

УДК: 615.22: 616-092.9: 616-035

Обобщенные данные критериев факторов риска применения лекарственного препарата торасемид по материалам его доклинических исследований

©2020. Н.А. Анисимова¹, Н.О. Селизарова¹, Г.А. Плиско¹, Е.Д. Семивеличенко¹, С.М. Напалкова^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 19.11.2020 г.

После доработки 08.12.2020 г.

Принята к публикации 11.12.2020 г.

В исследовании рассмотрены, проанализированы материалы и обобщены данные о результатах экспериментальных (доклинических) фармакологических исследований лекарственного средства торасемид в сравнении с аналогом – фуросемидом. Торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, которые по спектру фармакологических эффектов принципиально отличаются от петлевых диуретиков первого поколения.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, обнаруженные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования. В соответствующих разделах статьи приведены сведения об эффективности препаратов на основе торасемида при лечении хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам eLibrary и PubMed с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

Приведенные в исследовании обобщенные данные, по нашему мнению, могут быть использованы научными сотрудниками, занимающимися доклиническими и клиническими исследованиями, а также вопросами изучения эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: торасемид; фармакокинетика; фармакодинамика; доклинические исследования; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; петлевые диуретики; антифибротические свойства; специфическая токсичность

DOI: 10.17816/phf50500/2713-153X-2020-4-2-18-26

СОКРАЩЕНИЯ:

AUC – площадь под фармакокинетической кривой;

Cl – клиренс;

C_{max} – величина максимальной концентрации;

LD_{50} – полумлетальная доза;

VSS – объем распределения;

АГ – артериальная гипертензия;

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

$T_{1/2}$ – период полувыведения;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации;

ХПН – хроническая почечная недостаточность;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

ВВЕДЕНИЕ

Торасемид, препарат из группы петлевых диуретиков, введен в клиническую практику в начале 90-х годов XX века. Препарат относится к пиридиновым производным сульфонилмочевины и является длительно действующим мощным диуретиком. В данном обзоре рассмотрены вопросы фармакокинетики и фармакодинамики торасемида, его безопасности и специфической активности, приведенные в различных литературных источниках, описывающих его доклинические исследования.

Торасемид показан к применению при отечном синдроме различного генеза, в том числе и при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек, легких, при артериальной гипертензии [1, 2].

Оригинальный препарат торасемида «Demadex®» выпускается компанией Roche. В Российской Федерации не зарегистрирован. В нашей стране торасемид представлен только воспроизведенными препаратами, как отечественными, так и импортными.

Сведения о результатах экспериментальных (доклинических) фармакологических исследований препаратов торасемида в открытых источниках представлены недостаточно широко. Обзоры эффективности и безопасности оригинального препарата «Demadex®» касаются клинических исследований. Данные по вопросам эффективности и безопасности торасемида, как и препаратов на его основе, собраны из разных источников и представлены в соответствующих разделах статьи.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам elibrary (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Физико-химические свойства торасемида

Физико-химические свойства торасемида представлены в табл. 1.

2. Фармакология торасемида

2.1. Механизм действия торасемида

Препарат относится к группе петлевых диуретиков. Точкой приложения является восходящая часть петли Генле, где торасемид подавляет реабсорбцию натрия хлорида за счет торможения котранспорта Na⁺/K⁺/2Cl⁻ в люминальной мембране эпителиальных клеток. В результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция натрия и калия, а также кальция и магния. Торасемид не оказывает действия в проксимальных канальцах, что является его важным отличием от известного препарата группы петлевых диуретиков – фуросемида. В результате он не вызывает заметной потери фосфатов и бикарбонатов, а также калия.

Торасемид оказывает блокирующее действие на РААС. Механизм антиальдостеронового эффекта препарата достаточно сложный и до конца не изучен. Предполагают, что торасемид не только оказывает калийсберегающий эффект, но и блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах клеток эпителия почечных канальцев. В результате он тормозит действие альдостерона на сердце, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у пациентов с АГ и

ХСН [2, 4]. В эксперименте доказано, что торасемид способен тормозить секрецию альдостерона клетками надпочечников, дозозависимо ослаблять вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, уменьшать концентрацию ионов кальция в гладких мышечных клетках при спонтанной гипертензии [5].

2.2. Исследования фармакокинетики торасемида

Исследования фармакокинетики торасемида были проведены на лабораторных крысах и собаках (без указания породы). Биодоступность после перорального введения составляла от 80 до 100%. Период полувыведения из плазмы составлял около 1,5 час. у крыс после введения 10 мг/кг перорально или внутривенно. У собак T_{1/2} составил 7,9 и 14,2 час. при введении 5 мг/кг внутривенно и перорально соответственно. Эти цифры коррелировали с длительностью диуретического эффекта.

