

Науковий комітет дослідження КОМФОРТ-СН – Л.Г. Воронков (співголова), А.Е. Багрий (співголова), О.А. Коваль, В.К. Ташук, В.Й. Целуйко – від імені колективу дослідників; Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності

Обґрунтування, протокол та результати українського мультицентрового дослідження КОМФОРТ-СН

(Кооперативне випробування звичайної та з Модифікованим вивільненням ФОРм Торасеміду при хронічній Серцевій Недостатності)

Діуретична терапія залишається важливою складовою лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Після подолання декомпенсації кровообігу у стаціонарі за допомогою активної сечогінної терапії переважна більшість пацієнтів у подальшому потребують призначення діуретиків у режимі підтримувального лікування для контролю волемічного стану та мінімізації симптомів ХСН. З-поміж петльових діуретиків, які є основними препаратами, застосовуваними при ХСН, вітчизняними рекомендаціями з лікування цього синдрому регламентовано фуросемід і торасемід.

Встановлено, що за співставного у відповідних дозах сечогінного ефекту використання торасеміду асоціюється з нижчим ризиком смерті від серцево-судинних причин і, особливо, раптової смерті порівняно з фуросемідом. Як причини цього розглядають такі ключові особливості фармакодинаміки торасеміду, що вигідно відрізняють його від фуросеміду, як відсутність істотної активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) та антиальдостероновий ефект. Зазначені особливості забезпечують передусім такі клінічні переваги торасеміду, як низький ризик «рикошетної» постдіуретичної затримки Na^+ , гіпокаліємії, здатність пригнічувати колагеноутворення (і, відповідно, – формування фіброзу) у міокарді, зниження симпатичної активності серця. З огляду на вищенаведене цілком обґрунтованою виглядає експертна думка щодо бажаності використання саме торасеміду в якості петльового діуретика першого вибору в лікуванні ХСН. Втім, регулярне (як правило – щоденне, як того вимагають сучасні рекомендації) застосування обох згаданих вище петльових сечогінних засобів асоціюється у багатьох пацієнтів із певним обмеженням звичайної побутової активності унаслідок виникнення імперативних позивів до сечовипускання у першій, найбільш соціально активній половині дня. Така ситуація виступає потенційним чинником погіршення якості життя, підтримання належного рівня якої є одним із фундаментальних завдань при диспансерному веденні хворих із ХСН. З іншого боку, як показало одне з досліджень, потреба в реалізації своїх соціальних функцій нерідко змушує пацієнтів відмовлятися від планового прийому діуретика, що може ініціювати рецидив гіперволемії і відповідне погіршення клінічного стану.

З початку ХХІ століття у клінічну практику увійшла поки що єдина пролонгована (з так званим модифікованим вивільненням – МВ) форма торасеміду (Брітомар). Зазначена форма, що створена на основі гідроколідного матриксу, порівняно із звичайною формою цього препарату характеризується більш повільною абсорбцією у кишечнику при збереженні аналогічної біодоступності, у результаті чого приблизно удвічі збільшується час досягнення максимальної концентрації препарату у крові (C_{max}), а сам показник C_{max} знижується приблизно на 1/3 порівняно з торасемідом звичайного (так званого негайного – НВ) вивільнення. Наслідком цього є менший об'єм сечі у перші 5-6 год після прийому препарату за аналогічного звичайній формі торасеміду об'єму сечі за добу. У дослідженнях за участю добровольців було продемонстровано, що цьому відповідають менші частота та інтенсивність позивів до сечовипускання. Нарешті, нещодавно встановлено, що прийом торасеміду МВ, на відміну від прийому звичайної форми препарату, повністю позбавлений ефекту постдіуретичної затримки натрію, потенційно пов'язаного з пошкодженням тубуло-інтерстиціального апарату нирок.

