

Використання торасеміду в лікуванні серцевої недостатності

Основні клінічні прояви серцевої недостатності (СН) виникають внаслідок затримки рідини в організмі, тому усунення цього явища відіграє центральну роль у лікуванні даної патології. Терапія діуретиками призначається більшості пацієнтів з СН. Незважаючи на широке застосування цих препаратів, кількість доказових даних проспективних рандомізованих досліджень обмежена. Деякі дані показують, що діуретики можуть бути шкідливими при лікуванні СН, оскільки потенційно можуть викликати погіршення функції нирок, нейрогормональну активацію і навіть прогресування СН.

Петльові діуретики, рекомендовані для лікування СН останнім керівництвом Європейського товариства кардіологів з лікування СН (2012), – це фуросемід, буметанід і торасемід. Ці препарати пригнічують реабсорбцію $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}$ у висхідному відділі петлі Генле, а також за рахунок прямої блокади сульфгідрильних груп ферментів в епітеліальних клітинах висхідної частини петлі Генле пригнічують процеси енергоутворення (окислювальне фосфорилювання і гліколіз), що знижує активну реабсорбцію іонів натрію, хлору і частково калію. В цьому ж відділі нефрона препарати пригнічують процес активної реабсорбції магнію, збільшуючи його виведення з сечею. Зниження рівня магнію в плазмі крові зумовлює зменшення продукції паратгормону, що супроводжується зниженням реабсорбції кальцію. Ця група препаратів посилює виділення з організму солей і води за рахунок здатності пригнічувати карбоангідразу та електронейтральну помпу. Остання бере участь в обміні органічних і неорганічних аніонів на іони натрію, калію і хлору у висхідній частині петлі Генле на апікальній мембрані.

Не так давно було виявлено, що альдостерон виробляється в шлуночках у пацієнтів з СН, а ген синтетази альдостерону експресований в кардіальній тканині. Більше того, Narada та співавторами було показано, що альдостерон індукуює експресію мРНК АПФ в культурі неонатальних кардіоміоцитів, яка пригнічується спіронолактоном, блокатором рецепторів альдостерону. Відомо, що торасемід, петльовий діуретик, має антиальдостероновий вплив, отже, він пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) і має кардіопротекторний ефект.

Активнація РААС викликає структурне ремоделювання серця і прогресування СН. Встановлено, що маркером зменшення ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), яке проявляється зменшенням об'єму камери ЛШ, є довготривале збільшення фракції викиду (ФВ) ЛШ, і ці зміни асоціюються зі збільшенням коефіцієнту виживання. Yamato та співавтори повідомили про те, що торасемід виражено зменшує ремоделювання ЛШ у пацієнтів з СН порівняно з фуросемідом. Більше того, Lopez та співавтори [5] виявили, що можливості торасеміду відрізняються від таких фуросеміду щодо інвертування міокардіального фіброзу і зменшення синтезу колагену у пацієнтів з СН. Пізніше Lopez та співавтори [6] описали, що торасемід пригнічує фермент, залучений у міокар-

дальне позаклітинне вироблення молекул колагену типу I (тобто, карбокси-термінальну протеїназу проколагену типу I) у пацієнтів з СН. Tsutamoto та співавтори повідомили, що, на відміну від фуросеміду, торасемід зменшує концентрацію проколагену типу III N-термінального пептиду (PIIINP), біохімічного маркера фіброзу, а також концентрацію альдостерону у пацієнтів з СН. В останньому дослідженні TORAFIC [7] вивчався вплив торасеміду уповільненого вивільнення і фуросеміду на міокардіальний фіброз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і помірно вираженою стабільною хронічною СН. Було показано, що торасемід уповільненого вивільнення, як і фуросемід, не впливає на міокардіальний фіброз, а це означає, що при хронічній СН потрібно надавати перевагу призначенню препаратів звичайної форми вивільнення торасеміду.

