи, а также минутный диурез.

(UNa Дальнейшие расчеты произведены по формуле:  $TNa = V - PNa$ ), где TNa - реабсорбция натрия; V - минутный диурез; UNa - натрий мочи; PNa - натрий плазмы.

Уровень потребляемой соли определен с помощью опросника Charlton: Salt Screener [3].

Между собой сравнивались торасемид SR (замедленного высвобождения) и IR (немедленного высвобождения). Максимальная концентрация в плазме отмечается через 1-2 ч после приема торасемида IR внутрь после еды. Биодоступность - около 80% с незначительными индивидуальными вариациями. Связь с белками плазмы - более 99%. Период T1/2 торасемида и его метаболитов у здоровых добровольцев составил 3-4 ч. Пациенты получали 10 мг препарата однократно после еды в 09.00.

Биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного действия - 100%. После приема внутрь  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 1,5 ч. Показатели всасывания не изменяются в случае наличия печеночной или почечной недостаточности. Связывание торасемида с белками плазмы крови составляет >99%. T1/2 торасемида составляет приблизительно 4 ч. Пациенты получали 10 мг препарата однократно независимо от приема пищи в 09.00.

Колебания суточного натрийуреза представлены на рисунке 1.

Данные, отраженные на рисунке, показывают, что на фоне приема торасемида IR отмечается пик экскреции натрия, который приходится на порцию мочи с 09.00 по 12.00, далее можно наблюдать резкое снижение натрийуреза; границу нормальных значений он пересекает в точке, соответствующей интервалу 18.00-21.00. При приеме торасемида SR имеет место

площадь под кривыми у торасемида IR и SR (SIR = 13 603,8 и SSR = 13 741,2) статистически не различимы (p>0,05). На рисунке 1 также представлена медиана колебаний уровня натрия у всех пациентов без приема каких-либо диуретиков. Можно заключить, что при статистически не значимом различии площадей под кривыми у торасемида SR и IR на фоне применения торасемида SR наблюдается плавный, без «пиков», пролонгированный во времени натрийурез.

На рисунке 2 представлены колебания значений реабсорбции натрия в течение суток (соответствующих восьми порциям мочи) в день приема диуретика. Как видно из представленного графика, реабсорбция натрия в интервале 06.00-09.00 не различалась, а в 09.00-12.00 соответствует пику действия диуретиков, в 12.00-15.00 наблюдается ускорение реабсорбции натрия в группе торасемида IR. Окончательное восстановление реабсорбции происходит в 24.00-03.00.

Таблица. Реабсорбция натрия в группах

| Группа Торасемида SR (n=14) |         |                 |                 |
|-----------------------------|---------|-----------------|-----------------|
|                             | Медиана | 25-й процентиль | 75-й процентиль |
| TNa 06.00-09.00             | 1,2     | 1,1             | 1,3             |
| TNa 09.00-12.00             | 0,6     | 0,3             | 0,7             |
| TNa 12.00-15.00             | 1,3     | 1,2             | 1,3             |
| Группа Торасемида IR (n=14) |         |                 |                 |
|                             | Медиана | 25-й процентиль | 75-й процентиль |
| TNa 06.00-09.00             | 1,20    | 1,1             | 1,3             |
| TNa 09.00-12.00             | 0,45    | 0,2             | 0,6             |
| TNa 12.00-15.00             | 1,55    | 1,5             | 1,7             |

плавный натрийурез, его увеличение наблюдается в порциях 09.00-12.00, 12.00-15.00, а затем можно видеть плавное уменьшение натрийуреза, пересечение границы нормальных значений можно наблюдать в интервале 21.00-24.00. Стоит отметить отсутствие «пиков» натрийуреза с крайне высокими значениями экскреции натрия. При этом

Данные реабсорбции представлены в таблице. Поскольку группы небольшого размера, судить о правильности распределения совокупности выборки невозможно, результаты представлены как медиана и 25-й и 75-й процентиля. Из представленной таблицы видно усиление реабсорбции в группе торасемида IR

Продолжение на стр. 44.

