

Полстолетия петлевых диуретиков при хронической сердечной недостаточности: старые проблемы — новые возможности

Л.Г. Воронков, Е.Н. Бесага

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Место диуретиков в современной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

В лечении больных с декомпенсированной ХСН диуретики остаются базисной составляющей медикаментозной терапии. Мочегонные средства, разработанные для устранения задержки натрия и воды при отежном синдроме, являются наиболее мощными и доступными лечебными средствами, позволяющими преодолевать явления гиперволемии у таких пациентов. Вместе с тем длительное регулярное применение диуретиков при ХСН предусмотрено с целью контроля клинических симптомов и поддержания эводемического статуса пациентов. Как известно, эффект петлевых диуретиков состоит в блокировании транспорта ионов натрия, калия и хлора в восходящей части петли Генле; ввиду их более мощного и менее продолжительного воздействия они используются при лечении острой и тяжелой ХСН. Кроме того, петлевые диуретики рассматриваются как мочегонные средства выбора у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сопутствующей почечной дисфункцией. Тиазидные диуретики влияют преимущественно на реабсорбцию натрия в центральной части дистальных канальцев и чаще используются как препараты первой линии при артериальной гипертензии, а также иногда при умеренной ХСН у амбулаторных пациентов либо же для преодоления резистентности к диуретической терапии в дополнение к базисному применению петлевых диуретиков [9, 20].

Несмотря на то что диуретики используются при ХСН в течение более чем 50 лет, в условиях специально спланированных исследований они изучены в значительно меньшей мере, чем другие классы лекарственных средств, применяемых для лечения этого синдрома. Это объясняется тем, что мочегонные средства были внедрены в клиническую практику задолго до появления больших клинических испытаний лекарств с изучением смертности

в качестве конечной точки, когда патофизиология СН была гораздо менее понятна, а в дальнейшем масштабные плацебо-контролируемые исследования диуретиков не проводились по этическим мотивам. Согласно данным открытых клинических исследований внутривенное введение различных диуретиков сопровождается достоверным уменьшением объемов внутрисосудистой и внеклеточной жидкости, общего объема воды и ионов натрия, соответственно — давления наполнения левого и правого желудочков, легочно-артериального давления, что лежит в основе их способности купировать явления легочного застоя и периферического отежного синдрома [9, 4, 7, 29, 70]. Опосредованная фуросемидом секреция ренина стимулирует продукцию ангиотензина I и II, а ангиотензин II, являющийся слабым веноконстриктором, контррегуляторным образом стимулирует вазодилаторные простагландины, вызывающие венодилатацию [35, 58]. Диуретики могут уменьшать часто встречающуюся при тяжелой ХСН функциональную митральную недостаточность, увеличивая таким образом эффективный ударный объем в покое и при нагрузках [63]. У таких пациентов более низкое давление наполнения желудочков способствует уменьшению напряжения стенки желудочка и потребности сердца в кислороде, что создает предпосылки к улучшению сократимости миокарда.

У больных с клинически выраженной ХСН отмена диуретической терапии приводит к рецидиву гиперволемии с соответствующим повышением давления в правом желудочке и легочной артерии, возрастанием концентрации натрий-уретического пептида (НУП) с последующим возвращением указанных параметров к прежнему уровню после возобновления регулярного приема мочегонных [10].

Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) без сопутствующей диуретической терапии не предотвращает развитие задержки

жидкости. Попытки прекратить диуретическую терапию у 41 пациента с ХСН в анамнезе в 71% случаев в среднем через 15 дней завершились возобновлением лечения вследствие ухудшения симптоматики ХСН, причем независимыми предикторами повторного инициирования диуретической терапии оказались артериальная гипертензия в анамнезе, исходная доза фуросемида >40 мг/сут и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<27\%$ [30]. Замена фуросемида на каптоприл у пациентов с гемодинамически стабильной ХСН спустя несколько недель приводила к развитию отека легких в 1/3 случаев [55]. Даже монотерапия петлевым диуретиком в течение трех недель сопровождалась достоверным улучшением показателей качества жизни пациентов и переносимости нагрузочного теста [32]. При этом вероятность существенного улучшения качества жизни в результате диуретической терапии выше у более тяжелых пациентов [59]. Мочегонные более эффективны в улучшении симптоматики ХСН в сравнении с ИАПФ. Cowley et al. показали, что данный эффект у пациентов с умеренной ХСН был более существенным при увеличении доз фуросемида в сравнении с дополнительным назначением каптоприла [16].

Что касается пациентов с ХСН без признаков задержки жидкости, то использование у них диуретиков для профилактики накопления жидкости основывается на эмпирическом клиническом опыте, без надлежащей оценки их полезного действия, неблагоприятных эффектов и потенциального влияния на прогноз.

