

Д.В. Преображенский, д.м.н., профессор, Б.А. Сидоренко, д.м.н., профессор, Т.А. Батыралиев, д.м.н., профессор, Е.В. Тарыкина, А.В. Маренич, Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Торасемид — петлевой диуретик нового поколения: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение

Диуретики используются в клинической практике уже более 40 лет и в настоящее время являются одним из основных классов лекарственных препаратов для лечения застойной сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии (АГ).

За прошедшее время появились новые лекарственные препараты, которые с успехом применяются при лечении хронической СН или АГ, например β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и др. Тем не менее диуретики по-прежнему считаются основными препаратами для терапии застойной СН и АГ. При лечении хронической СН их применение считается столь же обязательным, как и ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов. При АГ диуретики назначаются как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антигипертензивными препаратами других классов. При неосложненной форме АГ диуретики считаются препаратами первой линии. В остальных случаях они назначаются для потенцирования антигипертензивного действия других средств.

Область клинического применения петлевых диуретиков значительно расширилась с появлением торасемида — петлевого диуретика длительного действия с уникальным спектром фармакологических эффектов.

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков наряду с фуросемидом, буметанидом и этакриновой кислотой. Все эти диуретики имеют общее место приложения действия в нефроне и одинаковый клеточный механизм действия. Торасемид и другие петлевые диуретики по определению действуют на уровне петли Генле, в восходящем отделе которой они подавляют реабсорбцию натрия хлорида путем торможения котранспорта Na⁺-K⁺-2Cl⁻ в люминальной мембране эпителиальных клеток.

Петлевые диуретики оказывают более сильное, но, как правило, кратковременное натрий- и диуретическое действие, чем другие диуретики. Это объясняется тем, что они действуют в восходящем отделе петли Генле, где реабсорбируется до 25-30% профильтровавшегося натрия. Соответственно, в ответ на прием петлевого диуретика может экскретироваться до 20-25% профильтровавшегося натрия, что в 2-3 раза больше, чем после приема тиазидного диуретика.

По выраженности натрийуретического действия петлевые диуретики относятся к сильным диуретикам (салуретикам) в отличие от тиазидных диуретиков, которые оказывают умеренное натрий- и диуретическое действие.

Преимущества торасемида по сравнению с другими диуретиками

Натрий- и диуретическое действие торасемида наступает позднее, чем действие фуросемида и буметанида, но продолжается значительно дольше. По данным литературы, длительность диуретического действия фуросемида и буметанида при внутривенном введении составляет в среднем 2-2,5 ч, торасемида — около 6 ч. При приеме внутрь диуретическое действие фуросемида и буметанида продолжается около 4-6 ч, торасемида — более 12 ч. Более длительное действие торасемида объясняется особенностями его фармакокинетики: он имеет значительно более длительный

период полужизни в плазме крови и значительно медленнее выводится из кровяного русла по сравнению с фуросемидом и буметанидом. Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет важное значение при его использовании для лечения АГ. Кроме того, по-видимому, из-за этого он в отличие от фуросемида и буметанида не вызывает так называемого феномена «рикошета».

Принципиальное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается в том, что он оказывает антиальдостероновое действие. Кроме того, он противодействует калийуретическому эффекту альдостерона, секреция которого компенсаторно увеличивается при лечении петлевыми и тиазидными диуретиками. Торасемид более безопасен при длительном применении, чем другие доступные в настоящее время петлевые и тиазидные диуретики. При его применении реже требуется проведение контроля за электролитами в сыворотке крови и назначение калийсберегающих препаратов.

Фармакологические эффекты низких, средних и высоких доз торасемида принципиально различаются. В низких дозах (<5 мг/сут) препарат не вызывает существенного увеличения суточной экскреции натрия и воды с мочой, но в то же время обеспечивает достоверное снижение АД. Натрийуретический и антигипертензивный эффекты торасемида в дозе 5 мг/сут соответствуют таковым 25 мг/сут гидрохлортиазида. С учетом этого в низких, субдиуретических дозах (2,5-5 мг/сут) торасемид используется в качестве антигипертензивного средства для длительного лечения АГ.

Торасемид принципиально отличается от фуросемида и буметанида по влиянию на выделение калия с мочой в последиуретическую фазу. Как известно, при назначении фуросемида и буметанида экскреция калия по окончании фазы диуреза возвращается к исходному уровню и не отличается от таковой при назначении плацебо. Как и другие петлевые диуретики, торасемид увеличивает экскрецию кальция и магния с мочой в фазу диуреза. Однако если препарат назначается в низких дозах, то суточная экскреция этих электролитов не увеличивается по сравнению с плацебо. В отличие от тиазидных диуретиков, которые при длительном применении уменьшают экскрецию мочевой кислоты с мочой и способствуют развитию гиперурикемии, торасемид в низких дозах несколько уменьшает экскрецию мочевой кислоты после однократного приема и не изменяет ее при повторном применении. В результате этого концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови незначительно увеличиваются после однократного приема 2,5-5 мг торасемида, однако не изменяются при повторном назначении препарата.

