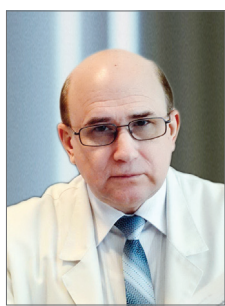


Современные концепции диуретической терапии у кардиологических пациентов

Диуретики являются краеугольным камнем современной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Важное место эти препараты занимают в схемах ведения больных с миокардитами и другими заболеваниями, сопровождающимися отечным синдромом. Современным методам диуретической терапии были посвящены доклады ведущих кардиологов Украины, прозвучавшие в ходе XIV Национального конгресса кардиологов (18-20 сентября, г. Киев).

О современных целях и достижениях диуретической терапии в лечении больных ХСН рассказал руководитель отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков.



— В лечении ХСН врач прежде всего задумывается над тем, продлевает ли жизнь пациента назначение тех или иных лекарственных средств, как они влияют на качество жизни, имеют ли клиническое значение фармакологические различия между препаратами одной группы. Это в полной мере относится и к терапии диуретиками.

Другой не менее важный вопрос — продлевают ли жизнь петлевые диуретики (ПД) у больных с ХСН?

Улучшению краткосрочного прогноза на фоне применения ПД способствует гемодинамическая разгрузка малого круга кровообращения, предотвращающая развитие острого отека легких. Улучшению же долгосрочного прогноза у пациентов, имеющих хронический застой в большом круге кровообращения, может способствовать «отсрочка» наступления терминальной дисфункции печени и почек на фоне приема достаточной дозы диуретиков. Однако вышеуказанные эффекты могут быть нивелированы индуцированной диуретиками активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и развитием гипокалиемии и гипомagneмией, что обуславливает прогрессирование ХСН и возрастание риска внезапной аритмической смерти. В связи с этим достичь баланса между пользой терапии и риском развития неблагоприятных эффектов при использовании диуретиков в лечении ХСН подчас очень сложно.

Степень риска зависит от многих факторов, но в первую очередь от того, насколько грамотного применяет ПД врач. Врач должен по возможности отказаться от проведения форсированного диуреза, сочетать мочегонную терапию с мониторингом электролитов в крови и назначением ингибиторов РАС (ИАПФ, либо в случае непереносимости последних сартаны). Снизить риск развития побочных эффектов можно также путем правильного выбора препарата.

Торасемид и фуросемид на сегодня в Украине фактически являются единственными представителями группы ПД из представленных в современных международных рекомендациях. Несмотря на одинаковую точку приложения механизма действия, эти препараты кардинально отличаются по своим основным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам и

химической структуре, что обуславливает определенные различия в их клинических эффектах. Биодоступность торасемида выше и значительно менее вариабельна, чем фуросемида (80-95% и 10-90% соответственно), что определяет его более стойкий и предсказуемый диуретический эффект. Торасемид обладает более выраженной по сравнению с фуросемидом способностью увеличивать экскрецию натрия с мочой при снижении сывороточной концентрации альбумина, оказывает более длительное действие, период его полувыведения (3-5 ч), сопоставимый при пероральном и внутривенном введении, превосходит таковой у фуросемида (около 1-3 ч). С этим же обстоятельством связано и отсутствие у данного препарата так называемого рикошетного эффекта в виде возрастания реабсорбции ионов натрия после прекращения действия диуретика, что стимулирует новый «выток» задержки жидкости и требует приема повторных доз препарата. Кроме того, вышеуказанный натрийретенционный эффект выступает фактором, способствующим хроническому повреждению тубулоинтерстициальной ткани почки. В отличие от фуросемида фармакокинетические свойства торасемида практически не изменяются в зависимости от приема пищи. Торасемид сохраняет способность увеличивать мочевую экскрецию натрия даже при стойком ухудшении фильтрационной функции почек. Калийуретический эффект торасемида значительно менее выражен, чем у фуросемида при использовании в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняется отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные каналы, а также его способностью угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон.