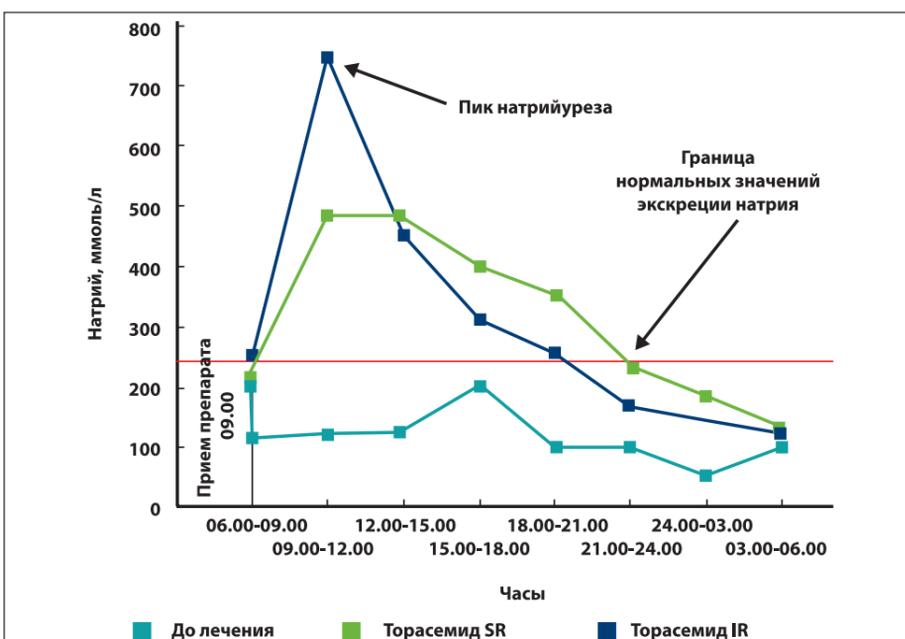


Рис. 1. Динамика колебания суточного натрийуреза. Медиана натрийуреза в группах до, после лечения диуретиками и без влияния диуретиков (n=56 до лечения; n=28 группы Торасемида IR и SR соответственно)

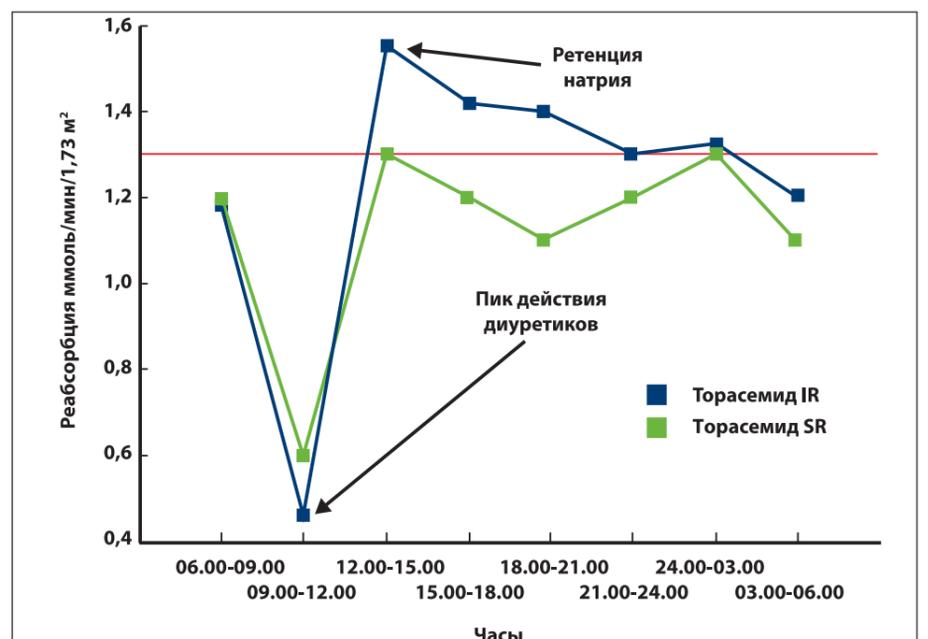


Рис. 2. Реабсорбция натрия у больных, получавших Торасемид IR с SR (n=28, значения представлены в виде медианы)

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

## Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия

Продолжение. Начало на стр. 43.

в период с 12.00 по 15.00, тогда как в группе торасемида SR такого не наблюдается. В остальных точках статистические различия отсутствовали.

