



НИИ кардиологии  
им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ РКНПК  
Минздрава России

# Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Жиров, Т.В. Горюнова, Ю.Ф. Осмоловская, С.Н. Терещенко

Адрес для переписки: Игорь Витальевич Жиров, izhirov@mail.ru

*Обладая достаточно длительным периодом полувыведения, торасемид оказывает более продолжительное натрийуретическое и диуретическое, а также антигипертензивное действие по сравнению с другими петлевыми диуретиками. Это свойство крайне важно, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. Результаты ряда исследований эффективности торасемида свидетельствуют о существенном снижении частоты повторных госпитализаций как по поводу хронической сердечной недостаточности, так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, диуретики, торасемид

Начало второго десятилетия XXI в. ознаменовалось выпуском сразу нескольких клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–3]. Несмотря на различия, основные цели лечения данного состояния в этих рекомендациях одинаковы и включают не только устранение симптомов (одышки, отеков), но и уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [1–3]. Снижение смертности и числа госпитализаций – главные критерии эффективности терапевтических мероприятий. Для любого пациента чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение способствовало

устранению симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало функциональные возможности.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторов (БАБ) позволяет достичь всех обозначенных терапевтических целей [1, 2]. Однако в алгоритмах лечения пациентов с ХСН особое место занимают и другие группы лекарственных средств, в частности диуретики, которые в меньшей степени влияют на прогноз, но позволяют решать другие не менее важные задачи (рисунок).

Первым представлением о патологических процессах в организме при ХСН стала концепция о перегрузке сердечной мышцы объемом. Кровопускание было первым врачебным вмешательством, направленным на устранение подобной симптоматики. Сегодня конечно же применяются иные подходы к устранению такой перегрузки.

Основной принцип немедикаментозного лечения больных ХСН заключается в ограничении жидкости и поваренной соли. Объем потребляемой жидкости не должен превышать 1,5–2 л в сутки. Степень ограничения приема поваренной соли зависит от степени тяжести ХСН. При легкой степени ХСН не следует употреблять соленую пищу (до 3 г NaCl), при умеренной из рациона исключают соленые продукты, пищу недосаливают (до 1,5–1,8 г NaCl). При тяжелой ХСН необходимо соблюдать строжайший солевой режим, употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли и готовить пищу практически без добавления соли (< 1,0 г NaCl) [2].

Для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН уже достаточно давно применяются диуретики. Они позволяют уменьшить число госпитализаций,

существенно улучшить качество жизни пациентов с ХСН [1–3].

Надо отметить, что влияние диуретиков на заболеваемость и смертность больных ХСН в длительных исследованиях не изучалось. Тем не менее применение мочегонных препаратов способствует устранению симптомов, связанных с задержкой жидкости (периферические отеки, одышка, застой в легких), что обосновывает их использование у больных ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка [2].

Еще раз подчеркнем, что согласно современным алгоритмам лечения назначение диуретиков у пациентов с перегрузкой сердечной мышцы объемом не зависит от схемы применения препаратов, влияющих на прогноз (рисунок). Итак, для терапии ХСН рекомендуются прежде всего петлевые диуретики. Препараты этой группы блокируют транспорт  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  в восходящем отделе петли Генле, ингибируя реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортер представляет собой белок с молекулярной массой 121 кДа и 12 доменами связывания с мембраной. В норме реабсорбируется около 25% фильтруемого  $\text{Na}^+$ . Следовательно, блокада  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортера сопровождается выраженным увеличением диуреза. 95% петлевых диуретиков циркулирует в связанном с альбумином состоянии, что уменьшает их потери через гломерулярный фильтр. Внутривенное введение 40 мг фуросемида, 20 мг торасемида или 1 мг буметанида сопровождается максимальным ответом в виде экскреции 200–250 мэкв Na и диурезом 3–4 л в течение 3–4 часов. Некоторый прирост эффекта возможен при дальнейшем увеличении дозы (фуросемида до 160–200 мг, торасемида до 80–100 мг, буметанида до 5–8 мг) [4].