При изучении фармакокинетики торасемида с использованием ³H-метки было показано, что 70% меченого вещества через 24 часа обнаруживается в моче крыс и собак. У крыс торасемид, главным образом, секретируется в виде гидроксиглированных метаболитов. Всего лишь 1% выводится в неизменном виде. У собак же более 50% вещества выводится в неизменном виде, остальное – в виде деалкилированных и гидроксиглированных метаболитов [6].

Метаболизм торасемида у собак изучался в GLP-совместимых исследованиях при однократном и многократном (14 дней) экспериментах. Кроме этого были проведены исследования не GLP-статуса в условиях *in vitro*.

При однократном введении исследовали дозы 0,1; 0,2; 0,8 и 1,6 мг/кг, при многократном – 0,2 мг/кг. Было показано, что биодоступность вещества составляет около 90%. Время достижения максимальной концентрации в среднем составляет менее чем один час. При приеме пищи площадь под фармакокинетической кривой увеличивается на 36%, а T_{max} несколько задерживается. Значения величины максимальной концентрации и AUC пропорционально увеличиваются в зависимости от дозы, однако сведения о накоплении вещества отсутствуют. Торасемид почти на 98% связывается с белками плазмы. Системный клиренс был низким (0,0173 л/ч/кг), и объем распределения был небольшой (0,142 л/кг). При этом T_{1/2} составил 6,90 с на фоне введения дозы 0,1 мг/кг. Почечный клиренс составлял пример-

Физико-химические свойства торасемида [3] Табл. 1.
Physical and chemical properties of torasemide Table 1.

Химическое название	1-изопропил-3-([4-(3-метилфениламино)-пиридин]-3-сульфонил)-мочевина
CAS номер	56211-40-6
Эмпирическая формула	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
Физическая форма	Белый кристаллический порошок
Молекулярная масса	348,43 г/моль
Растворимость	Нет данных
pK	7,1
Log Pow/Log Kow	3,52/2,3
pH 7.4 – Log D	1,57
Температура (точка) плавления	157 °C
Однородность и стабильность	В нормальных условиях стабилен в течение 24 месяцев (температура 25–30 °C, относительная влажность – 60–65%)

но 70% от общего клиренса и примерно 70% от введенной дозы. Были выявлены два метаболита торасемида (5878 и 5946OR), которые обнаруживали как в условиях *in vitro* в присутствии печеночных микросом, так и в опыте *in vivo*. Были определены ферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме торасемида, – P450 3A4, 2E1 и, в меньшей степени, 2C9 [6].

Влияние индукторов и ингибиторов ферментов на фармакокинетику торасемида было изучено в условиях *in vivo* на крысах-самцах линии Sprague-Dawley. Вещество вводили в дозе 2 мг/кг в виде инфузий. AUC у крыс, получивших специфический ингибитор изофермента CYP — SKF 525-A, была больше по сравнению с контрольными животными (3570 против 1350 мкг/мин/мл), что доказывает участие изоферментов в метаболизме торасемида.

В другой группе экспериментов использовали известные индукторы изоферментов CYP1A1/2, CYP2B1/2, и CYP2E1 и ингибиторы CYP2D1 и CYP3A1/2 (3-метилхолантрен, фенобарбитал, изоиазид, хинин и троландомицин). Значение AUC у крыс, предварительно обработанных этими веществами, не отличалось достоверно от такового у контрольных животных. У крыс, которым предварительно вводили дексаметазон (основной индуктор CYP3A1/2), отмечали достоверное уменьшение AUC (1290 против 1590 мкг/мин/мл). Дексаметазон также привел к увеличению CYP2C11. Значение AUC у крыс на фоне дексаметазона было значительно выше, чем в контрольной группе (2970 против 1610 мкг/мин/мл). На основании этих данных был сделан вывод, что в метаболизме торасемида у крыс участвует изофермент CYP2C11 [7].

Данных по исследованию фармакокинетики у самцов и самок лабораторных животных в открытой литературе не приводится.

В отдельном исследовании изучали изменение фармакокинетических параметров для крыс с индуцированным сахарным диабетом (аллоксан и стрептозотозин) [10] при введении торасемида в дозе 2 мг/кг. Усредненные данные общего клиренса у здоровых крыс и у крыс с индуцированным диабетом сопоставимы.

Изменения фармакокинетики торасемида (10 мг/кг внутривенно) у крыс с моделированной острой почечной недостаточностью (введение уранилнитрата) показали, что у таких животных значение AUC достоверно меньше, чем у контрольных (4450 против 6380 мкг/мин/мл). Это было связано с увеличением скорости общего клиренса (1,57 против 2,25 мл/мин/кг). Восьмичасовой диурез у крыс с почечной недостаточностью был достоверно меньше по сравнению с контрольными животными (22,0 мл/кг против 178 мл/кг). Однако восьмичасовая экскреция натрия, калия и хлоридов не отличалась [11, 12].

