


УДК 615.254.1(075.8)

DOI: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196915

Іванов Д.Д. 

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Високі дози торасеміду в практиці лікаря: очевидні переваги

For citation: *Pochki*. 2020;9(1):35-38. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196915

**Резюме.** Торасемід є на сьогодні найбільш призначуваним петльовим діуретиком у клінічній практиці. Його високі дози використовуються переважно в двох клінічних ситуаціях, що супроводжуються гіпергідратацією: при хронічній серцевій недостатності (ХСН) і хронічній хворобі нирок (ХХН). Останні світові настанови із ХСН 2019 року визначили чіткий алгоритм застосування великих доз торасеміду з огляду на те, що саме великі дози дають стійкий тривалий діуретичний ефект. Добова доза знаходиться у проміжку 50–300 мг торасеміду, призначається безперервно і тривало. Із клінічної практики відомо, що високий рівень натрійуретичного пептиду В, як правило, супроводжується вираженим діурезом. При ХХН великі дози торасеміду знаходяться у діапазоні 40–100 мг (200 мг) на добу. Враховуючи обмеження водовидільної функції нирок, яка пропорційно зменшується з ростом ступеня ХХН, режим і ефективність призначення торасеміду відрізняються від таких при ХСН. При ХХН торасемід призначається в дозах до 100 мг 6 днів на тиждень, сьомий — перерва. При застосуванні доз 100–200 мг торасеміду призначають у такому режимі: два дні прийом — два дні перерва. Великі дози торасеміду демонструють високу ефективність у зменшенні/ліквідації гіпергідратації при ХСН і ХХН. Їх тривале призначення знижує показники загальної та серцево-судинної смертності. Посилення ефекту торасеміду можливе за рахунок одночасного призначення ксипаміду. Комбінація торасеміду й фуросеміду вважається недоцільною.

**Ключові слова:** торасемід; високі дози торасеміду; хронічна серцева недостатність; хронічна хвороба нирок

Терапія петльовими діуретиками є важливою складовою в лікуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) та супутньої їй хронічної серцевої недостатності (ХСН). Суттєвою ланкою патогенезу при цих захворюваннях є затримка рідини (гіпергідратація), що несе в собі значні кардіоваскулярні ризики у вигляді підвищення артеріального тиску та збільшення смертності від серцево-судинних подій [1].

Множинні настанови Міжнародної спільноти нефрологів та Європейської асоціації кардіологів наполегливо рекомендують використання петльових діуретиків як препаратів вибору для полегшення негативного впливу перевантаження рідиною [2–5]. Досягнення та ефективне утримання еуволемії є необхідною умовою лікування пацієнтів із ХХН та ХСН, де вирішальна роль належить вибору оптимальної дози та відповіді пацієнта на препарат.

Клінічна ефективність діуретиків може бути обмежена тривалістю дії та вираженістю ефекту. Петльові діуретики здатні викликати додатковий натрійурез при мінімальному дозуванні, але згодом вимагають лінійного збільшення дози для досягнення піку натрійуретичної реакції з можливою потребою у багаторазовому введенні препарату. Хронічне використання петльових діуретиків може також викликати компенсаторну реабсорбцію натрію в дистальних каналцях і, як результат, зниження натрійурезу, тому важливо дотримуватись оптимального дозування та термінів введення препарату задля зменшення ризику формування резистентності [6].

У пацієнтів із ХХН первинними завданнями терапії є зниження рівня загальної гіперволемії з підтримкою діурезу, контроль артеріальної гіпертензії, запобігання розвитку ХСН та підтримка електролітного балансу. Основними вимогами до діуретика є дія протягом усієї доби

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: drivanovdd@gmail.com

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

за виключенням сну, стійка сечовидільна функція та відсутність формування резистентності. Важливо зауважити, що одним із можливих небажаних ефектів петльових діуретиків є блокування поглинання хлоридів, що призводить до стимуляції ренін-ангіотензинової системи та, як наслідок, підвищення рівня реніну. З метою оптимізації контролю артеріального тиску в пацієнтів із ХХН петльові діуретики необхідно комбінувати з інгібіторами АПФ та/або антагоністами альдостерону, звертаючи особливу увагу запобіганню судинної гіповолемії.