Как правило, диуретики не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы один раз в три – семь дней) может быть даже негативным [5].

Согласно современным клиническим рекомендациям применение торасемида считается наиболее обоснованным по сравнению с другими диуретиками этого класса [3]. Каковы же дополнительные клинические преимущества данного средства, позволившие выделить его среди других препаратов?

Прежде всего антиальдостероное и антифибротическое действие,

показанное как в экспериментальных, так и в клинических работах. Кроме того, следует отметить более высокую безопасность и переносимость торасемида по сравнению с фуросемидом [6, 7].

Торасемид характеризуется высокой биодоступностью, которая в разных исследованиях составляла 79–91% и превосходила таковую фуросемида (53%). Биодоступность торасемида не зависит

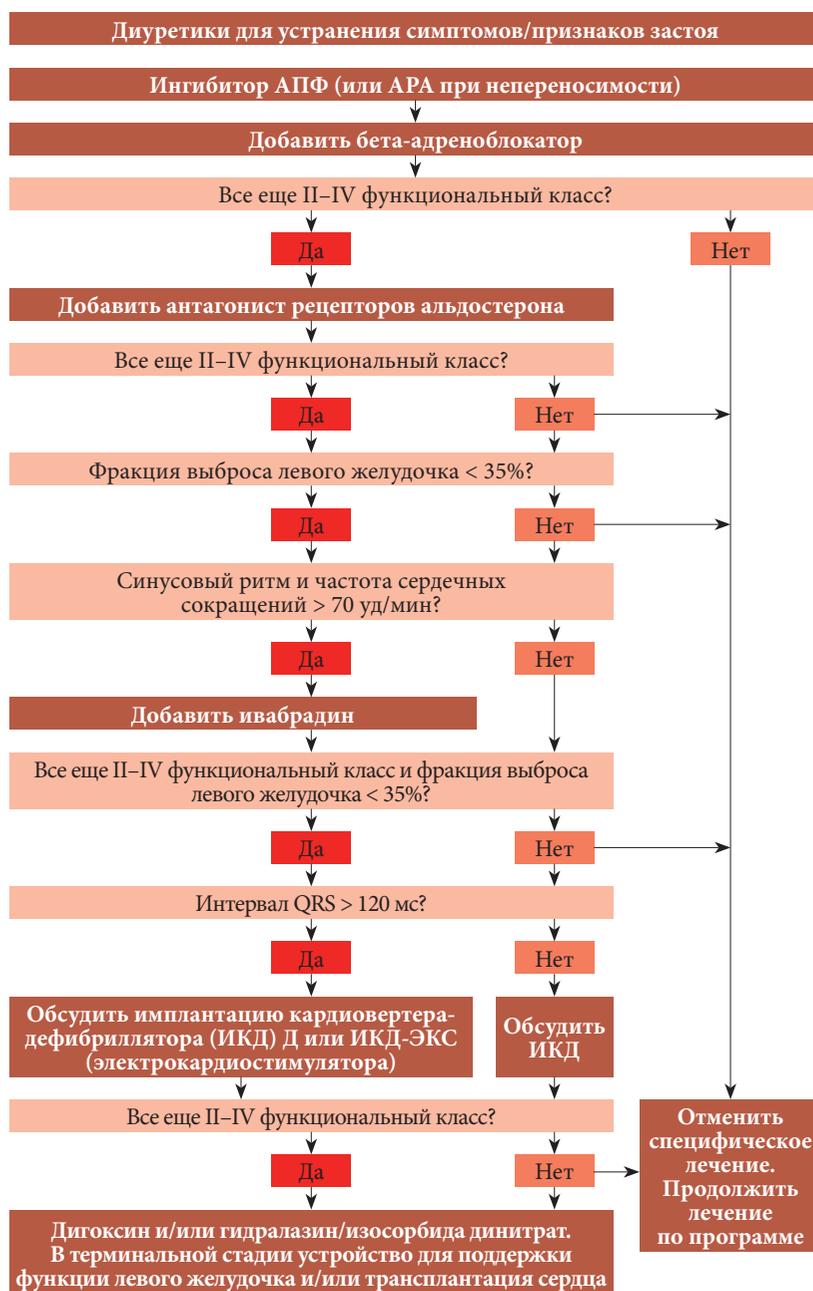


Рисунок. Возможности лечения пациентов с хронической симптоматической систолической сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс) [1]



от приема пищи, в связи с чем его можно применять в любое время суток. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет надежность диуретического действия торасемида при ХСН и позволяет успешно применять препарат перорально [8]. Торасемид обладает достаточно длительным периодом полувыведения (три – пять часов), в то время как длительность периода полувыведения фуросемида, буметанида и пиретанида около часа. Благодаря этому торасемид в отличие от фуросемида оказывает более длительное натрий- и диуретическое, а также антигипертензивное действие. Это свойство представляется крайне важным, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. В то же время при использовании короткодействующих диуретиков этот риск и ассоциированная с ним задержка натрия и воды возрастают [9, 10]. Только 25% дозы выводится с мочой в неизменном виде (против 60–65% при приеме фуросемида и буметанида). Фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек, в то время как период полувыве-

