

УДК 616.12–008.331.1–085:615.254.1

Д.Д. ИВАНОВ, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, Киев/

Маркетинговый ход: преимущества торасемида медленного высвобождения?

Посвящается тем, кто ищет истину

Резюме

В статье обсуждается вопрос об особенностях применения торасемида – петлевого диуретика длительного действия, его различных форм и доз: формы немедленного (IR) и пролонгированного (SR) высвобождения. Даны практические рекомендации относительно режима приема и дозирования торасемида, приведенные данные позволяют обосновать необходимость непрерывного ежедневного приема петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В статье дан четкий ответ на вопрос практических врачей об отсутствии негативного влияния приема петлевых диуретиков на эпителий почечных канальцев.

Ключевые слова: петлевые диуретики, торасемид, форма немедленного высвобождения, форма пролонгированного высвобождения, хроническая сердечная недостаточность

Поводом для данной публикации послужил периодически встречающийся вопрос практических врачей о возможном негативном влиянии «пикообразного» натрийуреза на эпителий почечных канальцев на фоне приема петлевых диуретиков. Речь идет о торасемиде и торасемиде медленного высвобождения.

Научные данные об уромодулине, поражениях натрием почечных канальцев, петлевых диуретиках и возможном вреде выводов, базирующихся на результатах единичных клинических исследований

Проведя детальный поиск в интернете, стал ясен источник данной точки зрения. «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» [1]. В качестве маркера тубулоинтерстициального поражения почек в данном исследовании рассматривается увеличение выведения с мочой белка THP (Tamm-Horsfall protein), а иными словами – уромодулина (УМ).

Итак, давайте разберемся по порядку.

Уромодулин – самый распространенный белок в моче, не определяемый при обычном анализе мочи. Известно, что гиалиновые цилиндры мочи состоят из белка Tamm Horsfall; обычно на этом заканчиваются знания большинства студентов, врачей и нефрологов относительно данного иммуноглобулина. Положив руку на сердце, могу сказать, что более глубокие знания вряд ли нужны практическому врачу в его повседневной работе. И, тем не менее, коль в публикациях тех же авторов встречается утверждение «Как известно, белок THP (Tamm-Horsfall protein) проявляет протективное действие в отношении канальцевого аппарата нефрона. Существуют работы, в которых было доказано его инги-

бирующее действие на воспаление в тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) (экспериментальные работы на крысах – примечание автора). В связи с этим белок THP был выбран для подтверждения негативного влияния избыточного натрийуреза и ретенции натрия на функцию ТИТ и канальцевый аппарат почки» [2], мы вынуждены помочь практическому врачу разобраться в реальном состоянии данного непростого нефрологического вопроса.

Синтез УМ происходит исключительно в тубулярных эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле и в начальной части извитого дистального канальца [3]. Это высокогликозилированная молекула с большим количеством остатков цистеина. Эти цистеиновые остатки соединяются между собой с образованием конечной нитчатой гелеобразной структуры уромодулина [4]. УМ транслоцируется на апикальную поверхность восходящего отдела петли Генле, где он связывается с клеточной мембраной фосфатидилинозитольным якорем. УМ соприкасается с просветом канальцев и остается прикрепленным к тубулярной клетке до тех пор, пока он не подвергнется ферментативному расщеплению еще неизвестным пока ферментом [5].

Функция уромодулина и сегодня остается недостаточно изученной [7], при этом имеются данные, свидетельствующие о том, что этот белок может регулировать перенос натрия, защищать от инфекций мочевых путей (высокая концентрация) или образования камней в почках (наоборот – низкая концентрация). Интерес к уромодулину возрос в связи с генетическими исследованиями, в которых сообщалось об участии гена, кодирующего синтез уромодулина, в патогенезе как редких, так и весьма распространенных заболеваний почек. Из редких заболеваний следует отдельно отметить уромодулиновую болезнь почек – известную нефрологам как медулярная кистозная болезнь почек 2-го типа (MCKD 2) и семейную гиперурикемическую

нефропатию. Оба заболевания наследуются аутосомно-доминантным путем.

Так, при семейной ювенильной гиперурекемической нефропатии отмечается раннее развитие подагры у нескольких членов семьи, минимальный или «пустой» осадок мочи и медленное прогрессирование почечной недостаточности. При данной патологии мутантный УМ приводит к уменьшению апикальной экспрессии $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ переносчика, и компенсаторному увеличению реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона.

