

# Торасемид в терапията на сърдечната недостатъчност

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Диуретиците играят съществена роля в модерната сърдечносъдова терапия и понастоящем се препоръчват за терапия на застойната сърдечна недостатъчност. Торасемид е разработен като диуретик от нов тип, с по-дълъг полуживот, по-голяма продължителност на действие и по-висока бионаличност в сравнение с най-често използвания бримков диуретик фуросемид. Торасемид, в допълнение към чистия си диуретичен ефект, има и допълнителни ефекти – анти-алдостеронов, вазодилатиращ. Проучвания, изследващи фармакокинетичните и фармакологичните характеристики на торасемид върху клиничния изход, показаха, че в сравнение с фуросемид, торасемид подобрява левокамерната функция, понижава смъртността, честотата и продължителността на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност и подобрява качеството на живота, физическия толеранс и функционалния клас по NYHA при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

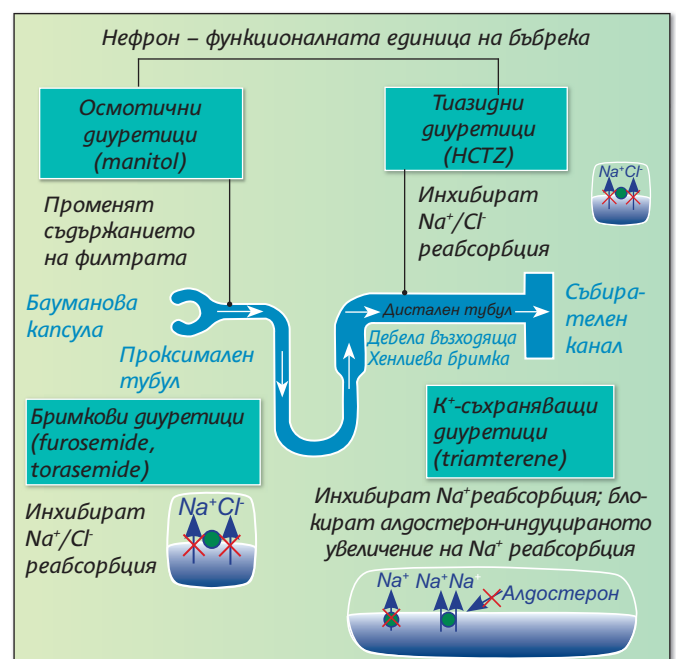
Бримковите диуретици са от съществено значение в терапията на симптоматиката на застойната сърдечна недостатъчност<sup>1</sup> и понастоящем са неразделна част от терапията на сърдечната недостатъчност.<sup>2, 3</sup> Фуросемид е първият бримков диуретик и най-често и най-широко използваният в лечението на застойната сърдечна недостатъчност. Разработените впоследствие бримкови диуретици – етакринова киселина, буметанид и пиретанид, не показват съществени клинични предимства спрямо фуросемид и не успяха да изместят фуросемид от позицията му. От друга страна, най-новият бримков диуретик – **торасемид**, има различен фармакологичен профил от този на фуросемид и допълнителни ефекти освен чистия диуретичен ефект. Тези характеристики на торасемид изглеждат свързани с по-добър клиничен изход на сърдечната недостатъчност в сравнение с фуросемид, което извежда торасемид на първо място сред бримковите диуретици за терапия на застойната сърдечна недостатъчност.

## Фармакология

Във възходящото рамо на бримката на Хенле реабсорбцията на натриев хлорид се медуира от котранспортната система  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , разположена върху лу-

меналната повърхност на този сегмент от нефрона. Торасемид, както и другите бримкови диуретици, се свързва обратимо с този транспортен протеин, при което редуцира или предотвратява реабсорбцията на  $\text{NaCl}$ .<sup>4</sup> Това води до понижение на интерстициалното налягане и до редукция на водната реабсорбция. Освен това, тези диуретици повишават уринарната екскреция на  $\text{K}^+$  чрез стимулиране на секрецията на  $\text{K}^+$  в дисталните тубули и понижават реабсорбцията на  $\text{K}^+$  в бримката на Хенле. За разлика от фуросемид, торасемид действа и перитубуларно, взаимодействайки си вероятно с хлорните каналчета на базолатералната мембрана, което води до допълнителна редукция на степента на реабсорбция на хлоридните йони.<sup>5</sup>

