

Существуют ли перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии?

В.В.Фомин

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Обсуждаются показания к применению петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии и ограничения, существующие в настоящее время с точки зрения их внедрения в практику рутинной антигипертензивной терапии. На примере торасемида продемонстрированы перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии.

Ключевые слова: петлевые диуретики, артериальная гипертензия, торасемид, антигипертензивная терапия.

Are prospects for the use of loop diuretics to treat essential hypertension?

V.V.Fomin

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Summary. The paper discusses the indications for use of loop diuretics to treat essential hypertension and the current limits in terms of their introduction into the practice of routine antihypertensive therapy. By using torasemide as an example, the author demonstrates prospects for using loop diuretics for the treatment of essential hypertension.

Key words: loop diuretics, essential hypertension, torasemide, antihypertensive therapy.

Сведения об авторе

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан факультета довузовского образования ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: fomin_vic@mail.ru

В настоящее время петлевые диуретики (ПД) не считают антигипертензивными препаратами, которые следует применять для длительного лечения артериальной гипертензии (АГ). В общепринятых рекомендациях [1] в качестве показаний к назначению ПД указаны только конечная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при этом их назначение не преследует в качестве приоритетной цели собственно снижение артериального давления (АД). Именно поэтому при наличии этих заболеваний ПД нередко приходится применять и у нормотензивных больных, и, более того, с учетом определенных ограничений назначать их также пациентам с тенденцией к артериальной гипотензии.

Почему ПД не используют для длительного лечения АГ?

Ограничения в применении ПД для длительного лечения АГ определяются следующими факторами.

- Существенным увеличением диуреза при их приеме, способным существенно ухудшать качество жизни пациентов и таким образом затруднять постоянный прием этих препаратов амбулаторными больными.
- Риском провокации или усугубления нарушений электролитного гомеостаза, в том числе гипокалиемии, иногда трудно переносимой (мышечная слабость, судороги) и опасной с точки зрения развития наджелудочковых и желудочковых аритмий, а также внезапной смерти или угрожающей жизни гипонатриемии.

- Повышением сывороточной концентрации мочевой кислоты у лиц, которые уже его имеют, например с диагнозом суставной подагры, нередко ассоциированной с приступами уратной обструкции почечных канальцев).
- Трудностью сочетания со многими классами лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики) и рентгеноконтрастными агентами.
- Риском эпизодов неконтролируемой артериальной гипотензии.

Появление специально разработанных для лечения АГ тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, на первый взгляд, должно было бы привести к окончательному отказу от использования ПД для антигипертензивной терапии. Тем не менее в XXI в. интерес к применению ПД при АГ, напротив, возрождается, и уже сегодня очевидно, что для этого класса препаратов существуют особые показания и клинические ситуации, в которых другие лекарственные средства, в частности тиазидоподобные диуретики, оказываются малоэффективными.

ПД и гипертонические кризы

Сегодня ПД сохраняют позиции препаратов выбора для лечения многих клинических вариантов гипертонических кризов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на современные возможности комбинированной антигипертензивной терапии, частота гипертонических кризов остается высокой. Одной из ключевых современных особенностей гипертонических кризов, по-видимому, следует считать то, что они

чаще возникают у пациентов, получающих антигипертензивные препараты и имеющих если не целевое, то близкое к таковому АД [2]. Так, показано, что более чем у 90% больных, госпитализированных в связи с гипертоническим кризом и его осложнениями, АГ была диагностирована задолго до возникновения настоящего эпизода [3]. Гипертензивные кризы, даже неосложненные, всегда сопряжены со значительным ухудшением прогноза. По данным многоцентрового отечественного ретроспективного исследования ОСАДА [4], у больных с частыми гипертоническими кризами существенно реже удается достичь целевого АД. Частые неосложненные гипертонические кризы сопряжены с достоверно большими частотой и относительным риском нефатального мозгового инсульта/транзиторных ишемических атак, хронической сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка и признаков миокардиальной ишемии. Таким образом, результаты исследования ОСАДА свидетельствуют, что частые неосложненные гипертонические кризы обуславливают достоверное увеличение частоты и риска «больших» сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Почему ПД используют для купирования гипертонических кризов? Прежде всего эти препараты, непосредственно модулируя активность транспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ толстого восходящего сегмента петли Генле, представляют собой один из наиболее эффективных подходов к управлению натрийурезом [5]. Существенно увеличивая мочевую экскрецию натрия и осмотически свободной воды, эти препараты позволяют добиться значительного уменьшения перегрузки объемом, что особенно важно при гипертонических кризах, сопровождающихся признаками левожелудочковой недостаточности.