2.3. Первичная фармакодинамика торасемида в доклинических исследованиях

Торасемид является мочегонным средством, которое подавляет транспортер Na⁺/K⁺/2Cl⁻ в восходящей части петли

Генле. В результате возникает ограничение канальцевой реабсорбции натрия и хлоридов, что впоследствии приводит к снижению интерстициального гипертонуса, снижению реабсорбции воды и диуреза. Уменьшение объема внеклеточной жидкости, в свою очередь, снижает сердечное давление наполнения желудочков и конечного диастолического объема, тем самым улучшая функцию сердца и снижая частоту системного отека и/или отека легких.

Эффекты торасемида были изучены в опытах на собаках. На этих же животных были проведены полевые испытания при регистрации торасемида для применения в ветеринарной практике.

В работе Sogame с соавт. приводятся данные сравнительного изучения диуретического профиля торасемида и фуросемида у здоровых собак. Установлено, что диуретический (мочегонный) эффект торасемида развивается медленнее, но продолжительность его больше [13].

В опыте по определению диапазона эффективных доз для дальнейшего сравнительного исследования эффективности торасемида у собак с ХСН основным критерием было увеличение объема выведенной мочи. Результаты данного эксперимента могут свидетельствовать о доклинической эффективности торасемида как диуретического средства. В группы включали от двух до десяти здоровых собак в зависимости от значимости эксперимента (пилотное или основное). Животным вводили торасемид в диапазоне доз 0,05–10 мг/кг. Уже на фоне введения 0,05 и 0,1 мг/кг регистрировали увеличение диуреза на 50% по сравнению с контрольной группой. При введении 1; 5 и 10 мг/кг максимальное увеличение диуреза отмечали для дозы 5 мг/кг. При введении в течение пяти дней торасемида в дозах 0,15–4,5 мг/кг средний процент увеличения диуреза составил 33–50% и наблюдался при 0,15 мг/кг.

На основании этих данных и данных по исследованию линейности фармакокинетики торасемида были предсказаны диуретические эффекты данного препарата при использовании различных режимов введения.

Исчерпывающие данные по сравнительной эффективности торасемида и фуросемида содержатся в исследованиях, проведенных на собаках [14]. Пилотное экспериментальное исследование 182VC1F1 было проведено в 2013 году во Франции, Испании и Греции. Продолжительность его составила 84 дня. Тестируемые дозы 0,2–0,8 мг/кг вводились перорально один раз в сутки. Выборка животных составила 176 особей. У всех собак была диагностирована хроническая сердечная недостаточность. Были сформированы группы, получающие традиционное лечение фуросемидом, и группы, которым перорально вводили торасемид.

Критериями включения животных в эксперимент служили: масса (не менее 3 кг), ХСН II–IV стадии и один или более эпизодов отека легких, плеврального выпота или асцита. Пер-

Фармакокинетические параметры торасемида при внутривенной инфузии
Pharmacokinetic parameters of torasemide during intravenous infusion

Табл. 2.

Table 2.

Параметры	Значение	Способ введения	Источник	Примечания
Объем распределения	225 мл/кг	внутривенная инфузия в течение минуты	[8]	Непочечный клиренс составил 3,33±0,369 мл/мин/кг. У линейных крыс он увеличен примерно в десять раз
Связывание с белками плазмы	94,1%			
T _{1/2}	73,5 мин			
Клиренс	3,74 мл/мин/кг			

Фармакокинетические параметры торасемида при внутривенном и пероральном введении
Pharmacokinetic parameters of torasemide after intravenous and oral administration

Табл. 3.
Table 3.

Параметры	Значение	Способ введения	Источник	Примечания
Биодоступность	95,6–98,8%	Перорально, порошок растворяли в воде, доводили Tris-HCl до pH=8	[9]	-
Объем распределения	169–207 мл/кг	в/в		Значения отражают данные, полученные при введении четырех доз торасемида
T _{1/2}	163–199 мин	перорально		Значения отражают данные, полученные при введении трех доз торасемида
Клиренс	1,13–1,30 мл/мин/кг	в/в и перорально		Значения отражают данные, полученные при в/в введении четырех доз (0,041–20,0806 мл/мин/кг) и пероральном введении трех доз (0,0290–0,0559 мл/мин/кг)

вичной конечной точкой эффективности признавали улучшение или стабилизацию состояния через 84 дня после начала исследования. Результат основывался на оценке (в диапазоне от одного до девяти) диспноэ, частоты кашля, толерантности к физической нагрузке, наличия асцита. В ходе исследования было установлено, что в отношении первичной конечной точки эффективности торасемид и фуросемид не отличались друг от друга ($\Delta=20\%$, $\alpha=2,5\%$, нижний предел CI для OR составил 0,43; OR=1,383, CI=0,703–2,721). Дополнительные сведения, в том числе сравнительный анализ результатов лечения в течение продолжительного времени, подтвердили сопоставимую с фуросемидом эффективность торасемида.

В этих же исследованиях отмечали большую частоту побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей у собак, получавших терапию торасемидом, по сравнению с фуросемидом (n=25 против n=5).

В 2014 году было проведено еще одно официально зарегистрированное исследование 182VC1F2, дизайн которого был идентичен исследованию 182VC1F1. Коррекции подверглись тестируемые у животных дозы – 0,2–0,6 мг/кг/сутки. В исследовании было включено 251 животное.