дения фуросемида увеличивается у больных с почечной недостаточностью. При увеличении дозы (до 200 мг) наблюдалось линейное повышение диуреза и натрийуреза [9, 10]. Экскреция калия оставалась минимальной. Торасемид не изменял концентрацию калия, магния и кальция в плазме крови даже при длительном применении в комбинации с тиазидным диуретиком [10].

Результаты сравнительного исследования эффективности торасемида и фуросемида с участием 234 пациентов с ХСН свидетельствовали о существенном снижении частоты повторных госпитализаций как по поводу ХСН (17% – торасемид, 32% – фуросемид), так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (44% – торасемид, 59% – фуросемид). Длительность госпитализаций по поводу ХСН была ниже в группе торасемида (106 и 296 дней соответственно). Наблюдение за пациентами в течение 48 недель с титрованием дозы торасемида не приводило к повышению экскреции калия, повышению уровня глюкозы крови, холестерина и липопротеинов высокой плотности. Таким образом, тора-

семид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности [11].

В рандомизированном исследовании TORIC также оценивали терапевтические эффекты и безопасность торасемида и фуросемида в лечении ХСН [12]. В открытом исследовании участвовали 1377 пациентов с ХСН II–III функционального класса. В состав комплексного лечения включали 10 мг торасемида (n = 778), 40 мг фуросемида (n = 527) или другие диуретики (n = 72). Эффективность лечения оценивали спустя 12 месяцев: риск смертности (общая, внезапная, невнезапная смерть от ССЗ и несердечных заболеваний) (не входил в первоначальный протокол исследования), динамика симптомов ХСН, уровень калия в крови и другие параметры. Средний срок наблюдения составил 9,2 месяца. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса ХСН и реже вызывало гипокалиемию (12,9 и 17,9% соответственно,  $p = 0,013$ ) [12]. В ходе исследования также была выявлена достоверно более низкая общая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид (2,2 против 4,5% в группе фуросемида/других диуретиков,  $p < 0,05$ ). В целом исследование TORIC показало, что у пациентов с ХСН терапия торасемидом по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками ассоциируется со снижением общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти на 51,5, 59,7 и 69,9% соответственно [12].

