

Современные представления о диуретической терапии у больных с ХСН

В рамках III научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности состоялся научно-практический семинар «Диуретическая терапия: вопросы и ответы», на котором ведущие специалисты в области лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) осветили современные аспекты применения диуретиков в клинической практике.

Профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Андрей Эдуардович Багрий:

— Согласно Оксфордскому словарю медицинских терминов (Oxford Concise Colour Medical Dictionary) диурез — это повышение секреции мочи почками. В норме это происходит при употреблении увеличенного количества жидкости, но также возможно на фоне приема диуретиков.

Диуретики — это препараты, применение которых приводит к увеличению объема мочи за счет повышения выведения солей и воды почками; диуретики используются в лечении отечного синдрома вследствие задержки ионов натрия и воды при заболеваниях сердца, почек, печени и легких.

В современной медицинской практике диуретики применяют при различных состояниях, как сопровождающихся развитием отеков (ХСН, отек легких, цирроз печени, нефротический синдром), так и без отеков (артериальная гипертензия — АГ, гипертонический криз, хроническое заболевание почек, острое повреждение почек, гиперкальциемия, нефролитиаз (тиазидные диуретики) (Brenner V., 2009).

Диуретики подразделяют на несколько фармакологических групп: ингибиторы карбоангидраз (ацетазолamid), петлевые (фуросемид, торасемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид, метолазон), калийсберегающие (амилорид, триамтерен), антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон), антагонисты вазопрессина (толаваптан и кониваптан).

Петлевые диуретики (ПД) (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота) блокируют $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортную систему в мембране эпителия толстого участка восходящего колена петли Генле, в результате чего существенно увеличиваются натрийурез, калийурез и экскреция воды, в меньшей степени возрастают кальцийурез и магнийурез; экскреция уратов на начальном этапе применения ПД увеличивается, в последующем — снижается.

Торасемид наряду с эффектами, присущими ПД, обладает дополнительными свойствами. При его использовании, в отличие от других ПД, не наблюдается столь значимого увеличения калийуреза, кальцийуреза, отчетливо не изменяется экскреция уратов.

Фармакологические характеристики всех ПД сходны. Отсутствие ответа на адекватные дозы одного из них свидетельствует, скорее, в пользу необходимости сочетания с препаратом из другой группы диуретиков, чем в пользу смены на иной ПД (Brenner V., 2009).

В случаях резистентного отечного синдрома сочетанное применение двух ПД принципиально возможно, однако сопряжено с более высоким риском развития электролитных нарушений и ототоксичности. Этакриновая кислота во многих странах не используется (или же

применяется только при непереносимости других ПД) (Brater D.C., 2008).

ПД являются мощными мочегонными средствами; они могут применяться в качестве базисного лечения АГ, особенно в определенных клинических ситуациях: при ХСН, снижении функции почек, нефротическом синдроме, сахарном диабете, гиперкальциемии. Важной является возможность широкого использования торасемида как средства длительной антигипертензивной терапии. В качестве обязательного компонента антигипертензивного лечения у больных со сниженной функцией почек при уровнях креатинина сыворотки $\geq 0,2$ ммоль/л показаны ПД. Согласно приказу МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» при лечении АГ фуросемид (2,5-10 мг) и торасемид (20-80 мг) могут быть использованы для одно- или двукратного приема в течение суток, а у пациентов с почечной и сердечной недостаточностью дозы могут быть увеличены. В субдиуретических дозах ПД, по данным ряда авторов, демонстрируют стойкий антигипертензивный эффект, хорошую переносимость, низкий риск развития побочных эффектов (в том числе метаболических), что выгодно отличает их от тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

При ХСН соотношение «польза/риск» для диуретиков весьма высокое, и их применение в базисной терапии ХСН является стандартом как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях. Несмотря на то что препараты дигиталиса и низкие дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) умеренно увеличивают экскрецию натрия, лишь небольшая часть пациентов с ХСН, имеющих перегрузку объемом, могут поддерживать нормальный натриевый баланс без добавления диуретика.