Гемодинамические реакции в ответ на диуретики варьируют в зависимости от используемого средства, клинической ситуации (отек легких или субкомпенсированная ХСН), степени исходной нейрогормональной активации и сопутствующего лечения [35]. При рассмотрении роли диуретических средств при ХСН внимание исследователей чаще фокусируется на симптомных пациентах с систолической дисфункцией ЛЖ. Вместе с тем мочегонные средства используются (преимущественно для устранения явлений легочного застоя) и при «изолированной» диастолической СН (с сохраненной ФВ ЛЖ). Поскольку сердечный выброс и артериальное давление зависят от давления наполнения желудочков, пациенты последней категории, по-видимому, более склонны к возникновению неблагоприятных последствий форсированного диуреза [13].

Проблемы, сопутствующие применению петлевых диуретиков при ХСН

У пациентов с компенсированной ХСН дополнительное назначение мочегонного может сопровождаться

нежелательными сосудистыми и гемодинамическими эффектами [35, 25, 49]. В первую очередь следует иметь в виду потенциально неблагоприятную артериальную вазоконстрикцию. Francis et al. наблюдали увеличение давления наполнения, снижение индекса ударного объема и ухудшение насосной функции ЛЖ после применения внутривенного фуросемида у пациентов с ХСН, находившихся на длительной терапии мочегонными [25]. Kiely et al. у восьми здоровых добровольцев определили, что фуросемид вызывал увеличение сопротивления в системе легочной артерии [37]. При ХСН содержание ангиотензина II повышено, следовательно, емкость вен также максимально увеличена. Дополнительное назначение фуросемида у таких пациентов приводит к дальнейшему увеличению уровня ангиотензина и так как вены уже неспособны к дальнейшей дилатации преобладают артериальные вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II [25, 35]. Как известно, у больных с застойной СН на фоне активного диуретического ответа в отличие от лиц с неизменной насосной функцией сердца наблюдается возрастание сердечного выброса [4, 54, 62]. Напротив, при сравнении эффектов каптоприла, фуросемида и плацебо у пациентов после Q-инфаркта миокарда с бессимптомной дисфункцией ЛЖ оказалось, что в группе каптоприла ФВ ЛЖ увеличивалась без изменения диастолических размеров ЛЖ, а в группах фуросемида и плацебо, наоборот, размеры ЛЖ возрастали, а ФВ ЛЖ уменьшалась [57].

Оборотной стороной клинически благоприятных эффектов диуретиков, в известной мере объясняющей вышеупомянутые результаты, является активация циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как физиологический контрответ на снижение реабсорбции натрия, уменьшение объема циркулирующей плазмы и перфузии почек [4, 6, 12]. Так, назначение диуретической терапии ранее нелеченым пациентам с ХСН сопровождалось 4-кратным увеличением активности ренина в плазме и 3-кратным — концентрации альдостерона (несмотря на такую стимуляцию РААС, у таких больных в течение 1 мес наблюдалось клиническое улучшение и увеличение мощности физической нагрузки) [6]. Имеются сведения, что выраженность активации РААС отражает интенсивность диуретической терапии [12, 24]. Потенциальными патофизиологически неблагоприятными следствиями компенсаторной активации РААС являются ослабление диуретического ответа и (как уже отмечалось выше) опосредованная ангиотензином II вазоконстрикция, приводящая к увеличению гемодинамической нагрузки на сердце [4, 25]. Так, Ikram et al. продемонстрировали, что внутривенное

болюсное введение фуросемида у 10 пациентов с застойной ХСН привело к быстрому снижению давления в легочной артерии без существенного изменения сердечного выброса, содержания ренина и альдостерона в плазме, однако после достижения эуволемического состояния дальнейшее пероральное применение фуросемида сопровождалось снижением сердечного выброса и значимым увеличением активности ренина и концентрации альдостерона в плазме, что отражает эффект нейрогормональной активации в ответ на избыточный диурез [34]. Увеличение доз фуросемида у пациентов, находящихся в фазе относительной клинической компенсации, сопровождается возрастанием концентрации ангиотензина II с соответствующим увеличением системного сосудистого и легочно-сосудистого сопротивления за счет периферической вазоконстрикции, снижением ударного индекса и возрастанием давления наполнения ЛЖ [35, 25, 37]. У компенсированных больных с дисфункцией ЛЖ применение петлевого диуретика в течение 2 мес дополнительно к стандартной терапии не продемонстрировало преимуществ перед плацебо в оптимизации потребления кислорода, уменьшении уровня НУП и показателей качества жизни, однако существенно снизило уровни систолического и диастолического артериального давления [31].