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на торасемид е изследвана при различни експериментални и клинични условия. Проучвания с животни, сравняващи ефектите на торасемид при венозно и перорално приложение при пълховет и кучета, показаха, че областта под кривата (AUC) е дозозависима и подобна при венозно и перорално приложение, което е показател за почти пъл-



Фиг. 1. Места на действие на диуретиците

на бионаличност на торасемид.<sup>6, 7</sup> Подобни резултати показват и проучвания със здрави доброволци, които установяват бионаличност на торасемид 80–90%.<sup>8–11</sup> Високата бионаличност на торасемид показва, че ефектът на „първо преминаване“ (стомашен, чревен и чернодробен) на торасемид може да се пренебрегне, което вероятно се дължи на липофилната му природа<sup>5</sup> или на високия му афинитет към свързващите протеини.<sup>7</sup> Проучвания със здрави доброволци установиха висока степен на абсорбция (време до достигане на максимална плазмена концентрация  $t_{max} \sim 1$  час), която не се повлиява от приема на храна,<sup>10</sup> относително дълъг полуживот (3–4 часа) и продължително натриуретично действие (6–8 часа).<sup>8–11</sup> Фармакодинамичните изследвания на зависимостта между степента на уринарна екскреция на натрий и степента на диуретична екскреция показваха по-мощен диуретичен ефект на торасемид в сравнение с фуросемид.<sup>9–11</sup> Диуретичният и натриуретичният ефект на торасемид е 4–8 пъти по-мощен от този на фуросемид.<sup>9–13</sup>

Важно е да се установи дали торасемид проявява тези фармакокинетични и фармакодинамични ефекти и при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като степента на абсорбция и диуретичният ефект на фуросемид и другите бримкови диуретици (буметанид) са понижени при застойна сърдечна недостатъчност.<sup>14,15</sup> По-ранно проучване показва, че и честотата на абсорбция, и фармакодинамичният ефект на фуросемид се различават сигнификантно между пациенти с компенсирани и декомпенсирани застойна сърдечна недостатъчност,<sup>16</sup> което поставя проблеми пред терапевтичното повлияване на застойната симптоматика при сърдечна недостатъчност. Vargo et al,<sup>17</sup> при изследване на бионаличността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на торасемид и фуросемид в рандомизирано кръстосано проучване при 16 пациенти с компенсирани конгестивна сърдечна недостатъчност, съобщават, че максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и  $t_{max}$  при перорално приложение на торасемид не се различават сигнификантно между пациентите със застойна сърдечна недостатъчност и здрави лица; следователно, застойната сърдечна недостатъчност не повлиява степента на абсорбция на торасемид. Обратно, степента на абсорбция на фуросемид е силно понижена при застойна сърдечна недостатъчност.<sup>14–16</sup> Абсолютната бионаличност на торасемид при тези условия е около 90%, подобна е на тази при здрави лица и е много по-висока от тази за фуросемид.<sup>17</sup> Също така вариабилността на бионаличността на торасемид е сигнификантно по-ниска (коефициент на вариация 9%) от тази на фуросемид (коефициент на вариация 30%).<sup>17</sup> Bieske et al.<sup>18</sup> проучват още по-детайлно дали състоянието на сърдечна недостатъчност (компенсирана в сравнение с декомпенсирана) повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на торасемид. Те проучват ефектите на единична перорална доза торасемид (100 mg) при 12 пациенти преди и след отзвучаване на симптоматиката, клиничните белези и хемодинамичните параметри на декомпенсираната сърдечна недостатъчност.

