

## ОСНОВА СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### ТОРАСЕМІД В ПОРІВНЯННІ З ФУРОСЕМІДОМ:<sup>1,2</sup>

- Покращує прогноз та знижує загальну і кардіальну смертність у хворих з СН
- Достовірно зменшує важкість задишки та підвищує якість життя пацієнтів з ГДСН
- Знижує частоту та тривалість госпіталізацій з приводу СН



Інформація\* про лікарський засіб ДІОРЕН розчин для ін'єкцій.

**Склад:** діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання.** Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад, у випадку набряку легень внаслідок гострої серцевої недостатності. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Гостре порушення сечовипускання, наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози. Період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** *Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю.* Лікування слід розпочинати із застосування одноразової дози 2 мл лікарського засобу Діорен на добу, що еквівалентно 10 мг торасеміду. Якщо ефект недостатній, то дозу лікарського засобу Діорен можна збільшити до 4 мл на добу у вигляді одноразової дози (еквівалентно 20 мг торасеміду). *Гострий набряк легень.* Лікування треба розпочинати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Діорен, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від отриманого клінічного ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом 30 хвилин. **Спосіб застосування.** Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно повільно. Вводити лише чистий прозорий розчин. Забороняється вводити розчин внутрішньоартеріально! **Побічні реакції.** *З боку кровотворної системи:* гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритроцитопенія та/або лейкоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»). *З боку імунної системи:* алергічні реакції. При внутрішньовенному застосуванні можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок), що потребують негайної медичної допомоги. **Метаболічні розлади та порушення трофіки:** посилення метаболічного алкалозу, гіперглікемія, гіпокаліємія. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування), парестезії, синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості. *З боку органів зору:* порушення зору. *З боку органів слуху:* дзвін/шум у вухах, втрата/зниження слуху. *З боку серця:* ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда. *З боку судинної системи:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, порушення коронарного та центрального кровообігу. *З боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові розлади, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запори. *З боку гепатобіліарної системи:* підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтрансферази) у крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Література:** 1). Mourad G., Haecker W., Mion C. Dose- dependent efficacy of torasemide in comparison with furosemide and placebo in advanced renal failure // Arzneimittelforschung/Drug Research. 1988; 308: 205208. 2). Vasavada N., Saha C., Agarwal R. A doubleblind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease // Kidney Int. 2003; 64 (2): 632-640.

\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Діорен розчин для ін'єкцій по 4 мл в ампулі з нейтрального безбарвного скла. По 5 ампул у касеті, по одній касеті в пачці. РП UA/18315/01/01 Наказ МОЗ України №399 від 05.03.2021.ю Інформація призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною версією інструкції для медичного застосування препарату. **Виробник.** ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Л.Г. Воронков, д.м.н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

# Діорен: нові можливості діуретичної терапії гостро декомпенсованої серцевої недостатності

Переважає більшість випадків гостро декомпенсованої хронічної серцевої недостатності (СН) супроводжується об'ємним перевантаженням рідиною, наростанням симптомів та ознак застою. Першочергова мета лікування таких пацієнтів – полегшити застійні явища та повернути стан еуволемії, переважно шляхом призначення діуретиків. Основу інтенсивної діуретичної терапії в стаціонарі становлять внутрішньовенні петльові діуретики фуросемід і торасемід завдяки потужному та швидкому ефекту; крім того, всмоктування пероральних форм діуретиків у шлунково-кишковий тракт може бути пригнічене в пацієнтів із СН через набряк стінки кишечника.

Основним ефектом усіх діуретиків є підвищення екскреції натрію та води нирками, проте механізми й точки прикладання різняться. Торасемід абсорбується за допомогою транспортерів органічних аніонів у клітинах проксимальних трубочок, потім за участю MRP-4 (протейну множинної лікарської резистентності 4) та інших транспортерів потрапляє в ниркові трубочки. У висхідній гілці петлі Генле торасемід діє на хлоридний рецептор Na-K-Cl-контранспортера і блокує реабсорбцію цих електролітів, що підвищує діурез, натрійурез і калійурез (рис. 1).