В ходе испытания 182VC1F2 проводили регулярные кардиореспираторные исследования (исходный уровень: 7-й, 28-й, 56-й и 84-й дни), в том числе биохимические исследования и исследования периферической крови. В отношении первичной конечной точки эффективности торасемид оказался на уровне препарата сравнения ($\Delta=20\%$, $\alpha=2,5\%$, нижний предел CI для OR составил 0,43) для всей популяции, включенной в исследование (OR=1,113 (95%); CI=0,621–1,993), а также для популяции, завершившей исследование согласно протоколу (OR=1,234 (95%); CI=0,66–2,308).

В исследовании 182VC1F2, по сравнению с предыдущим 182VC1F1, отмечалась большая сопоставимость данных об эффективности торасемида и фуросемида. При этом исследователи вновь отмечали большую общую частоту неблагоприятных событий у собак, получавших торасемид (n=184), по сравнению с таковой на фоне приема фуросемида (n=104). Частота развития неблагоприятных событий на фоне приема торасемида и фуросемида была следующей:

- полиурия/полидипсия: 20 против 4;
- почечная недостаточность: 17 против 8;
- недержание мочи: 11 против 2;

- рвота: 10 против 4;
- смертность: 12 против 18.

Отмечается, что в целом риск серьезных неблагоприятных событий, приводящих к гибели животных или к выводу их из исследования от любых причин, был сходен в группах собак, получавших терапию торасемидом и фуросемидом (0,222 и 0,192 соответственно). Относительное увеличение риска развития неблагоприятных исходов из-за почечной недостаточности у собак, получавших лечение торасемидом, было выше, чем у собак, принимавших фуросемид (относительный риск равен 3,96). У собак, получавших торасемид, отмечали более выраженный рост концентрации креатинина и мочевины плазмы по сравнению с данными, полученными у животных, получавших фуросемид (11% против 5%). Исследователи полагают, что снизить подобные риски можно путем коррекции дозы торасемида.

В исследовании 182VT4F3, посвященном изучению толерантности к лечению торасемидом, было установлено, что коррекция дозы торасемида (в сторону снижения) снижает риск развития почечной недостаточности.

На основании результатов, полученных в ходе основных исследований на собаках (182VT4F1 и 182VT4F2), был сделан вывод о сходстве эффективности торасемида и фуросемида при ХСН и о сходстве общих рисков неблагоприятных событий на фоне приема этих препаратов. При этом отмечалось, что на фоне приема торасемида выше риск почечных побочных эффектов, тогда как на фоне введения фуросемида увеличивался риск других нежелательных событий. Исследователи отмечали, что на фоне введения торасемида частота развития неблагоприятных эффектов увеличивается за счет так называемых «несерьезных» эффектов (например, полиурия, полидипсия).

Таким образом, основываясь на данных пилотного и ведущего полевых исследований эффективности торасемида (82VC1F1 и 82VC1F2) и данных по его фармакокинетике (биодоступность 90 %, T_{max} – менее одного часа, VSS=0,142 л/кг, CI=0,0173 л/ч/кг, T_{1/2}=6,9 с), установлено, что в дозах 0,1–0,6 мг/кг/сут препарат не уступает по своей эффективности наиболее известному диуретику из этой же группы – фуросемиду. При этом отмечается, что общий риск развития серьезных нежелательных эффектов, приводящих к смерти или необходимости прекращения лечения, одинаков для обоих препаратов.

2.4. Вторичная фармакодинамика торасемида в доклинических исследованиях

К вторичным фармакологическим эффектам торасемида относятся, в первую очередь, гипотензивный эффект и влияние на фиброзные изменения в миокарде, которые исследовались в опытах *in vitro*, *in vivo*.

Механизм антигипертензивного эффекта торасемида в субдиуретических дозах нельзя объяснить только снижением объема циркулирующей крови. Предполагается, что препарат уменьшает активность РААС, блокирует индуцированную ангиотензином II продукцию альдостерона, уменьшает связывание альдостерона в тубулярных клетках почек. Торасемид способствует уменьшению концентрации ионов кальция в гладких мышечных клетках сосудистой стенки через активацию $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция в обмен на вход ионов натрия. В конечном счете все это приводит к расслаблению мышечных клеток, снижению чувствительности к вазоконстрикторным факторам (в первую очередь к ангиотензину II ангиотензиновых рецепторов 1-го типа). Установлено также, что торасемид ингибирует образование тромбосана A_2 и увеличивает высвобождение простаглицина сосудистой стенкой [2, 4]. Длительный антигипертензивный эффект обусловлен и снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Задача исследования, проведенного Peddle и соавт., заключалась в изучении влияния торасемида на вторичную кардиальную дисфункцию у собак с ХСН по сравнению с фуросемидом. Исследователями контролировались основные клинические признаки ХСН и качество жизни животных с ХСН. Исследование проводили на семи животных со стабильной ХСН. Собаки получали перорально фуросемид дважды в день или эквивалентную дозу торасемида (1/10 суточной дозы фуросемида, разделенная на два приема в сутки). Клинические, лабораторные, рентгенологические показатели и параметры качества жизни оценивались исходно, на 7-й и на 14-й дни исследования. В результате лечения торасемидом концентрация креатинина ($p=0,020$), мочевины ($p=0,013$), фосфора ($p=0,032$), альбумина ($p=0,019$), CO_2 ($p=0,015$) были значительно увеличены, тогда как относительная плотность мочи ($p=0,004$) и содержание хлорида ($p=0,021$) значительно сократились по сравнению с фуросемидом. Никаких различий в качестве жизни подопытных животных не обнаружено. Эти данные свидетельствуют о том, что торасемид в дозах, эквивалентных дозам фуросемида, позволяет контролировать клинические признаки ХСН у собак. Это позволяет рассматривать торасемид в качестве препарата первого или второго ряда при лечении сердечной недостаточности у собак [15].