ИАПФ блокируют продукцию ангиотензина II и альдостерона, улучшая клинический прогноз пациентов с ХСН, хотя остается лишь предполагать, в какой мере этот благоприятный эффект был бы реализован у пациентов с выраженной СН, не леченных петлевыми диуретиками, активирующими РААС. Так или иначе, в настоящее время рекомендовано использовать мочегонные средства в комбинации с ИАПФ, подавляющими их неблагоприятные нейрогормональные эффекты [20]. Наиболее актуальной представляется проблема предотвращения гиперактивации РААС у больных с тяжелой ХСН, сопровождающейся рефрактерным отечным синдромом. У таких больных, как правило, уже наблюдается выраженная исходная активация РААС, коррелирующая с тяжестью их состояния и плохим прогнозом выживания [48]. Часто наблюдающаяся у таких пациентов артериальная гипотензия делает проблематичной эффективную блокаду РААС с помощью ингибиторов АПФ, поскольку последние не могут быть применены вообще либо в достаточных дозах. Имеются данные, что степень подавления РААС широко варьирует у разных пациентов и что уровень альдостерона может повыситься, «ускользая» от влияния постоянной терапии ИАПФ [64]. Следовательно, есть основание допускать, что неблагоприятное влияние мочегонных на нейроэндокринную

систему может сохраняться на фоне терапии ИАПФ, ухудшая клинический прогноз пациентов с ХСН (по крайней мере, части из них).

Электролитный дисбаланс — наиболее частый неблагоприятный побочный эффект длительной диуретической терапии, встречающийся у 14-60% случаев [3]. Возможные биохимические отклонения включают гипокалиемию, гипомагниемию, гиперурикемию и метаболический алкалоз. Хорошо известно, что гипокалиемию вследствие нерационального применения салуретиков может увеличивать риск аритмической смерти [46, 14]. Как уже указывалось выше, мочегонные средства, за исключением антагонистов альдостерона, не были изучены в крупномасштабных исследованиях ХСН с использованием смертельного исхода в качестве конечной точки, что остается главной причиной отсутствия четкого алгоритма их длительного использования в практике лечения больных с ХСН. Метаанализ 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в 1966-1999 гг. и изучавших роль мочегонных средств при СН (всего 928 пациентов), показал, что результаты только трех небольших исследований с участием 221 больного содержали данные относительно влияния диуретиков на смертность. Тем не менее в рамках этих исследований применение диуретиков было связано с достоверным уменьшением риска смерти по сравнению с плацебо. Результаты того же метаанализа свидетельствуют о том, что диуретики при ХСН достоверно снижали частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией (4 исследования, 448 пациентов) и существенно увеличивали переносимость физической нагрузки (6 исследований) [21]. В то же время результаты исследования Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group показали, что использование некалийсберегающих диуретиков в составе антигипертензивной терапии связано с увеличением риска внезапной, предположительно аритмической смерти [46]. Подобные результаты были получены при ретроспективном анализе данных исследования SOLVD, у 6797 пациентов с бессимптомной либо клинически манифестированной дисфункцией ЛЖ прием тиазидных или петлевых (главным образом фуросемида) диуретиков ассоциировался с достоверным увеличением риска смерти — на 80% по данным однофакторного и на 33% — по данным многофакторного анализа [14]. При этом данные субанализа того же исследования SOLVD свидетельствовали об отсутствии повышения риска внезапной смерти в субпопуляции пациентов, принимавших в ходе исследования калийсберегающие диуретики, что предполагает наличие причинно-следственной связи между обусловленными

диуретиками электролитными нарушениями и наблюдавшимся увеличением смертности. Примечательно, что дополнительное применение препаратов калия или ИАПФ не изменяло риск аритмической смерти в отличие от использования калийсберегающих диуретиков [14].

Возможности повышения эффективности и безопасности диуретической терапии у пациентов с ХСН: роль торасемида

Исходя из вышеизложенного, основной стратегической задачей при использовании диуретической терапии у больных с ХСН является сведение к минимуму ее потенциально негативного влияния на механизмы прогрессирования ХСН и внезапной аритмической смерти при сохранении стабильного адекватного диуретического ответа. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической СН (2008) содержится положение о необходимости стандартного комбинирования диуретиков с ИАПФ (антагонистами рецепторов ангиотензина II) и бета-блокаторами, направленного на предупреждение клинически нежелательной активации РААС [20]. Этот обязательный и, безусловно, оправданный подход имеет свои слабые места. Уже упоминался феномен «ускользания» альдостерона от длительной терапии ИАПФ, связанный с тем, что, помимо ангиотензина II, его выработку стимулируют адренокортикотропный гормон (АКТГ) и повышение концентрации калия в плазме [64]. Предполагается, что в условиях хронического угнетения образования ангиотензина II под влиянием ИАПФ происходит активизация вышеуказанных (АКТГ-зависимого, а также, возможно, связанного с повышением уровня калия в плазме) путей синтеза альдостерона [65]. Существует и другой феномен – «ускользания» ангиотензина II, то есть постепенного повышения его концентрации при длительном приеме ИАПФ, наблюдающийся примерно у половины пациентов с ХСН и сопряженный, как предполагается, с активацией не-АПФ-зависимых путей образования этого гормона [40, 56]. В реальной практике у больных со значительно сниженным сердечным выбросом и выраженными циркуляторными нарушениями (III-IV функциональный класс (ФК) по NYHA), находящихся на постоянной диуретической терапии, в связи с артериальной гипотензией в большинстве случаев используются дозы ИАПФ, недостаточные для достижения полноценной блокады РААС. В известной мере неожиданный выход из складывающейся ситуации наметился благодаря появлению петлевого диуретика нового поколения – торасемида, обладающего

фармакологическими характеристиками, позволяющими не только улучшить переносимость диуретической терапии, но и, вполне возможно, рассчитывать на определенную трансформацию клинической роли петлевых диуретиков при ХСН.