Весьма важным с клинической точки зрения представляется наличие у ПД дополнительных, плейотропных эффектов. Например, торасемид обладает способностью угнетать эффекты ангиотензина II — вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, блокаду рецепторов альдостерона.

Благоприятные клинические следствия вышеуказанных плейотропных свойств торасемида продемонстрированы в соответствующих исследованиях у пациентов с ХСН. В частности, установлено, что терапия торасемидом сопровождается минимальным риском гипокалиемии (что выгодно отличает его от фуросемида), а его регулярный прием в течение 6 мес сопряжен с достоверным снижением активности симпатической системы сердца. Особенно важным с клинической точки зрения представляется «антифибротический» эффект торасемида, который обеспечивается путем ингибирования синтеза проколлагена I типа. Выраженность интерстициального миокардиального

фиброза рассматривается как один из критериев высокого риска развития внезапной аритмической смерти, а повышенный уровень его циркулирующих биомаркеров миокардиального фиброза (в частности, галектина 3), является предиктором низкой выживаемости пациентов с ХСН.

Наиболее важным критерием при выборе того или иного лекарственного средства при лечении больного с ХСН является характер его влияния на клинический прогноз. Соответствующая информация относительно фуросемида и торасемида была получена в крупном observational исследовании TORIC, охватившем 1377 пациентов с ХСН. Согласно результатам этого исследования, длившегося 12 мес, у лиц, принимавших торасемид, уровень общей летальности оказался в 2 раза, а частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений — почти в 2,5 раза ниже, чем в группе фуросемида/других диуретиков. Помимо этого, лечение торасемидом ассоциировалось с достоверно большей частотой перехода больных в более низкий функциональный класс (ФК) по NYHA, меньшей частотой развития гипокалиемии, а также меньшей вероятностью снижения уровня калия в плазме крови через 12 мес наблюдения.

В рандомизированном исследовании DUEL, выполненном в России, было продемонстрировано, что у пациентов с ХСН и явлениями декомпенсации, возникшими на фоне стандартной терапии в амбулаторных условиях, при приеме торасемида в сопоставимой с фуросемидом дозе (в среднем соответственно 21,7 и 75,6 мг) удалось достичь компенсации гемодинамики в среднем на 4 сут раньше, чем при использовании фуросемида (на 7-е и 11-е сутки соответственно). При этом необходимость в переходе на внутривенную терапию, а также побочные эффекты чаще возникали в группе фуросемида.

По данным выполненного в 2011 году в Украине «срезового» исследования UNIVERS, охватившего 2820 амбулаторных пациентов с ХСН, в качестве базисного поддерживающего диуретического средства 53% больных принимали торасемид. Это свидетельствует о достаточно высокой информированности отечественных врачей о современных достижениях в области диуретической терапии при ХСН и их готовности использовать соответствующие знания с максимальной потенциальной пользой для пациента.

В настоящее время в нашем распоряжении имеется пролонгированная форма торасемида, создание которой было связано в частности с необходимостью устранения проблем, связанных со снижением качества жизни у пациентов с ХСН, регулярно принимающих диуретики.

Важно отметить, что все свойства молекулы торасемида, в том числе плейотропные эффекты, присущи и форме с пролонгированным высвобождением. В частности, речь идет об антифибротическом

эффекте. Таким образом, торасемид пролонгированного высвобождения является технологически наиболее совершенной формой для эффективной диуретической терапии пациентов с ХСН при хорошей переносимости лечения.

Профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Андрей Эдуардович Багрий остановился на преимуществах торасемида при проведении диуретической терапии пациентов с нарушенной функцией почек, а также на преимуществах использования пролонгированной формы торасемида в клинической практике.



