

А.Б. Строк, Ю.Б. Белоусов, кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

# Алгоритм назначения диуретиков при хронической сердечной недостаточности: Диувер как петлевой диуретик нового поколения

**Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) мочегонными средствами начинается лишь при клинических признаках застоя в малом или большом кругах кровообращения. Основная роль при этом отводится тиазидным и петлевым диуретикам. Эффективный и безопасный петлевой диуретик торасемид в отличие от других петлевых диуретиков имеет дополнительные эффекты, связанные с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Способность положительно влиять на прогноз больных ХСН делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, особенно при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации заболевания.**

Клинические симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) достаточно часто проявляются задержкой жидкости в организме и формированием отеочного синдрома. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН.

Различные диуретики (мочегонные средства) ингибируют реабсорбцию  $\text{Na}^+$  на разных участках нефрона. Мощност мочегонного эффекта проявляется в выраженности блокады реабсорбции на участке действия конкретного диуретика. Самым выраженным эффектом обладают петлевые диуретики.

На проксимальные каналцы действуют слабейшие из мочегонных средств – ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных каналцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле – петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные каналцы – конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных средств.

Диуретики применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики больных ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни пациентов при неправильном назначении (ударной дозы 1 раз в 3-4 – 5-7 дней) может быть даже негативным. Но при правильном применении эти средства позволяют уменьшать число госпитализаций, что соответствует достижению двух из шести основных целей при лечении ХСН. Благодаря громадному практическому опыту применения диуретиков экспертами Европейского общества кардиологов решено повысить степень доказательности приема диуретиков (А) и отнести их в группу основных препаратов для лечения ХСН.

Однако необходимо помнить, что изолированное применение диуретиков может привести к нежелательным последствиям. Монотерапия мочегонными средствами всегда чревата последующей активацией синтеза ангиотензина II и норадреналина. Это способствует снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению функции почек. Поэтому применение диуретиков должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогормональных модуляторов, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты

альдостерона, а также препаратов, удерживающих жидкость в сосудистом русле и улучшающих почечный кровоток и фильтрацию.

Лечение мочегонными средствами начинают лишь при клинических признаках застоя в малом или большом кругах кровообращения (II A стадия, II функциональный класс (ФК) по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности – ОССН), как показано на рисунке. Согласно классификации NYHA (New York Heart Association) в зависимости от тяжести ХСН выделяют четыре ФК. Характер применения диуретиков зависит от степени тяжести ХСН.

В соответствии с национальными Рекомендациями ВНОК (Всероссийского научного общества кардиологов) и ОССН по диагностике и лечению ХСН применение мочегонных средств начинается со слабейшего из эффективных препаратов у данного конкретного больного. Предпочтение следует отдавать малым дозам торасемида (2,5-5,0 мг) или тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазиду) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты, буметанида, торасемида в более высоких дозах).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, ранее не получавших мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis*. Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы – активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (для поддержания эволюционного состояния после достижения компенсации). В активной фазе превышение выделенной мочи над принятой

жидкостью должно составлять 1-2 л в сутки при ежедневном снижении веса примерно на 1 кг. Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и рикошетной задержке жидкости в организме. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных средств.

Основную роль в лечении отеочного синдрома у больных ХСН играют тиазидные и петлевые диуретики.

## Тиазидные/тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики повышают диурез и натрийурез на 30-50% и могут быть использованы начиная с ХСН II ФК. Они эффективны при уровне фильтрации до 30-50 мл/мин. Поэтому при сопутствующей почечной недостаточности их применение бесполезно.

Гидрохлоротиазид (Гипотиазид) является основным представителем класса тиазидных диуретиков; как правило, применяется у больных умеренной ХСН и должен рассматриваться как стартовый препарат для лечения отеочного синдрома. Начальная доза препарата – 25 мг, максимальная – 100 мг, так как при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных эффектов существенно возрастает. Основными недостатками терапии гидрохлоротиазидом являются: гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящая к рикошетной задержке жидкости, электролитные (гипокалиемия и гипомagneмиемия) и метаболические (повышение уровня глюкозы и холестерина) расстройства.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гидрохлоротиазид, однако данных по его применению для лечения ХСН в настоящее время недостаточно.

Хлорталидон обычно используется для лечения больных артериальной гипертензией, однако, как и индапамид, он может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН при сохранной фильтрационной функции почек.

## Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид используется в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных средств (тиазидных и/или петлевых). Назначаемый в дозе по 0,25 мг трижды в сутки в течение 3-4 дней с двухнедельным перерывом, этот препарат подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых часто осложняется развитием алкалоза. Обязательным считается сочетание активных диуретиков и ацетазоламида у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией (уровень доказательности В).