ПД при гипертонических кризах:

- Обеспечивают быстрое и устойчивое контролируемое снижение АД.
- Могут быть использованы в парентеральной форме.
- Сочетаются с большинством представителей других классов антигипертензивных препаратов, используемых для купирования гипертонических кризов.
- Позволяют предупредить и/или купировать многие угрожающие жизни осложнения гипертонического криза (например, острую левожелудочковую недостаточность с отеком легких).

ПД и АГ с поражением почек

В настоящее время не вызывает сомнений неуклонный рост среди больных АГ числа лиц, имеющих признаки почечного поражения – хроническую болезнь почек, в том числе III и последующих стадий, основным признаком которых является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ и/или клиренса эндогенного креатинина менее 60 мл/мин . Так, по данным крупного популяционного регистра КЕЕР [6], хроническая болезнь почек III–IV стадии может выявляться более чем у 50% больных АГ; распространенность стойкого снижения СКФ становится выше в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 [9]. Именно эти пациенты нуждаются в первоочередном достижении целевых величин АД как с точки зрения торможения необратимого ухудшения почечной функции, так и с точки зрения предупреждения фаталь-

ных сердечно-сосудистых осложнений, но именно у них антигипертензивная терапия часто оказывается особенно трудной, поскольку стойкое снижение СКФ является одной из наиболее весомых детерминант резистентной АГ.

Общепризнано, что при наличии хронической болезни почек особенно оправданна попытка применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые позволяют достичь как торможения прогрессирования почечной недостаточности, так и снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений и смерти [7]. Вместе с тем применение этих препаратов, особенно в полных дозах, нередко бывает ограничено ростом сывороточной концентрации креатинина и калия, связанной в том числе и с исходным наличием выраженного нефросклероза, своевременно не распознанного атеросклеротического стенозом почечных артерий, длительным неконтролируемым приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и ненаркотических анальгетиков. В исследовании SOLVD частота гиперкалиемии у получавших ИАПФ составила 1,2%, что в 3 раза больше таковой в группе, принимавшей плацебо [8]. Также заметной оказалась частота гиперкалиемии и гиперкреатининемии в исследовании ONTARGET в группе больных, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II [9]. Таким образом, применение последних не следует рассматривать как заведомо более безопасную с точки зрения риска «почечных» нежелательных явлений альтернативу ИАПФ. Соответственно, значительно возрастает актуальность поиска стратегии предупреждения и устранения гиперкалиемии, индуцированной ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II, у представителей группы риска, например у лиц, исходно имеющих сниженную СКФ. Общепризнанная и однозначно интерпретируемая тактика действий в подобной ситуации не разработана, тем более что многие классы лекарственных препаратов, увеличивающих экскрецию калия с мочой, в частности тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, при стойком снижении СКФ значительно ослабляют свое действие. В связи с этим в качестве одного из наиболее реальных подходов следует рассматривать комбинацию ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с ПД [10].

Известно, что диуретическое, в том числе натрийуретическое и калийуретическое действие фуросемида при ХПН сохраняется, но для его реализации требуется применение высоких доз препарата. Значительное снижение эффективности фуросемида при ХПН обусловлено в первую очередь тем, что у данной категории пациентов существенно снижается интенсивность клубочковой фильтрации фуросемида в первичную мочу и, следовательно, взаимодействия его с целевыми клетками толстого восходящего сегмента петли Генле. В отличие от фуросемида эффективность торасемида при стойком ухудшении фильтрационной функции почек меняется менее заметно, и при назначении пациентам с ХПН препарат обуславливает у них снижение повышенного АД и уменьшения выраженности периферических отеков [11].