Для проверки статистической значимости по сравнению эффекта воздействия препаратов на реабсорбцию натрия был применен критерий Вилкоксона. Исходя из проведенного анализа, следует признать достоверность различий влияния на реабсорбцию натрия торасемида IR по сравнению с торасемидом SR (в интервале 12.00-15.00). Во всех остальных точках данные статистически не различались. Из приведенного рисунка 3 можно видеть, что в период времени с 12.00 по 15.00 медиана в группе торасемида SR находится на уровне нормальных значений реабсорбции, тогда как в группе торасемида IR такого не наблюдается.

Как известно, белок ТНР (Tamm-Horsfall protein) проявляет протекторное действие в отношении канальцевого аппарата нефрона. Существуют работы, в которых было доказано его ингибирующее действие на воспаление в тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) [4, 5]. В связи с этим белок ТНР был выбран для подтверждения негативного влияния избыточного натрийуреза и ретенции натрия на функцию ТИТ и канальцевый аппарат почки. Изучался уровень экскреции белка ТНР в 8 порциях мочи (анализ мочи по Зимницкому) в группах торасемида IR и SR (рис. 4). При анализе данного графика можно проследить, что пик концентрации ТНР соответствует временному промежутку, когда наблюдалась максимальная ретенция натрия, а также обращает на себя внимание то, что в группе торасемида IR она наиболее выражена. В точке, соответствующей интервалу 12.00-15.00, были получены статистически значимые различия  $p < 0,05$ .

Как видно из результатов нашего исследования, при применении торасемида IR можно наблюдать резкий подъем экскреции натрия, а затем такое же резкое уменьшение натрийуреза, в отличие от приема торасемида SR. Наши результаты соответствуют данным ранее проведенных фармакодинамических исследований. Так, в исследованиях M.J. Barbanoj и соавт. [6, 7] было осуществлено сравнение фармакокинетического профиля торасемида IR и SR, где авторы показали, что торасемид SR имел более низкую скорость абсорбции, т.е. более

низкую максимальную концентрацию и длительный период полувыведения, в связи с чем наблюдался более эффективный и постоянный натрийурез, который захватывал период более активного перорального употребления соли (как известно, это дневные и вечерние часы).

Из ранее проведенных исследований известно, что чем меньше период полувыведения петлевого диуретика, тем более негативное влияние на натрийурез он оказывает и тем более неблагоприятен прогноз для пациентов с ХСН [1]. Но проведение мочегонной терапии необходимо при ХСН.

Петлевые диуретики с коротким периодом полувыведения резко увеличивают концентрацию натрия, попадающего в дистальные каналы, что приводит к активации тубулогломерулярной обратной связи. В результате выделяется аденозин, происходит сужение афферентной артериолы и снижение почечного кровотока, а также повышение реабсорбции натрия, и это состояние называется синдромом рикошета. Оно характерно для диуретиков с коротким периодом полувыведения, например таких, как фуросемид [8].

Как видно из нашего исследования, торасемид IR, обладающий более длительным, чем фуросемид, периодом полувыведения, не лишен этого неблагоприятного эффекта. Предотвратить данное состояние можно внутривенным капельным введением диуретика, в случае с фуросемидом — тем самым обеспечить его постоянную концентрацию в крови. Однако постоянное внутривенное капельное введение диуретика не всегда возможно и не может проводиться длительно. В таком случае, как мы показали в своей работе, могут помочь диуретики с увеличенным периодом полувыведения препарата.

Как было показано выше, при применении торасемида IR резко увеличивается реабсорбция натрия, а это негативно сказывается на функции ТИТ. К одним из способов адаптации канальцев к воздействию повреждающих факторов (в том числе избыточного количества натрия) относится синтез в толстой восходящей петле Генле белка ТНР — крупного гликопротеида, главного компонента гиалиновых цилиндров, которые находятся в моче в норме; ТНР составляет

примерно 50% всех белков мочи [9]. История изучения этого белка берет свое начало с 1950 г., когда американские ученые I. Tamm и F.L. Horsfall выделили из мочи мукопротеин, способный ингибировать гематоглобин вирусом [10, 11].