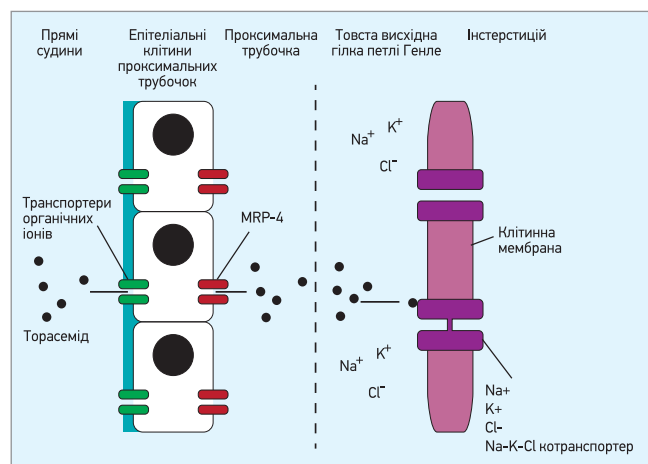


Рис. 1. Механізм дії торасеміду (адаптовано з: Stirling A., Fisher M., 2018)

Після внутрішньовенного застосування торасеміду діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму протягом першої години і залишається постійним упродовж майже 12 годин. Збільшення діурезу досягається навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби вже не чинять потрібного ефекту, наприклад при нирковій недостатності.

Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація в сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці крові збільшуються пропорційно до дозування.

При порушенні функції нирок фармакодинамічні характеристики торасеміду залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії препарату не впливає. У пацієнтів із порушенням функцій печінки накопичення торасеміду та його метаболітів не відбувається.

При лікуванні СН торасемід має унікальні переваги (табл.). Порівняно з фуросемідом торасемід є у 2-4 рази потужнішим, рідше викликає гіпокаліємію, має довший період напіввиведення й більшу тривалість ефекту. Разом ці властивості забезпечують більш надійний і передбачуваний діуретичний ефект.

Доклінічні й невеликі клінічні дослідження продемонстрували, що торасемід зменшує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом блокади альдостеронових рецепторів і зниження продукції альдостерону. Вважають, що така сприятлива нейрогормональна модуляція є одним із механізмів, за допомогою яких торасемід зменшує фіброз міокарда, викликає регрес ремоделювання шлуночків і забезпечує інші корисні ефекти при СН за умови його тривалого застосування. Натомість фуросемід може підвищувати активність РААС, і цей феномен є можливим поясненням прогресування СН і погіршенням прогнозу в разі високодозової діуретичної терапії (Chioncel O. et al., 2018).

Короткодійні діуретики, як-от фуросемід, провокують виражений натрійурез протягом 6 годин після введення, але

вже через 18 годин у пацієнта можуть спостерігатися прояви так званого феномена рикошету внаслідок гіперактивації РААС. Екскреція  $\text{Na}^+$  із сечею зростає, але після припинення діуретичного ефекту швидкість екскреції іонів  $\text{Na}^+$  знижується до нижчого від початкового рівня. При застосуванні торасеміду, який відрізняється тривалою дією і додатково зменшує активність РААС, феномен рикошету практично відсутній.

## Таблиця. Потенційні переваги торасеміду порівняно з фуросемідом при лікуванні СН (Greene S.J., Mentz R.J., 2017)

### Фармакологічні властивості, які краще підходять для ведення застою

- Більш передбачуваний і надійний діуретичний ефект – у 2-4 рази потужніший за фуросемід
- Нижча вірогідність розвитку резистентності
- Більшій період напіввиведення (3,5 vs 2 години) і тривалість ефекту (6-16 vs 6-8 годин)
- Нижчий ризик розвитку гіпокаліємії
- Відсутність впливу на тромбосан А2

### Сприятливий вплив на нейрогормони

- Інгібування РААС
- зниження секреції альдостерону клітинами надниркових залоз
- блокада альдостеронових рецепторів, подібна до такої антагоністів альдостерону
- пригнічення низхідних ефектів ангіотензину II
- Зменшена симпатична активація

### Сприятливі ефекти на ремоделювання (реалізуються при тривалому застосуванні торасеміду)

- Сповільнює або забезпечує регрес розвитку фіброзу міокарда
- Зменшує дилатацію і гіпертрофію шлуночків

Повноцінна терапія застою рідини за допомогою активного діуретичного лікування є необхідною при СН, навіть якщо вона може тимчасово погіршити функцію нирок. Для визначення моменту, коли слід знизити інтенсивність діуретичної терапії, важливо вчасно розпізнати еуволемічний стан за допомогою клінічного обстеження, визначення натрійуретичного пептиду, ехокардіографічної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка. Варто наголосити, що відсутність петльових діуретиків у схемі лікування тяжких хворих на СН упродовж навіть кількох діб може призвести до смерті від набряку легень. Зокрема, при лівосерцевій СН діуретик запобігає набряку легень, натомість при правосерцевій відтерміновує термінальну дисфункцію паренхіматозних органів (печінки та нирок).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із СН (ESC, 2016), внутрішньовенні петльові діуретики рекомендовані всім пацієнтам із гострою СН та ознаками/симптомами перевантаження рідиною для покращення симптомів (клас рекомендації I, рівень доказів C). Діуретики слід призначити у вигляді періодичних болюсів (початковий болюс торасеміду – 10-20 мг) або постійної інфузії; дози і тривалість лікування залежать від симптомів і клінічного стану пацієнта (I, B). У хворих із резистентними набряками або недостатнім зменшенням симптомів петльові діуретики можна комбінувати з тiazидними або спіронолактоном (IIb, C).