Продемонстрировано, что при хронической болезни почек III–V стадии (СКФ от 1,1 до $63,7 \text{ мл/мин}$,

в среднем $8,9 \pm 9,6$ мл/мин) острая проба с тораसेмидом и длительный его прием обуславливают значительное увеличение натрийуреза и диуреза. Диуретические и натрийуретические свойства тораसेмида сохранялись и у больных, находящихся на программном гемодиализе с остаточным диурезом >300 мл/сут. После однократной внутривенной инфузии торасемида в дозе 200 мг у них зарегистрировано увеличение количества мочи (в среднем на 563 мл) и мочевой экскреции натрия (в среднем на $51,2$ ммоль/сут) [12]. При СКФ, не превышающей 30 мл/мин, торасемид вызывает достоверное увеличение натрийуреза (с 154 ± 30 до 232 ± 59 ммоль/сут, $p < 0,01$) и экскреции хлорид-иона (с 128 ± 21 до 233 ± 84 ммоль/сут, $p < 0,01$) [13].

ПД при АГ с поражением почек:

- Сохраняют способность контролировать натрий-объемзависимый компонент патогенеза АГ за счет эффективного управления натрийурезом.
- Могут позволить преодолеть феномен резистентности АГ к антигипертензивной терапии, предупредить развитие и/или нарастание левожелудочковой сердечной недостаточности, в том числе связанной с гипертензивным кризом.
- Эффективны в профилактике гиперкалиемии, индуцированной блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, таким образом, позволяют максимально долго сохранять применение этих препаратов у больных ХПН.

Зачем ПД свойства антагониста альдостерона?

Принципиальным отличием торасемида от других ПД является наличие у него свойств антагониста альдостероновых рецепторов [14]. С одной стороны, антагонизм к альдостероновым рецепторам, имеющийся у торасемида, значительно снижает риск индукции торасемидом почечных потерь калия с последующей гипокалиемией [15], свойственной другим петлевым и всем тиазидовым диуретикам, особенно при неадекватном их назначении, ухудшающей не только качество жизни, но и долгосрочный прогноз больных [16]. С другой стороны, торможение торасемидом стимуляции периферических альдостероновых рецепторов позволяет рассчитывать на устранение так называемых долгосрочных «геномных» эффектов альдостерона и, следовательно, с предупреждением или замедлением активации процессов дезадаптивной гипертрофии и фиброза в тканях-мишенях (миокард, сосудистая стенка, почечная ткань) [17–19]. С этой точки зрения торасемид можно рассматривать как перспективный компонент комбинированной антигипертензивной терапии при АГ высокого и очень высокого риска, в том числе и в случаях, если пациент уже получает ИАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II – препараты, непосредственно препятствующие синтезу альдостерона.

Антиальдостероновым эффектом, по-видимому, не в меньшей степени, чем натрийуретическим действием, можно было бы объяснить большую по сравнению с другими диуретиками способность торасемида уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка у больных АГ. Целенаправленные попытки достижения стабилизации и по возможности регресса гипертрофии левого желудочка у больных АГ прин-

ципиально важны с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза, и эти попытки могут стать более успешными при включении торасемида в схемы комбинированной антигипертензивной терапии. В связи с этим влияние торасемида на формирование гипертрофии левого желудочка нуждается в изучении в контролируемых исследованиях.

Со способностью блокировать альдостероновые рецепторы, как и с выраженным натрийуретическим действием, можно связать также существенную эффективность торасемида с точки зрения снижения повышенного АД. Сегодня очевидно, что АГ, интерпретируемая как эссенциальная, может быть сопряжена с гиперпродукцией альдостерона, как связанной с наличием аденомы или гиперплазии надпочечников, проявляющихся в известном синдроме Конна, так зачастую и не имеющей четкого морфологического субстрата [20]. Так, по данным крупного исследования RAPY [21], в ходе которого распространенность первичного и идиопатического гиперальдостеронизма оценивалась у 1125 больных АГ, в 4,8% случаев выявлена аденома одного из надпочечников, в 6,4% случаев – идиопатический гиперальдостеронизм. Следует подчеркнуть, что согласно данным проспективных эпидемиологических исследований, например Framingham Offspring, прирост сывороточной концентрации альдостерона даже на одно стандартное отклонение представляет собой независимую детерминанту стойкого повышения АД [22]. Наличие гиперальдостеронизма, особенно гипокалиемического, при АГ всегда сопряжено с более выраженным поражением органов-мишеней и большей частотой ассоциированных клинических состояний (цереброваскулярные заболевания, ХСН, ишемическая болезнь сердца) [23].