Как показывают клинические исследования, терапия низкими дозами торасемида в течение 8-12 нед вызывает достоверное снижение систолического и диастолического АД, но сопровождается минимальными изменениями содержания натрия, калия, мочевой кислоты и холестерина

в крови. После нескольких недель лечения выраженность и длительность натрий- и диуретических эффектов торасемида в низких дозах уменьшаются, однако длительность его антигипертензивного действия увеличивается до 24 ч и больше, поэтому он может служить альтернативой тиазидным и тиазидоподобным диуретикам при длительном лечении АГ.

В более высоких дозах (10 мг/сут и больше) торасемид вызывает значимое дозозависимое увеличение 24-часовой экскреции натрия с мочой. Дозозависимое увеличение экскреции воды, натрия и хлоридов с мочой при назначении данного препарата наблюдается при его приеме внутрь в дозах от 2,5 до 100 мг и при внутривенном введении в дозах от 2,5 до 80 мг.

Преимущества торасемида перед фуросемидом заключаются в том, что он вызывает меньшую потерю калия и благодаря высокой биодоступности при приеме внутрь так же эффективен при СН, как фуросемид при внутривенном введении.

Применение торасемида в различных клинических ситуациях

Артериальная гипертензия

Торасемид в низких дозах является эффективным антигипертензивным препаратом, который при приеме 1 раз в день обеспечивает длительное и равномерное снижение АД на протяжении суток. В отличие от всех других петлевых и тиазидных диуретиков он редко вызывает гипокалиемию и незначительно влияет на показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. При лечении торасемидом реже требуется повторный лабораторный контроль за биохимическими показателями, что позволяет уменьшить общие расходы на лечение АГ.

Хроническая СН

Клинические наблюдения и результаты исследования TORIC, а также нескольких других проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют, что у больных с хронической СН длительнодействующий петлевой диуретик торасемид более выраженно, чем короткодействующий диуретик фуросемид, уменьшает клинические проявления СН, улучшает функциональный статус, уменьшает потребность в повторных госпитализациях в связи с декомпенсацией СН и снижает общую и кардиоваскулярную смертность. Фармакоэкономический анализ показывает, что применение торасемида вместо фуросемида для длительного лечения больных с хронической СН не только более эффективно, но и более экономично.

В связи с имеющимися доказательствами клинической эффективности торасемида, а также его безопасности и экономичности при длительном применении он может считаться альтернативой фуросемиду для терапии больных с застойной СН, причем не только в случаях рефрактерности к пероральной терапии фуросемидом.

Торасемид включен в Рекомендации по диагностике и ведению сердечной недостаточности у взрослых Американской коллегии кардиологов и Американской

ассоциации сердца (2005) и Рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2005) наряду с двумя другими петлевыми диуретиками фуросемидом и буметанидом.

Цирроз печени с асцитом

Применение торасемида представляется перспективным для лечения асцита у больных с циррозом печени, поскольку он имеет более высокую биодоступность и большую длительность действия, чем фуросемид, а также обладает антиальдостероновой активностью.

У большинства больных с циррозом печени, получающих спиронолактон в дозе 100-200 мг/сут, рекомендуемая начальная доза торасемида составляет 10 мг/сут. Дозу препарата удваивают, если снижение массы тела составляет менее 0,5 кг в день. Быстрое снижение массы тела при лечении диуретиками нежелательно из-за высокого риска развития преренальной азотемии и печеночной энцефалопатии.

Хроническая почечная недостаточность

Петлевые диуретики считаются препаратами выбора для лечения отеков и АГ у больных с ХПН, причем они сохраняют свою эффективность даже на терминальной стадии заболевания, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков значительно ослабевает при снижении скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

При ХПН начальная рекомендуемая доза торасемида составляет 20 мг/сут; при необходимости ее увеличивают до 200 мг/сут. Эффективность и безопасность препарата при длительном применении в дозах >200 мг/сут у больных с ХПН не изучались.

Заключение

Торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, который по спектру фармакологических эффектов принципиально отличается от таких препаратов I поколения, как фуросемид, буметанид и этакриновая кислота. Основное отличие торасемида от этих препаратов заключается в его антиальдостероновых эффектах, в основе которых лежит его способность блокировать альдостероновые рецепторы в почках и сердце и угнетать секрецию альдостерона надпочечниками.

В низких дозах торасемид оказывает длительное антигипертензивное действие, не вызывает феномена «рикошета», а также незначительно влияет на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. Благодаря этому он (в отличие от петлевых диуретиков I поколения) может использоваться для длительного лечения АГ.

В средних и высоких дозах торасемид применяется для лечения хронической СН, декомпенсированного цирроза печени и хронической почечной недостаточности. При этих заболеваниях торасемид эффективнее и безопаснее, чем фуросемид, поскольку он отличается высокой биодоступностью и оказывает определенное калий- и кальцийсберегающее действие.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Кардиология, 2006, № 10, с. 75-86.