В 2016 году впервые появились данные о том, что плазменный (именно плазменный!) УМ является биомаркером функции почек и позволяет идентифицировать ранние стадии хронической болезни почек (ХБП). В качестве маркера канальцевой секреции он может отображать сохраненную массу нефронов и, следовательно, «внутреннюю функцию почек», а не только клубочковую фильтрацию. Поэтому он дает существенную информацию о функции почек в дополнение к клубочковой фильтрации и потенциально решает проблему креатинин-негативной фазы ХБП, в которой почечная недостаточность часто остается недиагностированной [8].

Что же касается уровня УМ в моче, то последние клинические данные 2017 года свидетельствуют о том, что более высокие уровни данной субстанции связаны с риском развития ХБП и быстрым снижением функции почек [9]. При этом авторы отмечают, что необходимы дополнительные популяционные исследования как населения в целом, так и лиц с клинически выраженной ХБП для подтверждения этих результатов.

Более того, необходимо отметить, что для отображения функции почек во всей современной научной литературе используют исключительно определение содержания УМ в 1 мл мочи (!), а не его выделение за сутки. Это связано с тем, что объем мочи и выделение электролитов существенно влияют на экскрецию УМ, что может искажать связь между мочевым УМ и функцией почечных канальцев [10]. Становится совершенно понятно, что определение экскреции УМ в единицу времени (вместо единицы объема) не имеет однозначного клинического значения на фоне проведения диуретической терапии.

В норме у здоровых людей УМ выводится с мочой со скоростью 50–100 мг в сутки, до 200 мг ежедневно в физиологических условиях [11].

Анализируя данные относительно суточной экскреции уромодулина с мочой на фоне приема торасемидов немедленной формы высвобождения и замедленного высвобождения [2], не может остаться без внимания тот факт, что как при приеме одного, так и другого препарата суточная экскреция УМ находилась в пределах нормы, несмотря на некорректность подобных измерений на фоне проведения диуретической терапии. Поскольку в тексте публикации по вполне понятным причинам отсутствует цифра суточной экскреции УМ в 2 группах, приведем рисунок из данной публикации (рис. 1), по данным которого можно приблизительно рассчитать необходимый для анализа показатель. Для этого мы определили уровень данного белка (ТНР) в каждой из 8 представленных точек по оси Y, умножили каждое из полученных значений на 3 (пробы мочи собирались каждые 3 часа) и сложи-

ли полученные 8 показателей. Результат не может не вызвать удивление: в группе немедленной формы высвобождения торасемида (IR) суточная экскреция УМ (белка ТНР) составила около 100,5 мг в сутки, а в группе пролонгированной формы торасемида (SR) – около 78 мг в сутки, т.е. мы получили совершенно нормальные показатели, соответствующие таковым у практически здоровых лиц.

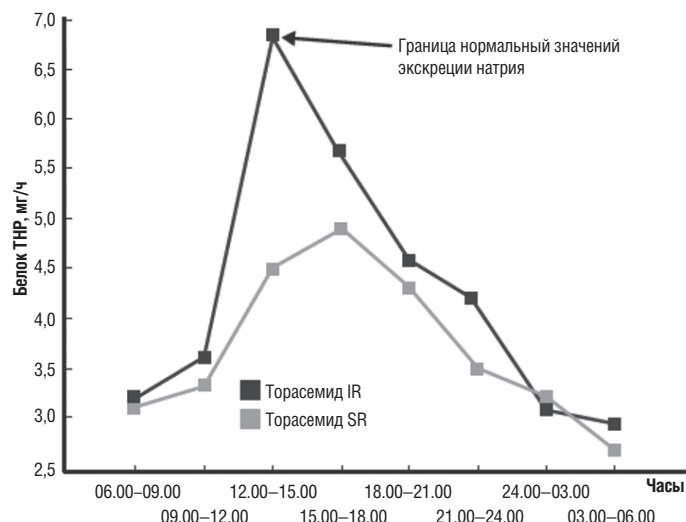


Рис. 1. Экскреция белка ТНР в группах торасемида IR и SR (n=28, значения представлены в виде медианы)

Возникает естественный вопрос: правомерно ли суждение о «повреждении эпителиальных канальцев и нарушении синтеза белка ТНР» [2] в группе терапии непродолжительным торасемидом IR и о преимуществах пролонгированной формы – торасемида SR? Думаю, ответ очевиден: «Такое утверждение справедливо не более чем утверждение, что у пациента с уровнем мочевины крови 5 ммоль/л вероятность ХПН выше, чем у пациента с уровнем 4 ммоль/л, или, например, утверждение, что из двух пациентов с нормальными значениями печеночных ферментов (АсАт, АлаТ, ЛДГ) пациент, у которого показатели выше, имеет признаки цитолиза гепатоцитов».