Торасемид рекомендуется в настоящее время Европейским обществом кардиологов при лечении застойной СН и АГ [16]. Результаты экспериментального исследования [17] показали кардиопротекторный эффект торасемида на гипертонической модели крыс, получавших метиловый эфир L-нитро-аргинина, что видно по существенному снижению систолического артериального давления по сравнению с контролем. Процент увеличения в сыворотке крови оксида азота достиг 284%. Уменьшение экспрессии генов коллагена I и III составило 84,4% и 86,1% соответственно по сравнению с контрольным. Процент ингибирования фиброза в группе крыс, получавших торасемид, по сравнению с контролем составил 85%. Результаты этой работы совпадают с данными Yamanaga и др. [18], которые обнаружили снижение систолического артериального давления у гипертензивных крыс, значительно большее в группе торасемида, чем в группе фуросемида.

Торасемид блокирует сосудосуживающее действие ангиотензина II в пробирке. Это действие может быть связано со способностью его блокировать повышение Ca^{2+} , вызванное ангиотензином II в клетках гладких мышц сосудов [5]. Кроме этого, торасемид увеличил содержание внутриклеточного цАМФ и содержание цГМФ в аорте и почках гипертензивных крыс, в отличие от фуросемида [18]. Влияние на экспрессию генов сердечных сократительных белков и коллагена значительно отличается среди диуретиков. Предполагают, что диуретики могут иметь различные сердечные эффекты независимо от их мочегонного и антигипертензивного действия [19]. Применение торасемида приводит не только к контролю венозного возврата к сердцу, но и улучшает механические свойства миокарда, способствуя уменьшению содержания коллагена за счет антиальдостероновых эффектов [17, 18].

Торможение фиброобразования миокарда при применении торасемида и его превосходство над фуросемидом при наличии ХСН выявлено не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях [18–20]. Биопсия миокарда из межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСН II–IV функционального класса показала достоверное уменьшение экспрессии проколлагена 1-го типа и коллагена 1-го типа только на фоне приема торасемида. Это сопровождалось угнетением карбоксиконцевой протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона.

Учитывая, что торасемид способен ингибировать надпочечниковую секрецию альдостерона и его связывание с рецептором минералокортикоидов, а также уменьшать транскардиальное извлечение альдостерона у пациентов с ХСН, можно предположить, что воздействие препарата на сердечный фиброз возникает путем ингибирования профибротического действия альдостерона [20].

В исследовании TORIC авторы объяснили превосходство торасемида у пациентов с ХСН над фуросемидом по влиянию на прогноз с позиций антифибротического эффекта торасемида [21].

3. Безопасность торасемида

Безопасность торасемида была изучена в острых и хронических экспериментах на крысах и собаках. В литературе имеются данные по острой токсичности, величине полуметаллической дозы LD_{50} , параметрам хронической токсичности и некоторым видам специфической токсичности торасемида.

3.1. Острая токсичность торасемида

Токсичность при однократном введении крысам оценивалась в дозе 5000 мг/кг, собакам – 8 мг/кг перорально. В ходе исследования не регистрировали гибель животных. Токсические эффекты торасемида при однократном введении были связаны с основным фармакологическим действием вещества. У подопытных животных (крыс и собак) увеличивалось потребление воды пропорционально вводимой дозе. Увеличение потребления корма было отмечено только для крыс. Отмечали уменьшение количества электролитов на фоне увеличения объема выделенной мочи. Нефротоксические эффекты проявлялись в увеличении концентрации мочевины плазмы крови, увеличении массы почек, фиброза, отложения кальция в канальцах почек и изменении их функциональной активности. При однократном введении не были выявлены токсические эффекты на глазной и слуховой нерв.