У доступній літературі нами не виявлено повідомлень щодо порівняння суб'єктивної переносимості лікування звичайною та з модифікованим вивільненням формами торасеміду у пацієнтів з ХСН. З огляду на вищенаведене метою цього дослідження стала порівняльна оцінка клініко-фармакодинамічних ефектів та переносимості підтримувального лікування звичайною (НВ) і пролонгованою (МВ) формами торасеміду у хворих з ХСН.

Клінічна характеристика пацієнтів та методи їх обстеження

У дослідженні взяли участь 79 пацієнтів із гемодинамічно стабільною ХСН II-IV функціональних класів (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА). Критеріями включення у дослідження були:

- вік 18-75 років;
- діагноз ХСН, зумовленої ішемічною хворобою серця (ІХС), гіпертензивним серцем або дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП);
- II-IV ФК за НУНА;
- передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) ≥ 43 мм;
- момент виписки зі стаціонару після усунення явищ декомпенсації;
- наявність інформованої згоди хворого.

У дослідження не включали пацієнтів:

- з іншою (окрім зазначеної вище) етіологією ХСН;
- I ФК за НУНА;
- з передньо-заднім розміром ЛП < 43 мм;
- віком понад 75 і менше 18 років;
- із систолічним артеріальним тиском (САТ) < 90 мм рт. ст.;
- із швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≤ 30 мл/хв;
- з гострими формами ІХС;
- з гострими порушеннями мозкового кровообігу;
- з перенесеними інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії менше 3 міс тому;
- з гострими інфекційними захворюваннями;
- із злоякісними новоутвореннями;
- з явними когнітивними розладами;
- із запланованою госпіталізацією з будь-яких причин у найближчі 30 днів;
- з гострими та хронічними захворюваннями сечовивідних шляхів;
- з аденомою простати ≥ 2 ст.;
- із супутнім прийомом тіазидових та інших (окрім зазначених у протоколі) петльових діуретиків.

Критеріями невиключення також були:

- відсутність підписаної хворим інформованої згоди;
- участь пацієнта в іншому клінічному дослідженні.

Критеріями виключення у ході дослідження були такі:

- виникнення патологічних станів, що потребують стаціонарного лікування;
- розвиток побічних явищ, імовірно, пов'язаних із прийомом досліджуваного препарату, які, на думку дослідника, потребують його відміни;
- відмова пацієнта від подальшої участі в дослідженні.

Під час дослідження застосовували такі методи:

- загальноклінічне обстеження хворого;
- рутинну ЕКГ у 12 відведеннях;
- вимірювання офісного АТ;
- стандартну ЕхоКГ;
- рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні; стандартні біохімічні тести, у тому числі визначення рівня сечової кислоти);
- розрахунок ШКФ за формулою Кокрофта-Голта;
- визначення маси тіла з розрахунком її індексу (ІМТ);

- реєстрацію кількості позивів до сечовипускання (форма 1);
- заповнення спеціальних опитувальників (форми 2, 4) та цифрової шкали (форма 3) (рис. 1-4).

Усі пацієнти були обстежені за єдиним протоколом (рис. 5).

Форма 1

Реєстрація кількості позивів до сечовипускання

Періоди з моменту прийому сечогінного	Кількість позивів
В перші 3 год	
Загалом за перші 6 год	
Загалом за 12 год	

Рис. 1.

Форма 2

Опитувальник порушення якості життя на фоні діуретичної терапії

Запитання	Рейтинг
Наскільки сильними є Ваші позиви? (підкреслити потрібний рядок)	1 бал – не дуже 2 бали – помірно 3 бали – сильні
Чи відчуваєте Ви обмеження у Вашому повсякденному житті у зв'язку з сечогінною терапією? (підкреслити потрібний рядок)	1 бал – не відчуваю 2 бали – відчуваю трохи 3 бали – відчуваю сильно 4 бали – дуже сильно обмеження

Рис. 2.

Форма 3

Наскільки (у балах) прийом діуретика заважає Вам у Вашій повсякденній діяльності?