По данным некоторых авторов, белок ТНР обладает также ингибирующим действием на воспаление в интерстиции почек [4, 5]. Примером протекторного действия белка ТНР в канальцах может служить синдром Бартера; как известно, это генетически обусловленное состояние, связанное с абсолютным дефицитом синтеза  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  котранспортера, при котором резко снижается синтез белка ТНР. Характерными признаками этого синдрома являются полиурия и потеря соли, в том числе натрия [12]. Так, в исследовании, проведенном Kerim Mutig и соавт. [5], изучались две линии мышей: одна с нарушением синтеза белка ТНР (-/-) — для данного вида характерно нарушение концентрационной способности почек, нарушение транспорта ионов в канальцах, нарушение реабсорбции натрия в петле Генле, и дикий вид (WT; +/+). Обоим группам мышей была проведена проба с фуросемидом, в результате которой исследователи пришли к выводу, что натрийурез у дикого типа мышей был значительно больше, чем у ТНР -/- (+462% в группе WT+/+ по сравнению с группой ТНР -/- мышей +375%;  $p < 0,05$ ). При проведении теста с гидрохлортиазидом эффект был противоположным — натрийурез был увеличен в группе ТНР -/- (+88% в WT +/+ по сравнению с +188% в ТНР -/- мышей;  $p < 0,05$ ). Такие результаты можно объяснить компенсацией нарушения реабсорбции натрия в области петли Генле проксимальными канальцами [13]. В связи с этим именно белок ТНР был выбран, чтобы доказать связь между увеличением реабсорбции натрия и поражением ТИТ.

### Заключение

С учетом представленных данных не вызывает сомнений наличие синдрома усиленной реабсорбции натрия в период окончания действия торасемида IR, что в результате приводит к снижению натрийуретического эффекта. Это также важно в аспекте дополнительного поражения ТИТ: абсорбируемый натрий, прежде чем попасть в сосудистое русло, накапливается в ТИТ, из нее через стенку артериол

попадает в кровоток. Избыточное количество натрия в ТИТ приводит к воспалению, а в дальнейшем — и к фиброзу; кроме того, следует обратить внимание на то, что натрий, попадая в стенку сосуда, изменяет его жесткость, что также негативно сказывается на прогнозе больного.

По нашим данным, торасемид SR имеет неоспоримое преимущество над другими петлевыми диуретиками, в частности над торасемидом IR, за счет более длительного периода полувыведения, отсутствия пикообразного натрийуреза и антинатрийуретического периода, вследствие чего не происходит ретенции натрия [1] и не увеличивается экскреция ТНР. Все эти свойства позволяют ему при адекватном суточном натрийурезе не повреждать эпителий канальцев, не нарушать синтез белка ТНР, что позволит избежать повреждений ТИТ почек.

В связи со всем вышесказанным можно заключить, что выбор диуретика для контроля натрийуреза стратегически важен, особенно при лечении пациентов с ХСН.

### Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // ЖСН. — 2012; 13, 4(72): 222-227.
2. Rosón M.I., Cavallero S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney International. — 2006; 70: 1439-1447.
3. Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S. et al. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake // Public Health Nutrition. — 2008; 11(01): 83-94.
4. Bates J., Raffi H., Prasad K. et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication // Kidney Int. — 2004; 65: 791-797.
5. Mutig K., Kahl T., Saritas T. Activation of the Bumetanide-sensitive  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  Cotransporter (NKCC2) Is Facilitated by Tamm-Horsfall Protein in a Chloride-sensitive Manner // The Journal of Biological Chemistry. — 2011; 286(34): 30200-30210.
6. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 2009; 36(5-6): 469-477.
7. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fundam Clin Pharmacol. — 2009; 23(1): 115-125.
8. Gnanaraj J.F., Stephanou H. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome // Kidney International. — 2013; 83: 384-391.
9. Shayman J.A. Renal Pathophysiology / Пер. с англ. 2-е изд. — СПб.: БИНОМ. «Невский Диалект», 1999: 107.
10. Tamm I., Horsfall F.L. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine // Proc Soc Exp Biol Med. — 1950; 74: 108-114.
11. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. и др. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации // Нефрология. — 2010; 1(14): 29-49.
12. Hebert S.C. Bartter syndrome // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2003; 12: 527-532.
13. Scolari F., Caridi G., Rampoldi L. et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms // Am J Kidney Dis. — 2004; 44: 987-999.

Клиническая нефрология, №5, 2013 г.