Згідно з рекомендаціями з ведення СН Американської колегії кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2017), госпіталізованим пацієнтам із СН з ознаками значного перевантаження рідиною необхідно негайно призначити петльові діуретики для зменшення смертності (I, B). За недостатньої відповіді можна підвищити дозу петльового діуретика або додати другий діуретик (IIa, B). Крім того, для покращення діурезу та збереження ниркової функції петльові діуретики можна поєднувати з інфузією допаміну в низькій дозі (IIb, B).



Л.Г. Воронков

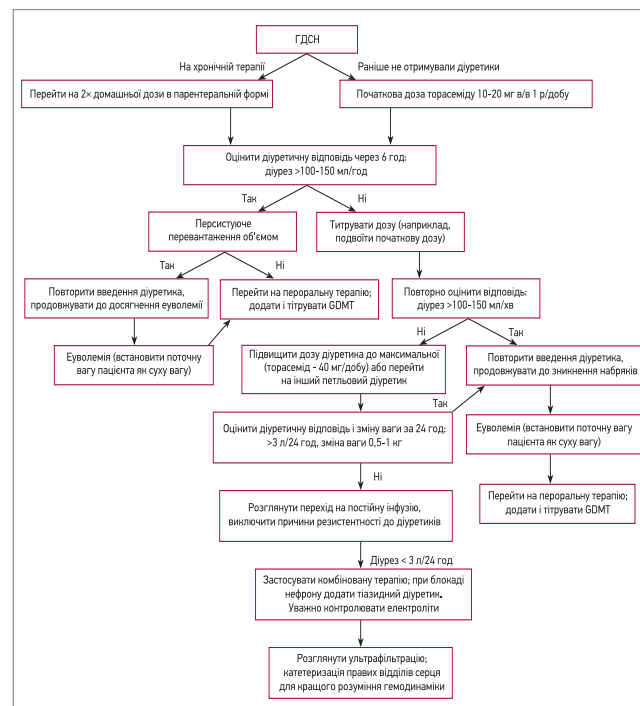


Рис. 2. Алгоритм ведення гострої декомпенсованої СН (адаптовано з: Suri S.S. Pamboukian S.V., 2021)

Примітка: GDMT (guideline-directed medical therapy) – медикаментозна терапія, визначена настановами.

На рисунку 2 представлений алгоритм ведення гострої декомпенсованої СН, нещодавно запропонований американськими експертами. Автори наголошують, що в пацієнтів із цим станом рекомендоване внутрішньовенне введення діуретиків. Початкова доза залежить від того, чи перебуває пацієнт на хронічній діуретичній терапії. Якщо ці препарати раніше не застосовувалися, слід почати з низької дози, наприклад торасемід 10-20 мг 1 р/добу. Натомість у пацієнтів, які отримували діуретики до госпіталізації, перша внутрішньовенна доза має бути вдвічі вищою за амбулаторну. Надалі дозу титрують залежно від відповіді пацієнта, яку оцінюють за діурезом та зменшенням ознак застою, як-от задишки, набряків та зниженням тиску в підключичних венах. Упродовж лікування діуретиками необхідно періодично, принаймні раз на добу, контролювати рівні електролітів. Після досягнення еуволемії пацієнта слід перевести на найнижчу ефективну дозу діуретика в пероральній формі, бажано торасеміду, з подальшим контролем ефективності лікування, здійснюваного у відповідності до існуючих настанов.

## ДОВІДКА «ЗУ»

Нещодавно в Україні з'явився ін'єкційний торасемід Діорен (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), який має оптимальне співвідношення високої якості та доступної ціни. Препарат випускається у формі ампул для внутрішньовенного введення, одна ампула (4 мл) містить 20 мг торасеміду. При набряках та/або випоті, спричинених СН, лікування розпочинають з одноразової дози 2 мл Діорену на добу; якщо ефект недостатній, дозу можна збільшити до 4 мл, а потім – до 8 мл на добу (не довше 3 діб). За гострого набряку легень початкова доза Діорену становить 4 мл, залежно від отриманого ефекту її можна повторити з інтервалом 30 хв. Максимальна добова доза становить 20 мл, що еквівалентно 100 мг торасеміду.

Список літератури знаходиться в редакції.