Весьма интересными представляются и результаты исследования в отношении постдиуретической задержки натрия после приема торасемида обычной формы высвобождения. Анализ рисунка 1 из этой же статьи позволяет наглядно продемонстрировать, что только к 24-му часу после приема обоих препаратов уровень экскреции натрия возвращается к исходному уровню (см. нижнюю кривую – «До лечения») (рис. 2).

Как известно, под постдиуретической задержкой натрия принято подразумевать снижение его выделения до уровня ниже исходного. Однако согласно приведенным данным при приеме ни одного из исследуемых препаратов постдиуретическая задержка натрия не отмечалась. При этом именно данные, приведенные на рисунке 2, позволяют обосновать, почему при назначении петлевых диуретиков необходим их непрерывный ежедневный прием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а не прерывистая терапия 2–3 раза в неделю, достаточно распространенная в повседневной клинической практике.

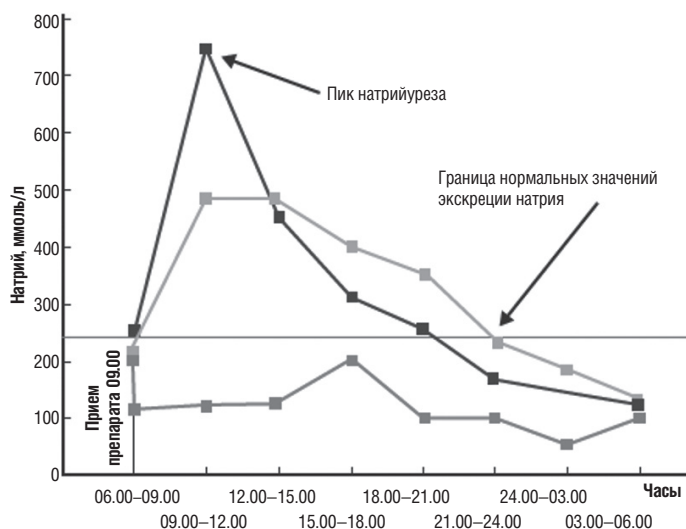


Рис. 2. Динамика колебания суточного натрийуреза. Медиана натрийуреза в группах до, после лечения диуретиками и без влияния диуретиков ($n=56$ до лечения; $n=28$ группы торасемида IR и SR соответственно)

Обратимся к данным еще одной публикации [1], с помощью которого нас стараются убедить в том, что «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». Если со снижением выделения натрия мы только что разобрались, то обратившись непосредственно к данной публикации, мы обнаружим еще один чрезвычайно интересный факт. Для этого мы вновь обратимся к приведенным авторами графикам, из которых следует, что через 30 дней терапии характер кривых приобретает совершенно идентичный характер в обеих группах в отношении количества выделяемого с мочой натрия во время максимального накопления препаратов в плазме крови (582,3 и 678,5 мМоль/л для обычного торасемида и 698,1 и 540,4 мМоль/л для торасемида SR). Отличия состоят исключительно во времени наступления данных пиков.

Кроме того, цитата «площади натрийуреза под кривыми у торасемида IR и SR (SIR = 13 603,8 и SSR = 13 741,2) статистически не различимы ($p>0,05$)» [2] – позволяет сказать, что различия натрийуреза как таковой нет (рис. 3, 4).

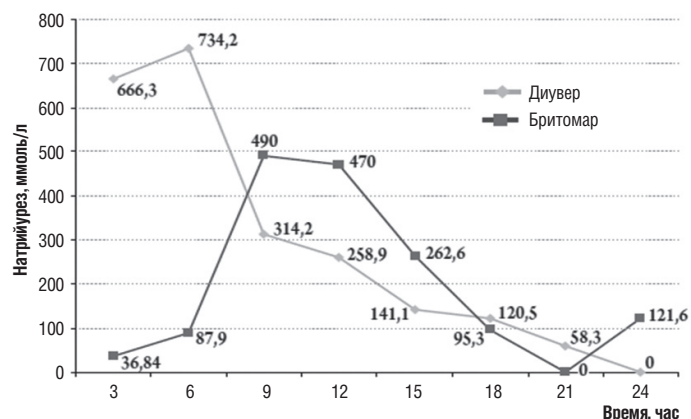


Рис. 3. Кривая суточного натрийуреза на фоне лечения торасемидом IR и Бритомаром в первые сутки

В связи с этим возникает недоумение по поводу фразы «При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период». Более того, согласно всем международным публикациям торасемида, независимо от формы его высвобождения, рассматривается как петлевой диуретик длительного действия [12–14].