Концентрація BNP в плазмі крові є корисним прогностичним маркером у пацієнтів з СН. Було показано, що концентрація BNP в плазмі корелює з порушеннями ФВ ЛШ і кінцево-діастолічним тиском в ЛШ, а також масою ЛШ. Зменшення концентрації BNP в плазмі після лікування торасемідом пов'язано зі зменшенням тиску наповнення в ЛШ, покращенням ремоделювання ЛШ і одночасно з обома цими факторами. Зменшення концентрації BNP при лікуванні торасемідом може також відображати покращення діастолічної функції ЛШ як вторинної до впливу цього препарату на гіпертрофію міокарда і фіброз. У дослідженні TORIC було показано, що зменшення концентрації BNP асоціювалося зі зменшенням кількості серцево-судинних подій. Також у дослідженні TORIC спостерігалася менша кількість випадків виявлення патологічної концентрації калію у сироватці крові при застосуванні торасеміду порівняно з фуросемідом та іншими діуретиками.

При декомпенсації СН чутливість нирок до петльових діуретиків може знижуватись. Якщо порівнювати зі здоровими, то у пацієнтів II або III функціонального класу NYHA натрійуретична відповідь знижена приблизно на дві третини. По мірі прогресування тяжкості СН здатність реагувати на діуретики зменшується ще більше. Експерти рекомендують для зменшення цього явища використовувати середні дози, при цьому збільшити частоту прийому.

Загальні побічні дії діуретиків – це порушення водно-електролітного гомеостазу. При застосуванні у пацієнтів з вираженою СН діуретики можуть призвести до гострого падіння індексу систолічного об'єму кровотоку, збільшити тиск наповнення ЛШ і системну судинну резистентність, а також збільшити активність реніну плазми, концентрацію норадреналіну і вазопресину в плазмі крові.

У деяких пацієнтів відбувається затримка рідини, незважаючи на високі дози діуретиків. Резистентність до діуретиків асоціюється з погіршенням прогнозу у таких пацієнтів. Описано два види резистентності до діуретиків. Короткотривала резистентність, «гальмівний феномен», полягає у зменшенні відповіді після призначення першої дози. Механізм може бути пов'язаний зі збільшенням

активності ангіотензину II або симпатичної нервової системи як фізіологічної реакції організму, спрямованої на попередження надлишкових втрат солей і води. Другий тип резистентності виникає при тривалому застосуванні петльових діуретиків. Розчини, які просочуються з петлі Генле, концентруються в дистальних сегментах нефрона, що призводить до гіпертрофії дистальних трубочок. Гіпертрофія збільшує реабсорбцію натрію в дистальних трубочках і зменшує загальний діурез. Позбутися цього типу резистентності, як правило, допомагає додавання тіазидних діуретиків до лікування, які блокують реабсорбцію натрію в дистальних каналцях.

Висока біодоступність торасеміду (>80%) подібна з буметанідом, проте препарат має триваліший період напіввиведення (3–4 години) порівняно з буметанідом і фуросемідом. В лікуванні хронічної СН застосовують торасемід перорально (5–20 мг на добу). У пацієнтів, які використовували торасемід протягом 1 року, зменшилась маса тіла, покращилася легенева гемодинаміка, зменшився ступінь тяжкості СН. Внутрішньовенне застосування торасеміду (20–60 мг як одноразова доза) так само ефективно в лікуванні гострої СН, як і фуросемід. Метаболізується препарат у печінці, в організмі не кумулюється.

Література

1. Felker M.G. Diuretic management in heart failure // *Congest Heart Fail.* – 2010. – Vol. 16 (Suppl. 1). – S68–72.
2. Kasama S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure // *Heart.* – 2006. – Vol. 92 (10). – P. 1434–1440.
3. 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.
4. Brater D.C. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension // *Drug Saf.* – 1996. – Vol. 14 (2). – P. 104–120.
5. Lopez B.J. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (11). – P. 2028–2035.
6. Lopez B.J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (9). – P. 859–867.
7. The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study // *Clinical Therapeutics.* – 2011. – Vol. 33, Issue 9. – P. 1204–1213.

Підготовлено редакцією журналу «Ліки України»