Фармакокинетика торасемида в диапазоне доз 2,5-40 мг у здоровых людей и 20-200 мг у больных с почечной недостаточностью, как и других петлевых диуретиков, линейная, поэтому увеличение дозы препарата сопровождается пропорциональным повышением диуретической активности [8]. Биодоступность торасемида в связи с его выраженными липофильными свойствами выше, чем у фуросемида (в среднем 80% и 53% соответственно), что определяет весьма стойкий диуретический эффект. Торасемид, как и фуросемид, также связывается с альбумином, однако сила данной связи значительно слабее, чем у фуросемида [26]. В эксперименте доказано, что торасемид обладает большей по сравнению с фуросемидом способностью увеличивать экскрецию натрия с мочой при снижении сывороточной концентрации альбумина [38]. Торасемид оказывает более длительное действие, чем фуросемид, период его полувыведения (3-5 ч), сопоставимый при пероральном и внутривенном введении, превосходит таковой у фуросемида, буметанида и пиретанида (около 1 ч) [8, 26]. С этим же обстоятельством связано и отсутствие у данного препарата так называемого рикошетного эффекта в виде уменьшения экскреции ионов натрия после прекращения действия диуретика до уровня ниже исходного, что стимулирует новый «виток» задержки жидкости, требуя повторных доз препарата [1, 2]. В отличие от фуросемида фармакокинетические свойства торасемида практически не меняются в зависимости от приема пищи: не происходит существенное изменение абсорбции, периода полувыведения и почечного клиренса [39]. Торасемид сохраняет свойства диуретика, существенно увеличивающего мочевую экскрецию натрия, при стойком ухудшении фильтрационной функции почек [69].

Калийуретический эффект торасемида значительно ниже, чем у фуросемида и буметанида в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняют отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные каналцы [53], а также способностью торасемида угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон [67, 66]. Второе обстоятельство представляется особенно важным, принимая во внимание патофизиологическую роль альдостерона в прогрессировании ХСН, равно как и данные многоцентровых исследований RALES и EPHEsus, свидетельствующие об улучшении

долгосрочной выживаемости больных с ХСН под влиянием терапии антагонистами альдостерона [52, 51]. Торасемид замедляет темпы миокардиального фиброза, устраняя эффекты альдостерона и не вызывая дополнительных нарушений электролитного гомеостаза. При исследовании биоптатов ткани миокарда больных с ХСН II-IV ФК по NYHA, принимавших торасемид, было обнаружено достоверное уменьшение экспрессии проколлагена и коллагена I типа в отличие от пациентов, получавших фуросемид [44]. В дальнейшем было установлено, что торасемид угнетает карбокситерминальную протеиназу проколлагена I типа, имеющую отношение к накоплению коллагена I типа во внеклеточном пространстве миокарда и активируемую избыточным альдостероном [42]. В эксперименте было доказано, что торасемид в отличие от фуросемида тормозит развитие СН, уменьшая площадь миокардиального фиброза, экспрессию профиброгенного моноцитарного протеина, коллагена III типа и альдостеронсинтазы в миокарде крыс [68]. Миокардиальный фиброз рассматривают в качестве основного субстрата ХСН у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, в основе которого лежит выраженная активация компонентов РААС, в том числе гиперпродукция альдостерона и увеличение экспрессии альдостероновых рецепторов в почках, стенках сосудов, миокарде [43]. С целью подтвердить представления о способности торасемида в отличие от фуросемида у пациентов с ХСН угнетать синтез и накопление коллагена I типа в миокарде и снижать сывороточную концентрацию биохимического маркера миокардиального фиброза, С-терминального пропептида коллагена I типа недавно было инициировано многоцентровое контролируемое исследование TORAFIC, первичной конечной точкой которого предполагается соответствующее различие в уровнях вышеуказанного маркера миокардиофиброза [17].

Результаты ряда экспериментальных исследований указывают на способность торасемида блокировать также такие патогенные эффекты ангиотензина II (кроме гиперпродукции альдостерона), как вазоконстрикция, индукция апоптоза кардиомиоцитов, возможно, непосредственно влияя на ангиотензиновые рецепторы [23, 28, 36].