#### Фармакологични ефекти

- Висока степен на абсорбция, независима от степента на сърдечна недостатъчност
- Висока бионаличност (~90%), независима от степента на сърдечна недостатъчност
- По-ниска индивидуална вариабилност на бионаличността
- Стабилна фармакодинамика, независима от степента на сърдечна недостатъчност

#### Анти-алдостеронови ефекти

- Подобрене на миокардната фиброза чрез алдостероново антагонизъм в сърцето
- Превенция на диуретичния толеранс чрез инхибиция на стимулацията на натриевите транспортери
- Редукция на сърдечната симпатикова активност и левокамерното ремоделиране

#### Вазодилаторни ефекти

- Секреция на простаглицлин или азотен оксид от ендотелните клетки
- Инхибиция на ангиотензин II- и ендотелин-1-индуцираната вазоконстрикция

#### Клинични ефекти

- Понижена честота и спешност на уриниране
- Подобрене на физическия толеранс
- Понижение на плазменото ниво на мозъчен натриуретичен пептид
- Понижена честота и продължителност на хоспитализацията по повод на сърдечната недостатъчност
- Подобрене на функционалния клас по NYHA
- Понижение на смъртността

Табл. 1. Благоприятни ефекти на торасемид при сърдечна недостатъчност

Техните резултати показват, че декомпенсираната сърдечна недостатъчност е свързана с тенденция за понижаване на  $C_{max}$  и повишение на  $t_{max}$ , което води до леко, но сигнификантно понижаване на AUC. Тези промени обаче не са свързани със сигнификантна промяна на максималната уринарна екскреция при приложение на торасемид, което показва, че състоянието на сърдечна недостатъчност има слаб ефект върху фармакодинамиката на торасемид. Следователно, за разлика от фуросемид, торасемид поддържа благоприятните си фармакокинетични и фармакодинамични ефекти дори и при пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от статуса ѝ. Фармакологичните характеристики на торасемид са благоприятни за пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност в комбинация с останалите ефекти на медикамента (табл. 1).

## Допълнителни ефекти на торасемид

### Анти-алдостероново действие

Един от най-изразените и може би най-важен ефект на торасемид, който го отличава от другите бримкови диуретици, е неговият анти-алдостероново действие. През 1991 г. Uchida et al.<sup>19</sup> показаха за първи път, че торасе-

мид инхибира свързването на алдостерона към неговия рецептор в цитоплазмената фракция на бъбрек от плъх по дозо-зависим начин, докато фуросемид не проявява този ефект. Този ефект е в съответствие и с понижаваната уринарна екскреция на калиеви йони при торасемид в сравнение с фуросемид и е наблюдаван и в споменатото, и в други проучвания.<sup>9, 19</sup> Инхибиторният ефект на торасемид върху свързването на алдостерона с неговия рецептор има отношение и към сърдечната дейност по два механизма. Първо, минералкортикоидният рецептор, който медира действието на алдостерона, се експресира и в кардиомиоцитите, ендотелните клетки и фибробластите при човек.<sup>20-22</sup> Второ, алдостеронът, който се секретира от надбъбречните жлези, също стимулира синтеза на колаген в сърцето и фибробластната пролиферация чрез активация на локалните минералкортикоидни рецептори.<sup>23-26</sup> Tsutamoto et al.<sup>27</sup> изследваха дали торасемид инхибира свързването на алдостерона в сърцето чрез оценка на транскардиалната екстракция на алдостерон при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност на терапия с фуросемид или торасемид за един месец. В групата на фуросемид плазменото ниво на алдостерона в коронарния синус е сигнификантно пониско в сравнение с нивото му в аортата. Не е наблюдавана обаче разлика в плазмената концентрация на алдостерона между аортата и коронарния синус в групата на торасемид. Плазмената концентрация на проколаген тип III аминокотерминалният пептид (PIIIP) – биохимичен маркер на фиброзата, е сигнификантно пониска в групата на торасемид спрямо фуросемид. Тези резултати показват, че, за разлика от фуросемид, торасемид има алдостерон-рецепторно антагонистично действие в сърцето и може да има благоприятен ефект върху сърдечната фиброза при конгестивна сърдечна недостатъчност. Тези открития са съпоставими с резултатите от друго проучване на същите изследователи, които демонстрираха, че алдостероновият антагонист спиронолактон инхибира транскардиалната екстракция на алдостерон със сигнификантна позитивна корелация между транскардиалния градиент на плазмения алдостерон и PIIIP при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност,<sup>28</sup> което допълнително потвърждава алдостерон-антагонистичното действие на торасемид в сърцето.