Стандартною практикою для пацієнтів із ХХН та гіпергідратацією є постійний прийом м'якого антагоніста альдостерону в комбінації з торасемідом в монорежимі (5–10 мг) або в комбінації з ксипамідом у середніх терапевтичних дозах із «вихідними днями» для забезпечення відновлення чутливості рецепторів до петльового діуретика [6].

Терапія діуретиком дозволяє знизити кардіоваскулярні ризики, але, на жаль, не має ефекту ренопротекції. Антагоністи альдостерону посилюють дію блокаторів ренінової системи, але їх постійний прийом нерідко супроводжується розвитком гіперкаліємії. Задля профілактики гіперкаліємії призначають антагоністи альдостерону в мінімальній дозі (25 мг) або комбінацію антагоністів альдостерону з калієвими біндерами.

Інноваційним став підхід до поєднання діуретичного ефекту та ренопротекції, що було встановлено у групі інгібіторів натрій-глюкозних котранспортерів (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors) і стало підґрунтям для включення їх у рекомендації другої лінії після метформіну для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та з ХХН або ХСН [6].

Пацієнт із ХХН незалежно від наявності артеріальної гіпертензії отримує блокатор ренін-ангіотензинової системи з метою ренопротекції. При нормотензії це мінімальна доза на ніч, за наявності гіпертензії лікування доповнюється антагоністом альдостерону та торасемідом у дозі 5 г для забезпечення більш повного контролю. Якщо пацієнт страждає від цукрового діабету 2-го типу, приймається рішення про використання інгібітора SGLT2 задля досягнення комбінованого ефекту ренопротекції. За наявності задокументованої гіперволемії пропонується використання петльових діуретиків, серед яких провідне місце займає торасемід. Для досягнення діуретичного ефекту торасемід призначається в початковій дозі 20–40 мг на день 6 днів на тиждень із перервою в один день. За наявності резистентних набряків, при потребі у вираженому діуретичному ефекті торасемід призначається в дозі 100–200 мг на день протягом двох днів із перервою у два дні [7].

Торасемід належить до групи петльових діуретиків, він посилює виділення сечі дозозалежним чином, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові за 1–2 години з високою біодоступністю, що становить 80–90 %. Важливою перевагою торасеміду є те, що на відміну від фуросеміду він блокує ефекти альдостерону та запобігає посиленню екскреції калію, знижуючи ризик розвитку гіпокаліємії, яка є одним з основних небажаних ефектів петльових діуретиків [8].

Множинні дослідження вказують на переваги торасеміду над іншими препаратами групи.

У пацієнтів із ХСН торасемід продемонстрував низку позитивних ефектів порівняно з фуросемідом: зниження загальної смертності (2,2 % проти 4,5 %;  $p < 0,05$ ), зниження серцево-судинної смертності (1,4 % проти 3,5 %;  $p < 0,05$ ), зниження раптової смертності (0,5 % проти 1,5 %;  $p < 0,05$ ), зниження частоти госпіталізації (23 у групі торасеміду проти 61 пацієнта у групі фуросеміду;  $p < 0,01$ ) [9].

При дослідженнях легеневої гіпертензії ефект торасеміду полягав у зниженні центрального венозного тиску та тиску в капілярах легеневої артерії за відсутності такого ефекту у фуросеміді. У пацієнтів із цирозом печінки було встановлено перевагу торасеміду над фуросемідом у підвищенні натрійурезу та загального об'єму діурезу [9].

Торасемід демонструє значні переваги й у дослідженнях пацієнтів із ХХН, що проявляється в більш вираженій діуретичній дії, калійзберігаючій властивості, покращанні натрійурезу та вираженому діуретичному ефекті навіть при термінальній ХХН за умови високого дозування (100–200 мг) [2, 9].