— При стойком снижении скорости клубочковой фильтрации способность увеличивать диурез у многих диуретиков, в частности фуросемида, значительно уменьшается, что обуславливает потребность в увеличении доз. Установлено, что период полувыведения торасемида и степень его биодоступности при ухудшении функции почек не изменяются. При хронической болезни почек торасемид обуславливает достоверное увеличение диуреза и мочевой экскреции натрия, даже у больных на поздних стадиях заболевания. При этом применение торасемида сопряжено с минимальным риском нежелательных явлений.

Появление торасемида пролонгированного высвобождения стало ключом к решению одной из наиболее актуальных проблем диуретической терапии, связанной с увеличением частоты мочеиспусканий, затрудняющим ведение обычного образа жизни социально активными пациентами. Эта проблема сегодня решается с помощью пролонгированной формы торасемида, имеющей гидроколлоидный матрикс и характеризующейся медленным высвобождением действующего вещества. Время достижения максимальной концентрации действующего вещества в крови у пролонгированной формы торасемида на 45% больше такового у обычного торасемида, максимальный диуретический эффект наступает через 3-6 ч. При этом обеспечивается и более низкая максимальная концентрация препарата в крови (на 30% меньше по сравнению с обычным торасемидом). Более длительный период полувыведения этого препарата позволяет избежать феномена повышенной постдиуретической реабсорбции натрия. Отсутствие быстрого увеличения диуреза предотвращает значимое изменение объема циркулирующей крови и избыточный синтез ангиотензина II и норадреналина, предупреждая ухудшение почечной функции.

Таким образом, фармакокинетические особенности пролонгированной формы торасемида обуславливают более мягкое диуретическое действие, устранение риска пикового подъема концентрации действующего вещества

Продолжение на стр. 32.

Современные концепции диуретической терапии у кардиологических пациентов

Продолжение. Начало на стр. 31.

в крови и, соответственно — пикового диуреза. При этом объем общего диуреза остается таким же, как и при использовании обычного торацемида. Это позволяет обеспечить необходимый диуретический эффект и несколько уменьшить отрицательные последствия диуретической терапии. Кроме того, общая продолжительность действия пролонгированной формы торацемида составляет не более 12 часов, благодаря чему частота мочеиспусканий в ночное время ниже, что также повышает приверженность больных к лечению.

Заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Виктор Корнеевич Ташук сделал акцент на доказательной базе пролонгированного торацемида в обеспечении контроля АД и обозначил основные показания к его применению в кардиологической практике.



— Диуретики входят в число базисных препаратов для лечения АГ. ПД могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании с антигипертензивными препаратами других групп, и выбор в пользу торацемида будет вполне оправдан. ПД — важная составляющая антигипертензивной терапии у пациентов с тяжелой и резистентной АГ, при которой для достижения целевого уровня АД необходимо использование двух и более препаратов разных групп. Начало антигипертензивной терапии ПД соответствует современным стандартам антигипертензивной терапии, особенно учитывая, что данных, свидетельствующих о целесообразности начала лечения АГ с малых доз гидрохлортиазида, недостаточно.

Торацемид в низких дозах (2,5–5 мг/сут) может быть использован для длительной терапии пациентов с АГ с сохраненной функцией почек без гипонатриемии. При сниженной функции почек необходимо назначение более высоких доз торацемида — 20, 40 и более мг/сут. В отличие от фуросемида, торацемид при лечении таких больных можно назначать для однократного приема в течение суток.

Данные о том, что торацемид пролонгированного высвобождения имеет определенные преимущества перед обычным торацемидом в лечении АГ, обеспечивая более плавный эффект и более частое достижение целевых цифр артериального давления, были получены в исследовании А. Roca-Cusachs et al. (2009). В этом исследовании торацемид пролонгированного действия обеспечивал большую частоту достижения целевых цифр АД через 3 мес терапии (64 против 51%). Недавние данные, полученные при применении пролонгированной формы торацемида, показывают, что он способствует снижению систолического АД на 22%, диастолического АД — почти на 13%, а также снижает индекс массы миокарда левого желудочка на 6,8 (Н.К. Семалиев и соавт., 2009).