Диуретики при ХСН в течение нескольких дней от начала лечения снижают венозный возврат, легочный застой и периферические отеки, при более продолжительном использовании повышают переносимость физических нагрузок. Клинически это проявляется быстрым устранением одышки и отеков. Несмотря на то что в ретроспективном анализе (Domanski M. et al., 2006) было показано, что применение диуретиков при ХСН сопряжено с ухудшением прогноза (возможно, состояние пациентов, которым требовалось их назначение, было более тяжелым), в более крупном метаанализе (Faris R. et al., 2006) постоянное использование диуретиков при ХСН значимо снижало смертность (на 76%, $p=0,02$) и риск декомпенсации ХСН (на 93%, $p=0,01$). Крупных рандомизированных клинических испытаний с оценкой влияния диуретиков различных групп на прогноз при ХСН на сегодня не существует, поскольку практически невозможно провести исследование, в котором в одной группе назначались бы диуретики, а в другой — только плацебо, так как применение последних, безусловно, ассоциировалось бы с плохим прогнозом.

При использовании диуретиков у больных с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка в практическом отношении важны следующие принципы (McMurray J., 2010):

- доза ПД должна быть минимальной, но достаточной для поддержания безотечного статуса;
- обязательно ограничивать употребление соли (крайне важно!) и жидкости;
- осуществлять ежедневный контроль массы тела и коррекцию дозы диуретиков;
- согласовывать режим приема диуретиков с социальными особенностями больного (комфортность);
- диуретики не показаны при ХСН без признаков задержки жидкости;
- первым диуретиком при ХСН может быть тиазид + ИАПФ/сартан. С увеличением тяжести ХСН увеличивается и доза тиазидного диуретика, затем он заменяется на ПД либо используется комбинация тиазидного диуретика и ПД;
- больным с ХСН ПД обычно следует принимать ежедневно (например, торасемид 10-20 мг/сут, возможен прием более высокой дозы);
- при тяжелой ХСН — постельный режим, который хотя и является «старомодным подходом», может способствовать увеличению диуреза.

Среди ПД фармакокинетический профиль торасемида выгодно отличается от такового фуросемида. Торасемид ввиду значительно более высокой биодоступности по сравнению с фуросемидом эффективнее при тяжелой ХСН и наличии правожелудочковых симптомов, что, несомненно, вынуждает предпочесть именно его, несмотря на более высокую стоимость (Orie, 2009; Kaplan, 2010; Braunwald, 2012). Интересно, что на моделях животных с миокардитом было показано, что при использовании торасемида уменьшалось прогрессирование миокардита и фиброза, отмечалось положительное влияние на миоциты и биохимические маркеры повреждения миокарда (Kindermann I., 2013).

Таким образом, можно, вероятно, согласиться с мнением В. Bikdeli et al. (2013) о том, что уже пришло время пересмотреть доминирующие позиции фуросемида среди ПД в лечении ХСН. Подтверждением этому являются данные метаанализа, представленного этими авторами, куда включены наиболее значимые исследования с применением фуросемида и торасемида при ХСН; при использовании торасемида в сравнении с фуросемидом была отмечена тенденция к улучшению клинической картины и снижению общей смертности (7 и 32 % соответственно, $p=0,06$).

Научный руководитель отделения сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков:

— Поиски различных способов уменьшения отеков и одышки при ХСН предпринимались неоднократно. Первое научное описание применения лекарственного средства с целью снижения отеков и



Л.Г. Воронков

А.Э. Багрий

уменьшения выраженности клинических симптомов было выполнено в 1785 г. английским ученым Уильямом Уитерингом, который использовал наперстянку в лечении пациентов с ХСН. В последующем этой целью применялись различные средства, что привело к созданию диуретических препаратов, в том числе и ПД, являющихся базисными в терапии больных с ХСН.

Использование диуретиков в лечении пациентов с ХСН предусматривает некий баланс, где на одной чаше весов находится предотвращение или «отсрочка» отека легких (при левожелудочковой СН) и терминальной дисфункции печени и почек (при правожелудочковой недостаточности), а на другой — возможность индукции диуретиками гипокалиемии и гипонатриемии, повышение активности ренин-ангиотензиновой и симпатoadренальной систем, что сопровождается риском внезапной аритмической смерти и стимулированием механизмов прогрессирования ХСН. При этом нивелировка упомянутых рисков зависит от грамотности применения диуретиков и их фармакологических свойств.