Торасемід ТМ Sandoz випускається у широкому спектрі дозувань (10, 20, 50, 100, 200 мг), що дозволяє виробити індивідуальний підхід до кожного пацієнта з урахуванням бажаного ефекту та його тривалості, пропонуючи комфортний одноразовий режим прийому для забезпечення добової потреби та мінімізації небажаних ефектів.

У той час як при гіперволемії, спричиненій ХСН, пацієнт зазвичай отримує торасемід у невеликих дозах (10–20 мг), ХХН із набряками нефротичного рівня потребує високих доз.

На даний момент, згідно з настановами Міжнародної спільноти нефрологів та Європейської асоціації кардіологів, існують такі схеми призначення торасеміду:

- 5–10 мг щодня при низькій гіперволемії та ХСН;
- 20 мг тричі на тиждень при ХХН;
- 50–100 мг 6 днів із перервою на один день при діабетичній хворобі нирок;
- 100–200 мг (до 300 мг) упродовж двох днів із перервою два дні.

Призначення торасеміду важливо почати якнайшвидше з метою швидкого досягнення еуволемії, нормалізації об'ємного навантаження та зниження ризику госпіталізації.

Особливу увагу варто приділити пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ)  $< 30$  мл/хв. Клінічні переваги торасеміду поступаються фуросеміді при падінні рШКФ до цього рівня. Із причини неефективності при низькій рШКФ також припиняється призначення інгібіторів РААС.

Необхідність перерви у прийомі препарату диктується рівнем натрійуретичного пептиду типу В у пацієнтів із ХСН та при ХХН. Натрійуретичний пептид типу В відіграє ключову роль у нормальній фізіології серця та діє як контррегулятор у пацієнтів із ХСН. Лабораторне вимірювання цього показника стало цінним

клінічним інструментом для діагностики та стратифікації пацієнтів із ХСН з урахуванням ступеня гіпертрофії лівого шлуночка та зниження фракції викиду. Маркер набув широкого застосування й у діагностиці та стратифікації ризиків ХХН, оскільки цей стан зазвичай супроводжується множинними кардіоваскулярними порушеннями [11]. Високий рівень натрійуретичного пептиду обумовлює відсутність формування резистентності до петльових діуретиків із можливістю зниження рівня гіперкаліємії за умови тривалого прийому. Покращання загального функціонального статусу та зниження рівня госпіталізації при прийомі торасеміду порівняно з іншими петльовими діуретиками, ймовірно, продиктовані його кращою біодоступністю та довшим часом напіввиведення, що призводить до більш стабільного натрійуретичного ефекту. Деякі дослідження також встановили прямий вазодилатативний ефект торасеміду за рахунок підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату та циклічного гуанозинмонофосфату, що сприяє покращанню секреції простагліну з інгібуванням ангіотензину II, що, у свою чергу, дозволяє знизити функціональне навантаження гіперволемією і, як результат, рівень госпіталізації [12].

При призначенні петльового діуретика важливо пам'ятати про необхідність початку терапії незалежно від фракції викиду й можливість підвищення дози за наявності попередніх епізодів серцевої недостатності в анамнезі. Дозу важливо коригувати відповідно до індивідуальних потреб. Якщо пацієнт попередньо приймав фуросемід, варто розглянути можливість заміни його на торасемід. До найважливіших переваг торасеміду належать: висока біодоступність, тривала дія та зручний режим для пацієнта, зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокування ефекту альдостерону та виражена натрійуретична й мінімальна калійуретична дія [7–12]. Проте слід пам'ятати, що більш високі дози петльових діуретиків обмежують підвищення рівня інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента в пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду [13].

Таким чином, при ХСН торасемід призначається у безперервному режимі, тривало, у дозах 10–20 мг/добу (високий рівень натрійуретичного пептиду типу В дає підстави для очікуваного високого ефекту торасеміду); при ХХН слід робити перерву на один день на тиждень при застосуванні 10–50 мг/добу або призначати торасемід через день-два при дозах 100–200 мг/добу, що обумовлене формуванням резистентності до діуретика.