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета Валерий Павлович Иванов представил результаты собственного клинического исследования, проведенного на базе Винницкого городского клинического больницы № 1 в течение 2011–2012 гг.



— В нашем исследовании была проведена оценка влияния различных режимов диуретической терапии на толерантность к физической нагрузке, структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) и качество жизни пациентов с ХСН на протяжении 6 мес лечения. С этой целью обследовали 78 пациентов с артериальной гипертензией III стадии с ишемической болезнью сердца и без нее, ХСН II–III ФК по NYHA и фракцией выброса <45%. Все включенные в исследование пациенты нуждались в применении ПД и не имели противопоказаний к их приему. Срок наблюдения за больными составил 6 мес с момента включения их в испытание. Во всех случаях основной причиной обращения больных за медицинской помощью была декомпенсация ХСН, которая характеризовалась появлением отека, существенным ростом одышки и снижением толерантности к физической нагрузке. От момента ухудшения общего состояния пациентов до появления вышеупомянутой симптоматики прошло 6–32 дня.

Все пациенты на амбулаторном этапе лечения применяли ПД: в 65,4% случаев — торацемид, в 34,6% — фуросемид. Во всех случаях больные принимали ПД в интермиттирующем режиме (прием диуретиков через день, через 2 дня на 3–й, 2 раза в неделю). В 42,3% случаев участники исследования не отмечали существенного роста суточного диуреза при использовании препаратов.

Половина (52,6%) обследованных пациентов одновременно с ПД использовали тиазидные/тиазидоподобные диуретики, большинство — в виде фиксированных комбинаций с ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II.

В зависимости от характера диуретической терапии все обследованные пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли лица, которым была назначена ежедневная терапия диуретиком пролонгированного высвобождения (Бритомар, Nuscomed: а Takeda Company), во вторую — больные, которым назначали интермиттирующую терапию обычным диуретиком (прием препарата через 1–2 или 2–3 дня подряд с последующим перерывом на 1–2 дня). Эффективную дозу и оптимальный режим приема выбирали отдельно в каждом конкретном случае. Как поддерживающую рассматривали минимально эффективную дозу диуретика, которая позволяла поддерживать состояние эулемии. Для оценки динамики функционального состояния пациентов проводился тест с 6-минутной ходьбой.

Анализ поддерживающих доз препарата при разных вариантах диуретической терапии, использовавшихся в течение 6 мес, продемонстрировал существенное уменьшение суточных доз торацемида пролонгированного высвобождения через 3 и 6 мес лечения. Кроме того, регистрировалось достоверное уменьшение суточной дозы препарата через 6 мес по сравнению с 3 мес терапии. В то же время суточные дозы обычного торацемида, который использовался для интермиттирующей терапии, практически не изменялись. Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что при ежедневном применении диуретика пролонгированного высвобождения поддерживающую дозу можно постепенно уменьшать — от первого до третьего и от третьего до шестого месяца лечения. Однако при интермиттирующей терапии обычным диуретиком поддерживающая доза препарата в течение 6 мес лечения практически не снижается.

Общая недельная доза торацемида пролонгированного высвобождения в связи с его более частым приемом в течение первого месяца лечения была достоверно выше по сравнению с обычным торацемидом. Через 6 мес лечения отмечено достоверное снижение недельной дозы торацемида пролонгированного действия по сравнению с таковой для обычного торацемида. У пациентов с систолической ХСН II–III ФК осуществление ежедневной диуретической терапии диуретиком пролонгированного высвобождения в течение 6 мес лечения позволяло существенно уменьшить поддерживающую суточную и общую недельную дозу, необходимую для поддержания состояния эулемии. При использовании интермиттирующей терапии обычным диуретиком такая закономерность не наблюдалась. Общая недельная доза во второй группе через 6 мес лечения достоверно превышала таковую в первой.

