

Актуальні питання діуретичної терапії при хронічній серцевій недостатності

Зниження загальної та серцево-судинної смертності як кінцева точка багатьох клінічних досліджень безпосередньо передбачає й наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН), що є ускладненням практично всіх захворювань серця. Важливе та стабільне місце в лікуванні хворих на ХСН займають діуретики. Питання підтримувальної діуретичної терапії ХСН під час науково-практичної школи «Сучасне фармакологічне лікування серцевої недостатності», що пройшла 6 березня у Львові, висвітлив президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков.

Лектор нагадав, що основоположником діуретичної терапії є британський лікар Вільям Вітерінг, який спостерігав за знахаркою у Шотландії, що лікувала хворих настоєм листків наперстянки пурпурової (дигіталісу). Він виявив, що при збільшенні дози наперстянка має певний діуретичний ефект, почав використовувати її у своїй практиці та згодом видав монографію «Трактат про наперстянку та деякі можливості її застосування в медицині» (1785), що й стало відправною точкою широкого застосування рослини у клінічній практиці.

На даний час при СН призначають наступні групи діуретиків:

- петльові діуретики – є основними при СН (для тих пацієнтів, що потребують такого лікування);
- тіазидні діуретики – використовують у комбінації з петльовими в разі рефрактерності до останніх;
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів – застосовують в активній фазі діуретичної терапії як калійзберігаючі засоби (після стабілізації пацієнта бажано провести заміну спіронолактону на еплеренон, який є доцільнішим при тривалому прийомі);
- антагоністи вазопресину – використовують при гострій СН (в Україні не застосовують).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із СН (ESC, 2016), діуретики доцільно призначати хворим із фізикальними ознаками та/або скаргами, що пов'язані з застоєм, для покращання суб'єктивної симптоматики та здатності до фізичних навантажень (ІВ). Крім того, призначення цих препаратів зазначенням пацієнтам може бути розглянуте з метою зниження ризику госпіталізації, спричиненої СН (ІаВ). Також у рекомендаціях зазначено, що застосування діуретиків показано незалежно від варіанта СН зі зниженою чи збереженою фракцією викиду лівого шлуночка декомпенсованим хворим, тобто таким, в яких виявлено затримку рідини у вигляді ознак легеневого застою та/або периферійного набрякового синдрому. В амбулаторних пацієнтів із ХСН регулярний прийом діуретика (або комбінації двох діуретиків різних груп) є виправданим у випадках, коли стандартна терапія нейрогуморальними антагоністами у поєднанні з належним контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС) не супроводжується стабільним підтриманням еуволемічного стану (Ponikowski P. et al., 2016).

Стосовно сенсу прийняття діуретиків в рамках дискусії щодо їхньої ролі у подовженні життя пацієнтів, Леонід Георгійович підкреслив, що відсутність препаратів у схемі лікування тяжких хворих упродовж навіть кількох днів може призвести до смерті від набряку легень. Зокрема, при «лівосерцевій» СН діуретик запобігає набряку легень, тоді як при «правосерцевій» відтермінує термінальну дисфункцію паренхіматозних органів (печінки та нирок). Таким чином, ці лікарські засоби подовжують життя пацієнтів, але не впливають на механізми прогресування ХСН.

Своєю чергою зниження ризику та безпека призначення діуретиків ґрунтується на грамотності використання (правильний вибір дози та комбінування діуретика з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [РААС] й β-блокаторами) та властивостях конкретного медикаменту.

Сьогодні в Україні зареєстровано два препарати петльових діуретиків: фуросемід та торасемід. Незважаючи на співзвучну назву та однакову точку прикладання, їхні молекули та інші плейотропні ефекти суттєво різняться. Варто зазначити, що важливими потенційними перевагами фуросеміду є:

- швидкий ефект, що може бути певним пріоритетом при гострій СН;
- стимуляція вироблення вазодилаторних простагландинів.

Серед потенційних недоліків слід відмітити: артеріальну гіпотензію (у відповідь на швидке зниження об'єму циркулюючої крові); постдіуретичну затримку Na^+ – так званий

феномен «рикошету»; активацію РААС та симпатoadrenalової системи (САС), що особливо актуально для тяжкої СН; вельми варіабельну абсорбцію та біодоступність; залежність абсорбції від прийому їжі; суттєве підвищення ризику гіперурикемії та гіпокаліємії; стимуляцію синтезу тромбоксану A_2 .

Серед потенційних переваг торасеміду є:

- мінімальний ризик гіпотензії;
- відсутність Na^+ -ретенційного «рикошетного» ефекту;
- відсутність активації РААС та САС;
- висока стабільна біодоступність;
- відсутність залежності абсорбції від прийому їжі;
- суттєво нижчий (порівняно з фуросемідом) ризик гіпокаліємії;
- відсутність впливу на синтез тромбоксану A_2 .

Фармакокінетичні показники фуросеміду та торасеміду також відрізняються. Зокрема, біодоступність фуросеміду становить 10-90%, тоді як торасеміду – 80-95%, а час напіввиведення – 1,5-3 та 3-5 годин відповідно. Щодо шляху елімінації, то у фуросеміду це нирки, торасемід же має подвійний шлях: печінка (70-80%) та нирки (20-30%). Співвідношення дозувань *per os*: торасемід є у чотири рази сильнішим, ніж фуросемід (еквівалентними діуретичними дозами є 40 мг фуросеміду та 10 мг торасеміду, 60-80 і 20 мг, 500 та 200 мг відповідно) (Achhammer I., Metz P., 1991).