В серии сравнительных испытаний клинической эффективности петлевых диуретиков у пациентов с застойной ХСН, проведенных в 1988-1994 гг., было показано, что после внутривенного введения диуретический эффект торасемида и фуросемида наступает одинаково быстро (8-10 мин); их натрий-диуретический и диуретический эффекты приблизительно

эквивалентны в дозировках соответственно 10 и 40 мг, в то время как внутривенная доза торасемида 20 мг обуславливает в сравнении с дозой фуросемида 40 мг достоверно более выраженный диуретический ответ. При этом после введения доз торасемида как 10, так и 20 мг экскреция ионов калия была меньшей, чем после внутривенного введения 40 мг фуросемида [26, 11, 18].

Относящиеся к тому же периоду сравнительные клинические испытания пероральных петлевых диуретиков показали, что применение торасемида 5 или 10 мг в сутки на протяжении 8 дней – 14 нед оказывает примерно такое же воздействие в отношении ликвидации отечного синдрома и стабилизации массы тела, как суточная дозировка фуросемида 40 мг; при этом доза торасемида 20 мг/сут являлась более эффективной [19, 27, 41, 50]. Результаты двойного слепого контролируемого исследования показали, что замена ранее применявшегося в течение 2-3 мес фуросемида в дозе 40 мг/сут на торасемид 5-10 мг/сут позволил устранить сохранявшиеся у 25% из 95 пациентов отеки и признаки легочного застоя уже в течение первых 4 нед, а последующий длительный прием препарата в тех же фиксированных дозировках позволил уменьшить размеры сердца примерно у половины больных к окончанию 44-недельного срока наблюдения [5]. Трудно переоценить значение данной работы, поскольку в ней впервые в клинических условиях была показана уникальная способность торасемида при длительном приеме оказывать благоприятное влияние на показатели ремоделирования (в данном случае – дилатацию) сердца, что может быть связано с потенциальным воздействием данного препарата на патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН, в частности сопряженные с угнетением эффектов альдостерона и ангиотензина II. В более позднем рандомизированном открытом 6-месячном исследовании сравнили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных с ХСН II-III ФК, которые не ответили на лечение фуросемидом в низкой дозе и ИАПФ. Терапия торасемидом в дозе 4-8 мг/сут в течение 6 мес в отличие от тех пациентов, кто продолжал фуросемид в прежней дозе 20-40 мг/сут, привела к достоверному уменьшению конечно-диастолического размера и индекса массы миокарда ЛЖ, улучшению параметров его наполнения в диастолу, снижению концентрации НУП и повышению активности ренина, а также альдостерона в плазме, что косвенно отражает блокирование альдостероновых рецепторов [71]. По данным K. Harada et al., в результате 3-месячного перорального применения у пациентов с умеренной ХСН торасемида в дозе 8 мг/сут, который сравнивали

с азосемидом в дозе 60 мг/сут, состоялось существенное снижение систолического напряжения стенки ЛЖ и уровня альдостерона в плазме без явного изменения содержания в плазме норадреналина [33].

Закономерным развитием данного направления стали исследования влияния торасемида на клиническое течение ХСН. В наиболее масштабном исследовании у одних и тех же пациентов (1740 наблюдений) сравнивали количество госпитализаций в течение 6 мес лечения торасемидом с оцененным ретроспективно количеством госпитализаций в течение предыдущих 6 мес, имевших место на фоне терапии фуросемидом либо другими диуретиками, либо без диуретической терапии вообще. Терапия торасемидом сопровождалась в 6 раз меньшим (1,4% против 8,4%) количеством госпитализаций [22]. В другом ретроспективном анализе двух клинически сопоставимых групп пациентов по 200 человек в каждой, получавших в течение 12 мес фуросемид либо торасемид, лечение последним было сопряжено с более чем 5-кратным снижением риска госпитализаций – с 324 до 62 [60]. В специально спланированном открытом рандомизированном проспективном исследовании M.D. Murray et al. сформировали две клинически сопоставимые группы больных с ХСН, получавших в течение года торасемид либо фуросемид (113 и 121 пациент соответственно) в изначально сопоставимых по диуретическому эффекту дозах. В конце срока наблюдения в группе пациентов, принимавших торасемид, количество госпитализаций по поводу декомпенсации СН оказалось на 52% ниже (23 случая против 61), а госпитализировано по различным сердечно-сосудистым причинам на 37% меньше, чем в группе фуросемида. О меньшей тяжести декомпенсаций, ставших причиной госпитализации у пациентов, принимавших торасемид, косвенно свидетельствовало в 3 раза меньшее суммарное количество суток стационарного лечения (106 против 296). За время наблюдения увеличить дозу фуросемида потребовалось у 45% больных, а торасемида – только у 27% [47]. Ретроспективный анализ применения торасемида и фуросемида в течение 12 мес более чем у 1200 больных с ХСН в Швейцарии и Германии показал, что частота госпитализаций при лечении торасемидом в обеих странах была ниже (3,6% в Швейцарии и 1,4% в Германии), чем при применении фуросемида (5,4% и 2,0% соответственно). Вероятными причинами более частых госпитализаций в швейцарском исследовании были более пожилой возраст пациентов и длительность СН.