Кроме того, огромный вопрос вызывает показатель экскреции натрия, равный нулю, в 7-й порции мочи после приема торасемида SR и 8-й порции мочи в группе торасемида немедленной формы высвобождения (рис. 3). Судя по всему, моча, не содержащая натрия, – это какая-то ошибка в публикации.

Важной ремаркой, на мой взгляд, является то, что при ХСН повышается уровень натрийуретического пептида. Присутствие натрия в канальце позволяет потенцировать эффект петлевого диуретика (известно, что при гипокалиемии резко снижается эффективность петлевых диуретиков). Именно эта особенность позволяет непрерывно месяцами/годами иметь диуретический эффект у пациентов с ХСН, получающих торасемид, и наоборот – требует прерывистого его назначения при ХБП.

И в завершение позволю себе еще одно небольшое замечание. В отношении данного исследования настораживает тот факт, что в исследовании присутствовали пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и с сопутствующей ХСН 1–2-го функциональных классов. О наличии признаков застоя нигде в работе не указывается. Таким образом, оба препарата торасемида назначались по показанию – АГ. При этом торасемид немедленной формы высвобождения разрешен для использования в терапии АГ как в нашей стране, так и за рубежом, в максимальной дозе 5 мг в сутки [16], так как увеличение дозы до 10 мг не дает прироста снижения артериального давления (АД) и только может увеличить риск возникновения побочных реакций. В нашей стране, как и в странах Европы, не разрешено проведение исследований на пациентах с применением дозировок препаратов, превышающих максимально допустимую суточную дозу согласно утвержденной инструкции, исключительно с целью получения научных данных или попыток доказательства конкурентных преимуществ какого-либо лекарственного средства.

Что же касается того, что на входе пациентов в исследование [1] показатели центрального систолического АД превышали

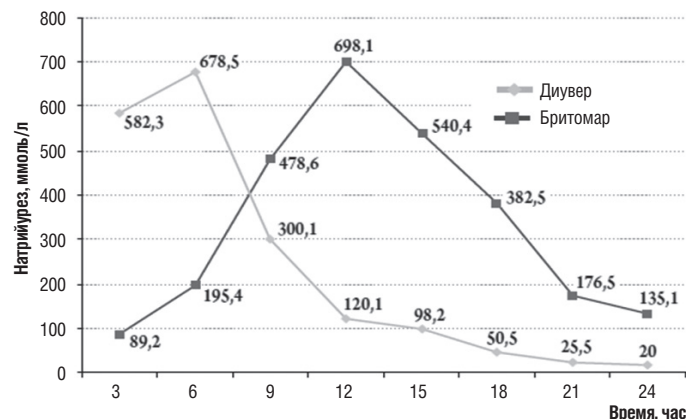


Рис. 4. Кривая суточного натрийуреза на фоне лечения торасемидом IR и Бритомаром на 30-е сутки

аналогичный периферический показатель, – я оставляю этот вопрос на рассмотрение специалистов в области кардиологии. Хотя именно снижение центрального аортального давления, а мой взгляд, является важнейшим аргументом в пользу той или иной формы торасемида.

Практические данные

- Торасемид в дозе 2,5–5 мг используется в качестве антигипертензивного средства (обычно в дополнение к уже ранее назначенному препарату другой группы) при артериальной гипертензии в режиме непрерывного назначения длительно.
- Торасемид в дозе 10 мг используется при ХСН в режиме непрерывного назначения длительно.
- Торасемид в дозе от 20 мг используется при ХБП для лечения отеочного синдрома в режиме 6 дней в неделю, седьмой перерыв. Перерыв позволяет повысить чувствительность к диуретику.
- Торасемид в дозах 50–200 мг используется в режимах 2–3 раза в неделю или 2 дня приема, два перерыва для лечения отеочного синдрома при ХБП.
- В большинстве случаев, опираясь на доказательную базу, торасемид эффективнее и безопаснее фуросемида.