В настоящее время успешно применяется новая пролонгированная лекарственная форма торасемида – препарат Бритомар, обеспечивающий постепенное высвобождение препарата и уменьшающий колебания его концентрации в крови [13]. При этом биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного высвобождения по сравнению с препаратами немедленного действия составляет 102% [14]. Пролонгированное действие Бритомара положительно влияет на качество жизни пациентов, не ограничивая их активность,

## NB

### Основные положения диуретической терапии при ХСН

- ✓ Диуретики вызывают быстрое улучшение симптомов ХСН в отличие от других средств терапии сердечной недостаточности
- ✓ Только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН. Адекватность контроля (оптимальный «сухой» вес больного – эводемическое состояние) во многом обеспечивает успех/неуспех терапии БАБ, ингибиторами АПФ/БРА, АМКР. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск развития снижения сердечного выброса, артериальной гипотонии, ухудшения функции почек
- ✓ Оптимальной дозой диуретика считается низшая доза, которая обеспечивает поддержание больного в состоянии эволемии, то есть когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела
- ✓ У больных ХСН диуретики должны применяться только в комбинации с БАБ, ингибиторами АПФ/БРА, АМКР



что повышает приверженность рекомендованной терапии. Императивные позывы к мочеиспусканию на фоне его приема фиксируются в более поздний период с максимумом через шесть часов, и интенсивность их менее выражена, чем при использовании препаратов немедленного высвобождения [15]. Длительный плавный диурез позволяет пациентам быть социально активными, что существенно увеличивает их приверженность лечению. Кроме того, при сочетанной патологии мочевыделительной системы и других органов (например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы) крайне не-

желательны «пиковое» наполнение мочевого пузыря и императивная необходимость его опорожнения. Вместе с тем применение короткодействующих диуретиков приводит к так называемому синдрому рикошета – быстрому снижению экскреции ионов натрия после окончания действия препаратов, основанному на блокировании реабсорбции этих ионов. То есть 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 [16]. Причем эти изменения при быстром и избыточном выведении натрия необратимы [17]. Как следствие, уменьшается общая эффективность диуретика, сохраняются симптомы ХСН, появляется необходимость в повторном введении препарата. Решению этого вопроса была посвящена работа отечественных авторов [18], которые определяли натрийурез в разовых порциях мочи как однократно, так и в рамках анализа мочи по Зимницкому после приема торасемида длительного действия (Бритомара 10 мг, n = 13) и торасемида немодифицированного высвобождения (10 мг, n = 15). Суммарный натрийурез в первые сутки назначения торасемида замедленного высвобождения (Бритомара) и торасемида немодифицированного высвобождения был выше во второй группе. Вместе с тем на фоне приема Бритомара наблюдался плавный натрийурез в течение суток, без пиков в отличие от стандартной формы торасемида, при назначении которого возникает пикообразное повышение натрийуреза через три часа и его резкое снижение спустя шесть часов с дальнейшим прогрессирующим снижением. Суммарный натрийурез в первые сутки назначения торасемида длительного действия и торасемида немодифицированного высвобождения был больше во второй группе (1564,2 против 2293,5 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), однако различался характер кривой натрийуреза (отсутствие пика в группе Бритомара). На 30-й день исследования суммарный суточный натрийурез был достоверно выше в группе торасемида длительного действия (2695,8 против 1875,2 ммоль/л). Через 40 дней лечения торасемидом длительного действия выявлено снижение уровня экскреции маркеров поражения канальцевого аппарата почек (альфа-1 микроглобулина, бета-2 микроглобулина). В обеих группах статистически значимого изменения показателей центральной гемодинамики не произошло, однако

