

Торасемид: важные преимущества в терапии отечного синдрома

Актуальность вопроса терапии клинически выраженной сердечной недостаточности (СН) обусловлена распространенностью отечного синдрома при кардиоваскулярной патологии. Распространенность СН в общей популяции составляет 1-2%, а у лиц пожилого возраста достигает 15% (Gardner Roy S. et al., 2014). СН – одно из самых частых осложнений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, двух наиболее распространенных в популяции кардиоваскулярных заболеваний. Несмотря на хорошую изученность и большой арсенал лекарственных средств для терапии, СН сложно поддается лечению и продолжает уносить жизни пациентов. В связи с этим поиск оптимальных терапевтических решений продолжается.

По данным ВОЗ, в 2012 году 31% летальных случаев были обусловлены сердечно-сосудистыми патологиями. Исходом большинства кардиоваскулярных заболеваний является развитие СН. Частота ее проявления зависит от возраста пациента и увеличивается с каждым десятилетием жизни. В современной концепции патогенеза хронической СН (ХСН) наряду со снижением сократительной функции миокарда левого желудочка важная роль отводится нейрогуморальной активации. В организме существует определенное равновесие различных нейрогуморальных факторов и систем. Некоторые из них (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатико-адреналовая система, вазопрессин и эндотелин) вызывают вазоконстрикцию, задержку жидкости в организме, потенцируют пролиферативные процессы, приводящие к ремоделированию. Другие, такие как оксид азота (NO), группа натрийуретических пептидов, калликреин-кининовая система и простаглицлин, обладают вазодилатирующим и диуретическим эффектом, предотвращают ремоделирование сердца и сосудов. У лиц с ХСН это равновесие смещается в сторону вазоконстрикторных систем.

Залог успеха терапии СН – в чем он? Как избежать феномена рикошета?

Этиопатогенетические принципы успешной терапии СН требуют воздействия на все звенья патологического процесса. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов обосновано при ранних проявлениях СН. С целью коррекции водного дисбаланса и для уменьшения нагрузки на сердце одним из компонентов комбинированной терапии СН являются диуретики.

Метаанализ базы данных Cochrane показал, что применение диуретиков уменьшает риск смерти и тяжесть симптомов СН по сравнению с плацебо, повышает толерантность к физическим нагрузкам (Faris R.F. et al., 2012).

Существуют общие принципы терапии отечного синдрома диуретическими средствами:

- не следует форсировать диурез (за исключением состояний, непосредственно угрожающих жизни пациента, например острая левожелудочковая недостаточность);
- для удаления жидкости из организма необходим отрезок времени, равноценный тому, за который она накопилась;
- назначение ударных доз диуретических препаратов является стресс-фактором для организма. Вследствие этого активируются компенсаторные механизмы, восстанавливающие нарушенный гомеостаз.

Несоблюдение данных постулатов приводит к развитию так называемого рикошетного эффекта диуретического лечения. Почему это происходит? В результате уменьшения концентрации натрия в нефроне активируются рецепторы «бледного пятна», что приводит к стимуляции синтеза ренина и запуску каскада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следующая реакция – это увеличение реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах с последующим уменьшением диуреза, накоплением натрия и воды в организме. В результате активации нейрогормональной системы возрастает внутриклубочковое давление, вновь активно синтезируется ренин. Клинически это выражено ослаблением действия диуретиков, усугублением отеков, резистентных к диуретической терапии. Фактически происходит активация тех патогенетических механизмов, которые лежат в основе самого отечного синдрома.

Терапия мочегонными средствами проводится в две фазы – активную и поддерживающую. Показателями эффективности проводимого лечения являются:

- в активную фазу: диурез от +800 до +1000 мл к общему объему жидкости, которая поступает в организм;
- в поддерживающую фазу: диурез не превышает более чем на 200 мл объем поступающей жидкости, масса тела пациента остается стабильной.