За счет сокращения сроков госпитализации использование торасемида позволило снизить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза [61]. K. Muller et al. в проспективном рандомизированном исследовании у 237 больных с ХСН сопоставили эффекты лечения торасемидом и фуросемидом в течение 9 мес на качество жизни и частоту госпитализаций. Терапия торасемидом обеспечила более значительное снижение ФК и улучшение качества жизни больных, в том числе за счет меньшего количества мочеиспусканий после очередного приема препарата [45].

Хотя дизайн открытого постмаркетингового исследования Torasemide in Chronic Heart Failure (TORIC) был разработан для изучения переносимости и эффективности торасемида у больных с застойной ХСН в сравнении с иными диуретиками, результаты именно этого исследования представляют наиболее солидную доказательную базу, касающуюся влияния торасемида на клиническое течение ХСН. В повторный анализ включили 1305 больных II-III ФК по NYHA, 778 (59,6%) пациентов принимали торасемид в средней дозе 10 мг/сут, 527 (40,4%) – фуросемид в средней дозе 10 мг/сут. Время наблюдения пациентов в среднем составило 9,5 мес. Группы были полностью сопоставимы по основным клинико-демографическим и фармакотерапевтическим характеристикам (возраст, масса тела, распределение по ФК, частота применения ИАПФ, дигоксина, бета-адреноблокаторов). В группе больных, принимавших торасемид, общее количество смертельных исходов оказалась вдвое меньшим (2,2%), в том числе вследствие сердечно-сосудистых причин – почти в 2,5 раза меньшим (1,4%), чем в группе пациентов, принимавших фуросемид или другие диуретики (соответственно 4,7% и 4,0%). Лечение торасемидом было связано со снижением риска смерти от любой причины на 53,9% и со снижением риска сердечной смерти на 64,5% (рис. 1).

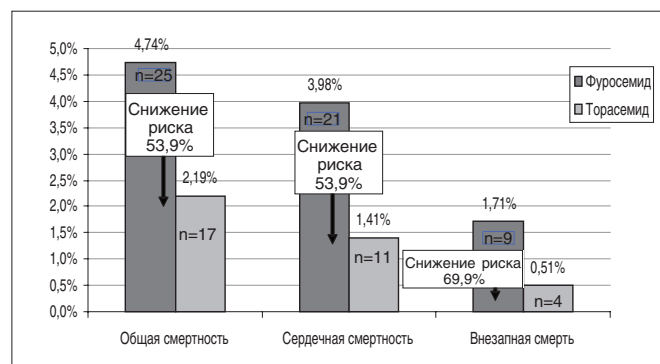


Рис. 1. Показатели клинического прогноза пациентов с ХСН на фоне длительной диуретической терапии в исследовании TORIC [15]

Кроме того, у пациентов, лечившихся торасемидом, достоверно в большей мере снижался ФК по NYHA и наблюдался лучший контроль уровня калия в плазме (рис. 2). Несмотря на открытый дизайн исследования TORIC, полученные данные демонстрируют потенциально благоприятное влияние торасемида не только на функциональное состояние, но и на клинический прогноз пациентов с ХСН [15]. Эта гипотеза требует подтверждения дальнейшими соответствующими сравнительными исследованиями выживаемости с использованием двойного слепого контроля, гарантирующими наиболее высокий уровень доказательности полученных результатов.

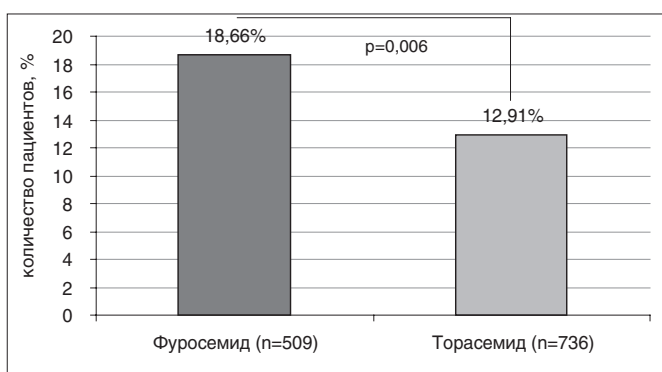


Рис. 2. Доля пацієнтів с аномальними рівнями калія в плазмі в дослідженні TORIC [15]

В заключение следует констатировать, что, несмотря на всю сложность проблемы диуретической терапии при ХСН, в ее решении наметился прогресс, практическим преломлением которого может явиться более широкое использование у таких пациентов диуретика нового поколения – торасемида. Накопление клинического опыта применения данного препарата представляется важным как с точки зрения повышения эффективности и безопасности диуретической терапии, так и с позиций переоценки роли последней при ХСН – от сугубо симптоматической к симптоматической и одновременно прогноз-модулирующей.

