

Особливості діуретичної терапії при серцевій недостатності: проблеми та шляхи розв'язання

Затримання рідини в організмі та набряковий синдром – типові ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН). Тому одним з основних компонентів лікування пацієнтів із декомпенсацією ХСН є дегідратація – насамперед за допомогою діуретичних препаратів. Проблеми ведення хворих на СН стали темою обговорення на онлайн-конференції «Серцева недостатність», яка відбулася 8 травня в межах циклу заходів, організованих ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, ГО «Міжнародна асоціація медицини» та ВГО «Проти гіпертензії». Сучасним підходам до застосування діуретичної терапії при СН, особливостям призначення окремих діуретичних засобів та їхніх комбінацій присвятила доповідь Наталія Альбертівна Ткач, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу СН ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ).

Наталія Альбертівна нагадала слухачам, що, згідно з актуальними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із діагностики й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (ESC, 2016), діуретики показані всім пацієнтам із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з фізичними ознаками та/або симптомами застою для поліпшення симптоматики й підвищення толерантності до фізичних навантажень (*клас рекомендацій I, рівень доказовості B*). Також для цієї групи хворих призначення діуретиків слід розглядати з метою зниження ризику госпіталізації з приводу СН (*клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B*). Розрізняють активну діуретичну терапію, спрямовану на швидке усунення надмірно накопиченої рідини та набрякового синдрому в пацієнта, а також підтримувальну, яка сприяє збереженню стабільного еуволемічного стану.

Лекторка зазначила, що мета активної діуретичної терапії – досягнення переважання діурезу над випитою рідиною на 1-2 л/добу зі зменшенням маси тіла на 1 кг/добу. Першим кроком є обмеження вживання рідини до 1,2 л/добу і солі до 4 г/добу та регулярне зважування. Основна проблема, що виникає при активній діуретичній терапії – резистентність до діуретиків, тобто неможливість зменшити об'єм позаклітинної рідини незважаючи на адекватне застосування діуретичних засобів (Susan et al., 2007). Причини резистентності до діуретиків можуть бути активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зниження ниркової перфузії, зменшення абсорбції пероральних діуретиків, порушення каналцевої секреції, неадекватне споживання натрію, гіповолемія, компенсаційне утримання натрію після активної діуретичної відповіді, використання нестероїдних протизапальних препаратів або гіпертрофія клітин ниркових каналців, яка розвивається внаслідок активації РААС (Cise, 2019).

У 2019 р. ESC оприлюднило офіційну заяву, в якій було запропоновано алгоритм застосування діуретиків та подолання резистентності до діуретичної терапії при гострій декомпенсованій СН (Mullens et al., 2019). Алгоритм розподілений на дві частини, в яких описано терапевтичні заходи під час першої доби госпіталізації, а також двох та наступних днів госпіталізації.

Після госпіталізації пацієнта із застоєм з об'ємним перевантаженням треба з'ясувати, чи отримував він раніше петльові діуретики (ПД). При ствердній відповіді хворому рекомендований ПД внутрішньовенно (в/в) у початковій добовій дозі, що в 1-2 рази вища, ніж та, яку він отримував перорально. Якщо пацієнт раніше не приймав ПД, доцільно призначити ПД в/в у добовій дозі, еквівалентній 20-40 мг фуросеміду. Через 6 год після оцінки середнього об'єму виведення сечі приймається рішення про збереження або збільшення дози ПД.

Н.А. Ткач нагадала, що в Україні представлені такі ПД, як фуросемід і торасемід. У пацієнтів із рефрактерною СН їх використовують у субмаксимальних дозах (фуросемід – до 600 мг/добу, торасемід – до 200 мг/добу). Так, G. Cise (2019) рекомендує наступні схеми застосування ПД: 60-80 мг фуросеміду в/в болюсно, потім 40-60 мг/год інфузійно; 20-40 мг торасеміду в/в болюсно, потім 10-20 мг/год інфузійно.

Фуросемід і торасемід мають спільний механізм дії – пригнічення ренальної абсорбції іонів натрію і хлору у висхідній частині петлі Генле, проте торасемід має низку важливих переваг. На відміну від фуросеміду, торасемід не спричиняє виразних електролітних змін, на його біодоступність (90-95%) не впливає приймання їжі або набряк слизової кишечника, а потенціал при застосуванні перорально і в/в однаковий. Якщо тривалість ефекту фуросеміду становить 6-8 год, то торасеміду – 12-24 год. Фуросемід виводиться нирками (що є проблемою для пацієнтів із нирковою недостатністю), тоді як 70-80% торасеміду – через печінку і 20-30% – нирки. Тривалий час напіввиведення торасеміду дозволяє досягти вищої кумулятивної екскреції натрію протягом доби та, відповідно, ліпшої діуретичної відповіді.