Визначення адекватної амбулаторної дози діуретика може бути складним завданням і вимагає ретельного подальшого моніторингу пацієнта, особливо після епізоду госпіталізації. При цьому необхідно уникати хронічного застосування петльових діуретиків в амбулаторному режимі з метою уникнення тяжких електролітних порушень, тому пацієнт може отримати перевагу від застосування високих доз одноразово з перервами.

Типовий клінічний випадок може виглядати наступним чином.

Чоловік, 53 роки, ХХН IIIA, ХСН ІІА. АГ, 2-га стадія, 2-й ступінь, ускладнена. Скарги на виражені набряки нижніх кінцівок та обличчя.

За даними УЗД серця — гіпертрофія лівого шлуночка, фракція викиду 42 %; за даними ЕКГ — елевація зубця Т. Артеріальний тиск 155–160/98–105 мм рт.ст. РШКФ 55 мл/хв/м<sup>2</sup>. Мікроальбумінурія 380 мг/л. Співвідношення альбуміну/креатиніну сечі (САК) — 38. За даними імпеданс-денситометрії, 12 % маси у вигляді надмірної рідини.

Діагноз: ХХН IIIA, ХСН ІІА, артеріальна гіпертензія II, ускладнена, ризик 4.

Рациональна лікувальна тактика буде направлена на нормалізацію артеріального тиску, показників сечі, збереження функції нирок та ліквідацію набряків.

Пацієнту було призначено торасемід у дозі 100 мг у режимі 2 дні — 1 день перерва; ксипамід 20 мг щодня в режимі 9 днів — 1 день перерва; леркандипін 10 мг двічі на день + олмесартан 20 мг двічі на день (прийом антигіпертензивних препаратів рекомендується рівномірно розподілити впродовж доби, кожні 4 години).

За два тижні контроль лікування вказав на позитивну динаміку в пацієнта: артеріальний тиск 140–145/86–92 мм рт.ст., мікроальбумінурія 278 мг/л, дані імпеданс-денситометрії виявили 4 % надмірної рідини.

За умови високого натрійуретичного пептиду (> 300) цей пацієнт може приймати 100–200 мг торасеміду постійно, без перерви, оскільки високий натрійуретичний пептид обумовлює відсутність формування резистентності до петльових діуретиків.

Подальше ведення пацієнта включає контроль артеріального тиску, креатиніну, сечовини крові, натрію, калію та контроль маси тіла (бажано з імпедансом).

Аналіз даних світової літератури, що вказують на загальне зниження смертності та зниження смертності від серцево-судинних подій, а також зниження рівня госпіталізації, наочно демонструє переваги фармакокінетичного профілю торасеміду порівняно з іншими класами петльових діуретиків. Підтверджена ефективність для лікування гіперволемічних станів при ХСН та ХХН робить його препаратом вибору при лікуванні даних захворювань, що за наявності високих дозувань (10, 20, 50, 100, 200 мг) з інтервальною схемою прийому робить торасемід комфортною та надійною опцією.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

**Конфлікт інтересів.** За підтримки ТОВ «Сандоз Україна».

## References

- Ivanov DD, Gozhenko AI, Savitskaya LN. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *Po ki*. 2018;74):238–244. doi:10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512.
- KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(5):337–414. doi:10.1038/kisup.2012.47.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Fail-

ure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. doi:10.1002/ehf.1369.

4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

5. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension - Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. *N Engl J Med.* 2018;378(6):497–499. doi:10.1056/NEJMp1716193.

6. Ivanov DD, Gozhenko AI, Savitskaya LN. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *Po ki.* 2018;7(4):238–244. doi:10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512.

7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi:10.2337/dci18-0033.

8. Ivanov DD, Rostaing L. Diuretics and advanced features of nephroprotection. *Po ki.* 2019;8(1):2–6. doi:10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790.