Освен инхибиторно действие спрямо свързването на алдостерона с неговия рецептор, анти-алдостероновият ефект на торасемид изглежда се медира и чрез инхибиция на алдостероновата секреция в надбъбречна жлеза от плъх, крава и морско свинче *in vitro*, като инхибиторната концентрация за надбъбречните клетки е съпоставима с тази, съобщена за инхибицията на йонния транспорт в изолирани бъбречни тубули.<sup>29</sup> Все още обаче няма данни за този ефект при хора *in vivo*.

Добре известно е, че дългосрочното приложение на бримковите диуретици води до понижаване на техния диуретичен ефект.<sup>30</sup> Смята се, че този феномен, известен като диуретичен толеранс, се дължи поне отчасти на компенсаторното повишение на транспортните протеини за  $\text{Na}^+$  на основното място на действие на бримковите диуретици (възходящо рамо на бримката на Хенле), включително тиазид-чувствителния  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортер (TSC) в дисталния тубул и епителния  $\text{Na}^+$ -канал на събирателното каналче.<sup>30</sup> Нови проучвания показаха, че TSC е алдостерон-индуциран протеин<sup>31</sup> и спиронолактон понижава нивото на TSC, индуцирано от терапията с фуросемид при плъхове,<sup>32</sup> което показва, че алдостерон-инхибиращият ефект на торасемид може да преготвори развитието на диуретичен толеранс. Тази хипотеза все още не е проучена в клинични условия и се нуждае от допълнителни проучвания.

### Вазодилатативни ефекти

По-стари проучвания показаха, че торасемид регулира артериалното налягане дори в ниски дози и този ефект не води до документирана натриуреза, което е свидетелство за директен вазодилатативен ефект на медикамента.<sup>33, 34</sup> Подобрена секреция на простаглицин<sup>35</sup> или азотен оксид<sup>36</sup> в ендотелните клетки и техните вторични посредници, цАМФ и цГМФ,<sup>37</sup> вероятно опосредстват този ефект на торасемид. Освен директния вазодилатативен ефект върху съдовата стена, торасемид потиска и съдовия отговор към вазоконструктивни сигнали. Fortuno et al.<sup>38, 39</sup> показаха, че торасемид инхибира индуцираната от ангиотензин II и ендотелин-1 вазоконстрикция по-мощно в сравнение с фуросемид чрез блокиране на повишението на калциевата концентрация в съдовите гладкомускулни клетки в аортата на спонтанно-хипертензивни плъхове. Инхибиторният ефект на торасемид, но не и на фуросемид, върху  $\text{Cl}^-$ -каналчетата вероятно има отношение към тези ефекти.<sup>39</sup> Тъй като повишеното камерно следнатоварване е чест феномен при конгестивна сърдечна недостатъчност и води до развитието на сърдечна недостатъчност,<sup>40</sup> вазодилататорният отговор на торасемид може да намери своето приложение при застойна сърдечна недостатъчност; необходими са допълнителни изследвания в тази област.

В заключение, поради предвидимия фармакокинетичен профил, който води до последователно уриниране, и благодарение на допълнителните си анти-алдостеронове ефекти, които повлияват благоприятно патофизиологията на сърдечната недостатъчност, торасемид може да бъде използван като по-добра алтернатива спрямо фуросемид за терапията на застойната сърдечна недостатъчност.

### Книгопис

1. Packer, M.; Cohn, J.N. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J. Cardiol.* 1999; Si, IA-38A.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.