Результаты оценки динамики функционального состояния пациентов на фоне различных вариантов диуретической терапии свидетельствовали, что у подавляющего большинства обследованных в течение 3 мес лечения наблюдалось значительное снижение ФК ХСН. При этом частота снижения как минимум на один ФК была сопоставимой в обеих группах. Между тем через 6 мес лечения в первой группе снижение ФК наблюдалось чаще по сравнению со второй группой. Таким образом, проведение ежедневной терапии диуретиком пролонгированного действия ассоциируется с уменьшением частоты случаев развития резистентности к лечению.

Результаты теста с 6-минутной ходьбой продемонстрировали положительную динамику функционального состояния пациентов в обеих группах через 3 и 6 мес лечения и достоверное увеличение дистанции ходьбы через 3 и 6 мес.

Характер изменений эхокардиографических показателей в ходе 6 мес терапии свидетельствовал о положительных изменениях внутрисердечной гемодинамики в обеих группах больных, наличии антиремоделлирующего и инотропного эффекта. Так, в обеих группах наблюдали достоверное уменьшение конечного диастолического размера, толщины задней стенки ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ и увеличение фракции выброса ЛЖ. В первой группе, кроме указанных изменений, регистрировали достоверное уменьшение конечного систолического размера, толщины межжелудочковой перегородки и тенденцию к росту относительной толщины миокарда, что свидетельствовало о более выраженном

антиремоделлирующем и гемодинамическом эффекте в этой группе. Таким образом, ежедневное лечение диуретиком пролонгированного высвобождения, в отличие от интермиттирующей терапии обычным диуретиком, ассоциировалось с более существенным улучшением функционального состояния пациентов, увеличением дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой и более выраженным гемодинамическим и антиремоделлирующим эффектом.

В ходе оценки качества жизни пациентов, которую проводили в начале и через 6 мес лечения, показано существенное улучшение стандартных составляющих качества жизни в динамике. При этом отмечалось, что в первой группе больных улучшение было убедительнее по многим показателям. У этих больных наблюдали более существенное увеличение физической активности, уменьшение интенсивности боли, увеличение социальной активности и улучшение самочувствия. Полученные данные свидетельствовали о более благоприятном влиянии ежедневного приема диуретика пролонгированного действия на качество жизни пациентов с систолической ХСН.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали преимущества ежедневной диуретической терапии перед интермиттирующей по многим показателям. Очевидна возможность использования торацемида пролонгированного высвобождения для ежедневной диуретической терапии у больных с гипертонической болезнью, систолической ХСН II–III ФК с и без ишемической болезни сердца.

На основании докладов можно сделать следующие выводы.

- Польза от применения торацемида, в том числе его пролонгированной формы, показана в клинических исследованиях у разных категорий кардиологических пациентов, и сегодня этот препарат все шире применяется в клинической практике.
- Торацемид продемонстрировал преимущества перед фуросемидом во влиянии на течение ХСН и на прогноз пациентов с этим заболеванием, которые относятся к одной из наиболее сложных категорий кардиологических больных.
- Торацемид обладает преимуществами перед фуросемидом при лечении кардиологических пациентов с нарушенной почечной функцией.
- Применение торацемида, обладающего свойствами антагониста альдостерона, может иметь преимущество при использовании его в качестве диуретика у пациентов после инфаркта миокарда, осложненного хронической сердечной недостаточностью без существенного нарушения почечной функции и гиперкалиемии при ФВ <40% и наличии сердечной недостаточности.
- Появление торацемида пролонгированного высвобождения (Бритомар) — шаг вперед в диуретической терапии при многих кардиологических заболеваниях, применение этого препарата позволяет повысить эффективность и безопасность диуретической терапии и максимально улучшить качество жизни пациентов.
- Бритомар — единственный оригинальный торацемид с пролонгированным высвобождением действующего вещества, обладающий уникальными фармакологическими свойствами, что делает возможным его применение у широкого круга больных.

Подготовили **Владимир Савченко** и **Наталья Очеретная**