UA/XMP/1215/0033

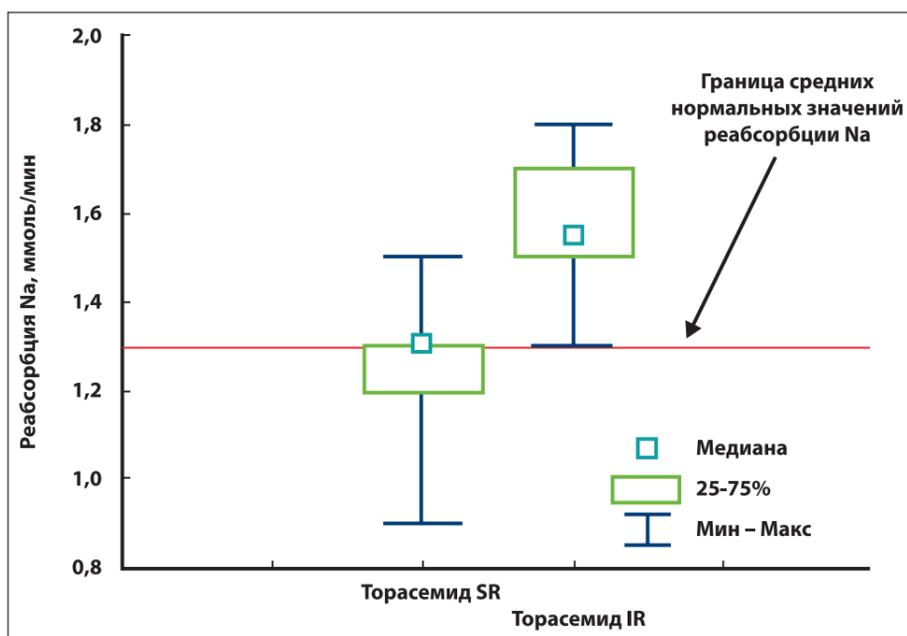


Рис. 3. Диаграмма размаха. Сравнение реабсорбции Na на протяжении суток в группах Торасемида IR и SR в точке 3 ( $Z=3,17$ ,  $p < 0,5$  (красной линией показана верхняя граница нормальных значений реабсорбции натрия))

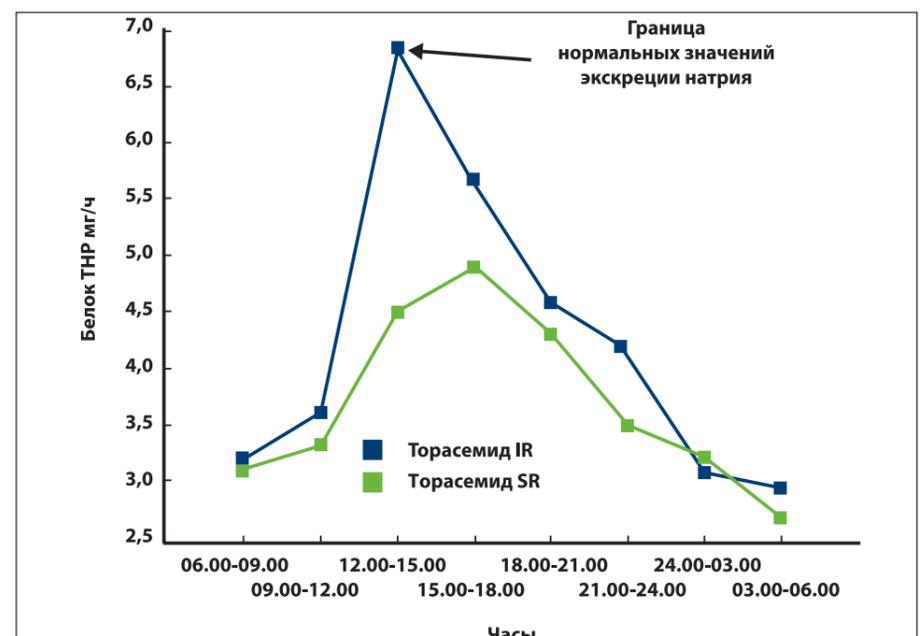


Рис. 4. Экскреция белка ТНР в группах Торасемида IR и SR ( $n=28$ , значения представлены в виде медианы)