У дослідженні TORIC, в якому порівнювали ефекти фуросеміду (n=527, середня доза – 40 мг), торасеміду (n=778, середня доза – 40 мг) та інших діуретиків при застійній СН, у пацієнтів групи торасеміду спостерігалися найбільше зниження загальної та серцево-судинної (СС) смертності, менша частота гіпокаліємії та ліпше утримання функціонального стану (класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) при тривалому амбулаторному спостереженні (Cosin et al., 2002). Як показало випробування

DUEL (2010), частота побічних явищ на тлі використання торасеміду в 14 разів нижча, ніж фуросеміду. Також доведено, що торасемід зменшує колагеноутворення в міокарді за рахунок зниження синтезу альдостерону, блокади його рецепторів та пригнічення активності ферменту, який каталізує утворення колагенових волокон I типу (Acuna, 2011).

Лекторка зазначила, що коли треба перевести хворого з фуросеміду на торасемід, при перерахунку дози найчастіше використовують коефіцієнт 4, тобто 40 мг фуросеміду відповідає 10 мг торасеміду. Але чим вищу дозу фуросеміду отримує пацієнт, тим менший цей коефіцієнт: 60-80 мг фуросеміду відповідає 20 мг торасеміду, а 500 мг фуросеміду – 200 мг торасеміду.

В Україні, зокрема, представлено препарат Торасемід Сандоз® з унікальною можливістю вибору дозувань. Він випускається у формі таблеток, що містять 10, 20, 50, 100 або 200 мг торасеміду. Додаткову зручність для пацієнта при застосуванні індивідуальної дози діуретика забезпечує технологія, яка дозволяє легко поділити таблетку на рівні частини.

Якщо протягом доби після госпіталізації хворого із застоєм з об'ємним перевантаженням не було досягнуто достатньої діуретичної відповіді тільки на ПД, у заяві ESC запропоноване застосування комбінованої діуретичної терапії, яку розподілено на три лінії (W. Mullens et al., 2019).

Перша лінія комбінованого лікування передбачає поєднання ПД із тіазидними або тіазидоподібними діуретиками. В рекомендаціях ESC (2016) щодо лікування СН зазначені тіазидний діуретик гідрохлоротіазид (ГХТ) та тіазидоподібні – ксіпамід й індапамід. Для останнього відсутні достатні докази щодо ефективності лікування рефрактерного набрякового синдрому. У порівнянні з ГХТ ксіпамід має вищу біодоступність (90 vs 60-80%) та довший час напіввиведення (15-25 vs 10-16 год). Якщо ГХТ елімінується через нирки – 95%, печінку – 5%, то ксіпамід – через печінку та кишечник – 60-70%, нирки – 30-40%. Це пояснює те, що ГХТ не чинить дії при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнта <40 мл/хв/1,73 м², тоді як ксіпамід ефективний при ШКФ 10-15 мл/хв/1,73 м² та навіть за термінальної хронічної хвороби нирок (Knauf et al., 2005).

Доповідачка звернула увагу слухачів на схему лікування пацієнтів із рефрактерною СН, яку застосовують у відділенні СН Інституту кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска: зранку – ПД перорально (фуросемід або торасемід), потім – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон по 50-150 мг, об 11:00-12:00 год оцінюється діурез хворого і призначається ПД в/в крапельно (фуросемід або торасемід) для досягнення цільового діурезу 2,5-3,0 л/добу; якщо до 16:00 діуретична відповідь недостатня, додають ксіпамід у дозі 20-40 мг перорально.

Друга лінія комбінованої діуретичної терапії передбачає поєднання у стаціонарних пацієнтів ПД з ацетазоламідом (діакарбом) по 250 мг двічі на добу. Крім натрію і калію діакарб також виводить бікарбонати, тому його доцільно використовувати в осіб із гіперкаліємією та алкалозом.

У межах комбінованої терапії третьої лінії пропонується додавання до ПТ інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) – препаратів, що використовують при цукровому діабеті. Інгібітори SGLT2 блокують всмоктування глюкози та натрію з первинної сечі у сегменті S1 проксимального каналця нефрона, адже діють подібно до осмодіуретиків. На конгресі ESC (2019) були представлені результати дослідження DAPA-HF, згідно з якими в осіб із СН інгібітор SGLT2 дапагліфлозін, незалежно від наявності у пацієнта ЦД, знижує частоту СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 26%, частоту випадків погіршення СН – на 30%, а смерті з усіх причин – на 17% (McMurray et al., 2019).