Обведіть кружечком потрібну суму балів

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мені абсолютно комфортно					Дуже заважає, мені вкрай некомфортно				

Рис. 3.

Форма 4

Ваші звичайні (не менш, ніж 5 разів на тиждень) заняття у першій половині дня

(відмітити галочкою)

- ☐ Знаходжуся вдома
- ☐ Знаходжуся на роботі або займаюсь справами поза домівкою

Рис. 4.

Включення хворих до груп прийому торасеміду НВ та МВ здійснювали випадковим способом («методом конвертів»).

Це дослідження є незалежним науковим проектом Української Асоціації фахівців з СН, реалізованим завдяки спонсорській допомозі громадської благодійної організації.

Результати

Пацієнти обох груп були співставними за основними клініко-демографічними та гемодинамічними показниками, а також за структурою підтримувальної фармакотерапії.

Продовження на стор. 50.

Науковий комітет дослідження КОМФОРТ-СН – Л.Г. Воронков (співголова), А.Е. Багрий (співголова), О.А. Коваль, В.К. Ташук, В.Й. Целуйко – від імені колективу дослідників; Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності

Обґрунтування, протокол та результати українського мультицентрового дослідження КОМФОРТ-СН

Продовження. Початок на стор. 49.

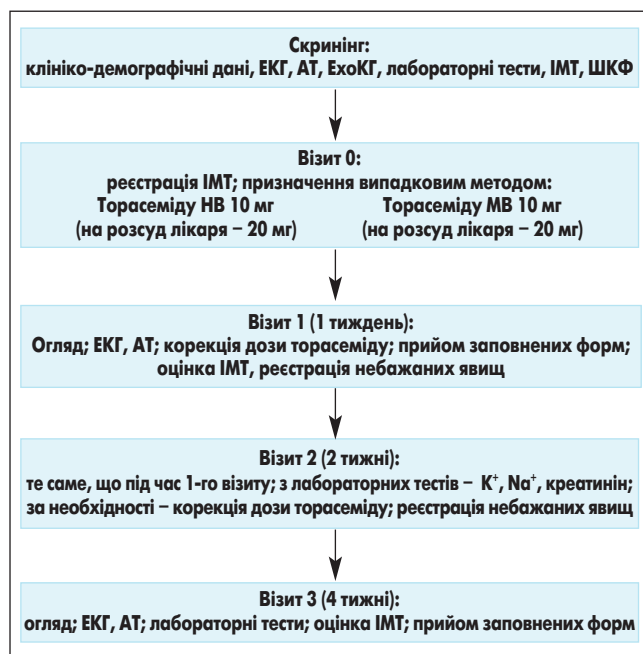


Рис. 5. Протокол обстеження пацієнтів у дослідженні КОМФОРТ-СН

Згідно з даними аналізу динаміки клініко-гемодинамічних і лабораторних показників упродовж лікування в обстежених групах амбулаторне застосування обох форм торасеміду у співставних (табл. 2) дозах дало змогу отримати бажаний клінічний ефект підтримувальної фази діуретичної терапії, а саме – збереження еуволемічного стану пацієнтів, досягнутого на момент виписки із стаціонару. Про це свідчить відсутність достовірних змін ІМТ хворих через 4 тижні спостереження порівняно з початком підтримувального діуретичного лікування (табл. 1). Водночас в обох групах спостерігали достовірне, але в межах нормальних значень зниження АТ поряд із достовірним зниженням середньої величини класу за NYHA (табл. 3). Обидва останні ефекти цілком логічно пов'язувати насамперед із процесом «титрування вгору» доз нейрогуморальних антагоністів (інгібіторів РАС та бета-блокаторів), яке згідно з чинним стандартом лікування таких хворих продовжувалося у них на амбулаторному етапі спостереження.

Чотиритижневий прийом підтримувальних доз обох досліджуваних форм торасеміду не супроводжувався достовірними змінами вмісту К⁺ і сечової кислоти у плазмі крові та погіршенням ниркової функції (табл. 3), що узгоджується з даними літератури щодо кращого порівняння з фуросемідом рівня безпеки терапії торасемідом.