В Украине ПД представлены двумя лекарственными формами — фуросемид и торасемид. Несмотря на включение их в одну группу и схожесть названий, данные препараты по своей химической структуре весьма различны. Преимуществами первого является быстрое наступление эффекта, при внутривенном введении, что может иметь приоритетное значение в лечении острой СН. В то же время торасемиду, в отличие от фуросемида, свойственны высокая стабильная биодоступность, независимость абсорбции препарата от приема пищи, отсутствие доказанного влияния на уровень мочевой кислоты и синтез тромбосана A_2 , низкий риск развития гипокалиемии и артериальной гипотензии, отсутствие «рикошетного» эффекта задержки натрия и стимулирующего влияния на ренин-ангиотензиновую и симпатoadренальную систему. Фармакокинетика торасемида в диапазоне доз 2,5-40 мг у здоровых людей и 20-200 мг у лиц с почечной недостаточностью, как и других ПД, линейная, поэтому увеличение дозы препарата сопровождается пропорциональным повышением диуретической активности. 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, связывается с альбумином, однако сила данной связи значительно слабее по сравнению с фуросемидом. Торасемид оказывает более длительное действие, чем фуросемид, период его полувыведения (3-5 ч) сопоставим при пероральном и внутривенном введении и превосходит таковой фуросемида.

Продолжение на стр. 26.

Современные представления о диуретической терапии у больных с ХСН

Продолжение. Начало на стр. 25.

Оба вышеперечисленных ПД обладают дополнительными (плейотропными) эффектами. Для фуросемида таковым является стимуляция синтеза вазодилаторных простагландинов (кратковременный благоприятный эффект), для торасемида же – калийсберегающее действие и торможение фиброобразования в миокарде за счет угнетения эффектов ангиотензина II, синтеза альдостерона и блокады рецепторов альдостерона. Последний эффект является важным фактором улучшения выживаемости пациентов с ХСН, что было продемонстрировано в ряде исследований. Уровень галектина-3 (маркер миокардиального фиброза и предиктор низкой выживаемости пациентов с ХСН) в плазме >30 мкг/л достоверно сопряжен с негативным клиническим исходом в течение 18 мес (Shah R. et al., 2010). Также в недавнем исследовании UCSF SCD Study было показано, что интерстициальный миокардиальный фиброз (ИМФ) играет важную роль в развитии внезапной аритмической смерти (ВАС). Количественная выраженность ИМФ у пациентов, умерших вследствие ВАС, в 1,7 раза превышала таковую в контрольной группе (p=0,04) и в 1,3 раза – у аналогичных пациентов без механизма ВАС (p=0,04).

Торасемид замедляет темп формирования миокардиального фиброза, ингибируя эффекты альдостерона, и не вызывает дополнительных нарушений электролитного гомеостаза. У больных с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, принимавших торасемид, было обнаружено достоверное уменьшение экспрессии проколлагена и коллагена I типа в отличие от пациентов, получавших фуросемид (Lopez V. et al., 2004). В дальнейшем было установлено, что торасемид угнетает карбокси-терминальную протеиназу проколлагена I типа, имеющую отношение к накоплению коллагена I типа во внеклеточном пространстве миокарда и активируемую избыточным альдостероном. В эксперименте было доказано, что торасемид в отличие от фуросемида тормозит развитие СН, уменьшая распространенность миокардиального фиброза, экспрессию профиброгенного моноцитарного протеина, коллагена III типа и альдостеронсинтазы в миокарде крыс.