9. 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. *Clin Ther.* 2011;33(9):1204–1213.e3. doi:10.1016/j.clinthera.2011.08.006.

10. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line?. *Ann Pharmacother.* 2009;43(11):1836–1847. doi:10.1345/aph.1M177.

11. Shah S, Pitt B, Brater DC, et al. Sodium and Fluid Excretion With Torsemide in Healthy Subjects is Limited by the Short Duration of Diuretic Action. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e006135. Published 2017 Oct 5. doi:10.1161/JAHA.117.006135.

12. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):13–25. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.002.

13. Abraham B, Megaly M, Sous M, et al. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):92–99. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.039.

14. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, et al. Higher doses of loop diuretics limit up-titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020;10.1007/s00392-020-01598-w. doi:10.1007/s00392-020-01598-w.

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2020

3-34-TOP-PELJ-0220 ■

#### Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Иванов Д.Д.

Национальный медицинский университет последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

#### Высокие дозы торасемида в практике врача: очевидные преимущества

**Резюме.** Торасемид является на сегодня наиболее назначаемым петлевым диуретиком в клинической практике. Его высокие дозы используются преимущественно в двух клинических ситуациях, сопровождающихся гипергидратацией: при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Последние международные рекомендации по ХСН, 2019 г., определили четкий алгоритм применения больших доз торасемида с учетом того, что именно высокие дозы дают стойкий длительный диуретический эффект. Суточная доза находится в промежутке 50–300 мг торасемида, назначается непрерывно и длительно. Из клинической практики известно, что высокий уровень натрийуретического пептида В, как правило, сопровождается выраженным диурезом. При ХБП большие дозы торасемида находятся в диапазоне 40–100 мг (200 мг) в сутки. Учитывая ограничения водовыделительной функции почек, которая

пропорционально снижается при увеличении степени ХБП, режим и эффективность назначения торасемида отличаются от таковых при ХСН. При ХБП торасемид назначается в дозе до 100 мг 6 дней в неделю, седьмой — перерыв. При применении доз 100–200 мг торасемид назначают в следующем режиме: два дня приема — два дня перерыва. Большие дозы торасемида демонстрируют высокую эффективность в уменьшении/ликвидации гипергидратации при ХСН и ХБП. Их длительное назначение снижает показатели общей и сердечно-сосудистой смертности. Усиление эффекта торасемида возможно за счет одновременного назначения ксипамида. Комбинация торасемида и фуросемида считается нецелесообразной.

**Ключевые слова:** торасемид; высокие дозы торасемида; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

#### High doses of torasemide in the doctor's practice: obvious benefits

**Abstract.** Today, torasemide is the most prescribed loop diuretic in clinical practice. Its high doses are used mainly in two clinical situations accompanied by hyperhydration: chronic heart failure (CHD) and chronic kidney disease (CKD). The latest guidelines on CHD management, 2019, have defined a clear algorithm for the use of large doses of torasemide, given that the large doses have a lasting diuretic effect. The daily dose is in the range of 50–300 mg of torasemide per day, prescribed continuously and for a long time. The clinical practice evidence demonstrates a high level of natriuretic peptide B to be usually accompanied by a large diuresis. With CKD, large doses of torasemide are in the range of 40–100 mg (200 mg) per day. Given the limitations of the renal water function, which in-

creases proportionally with the degree of CKD, the mode and efficacy of torasemide is different from CHD. With CKD, torasemide is prescribed in doses up to 100 mg 6 days a week, the seventh is a break. When using doses of 100–200 mg, torasemide is prescribed for two days of intake — two days of break. Large doses of torasemide demonstrate high efficacy in reducing/eliminating hyperhydration in CHD and CKD. Their long-term administration reduces overall and cardiovascular mortality rates. The effect of torasemide is enhanced by the simultaneous administration of xipamide. The combination of torasemide and furosemide was determined to be impractical.

**Keywords:** torasemide; high doses of torasemide; chronic heart disease; chronic kidney disease