Разом з тим застосування досліджуваних форм торасеміду характеризувалося відмінностями в динаміці сечовипускання та в суб'єктивному сприйнятті дискомфорту, пов'язаному з регулярною діуретичною терапією. Прийом Брітомару супроводжувався більш «плавною» динамікою сечовипускання, про що свідчила достовірна менша порівняно з торасемідом НВ кількість відповідних позивів після його прийому в перші 3 і 6 год за відсутності достовірної різниці між групами за загальною кількістю сечовипускань упродовж 12 год після прийому препаратів (табл. 2).

Кількість балів за шкалою, яка відображає суб'єктивну вираженість позивів до сечовипускання та обмеження в побуті, виявилася достовірно більшою у групі торасеміду НВ (рис. 6), а частка пацієнтів, які не відчували обмежень у повсякденному житті на тлі щоденного амбулаторного прийому діуретика, у групі Брітомару майже втричі перевищила таку у групі хворих, які отримували торасемід у звичайній формі (рис. 7). За сумою балів кількісної оцінки комфортності діуретичної терапії Брітомар продемонстрував істотну перевагу, яка статистично підтверджена (рис. 8). Порівняння того ж самого показника у групах пацієнтів з різним характером побутової активності в першій половині дня показало, що «комфортність» прийому Брітомару оцінено як більш високу не тільки хворими, які в першій половині дня зазвичай знаходяться поза домівкою (очікуваний результат), а й пацієнтами, що в першій половині дня здебільшого перебувають удома (рис. 9).

Отримані в цьому дослідженні результати видаються клінічно важливими, насамперед з огляду на

Кількість сечовипускань	Торасемід НВ	Торасемід МВ	P
За перші 3 год	5,43±0,42	3,03±0,29	<0,001
За перші 6 год	7,16±0,66	5,25±0,6	0,01
За перші 12 год	8,05±0,70	7,85±0,61	0,24

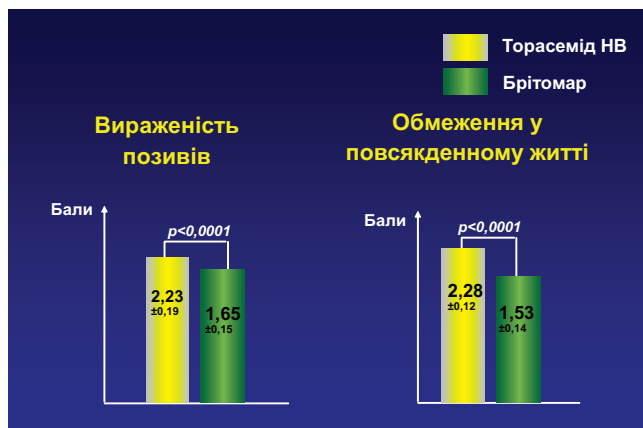


Рис. 6. Суб'єктивна бальна оцінка вираженості позивів до сечовипускання та обмежень у повсякденному житті на фоні терапії звичайною та пролонгованою формами торасеміду

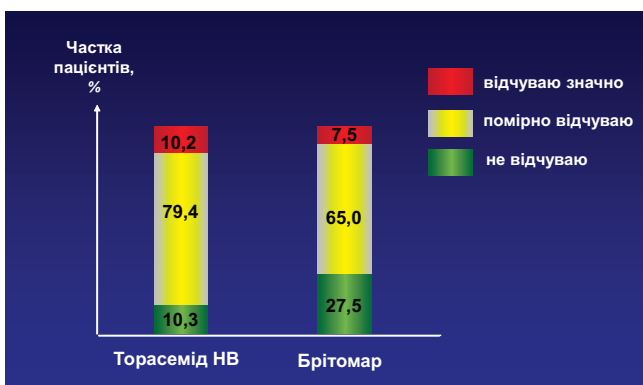


Рис. 7. Обмеження у повсякденному житті на фоні терапії звичайною та пролонгованою формами торасеміду