Короткодействующие диуретики, например фуросемид, провоцируют выраженный натрийурез на протяжении 6 часов после введения. Уже через 18 часов у пациента могут наблюдаться проявления феномена рикошета. Именно поэтому патогенетически обусловленным является использование

петлевого диуретика – торасемида, который не только тормозит реабсорбцию ионов натрия (натрийуретический эффект) и воды в восходящей части петли Генле, активирует натрий-кальциевый насос в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, но и снижает активность РААС. Именно антагонизм к рецепторам ангиотензина II и снижение активности РААС кардинально отличает торасемид от других диуретиков и позволяет использовать его не только для снятия симптомов (отеков), но и в качестве патогенетического лечения ХСН.

Какие дополнительные преимущества дает использование торасемида?

Торасемид относится к классу сульфанилпиридинов и тормозит ренальную реабсорбцию натрия и хлора в восходящей части петли Генле. Важным показателем для любого препарата, вне зависимости от группы, является его биодоступность. При пероральном применении биодоступность торасемида составляет около 80% и не зависит от приема пищи, что обеспечивает выраженный и устойчивый диуретический эффект, а также позволяет использовать препарат при тяжелых формах ХСН. У больных с СН закономерно случается застой в большом кругу кровообращения. При этом нередко нарушается работа почек. Биотрансформация торасемида происходит в печени, а это значит, что его выделение практически не зависит от функциональной способности почек. Лишь 25% препарата выводится с мочой в неизменном виде, в то время как этот показатель у фуросемида равен приблизительно 60–65%. При применении торасемида важной характеристикой является быстрое наступление эффекта в сочетании с длительным равномерным пролонгированным действием (Батищева Г.А. и соавт., 2017).

Главной задачей терапии диуретиками при СН является достижение и сохранение компенсированной стадии заболевания. Наиболее часто препятствием на пути к этой цели является неадекватная терапия мочегонными средствами (в частности фуросемидом), при которой применяются изначально малые дозы препаратов, а их основной эффект переносится на субботу-воскресенье (так называемый режим выходного дня). Все это приводит к противоположному эффекту – у пациентов развивается декомпенсация. Благодаря оптимальным фармакокинетическим особенностям торасемида этих неблагоприятных последствий можно избежать (Хосеева Е.Н., 2013).

В исследовании DUEL (2009) было показано, что компенсация клинического состояния у пациентов с СН при использовании торасемида наступает на 4 дня раньше, чем при назначении фуросемида (на 7 и 11 сутки соответственно) при меньшем количестве пациентов, потребовавших перехода на внутривенную терапию (4,2 против 6,7% при приеме фуросемида). Преимущества торасемида были показаны и в отношении побочных эффектов: при приеме фуросемида – в 4,2% случаев, торасемида – 0,3%.

Плейотропные эффекты торасемида – основа органопротекции

В ходе исследований было доказано, что торасемид обладает плейотропными эффектами, которые могут способствовать prolongации жизни пациента. Благодаря структурному сходству молекулы торасемида с нететразолиновыми рецепторами ангиотензина II препарат способствует их блокированию. Вследствие этого уменьшается влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и происходит торможение апоптоза, уменьшается вазоконстрикция (Батищева Г.А., 2017).

В исследовании, опубликованном в 2001 году Ravassa и соавт., наглядно показано, что торасемид блокирует ангиотензин II-индуцированную активацию каспазы 3 (фермент, активирующий процессы апоптоза) в кардиомиоцитах.

Еще одним важным плейотропным эффектом торасемида является его антифибротическое действие на миокард. Известно, что у пациентов с ХСН возрастает продукция альдостерона в ответ на увеличение наполнения желудочков, что становится причиной развития альдостерон-индуцированного фиброза миокарда (Mizuno Y. et al., 2001). На фоне 8-месячной терапии торасемидом, по результатам

эндомиокардиальной биопсии, достигнуто уменьшение коллагеновой фракции миокарда в 1,8 раза (Lopez J. et al., 2004).