Окрім того, доповідач зацентрував увагу на тому, що торасемід подібно до антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів блокує фіброзоутворення в міокарді за рахунок зниження синтезу альдостерону, часткової блокади його рецепторів та пригнічення активності ферменту, який каталізує утворення колагенових волокон I типу (а як відомо, чим більша маса фіброзу в міокарді, тим вищий ризик аритмій та смерті) (Acuna S., 2011). Натомість фуросеміду такий ефект не притаманний (Lopez V. et al., 2004).

Найбільш відомим і масштабним випробуванням, присвяченим застосуванню торасеміду при ХСН, є TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure). У дане обсерваційне дослідження було включено 1377 пацієнтів із ХСН II-III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA). Одна група приймала торасемід у дозі 10 мг/добу *per os*, інша – фуросемід по 40 мг/добу *per os*, тобто у співставних діуретичних дозах. Середня тривалість спостереження склала 9,5 місяців. Разом з ефективністю та переносимістю кожні три місяці оцінювали динаміку клінічного перебігу ХСН, смертність та зміну концентрації калію в сироватці крові. Було продемонстровано, що застосування торасеміду супроводжувалося достовірно меншою порівняно з фуросемідом летальністю (2,2 і 4,5% відповідно; $p < 0,05$). Число пацієнтів, у яких вдалося домогтися значного поліпшення переносимості фізичних навантажень, що підтверджується відповідною динамікою ФК за NYHA, у групі торасеміду більш ніж на 20% перевищувало таке серед хворих, які приймали фуросемід або інші діуретики (45,8 і 37,2%; $p = 0,00017$).

Загалом у дослідженні TORIC на тлі застосування торасеміду (порівняно з фуросемідом) спостерігалось зниження загальної смертності на 53,9%, кардіальної – на 64,5%, раптової смерті – на 69,9%. При цьому було доведено вищий профіль безпеки торасеміду, зокрема нижчий ризик гіпокаліємії та інших небажаних явищ (Cosin J., Diez J., 2002).

Лектор зазначив, що особливої уваги потребує як призначення діуретичної терапії, так і її контроль. Зокрема, після активної фази діуретичного лікування необхідно оцінити функцію нирок та електроліти, а також визначити пероральну підтримувальну дозу відповідно до клінічного стану хворого, рівня артеріального тиску (АТ) та функції нирок. Саме тому візит через 7-14 днів є дуже важливим для того, щоб скорегувати дозу препарату.



Л.Г. Воронков

Пацієнтові потрібно пояснити очікувану користь від діуретичної терапії та її вплив на симптоматику, а також інформувати про можливі побічні ефекти, заборонити застосування нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком гострих ситуацій), навчити корегувати дозу, виходячи з симптомів затримки рідини й динаміки маси тіла шляхом регулярного зважування, та допускати її зниження при втраті рідини у разі діареї, блювання, підвищеної пітливості.

Також необхідними є контроль біохімічних тестів (електроліти, креатинін) та, за можливості, корегування дози діуретика через 1-2 тижні після виписки і при наступному спостереженні.

За підтримувальної терапії СН перевагу слід віддавати торасеміду, практичний алгоритм вибору дози якого можна представити наступним чином:

- у більшості випадків призначають його початкову дозу 10 мг щоденно;
- при стійкому підтриманні еуволемічного стану в амбулаторних умовах доцільне продовження прийому препарату по 10 мг;
- за умов появи клінічних ознак затримки рідини та збільшення маси тіла доцільно підвищити дозу до 20 мг щоденно;
- пацієнтам із III-IV ФК за NYHA, які отримували у стаціонарі високі внутрішньовенні дози діуретика, зазвичай призначають стартову дозу торасеміду 20 мг;
- при стійкому підтриманні еуволемічного стану ймовірно продовження прийому 20 мг або можна розглянути перехід на дозу 10 мг;
- якщо ознаки гіперволемії спостерігаються при щоденному прийомі 20 мг торасеміду, рекомендується комбінувати його із тіазидним або тіазидоподібним діуретиком.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв/1,73 м²) торасемід у таблетованих формах використовують за наявності залишкового (> 200 мл/добу) діурезу, зокрема на тлі гемодіалізу.

При тяжкому набряковому синдромі, ще й поєднаному із підвищенням АТ, щоденна початкова доза торасеміду становить 50 мг, яку за необхідності може бути збільшено до 100 мг (максимальна добова доза – 200 мг).

Лектор підкреслив, що в Україні, за даними національного зрізу, в амбулаторній когорті пацієнтів із ХСН ($n = 2820$) близько 53% приймали торасемід (Воронков Л.Г. та співавт., 2012).

Торасемід Сандоз® – єдиний у нашій країні петльовий діуретик з унікальним вибором дозувань 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг та 200 мг. Це дозволяє підібрати оптимальну підтримувальну терапію: торасемід у дозі 10 та 20 мг доцільно використовувати при набряках, спричинених СН, тоді як 50, 100, 200 мг – при набряках, що супроводжують тяжку ниркову недостатність. Це зручно як для лікарів, так і для пацієнтів, які мають можливість отримувати лікування в амбулаторних умовах та приймати препарат удома.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

1-21-КРД-РЕЦ-0419

ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків спричинених СН¹



- ✓ 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 С03С А04. **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-PEЦ-0219