Переносимость однократного введения дозы, эквивалентной максимальной терапевтической (0,6 мг/кг), проведено на собаках в рамках исследований 182VT4F3 и 182VT4F4. В данных исследованиях была изучена обратимость поражения почек. Одна группа животных была подвергнута некропсии сразу по-

сле введения, другая – через 14 дней. Результаты вскрытия показали, что поражения почек у собак носят обратимый характер. Через 14 дней отмечали частичную обратимость. В связи с этим в отчетах по исследованию делается вывод о том, что более длительный период восстановления приведет к полной обратимости токсического поражения почек.

Относительно LD₅₀ торасемида приведены следующие данные. LD₅₀ для крыс превышает 500 мг/кг при внутривенном введении и 5000 мг/кг при пероральном. Величина LD₅₀ для собак точно не определена и составляет, по данным листа безопасности, более 2000 мг/кг при пероральном приеме.

3.2. Токсичность при повторном введении

Безопасность при многократном (14 дней) введении торасемида была изучена на здоровых собаках смешанных пород [22]. Торасемид в дозе 0,2 мг/кг вводили животным раз в день. В качестве препарата сравнения использовали фуросемид (2 мг/кг), в качестве плацебо – бифидобактерии (1 мг/кг). Образцы крови и мочи были собраны исходно, через сутки после начала опыта и через 14 суток после начала введения. Оценивались: объем мочи, удельный вес, мочевины, креатинин, альдостерон и клиренс креатинина.

В результате эксперимента установлено увеличение объема выделенной мочи через сутки после первого введения. Уменьшение удельной плотности мочи, как и концентрации мочевины и креатинина, зарегистрировано через 14 суток после начала опыта. Уровень альдостерона по сравнению с исходными значениями после длительного введения препарата был увеличен. Причем на фоне введения торасемида – достоверно выше по сравнению с фуросемидом.

Безопасность торасемида изучали также в длительных, 13- и 52-недельных, экспериментах.

Изучение токсичности в 13-недельном эксперименте проводили на 32 здоровых собаках породы бигль в дозах 0,1; 0,3 и 0,6 мг/кг. Препарат вводили раз в день перорально. Единственным клинически значимым признаком проявления токсичности авторы исследования называют появление эритемы. Причем частота развития эритемы зависит от величины вводимой дозы. Также отмечали достоверное увеличение потребления воды у собак, получавших максимальную (0,6 мг/кг) дозу торасемида.

Статистически значимые изменения регистрировали в клинической биохимии и гематологии: увеличение гематокритной величины, концентрации мочевины, креатинина, альбумина; уменьшение количества калия, хлорида, фосфата и магния; повышение уровня альдостерона в сыворотке. Отмечали увеличение объема выделенной мочи, сопровождавшееся уменьшением удельного веса и концентрации в моче креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфатов, увеличением фракционной экскреции кальция. Все изменения носили дозозависимый характер. Смертности животных в ходе этого исследования не наблюдали.

При проведении аутопсии регистрировали достоверное увеличение веса почек у собак, получавших максимальную дозу торасемида. Гистопатологические изменения были минимальны и касались появления в коре и мозговом слое почек базофильных клеток, соответствующих регенерации поврежденных канальцевых клеток. У одного животного отмечали дилатацию проксимальных и дистальных канальцев, еще у одного – инфильтраты в почках.

В 52-недельном исследовании, проводимом на собаках породы бигль, максимальная доза составляла 0,4 мг/кг. Регистрировалось меньшее количество побочных эффектов. Отмечали увеличение потребления воды при снижении количества потребляемой пищи. Концентрация мочевины и креа-

тинины плазмы были повышены по сравнению с контрольными данными. Гистопатологические изменения в почках отмечали у собак, получавших как низкие – 0,01 и 0,08 мг/кг – дозы торасемида, так и максимальную – 0,4 мг/кг. Исходя из полученных данных, была определена доза NOAEL, равная 0,08 мг/кг.

3.3. Специфические виды токсичности торасемида

Исследования специфической токсичности торасемида включали изучение репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности.

В результате экспериментов на беременных крысах-самках при введении им торасемида в трех дозах был сделан вывод об отсутствии тератогенного действия торасемида у крыс. В опыте на кроликах отмечали, что показатель внутриутробной гибели плодов был выше на фоне введения торасемида в дозе 1 мг/кг по сравнению с контрольными данными. У кроликов в отношении репродуктивной токсичности определена доза NOAEL 0,2 мг/кг.

Мутагенные свойства торасемида были исследованы в тесте Эймса (с активацией и без активации) и в опытах по выявлению хромосомных повреждений в условиях *in vivo* на крысах. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии мутагенной активности торасемида. На основании проведенных исследований по безопасности и мутагенности торасемида можно сделать вывод, что торасемид не является канцерогенным веществом.

Торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, который по спектру фармакологических эффектов принципиально отличается от петлевых диуретиков первого поколения. Основное отличие торасемида от петлевых диуретиков первого поколения заключается в его антиальдостероновых эффектах, в основе которых лежит его способность блокировать альдостероновые рецепторы в почках и сердце и тормозить секрецию альдостерона надпочечниками. Торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, что создает ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. В средних и высоких дозах торасемид используется для лечения ХСН, декомпенсированного цирроза печени и ХПН. В низких дозах торасемид оказывает длительное антигипертензивное действие, незначительно влияя на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. Благодаря этому он (в отличие от петлевых диуретиков первого поколения) может использоваться для длительного лечения АГ.