Литература

- Амосова Е.Н. Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: новые возможности // Серце і судини. – 2005. – № 4. – С. 8-14.
- Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Батыралиев Т.А. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть 1 // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 76-82.
- Anand I., Florea V.G. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. G). – P. G8-G18.
- Anand I.S., Kalra G.S., Harris P. et al. Diuretics as initial and sole treatment in chronic cardiac failure // Cardioscience. – 1991. – Vol. 2. – P. 273-278.
- Archammer J. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in congestive heart failure. In.: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 1990. – Vol. 8. – P. 127-136.
- Bayliss J., Norell M., Capera-Anson R. et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics // Brit. Heart J. – 1987. – Vol. 57. – P. 17-20.

- Bide T.L., Yu P.N. Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 43. – P. 86-90.
- Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Reprinted from Drugs of Today. – 1994. – Vol. 30. – N 8. – p. 26.
- Brater D.C. Diuretic therapy // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 387-395.
- Braunschweig F., Linde C., Eriksson M.J. et al. Continuous hemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 59-69.
- Bremner S., Hariman R.J., Kostis J.B. et al. Comparison of intravenous torasemide and furosemide in moderate to severe congestive heart failure / In.: Diuretics IX: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications. Eds. Purschett, J., Greenberg B. Amsterdam, Excerpta Medica. – 1993. – P. 49-50.
- Broqvist M., Dahlstrom U., Karlberg B.E. et al. Neuroendocrine response in acute heart failure and the influence of treatment // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10. – P. 1075-1083.
- Cleland J.G.F., Dutka D.P. Optimising heart failure pharmacotherapy: the ideal combination // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72 (Suppl.). – P. S73-S79.
- Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1311-1315.
- Cosin J., Diez J., on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4. – P. 507-513.
- Cowley A.J., Stainer K., Wynne R.D. et al. Symptomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing diuretics and captopril in moderate heart failure // Lancet. – 1986. – Vol. 2. – P. 770-772.
- Diez J., Coca A., de Teresa E. et al. TORAFIC Investigators Group. Collaborators (22) TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7. – N 8. – P. 897-904.
- Dunn C.I., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // Drugs. – 1995. – Vol. 49. – P. 121-142.
- Dusing R., Piesche L. Second line therapy of congestive heart failure with torasemide. In.: Kruck F., Mutschler E., Knauf H. Editors. Torasemide: clinical pharmacology and therapeutic applications. Proceedings of the 2nd International Symposium on Torasemide, Munich, October 21-23, 1988. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology, v. 8. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, – 1990. – P. 105-120.
- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2389-2442.
- Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 82. – P. 149-158.
- Fassbinder W., Arhhammer I., Ziegler J. Improved prognosis of patients with chronic heart failure by an optimized diuretic therapy with new loop diuretic torasemide // JACC. – 1998. – Vol. 31 (Suppl. C). – Abstr. 401.
- Fortuno AS., Muniz P., Ravassa et al. Torasemide inhibits angiotensin II induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorto of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 138-143.
- Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 1724-1729.
- Francis G.S., Siegel R.M., Goldsmith S.R. et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis // Ann. Intern. Med. – 1985. – Vol. 103. – P. 1-6.
- Friedel H., Buckley M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // Drugs. – 1991. – Vol. 41. – Vol. 1. – P. 81-103.
- Goebe K.M. Six-week study of torasemide in patients with congestive heart failure // Clin. Ther. – 1997. – Vol. 15 (Nov-Dec). – P. 1051-1059.
- Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W., Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone in vitro // Life Sci. – 1998. – Vol. 63. – P. 45-50.
- Gottlieb S. Diuretics. In.: Congestive Heart Failure eds. Hosenpud J.D., Greenberg B.H. – New York, Springer-Verlag. – 1994. – P. 341-353.
- Grimstead W.C., Francis M.J., Marks G.F. et al. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 73. – P. 881-886.
- Gupta S., Waywell C., Gandhi N. et al. The effects of adding torasemide to standard therapy on peak oxygen consumption, natriuretic peptides, and quality of life in patients with compensated left ventricular systolic dysfunction // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – N 7. – P. 746-752.
- Haerer W., Bauer U., Sultan N. et al. Acute and chronic effects of diuretic