Выводы

1. Для практического врача сегодня по-прежнему основными маркерами функции почек являются уровень креатинина и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI.
2. Определение суточного уровня экскреции УМ (белка Тамм-Хорсфалла) не может служить маркером поражения тубулоинтерстициальной ткани в практической медицине.
3. Сегодня нет ни одного зарубежного исследования, свидетельствующего о преимуществах торасемида пролонгированной формы высвобождения.
4. Критерием эффективности терапии должны быть исключительно жесткие, а не суррогатные конечные точки. Так, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН

Резюме

Маркетинговий хід: переваги торасеміду уповільненого вивільнення?

Д.Д. Іванов

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

У статті обговорюється питання особливостей застосування торасеміду – петльового діуретика тривалої дії, його різних форм і доз: форми негайного (ІР) і пролонгованого (SR) вивільнення. Представлено практичні рекомендації щодо режиму прийому і дозування торасеміду; наведені дані дозволяють обґрунтувати необхідність безперервного щоденного прийому петльових діуретиків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. У статті надана чітка відповідь на питання практичних лікарів про відсутність негативного впливу прийому петльових діуретиків на епітелій ниркових каналців.

Ключові слова: петльові діуретики, торасемід, форма негайного вивільнення, форма пролонгованого вивільнення, хронічна серцева недостатність

сегодня доказано исключительно для торасемида немедленной формы высвобождения [15], несмотря на утверждение некоторых авторов о якобы существующей угрозе прогрессирования почечного фиброза.

5. В своей повседневной практике практический врач должен опираться исключительно на результаты хорошо спланированных и методологически правильно проведенных исследований.

Список использованной литературы

1. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. // Журнал «Сердечная недостаточность». – 2012. – Том 13, №4 (72). – С. 222–227.
2. Арутюнов Г.П. и соавт. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия // Здоров'я України. – 2015. – Грудень, тематичний номер. – С. 43–45.
3. Hoyer J.R., Sisson S.P., Vernier R.L. TammHorsfall glycoprotein: Ultrastructural immunoperoxidase localization in rat kidney // Lab Invest. – 1979. – Vol. 41. – P. 168–173.
4. Vyletal P., Bleyer A.J., Kmoch S: Uromodulin biology and pathophysiology an update // Kidney Blood Press Res. – 2010. – Vol. 33. – P. 456–475.
5. Santambrogio S., Cattaneo A., Bernasconi L., Schwend T. et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage // Biochem Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 370. – P. 410–413.
6. Hart T.C., Gorry M.C., Hart P.S., Woodard A.S. et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy // J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 39. – P. 882–892.
7. Devuyst O., Olinger E., Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders // Nat. Rev. Nephrol. – 2017 Aug 7. – doi: 10.1038/nrneph.2017.101.
8. Steubl D., Block M., Herbst V. et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients // Yang J. ed. // Medicine. – 2016. – Vol. 95 (10). – e3011. – doi:10.1097/MD.0000000000003011.
9. Garimella P.S. et al. Association of urinary uromodulin with kidney function decline and mortality: the health ABC study // Clin. Nephrol. – 2017. – Vol. 87 (6). – P. 278–286. – doi: 10.5414/CN109005.
10. Anthony J. Bleyer, Stanislav Kmoch. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 6–8.
11. Dali D. Alterations of uromodulin biology and FJHN/MCKD syndrome, 2010. – <http://paduaresearch.cab.unipd.it/3182/1/dali.pdf>.
12. Veeraveedu P.T. et al. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 581 (1–2). – P. 121–131.
13. Schmieder R.E., Rockstroh J.K. Efficacy and Tolerance of Low-Dose Loop Diuretics in Hypertension // Cardiology. – 1994. – Vol. 84. – P. 36–42.
14. Risler T., Krämer B., Müller G.A. The Efficacy of Diuretics in Acute and Chronic Renal Failure // Drugs. – 1991. – Vol. 41, 3. – P. 69–79.
15. Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4. – P. 507–513.
16. Інструкція для застосування ТРИФАС COR. – <http://mozdocs.kiev.ua/likview.php?id=37286>.

Summary

Marketing Path: The Benefits of Thorasemide Slow Release?

D.D.Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article discusses the peculiarities of the use of torasemide - loop diuretics of prolonged duration, its various forms and doses: the form of immediate (IR) and prolonged (SR) release. The given practical recommendations concerning a mode of reception and dosage of torasemide, given data allow to justify necessity of continuous daily reception of loop diuretics in patients with chronic heart failure. The article gives a clear answer to the questions of practitioners about the absence of negative influence of the use of loop diuretics on the epithelium of the renal tubules.

Key words: loop diuretics, torasemide, immediate release form, prolonged release form, chronic heart failure.