Торасемид является высокоэффективным антигипертензивным средством. При длительной терапии АГ он более безопасен для пациентов с сахарным диабетом, подагрой, атерогенной дислипидемией, чем тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

При лечении устойчивой АГ торасемид можно с успехом применять вместе с другими лекарственными средствами: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, сартанами, пролонгированными антагонистами кальция, β-адреноблокаторами (биспролол, метопролол сукцинат, небиволл), рекомендованными всероссийским научным обществом кардиологов и обществом по АГ [23].

АГ развивается у женщин в период постменопаузы в 50% случаев, а среди лиц старшего возраста (>65 лет) – в 70%. Период менопаузы характеризуется не только повышением АД, но и развитием жесткости сосудов, быстрым поражением органов-мишеней, нарушениями липидного и углеводного обменов, развитием гиперурикемии. При этом растет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Кроме того, в пожилом возрасте начинают страдать функция почек.

Поэтому преимущество назначения торасемида в постменопаузе перед другими диуретиками очевидно. Показано, что торасемид в периоде постменопаузы является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но и улучшает функцию эндотелия, не вызывает электролитных нарушений и проявляет метаболическую нейтральность [24, 25].

Именно петлевые диуретики являются средством выбора в лечении отеков и АГ у пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью. Известно, что при хронической болезни почек число действующих нефронов уменьшается. Чтобы достигнуть положительного диуреза, используют петлевые диуретики в значительно больших дозах, чем у лиц с сохраненной функцией почек. Торасемид при ХБП назначается в дозах до 100–200 мг/сут. При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с ХБП в течение трехнедельной терапии отмечены сопоставимые результаты натрийуреза и снижения АД [26]. Однако с учетом выявленных органопротективных эффектов, хорошей переносимости, минимального развития гипокалиемии, отсутствия метаболических нарушений предпочтение следует отдавать более мощному, длительно действующему петлевому диуретику – торасемиду.

Диуретики входят в основную группу лекарственных средств для лечения ХСН [27]. Дегидратационная терапия при отечно-асцитическом синдроме, венозном застое является одной из важнейших составляющих успешного лечения пациентов с застойной СН.

Безусловным лидером в лечении отечного синдрома в течение 40 лет был фуросемид. Однако его применение, как и использование тиазидных диуретиков, приводит к таким побочным реакциям, как гипокалиемия, гипомagneмия, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипергликемия, увеличение уровня холестерина. При этом диуретический эффект препарата длится шесть часов, поэтому при лечении тяжелой застойной СН его применяют 2–3 раза в сутки.

Применение торасемида не только приводит к контролю венозного возврата к сердцу, но и улучшает механические свой-

ства миокарда, способствуя уменьшению содержания коллагена за счет антиальдостероновых эффектов [28]. В экспериментальных и клинических исследованиях выявлено торможение фиброобразования миокарда при применении этого препарата [28–31]. Считается, что антифибротический эффект торасемида имеет самостоятельное клиническое значение.

Следует отметить, что диуретические и антифибротические свойства препарата реализуются в разные сроки лечения. Мочегонный эффект возникает сразу после приема начальной дозы. Для реализации второго эффекта требуется определенное время. Так, установлено, что обновление волокон коллагена происходит за 6–9 месяцев [32].

ВЫВОДЫ

Экспериментальные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности торасемида как диуретика.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

Особого внимания заслуживает факт преимущества торасемида в сравнении с фуросемидом при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Торасемид, в отличие от фуросемида, обладает антиальдостероновыми эффектами, что сопровождается антифибротическим действием, имеющим самостоятельное клиническое значение. Следует отметить, что диуретические и антифибротические свойства препарата реализуются в разные сроки лечения.

Обобщенные данные, приведенные в исследовании, по нашему мнению, могут быть использованы научными сотрудниками, которые занимаются доклиническими и клиническими исследованиями, а также вопросами изучения эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delarge J, Lapière CL A new class of high ceiling diuretics :derivatives of 1-alkyl-3-(4-phenylaminopyridin-3-yl)sulfonylurea (author's transl) // AnnPharmFr. 1978; 36 (7-8):369-79.
2. Dunn C.J., Fittion A., Broglen R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs1995; 49:121–142.
3. MSDS: TorsemideTablets.
4. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертонии. Кардиология, 2011; 4: 67–73.
5. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, Rodriguez JA, et al. Torsemide inhibits angiotensin II induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138-43.
6. EMA/383273/2015 Veterinary Medicines Division.
7. Lee DY, Lee SJ, Lee MG Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats //2005-07-14, Int J Pharm., 298 (1): 38-46.
8. Kim, E.J., Lee, M.G., 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Nagase albuminemic rats. Biopharm. Drug Dispos., 24, 27–35.
9. Lee, D.Y., Kim, J.Y., Kim, Y.C., Kwon, J.W., et al. M.G., 2005. Dose-independent pharmacokinetics of torasemide after intravenous and oral administration to rats. Biopharm. Drug Dispos., 26, 173–182.
10. Kim Y C, Oh E Y, Kim S H, Lee M G Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in diabetic rats induced by alloxan or streptozotocin //2005-11, Biopharm Drug Dispos., 26 (8): 371-8.
11. Kim YC, Lee MG, Ko SH, Kim SH. Effect of intravenous infusion time on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the same total dose of torasemide in rabbits. Biopharm Drug Dispos., 2004-0725 (5): 211-8.
12. Lee AK, Kim EJ, Lee MG Effects of acute renal failure induced by uranyl nitrate on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats //: 2003, Res Commun Mol Pathol Pharmacol., 113-114:193-200.