Кроме того, имеются сведения, что прием ацетазоламида в дозе 0,25 мг за час до отхода ко сну позволяет уменьшать степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (степень доказательности С).

## Петлевые диуретики

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) – самые эффективные мочегонные средства. Они блокируют реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняют активность даже при хронической почечной недостаточности и объеме фильтрации >5 мл/мин. На сегодня именно петлевые диуретики составляют основу лечения отеочного синдрома при ХСН.

Безусловным лидером в лечении отеочного синдрома на протяжении более 40 лет является фуросемид. Препарат применяют как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II-IV ФК ХСН (рис.). С учетом длительности диуретического действия препарата для лечения наиболее тяжелых пациентов в качестве альтернативы увеличению однократной дозы можно рекомендовать применение фуросемида два раза в сутки (в критических состояниях вводить внутривенно капельно, иногда в течение 24 ч). Применение фуросемида чревато теми же побочными эффектами, что и гидрохлоротиазид. Наиболее серьезными из них можно считать гипокалиемию и гипомagneмиемию, повышение активности РААС, гипергликемию и увеличение уровня холестерина. Предотвращать электролитные нарушения позволяет применение фуросемида в адекватных дозах и его сочетание с блокаторами РААС (ИАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина), особенно с антагонистами альдостерона.

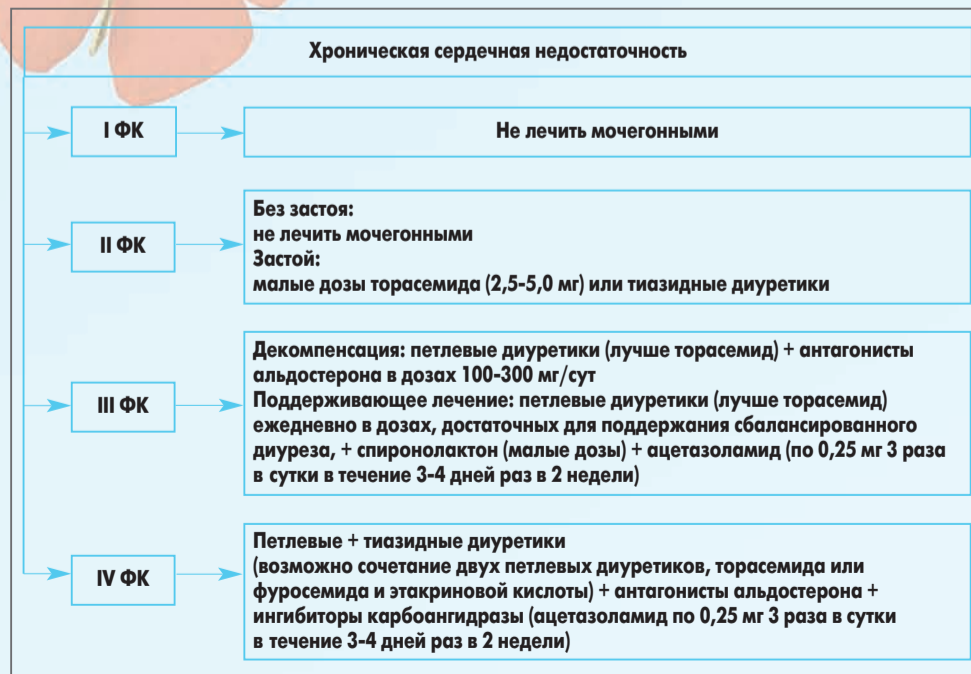


Рис. Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН



Этакриновая кислота (стартовая доза – 25-50, максимальная – до 250 мг/сут) по диуретическим свойствам мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий остатков сульфомоильной кислоты в молекуле. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида может быть обоснованным временный перевод «диуретик-зависимых» больных на прием этакриновой кислоты. В поздних стадиях ХСН при рефрактерном отеком синдроме возможно сочетание фуросемида и этакриновой кислоты.

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид (стартовая доза – 0,5-1,0, максимальная – до 10,0 мг).

В 2006 г. в России зарегистрирован самый эффективный и безопасный петлевой диуретик торасемид (выпускается в России под названием Диувер\* в таблетках по 5 и 10 мг). Наряду с фуросемидом, буметанидом и этакриновой кислотой торасемид включен в Российские национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Лечебные дозы препарата представлены в таблице. Фармакокинетические особенности торасемида обеспечивают ему преимущества перед фуросемидом: он обладает лучшей и более предсказуемой всасываемостью, причем его биодоступность практически не меняется в зависимости от приема пищи и сывороточного уровня альбумина и в два раза выше, чем у фуросемида. Метаболизм торасемида на 80% происходит в печени с участием системы цитохрома P450, в результате чего

\*В 2010 г. компания «Тева» зарегистрировала Диувер на украинском фармакологическом рынке

образуются три метаболита (M1, M3 и M5). Более 99% препарата связаны с белками плазмы.