Морфологическое исследование ткани, полученной при биопсии межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСН II-IV функционального класса, подтвердило уменьшение экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа в группе пациентов, принимавших торасемид. У испытуемых, которые принимали фуросемид, подобные изменения не были обнаружены.

Использование торасемида способно повысить качество жизни

Согласно данным исследования TORIC, в котором сравнивали фиксированные дозы фуросемида 40 мг/сут и торасемида 10 мг/сут у пациентов с ХСН II-III функционального класса, определено, что торасемид по эффективности превосходил фуросемид. Понижение функционального класса было отмечено у 45,8 и 37,2% больных 1 и 2 группы соответственно. Торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования в 1 и 2 группе составила 12,9 и 17,9% соответственно. Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид, была ниже (2,2 против 4,5% в группе сравнения) (Горюнова Т.В. и соавт., 2017).

По данным А.А. Кириченко (2016), было выявлено улучшение переносимости физических нагрузок у 62% пациентов, принимавших торасемид, и 55% больных, лечившихся фуросемидом. Отмечалась положительная динамика в отношении клинических проявлений ХСН (периферические отеки, одышка и др.). Терапия торасемидом сопровождалась более значительным уменьшением индексов одышки и утомляемости при анализе, проведенном через 12 месяцев.

У пациентов, принимавших торасемид, частота госпитализаций по поводу СН оказалась ниже, чем у больных, получавших фуросемид (17 и 39% соответственно).

Благоприятный профиль безопасности при применении больших доз торасемида

Существуют ситуации, которые требуют оказания неотложной медицинской помощи пациентам. Острая левожелудочковая недостаточность может возникать на фоне длительной терапии петлевыми диуретическими средствами.

Торасемид, в отличие от фуросемида, обладает меньшим сродством к альбумину, что обеспечивает сохранение его эффекта при гипоальбуминемии.

Об этом следует помнить в ситуациях быстрого реагирования, при которых не всегда существует возможность проверить уровень сывороточного альбумина.

При длительном использовании торасемида может предпугать развитие нарушений сократимости миокарда левого желудочка. По данным исследования DUEL, частота побочных реакций при терапии торасемидом в 14 раз меньше, чем при использовании фуросемида (Батушкин В.В., 2013).

В исследованиях К.А. Stringer и соавт. (1994) было доказано, что для пациентов с кардиогенным отеком легких введение торасемида эффективно и безопасно. На фоне применения торасемида в дозе 20–40 мг наблюдалось увеличение средней фракционной экскреции натрия в 2,35 раза, средний объем мочи возрастал с 134 до 375 мл в час. Введение торасемида сопровождалось значительным снижением количества хрипов в легких и выраженным уменьшением диспноэ. Важно, что ни у одного из пациентов не было серьезных побочных реакций, требующих исключения из исследования.

Таким образом, петлевые диуретики являются ключевой группой лекарственных препаратов в лечении СН и отечного синдрома. Среди препаратов данной группы особый интерес, связанный с фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, вызывает молекула торасемида. Помимо традиционного диуретического эффекта, торасемид обладает органопротекторным действием, хорошим профилем безопасности и не вызывает синдрома рикошета, характерного для других петлевых диуретиков. Данные преимущества позволяют улучшить качество жизни и прогноз пациентов с СН.

Представленный на отечественном рынке препарат Торасемид Сандоз® имеет оптимальное соотношение европейского качества и украинской цены. Он обладает необходимым длительным эффектом и стабильно высокой биодоступностью. Этот препарат – достойный представитель класса петлевых диуретиков и заслуженно может быть препаратом выбора в терапии отечного синдрома у пациентов с СН.

Подготовила Полина Кузьмина

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

3-14-КРД-РЕЦ-0418



ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків спричинених СН



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС^{*,3}
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

*РААС- ренін-ангіотензин-альдостеронова система 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®. 2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом. 3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі.

Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів. **Діти.** Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом.

РП ТОРАСЕМІД САНДОЗ® UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07, UA/9619/01/03

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-22-TOP-РЕЦ-1217