13. Sogame Y, Okano K, Hayashi K, Uchida T, et al. Urinary excretion profile of torasemide and its diuretic action in dogs // 1996-04, J Pharm Pharmacol., 48 (4): 375-9.
14. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) CVMP assessment report for UpCard (EMA/V/C/003836/0000) EMA/383273/2015.
15. Peddle GD, Singletary GE, Reynolds CA, Trafny DJ, et al. Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease //2012, J Vet Cardiol, 14 (1): 253-9.
16. Remme W, Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
17. Sawsan A, Sadek, Laila A, Rashed, Amira M, Bassam, Eman S, Said. Effect of aliskiren, telmisartan, and torsemide on cardiac dysfunction in hypertensive rats. Journal of Advanced Research (2015) 6, 967-974.
18. Yamanaga K, Uchida T, Kido H, Hayashi K, et al. Torsemide, but not furosemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44:64-5.
19. Kim S, Hamaguchi A, Shinkawa T, Kato Y, et al. Molecular effects of M17055, furosemide and thiazide on cardiac hypertrophy of spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 1996; 279 (2): 983-90.
20. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, Ishikawa C et al. Torsemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252-3.
21. Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC Study. Eur J Heart Fail 2002; 4:507-513.
22. Hori Y, Takusagawa F, Ikada H, Uechi M, et al. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs // 2007-10, Am J Vet Res., 68(10):1058-63
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5 - 26.
24. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом. Обзоры клин. кардиол. 2005; 4: 35-42.
25. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гипотиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Сердце. 2011; 3: 156-160.
26. Кириченко А.А. Петлевые диуретики в практике терапевта. CONSILIUM MEDICUM (Кардиология). 2011; 1: 58-63.
27. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердеч. недостат. 2010; 11: 3-62.
28. Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка. Сердеч. недостат. 2011; 12: 326-332.
29. Lopez B., Querejra R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028-2035.
30. Tanaka H., Vatanabe K., Harima M. et al. Effects of various diuretics on cardiac function in rats with heart failure. Yakugaku Zasshi 2009; 129: 871-879.
31. Фомин В.В. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? Справочник поликлинического врача. М., 2010: 4.
32. Laurent G.J. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. Am J Physiol 1987; 252: 1-9.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Аскольдовна Анисимова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Наталья Олеговна Селизарова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Григорий Алексеевич Плиско, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Евгений Дмитриевич Семивеличенко, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Светлана Михайловна Напалкова, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia A. Anisimova, Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Natalia O. Selizarova, Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Grigory A. Plisko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Evgeny D. Semivelichenko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Ph.D. in Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Generalization of preclinical research materials for the registration of the generic torasemide

©2020. N.O. Selizarova¹, N.A. Anisimova¹, G.A. Plisko¹, E.D. Semivelichenko¹, S.M. Napalkova^{1*}

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Received November 19, 2020;

Revised December 08, 2020;

Accepted December 11, 2020

The article reviewed, analyzed and summarized the results of experimental (preclinical) pharmacological studies of the drug Torsemide. Torsemide is the first of the new generation of loop diuretics, which fundamentally differs from the first generation of loop diuretics in the spectrum of pharmacological effects.

The present review considers safety aspects, pharmacokinetics, pharmacodynamics of Torsemide found in various studies in preclinical research. Information on the effectiveness of Torsemide-based preparations in the treatment of chronic heart failure and arterial hypertension is given in the relevant sections of the article.

The search for information sources for the review was carried out using domestic and international databases elibrary and PubMed, applying contextual queries, including international non-proprietary names, terms of preclinical studies of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and animal species used.

The summarized data presented in the study, in our opinion, may be used by researchers who are engaged in preclinical and clinical studies, as well as the issues of studying the efficacy and safety of generic drugs used in the treatment of patients with arterial hypertension and other cardiovascular pathology.

KEYWORDS: Torasemide; pharmacokinetics; pharmacodynamics; preclinical studies; arterial hypertension; chronic heart failure; loop diuretics; antifibrotic properties; specific toxicity