Период полувыведения торасемида и его метаболитов у здоровых добровольцев составляет 3-4 ч. В среднем около 83% принятой дозы выводится через почечные каналы: в неизменном виде – 24% и в виде преимущественно неактивных метаболитов (M1 – 12%, M3 – 3%, M5 – 41%). При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется.

В сравнительных контролируемых исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокие клинические эффективность и переносимость, а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН.

Преимущества торасемида перед другими петлевыми диуретиками заключаются в его дополнительных эффектах, в частности связанных с одновременной блокадой РААС:

- дозозависимом блокирующем действии на стимулируемый ангиотензином II вход кальция в клетки;
- антиальдостероновых эффектах, благодаря которым торасемид непосредственно тормозит процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда, что

сопровождается улучшением диастолических свойств миокарда.

В сравнительном исследовании фуросемида и торасемида продемонстрировано достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных ХСН II-III ФК (NYHA) под действием торасемида. Эти данные могут быть объяснены с позиций механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады торасемидом альдостероновых рецепторов. Было также отмечено достоверное уменьшение конечного диастолического диаметра и индекса массы миокарда левого желудочка под действием торасемида. Способность торасемида предупреждать нарастание нарушений сократимости миокарда левого желудочка подтверждалась также уменьшением плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида.

Устранением так называемых геномных, профиброгенных эффектов альдостерона, по-видимому, может быть объяснена продемонстрированная в экспериментальных и клинических работах способность торасемида предупреждать миокардиальный фиброз. В проспективном рандомизированном исследовании показано, что торасемид в отличие от фуросемида не вызывает очень частых

мочеиспусканий, что, соответственно, повышает качество жизни пациентов, принимающих препарат.

Таким образом, применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. При этом не только усиливается собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электrolитные нарушения и активация РААС).

В исследовании TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида (10 мг/сут) и фуросемида (40 мг/сут) или других диуретиков у 1377 больных ХСН II-III ФК (NYHA). Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Кроме того, он реже вызывал гипокалиемию по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками (12,9 и 17,9% соответственно;  $p=0,013$ ). Положительное влияние торасемида на прогноз больных ХСН подтверждено снижением смертности более чем в 2 раза по сравнению с пациентами, получавшими фуросемид и другие диуретики.

### Заключение

Способность лучше влиять на прогноз больных ХСН делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, особенно при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказательности В). Поэтому торасемид, по мнению АКК/ААС (Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца), обоснованно считается диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных ХСН.

Список литературы находится в редакции. Журнал «Фарматека», №11, 2009 г.

Таблица. Петлевые диуретики для приема внутрь, рекомендуемые для лечения ХСН II-IV ФК (по материалам проекта третьего пересмотра Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН, 2009)

Препарат	Начальная доза	Максимальная суточная доза, мг	Продолжительность действия, ч
Фуросемид	20,0 мг 1-2 раза в сутки	600	6-8
Буметанид	0,5 мг 1-2 раза в сутки	10	4-6
Этакриновая кислота	25,0 мг 1-2 раза в сутки	200	6-8
Торасемид (Диувер)	10,0 мг 1 раз в сутки	200	12-16

## Кардиоадаптация

### Недиагностированная АГ связана с повышенной смертностью от инфаркта миокарда

Артериальная гипертензия (АГ) – распространенное состояние, определяемое более чем у 30% населения. В свою очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смерти. В исследовании, проведенном британскими учеными, изучалось влияние недиагностированной АГ и других факторов риска на смертности от ИБС.

В статистический анализ включили все 152 траста первичной медицинской помощи Великобритании (54,3 млн человек по состоянию на 2008 г.). В результате было установлено, что основной вклад в смертность от ИБС вносили низкий социально-экономический статус, курение, ожирение и сахарный диабет (СД). В то же время 10% случаев смерти от ИБС были связаны с недиагностированной АГ. Основываясь на этих данных, исследователи запланировали проведение региональных программ, направленных на улучшение диагностики АГ.

S. Levene et al. JAMA 2010; 304 (18): 2028-2034

### У детей с АГ может снижаться способность к обучению

Цель исследования группы американских ученых заключалась в изучении потенциальной связи между АГ у детей и их способностью к обучению.