Загалом, як відзначила лекторка, комбінована терапія з діуретичними засобами – це послідовна нефронна блокада. У сегменті проксимального каналця нефрона працюють ацетазоламід та інгібітори SGLT2, петлі Генле – ПД, дистального каналця – тіазидні та тіазидоподібні діуретики, збірної трубочки – АМР та ваптани. Останні цікаві тим, що вони виводять рідину, вільну від натрію: це дозволяє запобігти гіпонатріємії. Але ваптани показані виключно при гострій СН та включені лише до рекомендацій Американського товариства кардіологів, до того ж в Україні поки не зареєстровані.

Група АМР у рекомендаціях ESC винесена в пункт, де зазначені так звані паралельні втручання (Mullens et al., 2019).



Н.А. Ткач

Упродовж першої доби після госпіталізації рекомендовано розглянути раннє призначення АМР при зниженому рівні калію, другою – почати/продовжити застосування АМР. У тяжких рефрактерних пацієнтів із набряковим синдромом використовують спіронолактон до 100-200 мг/добу та еплеренон по 150 мг/добу в діуретичних дозах. Зручне для хворих дозування спіронолактону має препарат Спіронолактон Сандоз®, який випускається у формі таблеток по 50 і 100 мг, кожна з яких може бути легко розподілена на рівні частини. При використанні АМР варто пам'ятати, що 1-2 рази на тиждень слід проводити контроль вмісту креатиніну та калію у крові; при підвищенні рівня калію крові до 5,5 ммоль/л або креатиніну до 221 мкмоль/л (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) дозу АМР треба зменшити у два рази; якщо рівень калію ≥6,0 ммоль/л та/або креатиніну >310 мкмоль/л (ШКФ <20 мл/хв/1,73 м²), приймання АМР треба призупинити.

Лише у тих випадках, коли комбіноване діуретичне лікування виявилось неефективним, і застійні явища зберігаються, може бути застосована рятівна терапія з ультрафільтрацією (Mullens et al., 2019).

Лекторка розповіла про додаткові можливості подолання тяжких застійних явищ у пацієнтів із СН, які застосовуються в Інституті кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска. Насамперед, це корекція гіпопротеїнемії, якщо вона підтверджена у пацієнта (в/в введення альбуміну), за показаннями – видалення трансудату із плевральної та черевної порожнини, застосування низькомолекулярних гепаринів з метою поліпшення кровопостачання нирок та зниження рівня альдостерону.

Коли застій у хворого на СН усунуто, виписування зі стаціонара можливе за наявності клінічної стабілізації за допомогою пероральних препаратів протягом принаймні 24 год. При виписці пацієнт має отримати призначення ПД у письмовій формі із зазначеною дозою та протоколом її збільшення або зменшення. Такі хворі потребують раннього амбулаторного клінічного та лабораторного спостереження (бажано протягом двох тижнів).

На амбулаторному етапі проводять підтримувальну діуретичну терапію, мета якої – збереження еуволемічного стану з використанням найнижчих ефективних доз діуретиків. Таке лікування передбачає щоденне застосування діуретиків, яке забезпечує збалансований діурез та стабільну вагу. Практика призначення «ударних» доз діуретиків один раз на кілька днів тяжко переноситься хворими, зокрема, через додаткову стимуляцію РААС.

На додаток, Н.А. Ткач зупинилася на проблемах, які можуть виникати на позагоспітальному етапі лікування пацієнтів із СН. До них, зокрема, належать некоректні лікарські призначення: відсутність чітко зазначених доз препаратів, призначення калієвмісних засобів без контролю рівня калію тощо. Також поширеним є невиконання пацієнтом рекомендацій клініциста щодо способу життя, харчування, самоконтролю, а також медикаментозних призначень. Тому вкрай важлива інформаційна робота із хворими. Підвищенню прихильності пацієнтів до лікування сприяє: призначення меншої кількості таблеток на добу, зокрема за рахунок використання фіксованих комбінацій та монопрепаратів у зручних дозуваннях, пояснення хворому, навіщо він має приймати той чи інший препарат, а також призначення з огляду на економічні можливості пацієнта.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-04-КРД-РЕЦ-0620

ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків спричинених СН



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС³
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.

2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом. 3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-РЕЦ-0219