Преимущества молекулы торасемида нашли отражение в клинических исследованиях. В исследовании Torasemide in Chronic Heart Failure (TORIC) из 1305 больных с ХСН II-III ФК по NYHA 778 (59,6%) принимали торасемид в средней дозе 10 мг/сут, 527 (40,4%) – фуросемид в средней дозе 10 мг/сут. Период наблюдения в среднем составил 9,5 мес. Группы были полностью сопоставимы по основным клинико-демографическим и другим фармакотерапевтическим характеристикам. В группе пациентов, получавших торасемид, общее количество смертельных исходов оказалась вдвое меньшим (2,2%), в том числе вследствие кардиоваскулярных причин – почти в 2,5 раза меньшим (1,4%), чем в группе больных, принимавших фуросемид или другие диуретики (4,7 и 4,0% соответственно). Лечение торасемидом сопровождалось снижением риска смерти от любой причины на 53,9%, риска сердечной смерти и внезапной смерти – на 64,5 и 69,8% соответственно. Кроме того, у пациентов, получавших торасемид, достоверно в большей мере уменьшался ФК по NYHA и отмечался лучший контроль уровня калия в плазме.

S. Kasama et al. оценивали эффективность длительной терапии торасемидом (6 мес). Всем больным выполнялась сцинтиграфия, по результатам которой в группе торасемида наблюдалось значимое улучшение ряда параметров, отражающих активность симпатических нервов сердца и ремоделирование левого желудочка (Kasama S. et al., 2006).

В рандомизированном открытом 6-месячном исследовании сравнивали эффективность торасемида и фуросемида у 50 пациентов с ХСН II-III ФК, не ответивших на лечение фуросемидом в низкой дозе и ИАПФ. У больных, получавших торасемид в дозе 4-8 мг/сут в течение 6 мес, в отличие от пациентов, которые продолжали принимать фуросемид в прежней дозе 20-40 мг/сут, отмечено достоверное уменьшение конечного диастолического размера и индекса массы миокарда левого желудочка, улучшение параметров его наполнения в диастолу, снижение концентрации натрийуретического пептида и повышение активности ренина, а также альдостерона в плазме, что косвенно отражает блокирование альдостероновых рецепторов (Yamato M. et al., 2003).

Таким образом, в современных рекомендациях роль диуретиков, преимущественно ПД, как средств для преодоления симптомов и признаков гипертонии при ХСН, остается неизменной. По данным первого национального срезового исследования UNIVERS, среди больных с систолической ХСН регулярно принимали диуретики более 70%, из них ПД – 81,6%, что соответствует результатам других обсервационных срезовых исследований. При этом доля пациентов, принимавших фуросемид и торасемид, оказалась сопоставимой (47 и 53% соответственно), а средние поддерживающие дозы указанных препаратов – умеренными (фуросемид – 44,3 мг, торасемид – 9,0 мг).

В настоящее время на украинском рынке появилась усовершенствованная пролонгированная форма торасемида – Бритомар. Бритомар создавался для улучшения качества жизни пациентов с отечным синдромом за счет нивелирования императивных позывов к мочеиспусканию и с целью повышения эффективности антигипертензивной терапии. Уникальность таблетированной формы Бритомара состоит в том, что она содержит гидроколлоидный матрикс, благодаря чему происходит медленное высвобождение и абсорбция торасемида в кишечнике, что проявляется постепенным нарастанием его концентрации в плазме крови и плавным уменьшением на протяжении суток.

В сравнении с обычной формой торасемида его пролонгированная форма характеризуется (Barbanaj M. et al., 2009):

- более продолжительным периодом достижения максимальной концентрации в крови;
- более низким объемом мочи в первые часы после приема, однако аналогичным за 24 ч;
- меньшей частотой и интенсивностью позывов к мочеиспусканию.

Бритомар также продемонстрировал более высокую эффективность в сравнении с обычным торасемидом в клиническом исследовании у пациентов с АГ I и II ст. (Coca A., 2002).

Вышеуказанные данные позволяют говорить о Бритомаре как о наиболее оптимальной лекарственной форме в ряду ПД, позволяющей максимально эффективно контролировать состояние больных с ХСН.