Из 201 пациента, направленного на обследование в педиатрическую гипертензивную клинику, АГ была диагностирована у 101 ребенка. В целом трудности с обучением в школе, имели 18% детей, что

значительно выше по сравнению с общепопуляционными 5%. Однако этот показатель у детей без АГ составлял 9%, в то время как у пациентов с АГ – 28%. Диагноз синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) был установлен у 20% пациентов с АГ и только у 7% детей с нормальным артериальным давлением (АД). После стандартизации по наличию СДВГ ассоциация между АГ и сниженной способностью к обучению осталась достоверной. Авторы исследования отмечают, что пока рано окончательно связывать детскую АГ со сниженной способностью к обучению, однако педиатрам, занимающимся лечением детей с АГ, следует уделять должное внимание скринингу когнитивных нарушений у своих пациентов.

H.R. Adams et al. Pediatrics 2010; doi: 10.1542/peds.2010-1899

### У пациентов с СД 2 типа употребление фруктов с низким гликемическим индексом снижает кардиоваскулярный риск

Канадские исследователи наблюдали 152 пациента с СД 2 типа, которые на протяжении 6 мес придерживались диеты с низким гликемическим индексом (ГИ) или с высоким содержанием клетчатки ( $n=79$  и  $n=73$  соответственно). На момент включения в исследование среднее потребление фруктов (сырых или замороженных) составляло 1,4 порции в день. Из этого количества примерно 0,7 порции приходилось на фрукты с низким ГИ (яблоки, груши, цитрусовые, ягоды, нектарины и сливы), остальная часть – на фрукты с высоким ГИ (бананы, манго, гуаву, виноград и дыню). После 6 мес участникам, следовавшим диете с низким ГИ,

рекомендовалось увеличить употребление фруктов с низким ГИ до 1,3 порции в день, а пациентам, диета которых содержала повышенное количество клетчатки, – наоборот, уменьшить их употребление до 0,3 порции в день, при этом общее употребление фруктов должно было оставаться неизменным.

Было установлено, что повышение употребления фруктов с низким ГИ у пациентов, находящихся на диете с низким ГИ, привело к снижению уровня гликозилированного гемоглобина на 0,5%, повышению холестерина липопротеидов высокой плотности на 7,3% и снижению систолического АД на 4%; общий кардиоваскулярный риск в этой группе снизился на 13%.

D. Jenkins et al. Diabetologia 2010; doi: 10.1007/s00125-010-1927-1

### Индекс массы тела и общая смертность

Американские исследователи провели наиболее масштабный на сегодня анализ связи индекса массы тела (ИМТ) и общей смертности. Данные для анализа были получены из 19 проспективных исследований с участием в общей сложности 1,46 млн пациентов европеоидной расы в возрасте от 19 до 84 лет. Проводилась стандартизация по возрасту, курению, употреблению алкоголя, уровню физической активности, образованию и семейному статусу.

У здоровых участников, которые никогда не курили, корреляция между ИМТ и смертностью имела вид J-образной кривой. По сравнению с ИМТ 22,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> (референсное значение) относительный риск смерти от любых причин у женщин составил 1,47 для ИМТ

15,0-18,4 кг/м<sup>2</sup>; 1,14 – для ИМТ 18,5-19,9 кг/м<sup>2</sup>; 1,00 – для ИМТ 20,0-22,4 кг/м<sup>2</sup>; 1,13 – для ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>; 1,44 – для ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>; 1,88 – для ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> и 2,51 – для ИМТ 40,0-49,9 кг/м<sup>2</sup>. У мужчин показатели ОР в целом были такими же.

A. Berrington de Gonzalez et al. NEJM 2010; 363: 2211-2219

### У пожилых женщин, перенесших ОКС, высокая фракция выброса ассоциируется с более высокой смертностью

Международная группа исследователей проанализировала данные 5127 пожилых женщин (возраст >65 лет), включенных в Глобальный реестр острых коронарных событий (GRACE). Пациенток разделили на три группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): в первой группе ФВ ЛЖ была низкой (<55%), во второй – нормальной (55-65%) и в третьей группе – высокой (>65%). Главными конечными точками была внутрибольничная летальность, а также общая смертность, риск инфаркта миокарда, инсульта и повторной госпитализации на протяжении 6 мес наблюдения.

Многомерный статистический анализ показал, что высокая ФВ ЛЖ была независимым предиктором внутрибольничной смерти (ОР 2,5;  $p=0,01$ ), смерти на протяжении 6 мес (ОР 2,0;  $p=0,01$ ) и остановки сердца/фибрилляции предсердий (ОР 2,5;  $p=0,01$ ) по сравнению с группой с нормальной ФВ ЛЖ.

F.A. Saab et al. American Heart Journal. 2010; 160 (5): 849-854