## NB

### Принципы терапии диуретиками пациентов с ХСН и систолической дисфункцией

- ✓ Диуретики необходимо назначать всем пациентам ХСН II–IV функционального класса, которые имеют задержку жидкости в настоящее время, и большинству больных, которые имели подобные симптомы в прошлом
- ✓ Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН
- ✓ Терапию диуретиками у больных с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса больного не составит 0,5–1,0 кг ежедневно
- ✓ Цель терапии – полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у больного ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застойные явления в легких)
- ✓ При достижении компенсации рекомендован прием фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее доза может быть изменена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании больного
- ✓ При появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата
- ✓ Снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов
- ✓ Рефрактерность к мочегонной терапии может быть преодолена при переводе больного на внутривенное введение препарата (болюс однократно или двукратно либо капельное введение), присоединении дополнительных диуретиков (комбинации фуросемида и этакриновой кислоты или метолазона), добавлении к терапии диуретиками на три дня ацетазоламида, одновременном применении препаратов, способных улучшить почечную перфузию (инотропные средства – допамин), и АМКР



в группе торасемида длительного действия наблюдалась тенденция к снижению показателей центральной гемодинамики.

Таким образом, торасемид пролонгированного действия не только обладает всеми положительными ка-

чествами торасемида, но и имеет такие преимущества, как снижение риска синдрома рикошета и изменений ткани почек. Кроме того, улучшение качества жизни пациентов при приеме препарата с пролонгированным высвобо-

ждением сопряжено с большей приверженностью лечению, что также значительно повышает эффективность проводимой терапии. Все это позволяет уменьшить симптомы заболевания и в конечном счете улучшить клинические исходы. ☺

## Литература

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 14. P. 1787–1847.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности // Евразийский кардиологический журнал. 2014. № 2. С. 4–38.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379–472.
4. Reyes A.J. Effects of diuretics on renal excretory function // Eur. Heart J. 1992. Vol. 13. Suppl. G. P. 15–21.
5. Wang D.J., Gottlieb S.S. Diuretics: still the mainstay of treatment // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. Suppl. 1. P. S89–94.
6. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // Eur. J. Heart Fail. 2003. Vol. 5. № 6. P. 793–801.
7. Felker G.M. Loop diuretics in heart failure // Heart Fail. Rev. 2012. Vol. 17. № 2. P. 305–311.
8. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности – место торасемида пролонгированного высвобождения // Кардиология. 2014. № 4. С. 4–9.
9. Ahmed A., Husain A., Love T.E. et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 12. P. 1431–1439.
10. Friedel H.A., Buckley M.M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // Drugs. 1991. Vol. 41. № 1. P. 81–103.
11. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Am. J. Med. 2001. Vol. 111. № 7. P. 513–520.
12. Cosin J., Diez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. 2002. Vol. 4. № 4. P. 507–513.
13. Lyseng-Williamson K.A. Torasemide prolonged release // Drugs. 2009. Vol. 69. № 10. P. 1363–1372.
14. Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. A bio-availability/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. Vol. 36. № 5–6. P. 469–477.
15. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Соловьева М.В. Диуретики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: качество жизни и эффективность терапии – есть ли место компромиссу? // Справочник поликлинического врача. 2014. № 2. С. 29–32.
16. Roson M.I., Cavallero S., Della Penna S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 8. P. 1439–1446.
17. Elzinga L.W., Rosen S., Bennett W.M. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake // J. Am. Soc. Nephrol. 1993. Vol. 4. № 2. P. 214–221.
18. 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) // Журнал Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 4 (72). С. 222–227.

## Prolonged-Release Torasemide in Patients with Chronic Heart Failure

I.V. Zhiron, T.V. Goryunova, Yu.F. Osmolovskaya, S.N. Tereschenko

A.L. Myasnikov Research Institute of the Federal State Institution 'Russian Cardiology Research-and-Production Complex'

Contact person: Igor Vitalyevich Zhiron, izhiron@mail.ru

*Compared to other loop diuretics, torasemide is characterized by prolonged natriuretic, diuretic and hypotensive effects due to increased elimination half-life. This property is associated with lower risk of rebound neurohormonal activation. The numerous efficacy studies of torasemide have demonstrated decreased frequency of hospital readmissions due to chronic heart failure and other cardiovascular events.*

**Key words:** chronic heart failure, diuretics, torasemide