Подготовил Владимир Савченко



Новости

Измерение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы с помощью видеорегистраторов

Группа ученых из Массачусетского технологического института создала алгоритм анализа частоты сердечных сокращений по данным, полученным с помощью постоянного цифрового видеонаблюдения за человеком. Работа алгоритма основана на регистрации едва заметных колебаний головы, вызванных сердечными толчками, и измерении временного интервала между ними. Полученные сведения позволяют также выявить больных, входящих в группу риска внезапной смерти. Алгоритм сочетает в себе различные методики сканирования движений и позволяет отличить движения в результате сердечных сокращений и других двигательных реакций (дыхания, произвольных движений головы и др.). Алгоритм выбирает от 1000 до 5000 точек в носороговой области и затем проводит измерения.

На сегодня этот метод может заменить постоянный ЭКГ-мониторинг у грудных детей и пожилых пациентов, так как датчики ЭКГ-аппаратов могут повреждать кожные покровы. В дальнейшем, полагают ученые, данный алгоритм позволит значительно улучшить диагностику различных состояний благодаря расширению определяемых параметров (исследование различий между частотой пульса на левой и правой сонных артериях, косвенное измерение фракции выброса левого желудочка и минутного объема).

<http://www.medicalnewstoday.com>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения

Субанализ этого крупного исследования Cardiovascular Health Study продемонстрировал, что у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) когнитивные нарушения и признаки слабоумия появляются значительно раньше, чем у пациентов без них. У 5150 мужчин и женщин старше 65 лет определялись когнитивные нарушения по 100-балльной шкале 3MSE (модифицированный мини-тест определения психического статуса) и теста на парные словесные ассоциации (DSST). Тестирование проводилось до десяти раз в год. Согласно полученным результатам при наблюдении за больными на протяжении семи лет, у пациентов 75 лет и старше с ФП по шкале 3MSE в среднем отмечалось снижение когнитивной функции на три пункта и более в сравнении с больными без ФП. На протяжении пяти лет наблюдения снижение средней оценки по 3MSE у пациентов в возрасте от 80 до 85 лет составляло

6,4 балла (95% ДИ 25,9-27,0) без ФП и 10,3 балла (95% ДИ 28,9-211,8) – при наличии ФП. Сходные данные были получены и при анализе результатов DSS-теста.

<http://neurology.org>

Инфекционный эндокардит и частота неврологических осложнений

В многоцентровом исследовании ретроспективно были проанализированы данные о неврологических нарушениях 1345 больных с инфекционным эндокардитом. При этом оценивались частота неврологических событий, факторы риска их развития, влияние на клинический исход заболевания.

У 340 пациентов (25%) отмечались неврологические осложнения: ишемические нарушения – в 192 случаях (14%), энцефалопатии/менингит – 86 (6%), геморрагии – 60 (4%) и абсцессы головного мозга – 2 (1%). Независимыми факторами риска развития всех неврологических осложнений были: вегетации ≥ 3 см (отношение шансов 1,91), золотистый стафилококк (ОШ 2,47), повреждение митрального клапана (ОШ 1,29) и применение антикоагулянтов (ОШ 1,31). Последний фактор был ассоциирован с более высокой частотой развития геморрагических осложнений (ОШ 2,71). Общая смертность отмечалась в 30% случаев инфекционного эндокардита, неврологические осложнения оказывали значительное негативное влияние на исход (45% случаев смерти у пациентов с неврологическими осложнениями по сравнению с 24% у больных без них; p<0,01). Однако только ишемический инсульт (ОШ 1,63) средней и тяжелой степени тяжести и геморрагии (ОШ 1,73) ассоциировались с плохим прогнозом. Применение антибактериальной терапии снижает (от 33 до 75%) риск развития неврологических осложнений. У пациентов с геморрагиями смертность была выше, когда операция выполнялась на протяжении 4 нед от момента геморрагических событий – 75 против 40% (операции в последующий период).

Таким образом, мозговой геморрагический инсульт и ишемический инсульт средней и тяжелой степени тяжести оказывают существенное негативное влияние на исход инфекционного эндокардита. Назначение оптимального антибактериального лечения и прекращение антикоагулянтной терапии в ранние сроки имеет решающее значение в профилактике неврологических осложнений при инфекционном эндокардите.

<http://circ.ahajournals.org>

Подготовил Владимир Савченко