Показники	На початку спостереження			Через 4 тижні прийому		
	Торасемід НВ (n=39)	Брітомар (n=40)	P	Торасемід НВ (n=39)	Брітомар (n=40)	P
ІМТ, кг/м ²	31,2±2,1	30,2±1,8	0,45	30,0±2,9	29,2±2,0	0,52
Клас за NYHA, у.о.	2,5±0,1	2,5±0,1	0,73	2,1±0,1*	2,1±0,1*	0,87
Офісний САТ, мм рт. ст.	136,9±7,4	132,5±6,3	0,20	127,6±6,6	125,1±7,7	0,36
К ⁺ у плазмі крові, ммоль/л	4,6±0,2	4,4±0,3	0,15	4,5±0,3	4,4±0,3	0,87
Сечова кислота у плазмі крові, ммоль/л	407,2±15,2	387,3±16,0	0,59	417,8±15,5	388,7±16,7	0,39
ШКФ, мл/хв, м ²	82,8±7,7	76,0±9,0	0,31	77,8±8,1	75,7±8,5	0,75

*p<0,05 порівняно з показником на початку спостереження.



Рис. 8. Самооцінка рівня комфортності повсякденного життя з огляду на щоденний прийом діуретика



Рис. 9. Самооцінка рівня комфортності повсякденного життя на фоні діуретичної терапії залежно від характеру активності у першій половині дня

сучасну доктрину забезпечення максимально прийнятної, наскільки це можливо, якості життя та збереження соціальної активності пацієнтів із ХСН. Виходячи із цього погляду, з-поміж двох препаратів, які мають співставний вплив на симптоматику і клінічний перебіг захворювання, перевагу слід надавати тому з них, якому властива краща переносимість. З поступовим удосконаленням підходів до лікування і, відповідно, покращенням клініко-гемодинамічного контролю «амбулаторної» ХСН зростає частка соціально активних пацієнтів, на якості життя яких може тією чи іншою мірою негативно позначитися регулярний прийом діуретиків. Перевага торасеміду над фуросемідом у цьому аспекті є доведеною. Втім, пріоритетний результат виконаного нами дослідження полягає у встановленні факту кращого толерування пацієнтами з ХСН торасеміду модифікованого вивільнення порівняно із звичайною формою препарату. Такий результат дозволяє стверджувати, що серед петльових діуретиків, які нині наявні в арсеналі лікаря та демонструють співставний сечогінний ефект (фуросемід; звичайна форма торасеміду; торасемід модифікованого вивільнення), саме останню форму варто розглядати в якості оптимальної стартової «опції» під час амбулаторного етапу діуретичної терапії хворих з ХСН.

Висновки

1. Підтримувальне лікування впродовж 1 міс пацієнтів з ХСН торасемідом НВ і торасемідом уповільненого вивільнення в аналогічних добових дозах супроводжується співставними клініко-гемодинамічними та метаболічними ефектами.

2. Порівняно із прийомом торасеміду НВ прийом торасеміду уповільненого вивільнення характеризується достовірно меншою кількістю сечовипускань у перші 3 і 6 год, достовірно меншим рівнем побутових обмежень та більшим рівнем комфортності діуретичної терапії, за даними стандартизованого опитування хворих.

3. Зазначені переваги пролонгованої форми торасеміду щодо побутових обмежень і комфортності діуретичної терапії зберігаються незалежно від характеру активності пацієнта в першій половині дня (перебування вдома чи поза домівкою).

Подяка. Колектив дослідників КОМФОРТ-СН висловлює щирі вдячність вітчизняному благодійному фонду «За безпечну медицину» за фінансову підтримку цього наукового проєкту.

Список літератури знаходиться в редакції.
Статтю надруковано в скороченні.
Серцева недостатність, № 2, 2014 р.

3