- monotherapy by Piretanide in congestive heart failure – a placebo-controlled trial // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1990. – Vol. 4. – P. 515-522.
33. Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide// *J. Cardiovasc. Pharm.* – 2009. – Vol. 53. – N 6. – P. 468-473.
 34. Ikram H., Chan W., Espiner E.A., Nicholls M.G. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic furosemide therapy in congestive heart failure // *Clin. Sci.* – 1980. – Vol. 59. – P. 443-447.
 35. Jhund P.S., McMurray J.J.V., Davie A.P. The acute vascular effects of furosemide in heart failure // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 50. – P. 9-13.
 36. Kido H., Ohtaki J. Torasemide: A review of its pharmacological and clinical profile // *Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi).* – 2001. – Vol. 118. – P. 97-105.
 37. Kiely D.G., Cargill R.I., Lipworth B.J. Effects of furosemide and hypoxia on the pulmonary vascular bed in man // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 43. – P. 309-313.
 38. Kim E.J., Lee M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Nagase analbuminetic rats // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2003. – Vol. 24. – N 1. – P. 27-35.
 39. Kramer W.G. Effects of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide // *Am. J. Ther.* – 1995. – Vol. 2. – P. 499-503.
 40. Lee A.F., MacFadyen R.J., Struthers A.D. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study // *Eur. J. Heart Fail.* – 1999. – P. 411-406.
 41. Lehnert H., Schwitz H., Beyer J. et al. Controlled clinical trial investigating the influence of torasemide and furemide on carbohydrate in patients with cardiac failure and concomitant type II diabetes. In.: Puschett J.B., Greenberg A., editors. *Diuretics IV: chemistry, pharmacology and clinical applications.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, – 1993. – P. 271-274.
 42. Lopez B., Gonzales A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – N 9. – P. 859-867.
 43. Lopez B., Gonzales A., Hermida N. et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide// *Kidney Int.* – 2008. – Suppl. 111. – P. S19-S23.
 44. Lopez B., Querejeta R., Gonzales A. et al. Effects of loop diureticson myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – N 11. – P. 2028-2035.
 45. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – N 6. – P. 793-801.
 46. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55. – P. 1-15.
 47. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // *Amer. J. Med.* – 2001. – Vol. 111. – P. 513-520.
 48. Packer M. Nonadrenergic hormonal alterations in congestive heart failure. In.: *Congestive Heart Failure / Eds. Hosenpud I.D., Greenberg B.H.* – New York, Springer-Verlag. – 1994. – P. 136-144.
 49. Pickkers P., Dormans T.P., Russel F.G. et al. Direct vascular effects of furosemide in humans // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1847-1852.
 50. Piesche L., Bolke T. Comparative clinical trial investigating possible interactions of torasemide (20 mg o.d.) or furosemide (40 mg o.d. with phenprocoumon) in patients with congestive heart failure. In.: Puschett J.B., Greenberg A., editors. *Diuretics IV: chemistry, pharmacology and clinical applications.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, – 1993. – P. 267-270.
 51. Pitt B., Remme W.J., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
 52. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. for the Randomized Aldacton Evaluation Study investigators The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
 53. Puschett J.B. Pharmacological classification and renal actions of diuretic // *Cardiology.* – 1994. – Vol.84. – Suppl. 2. – P. 4- 13.
 54. Ramizez A., Abelman W.H. Hemodynamic effects of diuresis by ethacrinic acid in normal subjects and in patients with congestive heart failure // *Arch. Intern. Med.* – 1968. – Vol. 121. – P. 320-327.
 55. Richardson A., Scriven A., Poole-Wilson P. et al. Double blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 709-711.
 56. Roig E., Perez-Villa F., Morales M. et al. Clinical implications of increased plasma angiotension II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 53-57.
 57. Sharpe N., Murphy J., Smith H., Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *Lancet.* – 1988. – Vol. 1. – P. 255-259.
 58. Silke B. Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1993. – Vol. 7. – P. 45-53.
 59. Silke B. Diuretic induced changes in symptoms and quality of life // *Br. Heart. J.* – 1994. – Vol. 72 (Suppl.). – P. S57-S62.
 60. Spannheimer A., Goert A., Dreckmann-Bechrendt B. Comparison of therapies with torasemide patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoints // *Inf. J. Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 52. – P. 467-471.
 61. Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P. et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* – 2002. – Vol. 91. – N 37. – P. 1467-1475.
 62. Stampfer M., Epstein S.E., Beiser G.D., Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function // *Circulation.* – 1968. – Vol. 37. – P. 900-911.
 63. Stevenson L.W., Brunken R.C., Belil D. et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15. – P. 174-180.
 64. Struthers A.D. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme therapy in chronic heart failure // *J. Card. Fail.* – 1996. – Vol. 2. – P. 47-54.
 65. Struthers A.D. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 539-545.
 66. Uchida T., Yamanaga K., Kido H. Diuretic and vasodilating actions of torasemide // *Cardiology.* – 1994. – Vol. 84. (Suppl. 3). – P. 14-17.
 67. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosterone effects of torasemide // *Eur. J. Pharm.* – 1991. – Vol. 205. – P. 145-150.
 68. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure// *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 143-148.
 69. Whelton A., Smith W.B., Wallin J.D. et al. Long-term treatment with oral torasemide and its effect on body weight and fluid balance in patients with chronic renal insufficiency // *Am. J. Ter.* – 1996. – Vol. 3. – N 11. – P. 743-749.
 70. Wilson J.R., Reichek N., Dunkman W.B. et al. Effects of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 70. – P. 234-239.
 71. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // *Circulation J.* – 2003. – Vol. 67. – P. 384-390.