Неконтролируемая и истинно резистентная АГ также нередко бывают связаны с гиперпродукцией альдостерона, в том числе и в случаях, если потенциально устранимого источника этой гиперпродукции (например, аденомы надпочечников) выявить не удается. Включение спиронолактона в схемы комбинированной антигипертензивной терапии, применяемой у данной категории пациентов, как правило, позволяет добиться достоверного снижения АД; в пользу этого, в частности, свидетельствуют результаты анализа части пациентов, включенных в исследование ASCOT-BPLA [24]. Вместе с тем спиронолактон в достаточных дозах опасен с точки зрения нежелательного повышения сывороточной концентрации калия, а также нередко плохо переносится мужчинами из-за развития не менее чем у 10% из них болезненной гинекомастии [25]. В связи с этим назначение торасемида можно рассматривать как альтернативу применению спиронолактона в ситуациях, если предполагают связь АГ с гиперпродукцией альдостерона, при том, что первичного гиперальдостеронизма диагностировать не удалось, а также у всех больных, АД которых не отвечают на полнodosовые комбинации из двух и тем более из трех антигипертензивных препаратов. Назначение торасемида этим больным полностью соответствует общепринятым представлениям, предполагающим максимально активное применение диуретиков при резистентной и неконтролируемой АГ [26].

Наличие свойств антагониста альдостерона у торасемида:

- Существенно повышает его эффективность и переносимость, в том числе как антигипертензивного препарата.
- Обеспечивает ему дополнительные возможности положительного влияния на долгосрочный прогноз за счет замедления темпа поражения органов-мишеней.
- Открывает перспективы его применения при резистентной и неконтролируемой АГ.

ПД при АГ: выводы

Очевидно, что ПД до конца не исчерпали свой потенциал как препараты для лечения АГ. С одной стороны, они по-прежнему используются для лечения неотложных состояний и в качестве третьего или четвертого антигипертензивного препарата, а с другой – отдельные представители данного класса препаратов, в частности торасемид, за счет наличия особых свойств имеют самостоятельные показания к применению у пациентов со стойким повышением АД.

Показания к применению торасемида при АГ могут быть существенно расширены за счет ее резистентных к лечению форм, а также купирования гипертонических кризов. Торасемид может являться компонентом комбинированной антигипертензивной терапии при АГ, ассоциированной с ХСН и/или хронической болезнью почек, а также в ситуации, когда риск сердечно-сосудистых осложнений высок или очень высок. Благодаря торасемиду – петлевому диуретику со свойствами антагониста альдостерона (в настоящее время в ряде стран доступна его пролонгированная форма, особенно удобная для амбулаторного применения) – у ПД как средства для лечения АГ, по-видимому, появляются новые перспективы, и уже сегодня они могут быть успешно воплощены в жизнь в реальной клинической практике.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. 2010; 3: 5–26.
2. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007; 131: 1949–62.
3. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78: 636–40.
4. Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных частыми гипертоническими кризами. *Тер. арх.* 2009; 9: 9–12.

5. Bballa V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1845–54.
6. Kalaitzidis R, Li S, Wang C et al. Hypertension in early-stage kidney disease: an update from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl. 4): 22–31.
7. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 629–36.
8. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J* 1996; 131 (2): 350–5.
9. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
10. Russo D, Gazzotti RM, Testa A. Torasemide, a new loop diuretic, in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1990; 55 (2): 141–5.
11. Fliser D, Schröter M, Neubeck M et al. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 482–8.
12. Gebr TW, Rudy DW, Matzke GR et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (1): 31–8.
13. Rösler T, Schwab A, Kramer B et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 155–61.
14. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): 45–50.
15. Struthers AD. Impact of aldosterone on vascular pathophysiology. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 18–22.
16. Franse LV, Pabor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025–30.
17. López B, González A, Hermida N et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: 19–23.
18. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 859–67.
19. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
20. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2293–300.
21. Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–42.
22. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1125–30.
23. Berecek KH, Farag A, Babityar G et al. Adding low-dose spironolactone to multidrug regimens for resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6 (3): 211–2.
24. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–45.
25. Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61 (1): 52–60.
26. Handler J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (10): 802–6.

