

О.И. Иркин, д.м.н., отдел реанимации и интенсивной терапии, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», г. Киев

Применение петлевых диуретиков: может ли торасемид быть препаратом первой линии?

Лечение сердечной недостаточности (СН) не может осуществляться без контроля водно-электролитного обмена в организме, учитывая, что все патогенетические механизмы формирования СН и ее прогрессирования обеспечивают задержку жидкости в организме. Коррекция водного обмена при СН в большей мере проводится с использованием диуретической терапии, наиболее используемыми являются петлевые диуретики. При этом они оказывают мощный натрийуретический эффект, блокируя реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящего колена петли Генле, где в норме реабсорбируется 35-45% всего профильтрованного натрия.

Использование петлевых диуретиков имеет повсеместный эффект. Однако существует мнение, указывающее на возможность того, что петлевые диуретики могут иметь пагубные последствия у пациентов с СН. При использовании петлевых диуретиков у больных с СН отмечается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС). Обе эти системы, как известно, играют фундаментальную роль в прогрессировании СН (рис.). Использование петлевых диуретиков у пациентов с этим

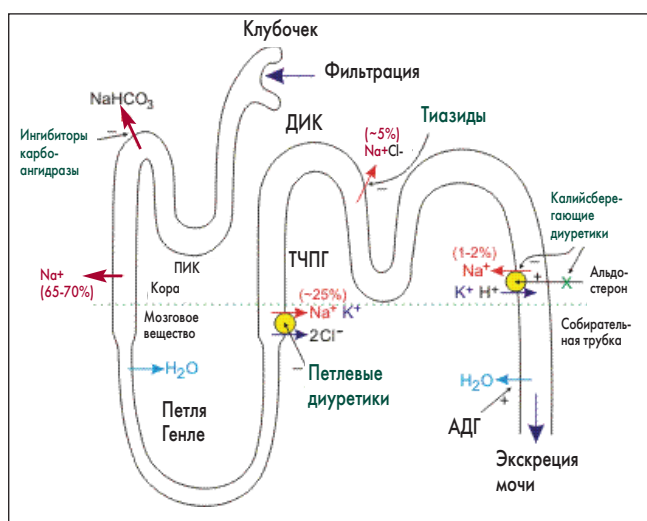


Рис. Точка приложения петлевых диуретиков

заболеванием может привести к значительному снижению скорости клубочковой фильтрации, предположительно из-за активации РААС и СНС. Парадоксально, но некоторые больные с острой декомпенсированной СН (ОДСН) могут отмечать улучшение функции почек при диуретической терапии за счет уменьшения митральной регургитации и снижения венозного и внутрибрюшного давления. Использование петлевых диуретиков также может привести к электролитному дисбалансу (таким изменениям, как гипокалиемия, гипонатриемия, гипомagneмия). Данные изменения могут привести к развитию аритмии сердца и увеличить риск внезапной СН. В отдельных клинических исследованиях доказана связь между употреблением мочегонных и ухудшением исходов у пациентов с СН с увеличением на 37% риска смерти от аритмии. Несколько других исследований выявили связь между высокими дозами диуретиков у больных и неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН. Исследование по эффективности лечения СН показало почти линейную зависимость между дозой петлевого диуретика и смертностью на протяжении 6 мес у больных с тяжелой СН. У пациентов с СН в условиях стойкой гиперактивации РААС существенно возрастает активность альдостерона как фактора, обуславливающего задержку натрия и за счет этого задержку воды. Кроме того, избыточная продукция альдостерона всегда обуславливает значительное увеличение темпа ремоделирования органов-мишеней и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений.

На сегодняшний день фуросемиду есть достойная альтернатива в виде современного петлевого диуретика торасемида, имеющего веские доказательства клинической эффективности и безопасности. Уникальное свойство торасемида блокировать альдостероновые рецепторы стало одним из определяющих в успешности его применения как при хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и при артериальной гипертензии. Для лечения ХСН торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. В отличие от других петлевых диуретиков, которые тоже ингибируют Na^+ - 2Cl^- -котранспортную систему, торасемид по структуре сходен с блокатором каналов Cl^- . Также торасемид имеет большее сродство, чем фуросемид, к Na^+ - 2Cl^- -котранспортной системе. Описаны свойства ангиотензина II, вызывающие стимуляцию открытия

каналов Cl^- , что приводит к деполяризации мембраны. Этот процесс приводит к открытию Ca^{2+} -каналов, а значительно возрастающая концентрация Ca^{2+} — к вазопазму. Торасемид подавляет открытие каналов Cl^- . Наличие дополнительного угнетения каналов Cl^- у торасемида, в отличие от фуросемида, объясняет более мощный вазодилатирующий эффект торасемида. Это связано с тем, что вторая фаза входа Ca^{2+} в клетку связана с открытием каналов Cl^- . Блокирование обеих фаз входа Ca^{2+} приводит в значимому противодействию вазоконстрикции. Дополнительно описана способность торасемида повышать цГМФ в стенке сосуда и стимулировать повышение секреции простаглицлина в эндотелии сосудов, что приводит к дополнительной вазодилатации.

Наличие свойств антагониста альдостерона у торасемида удалось также продемонстрировать в клинических работах. М. Yamato показал достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, регистрируемое под действием торасемида, но не фуросемида. Эти данные могут быть объяснены с позиций механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады альдостероновых рецепторов торасемидом. Торасемид также обуславливал достоверное уменьшение конечного диастолического диаметра левого желудочка (ЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ. Способность торасемида предупреждать нарастание нарушений сократительной функции миокарда ЛЖ при ХСН подтверждало также уменьшение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида.

Устранение «периферических» эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и в частности альдостерона, под действием торасемида может, по крайней мере, частично объяснять его косвенное положительное влияние на тонус симпатической нервной системы, избыточная активация которой во многом определяет прогрессирование ХСН и развитие угрожающих жизни осложнений хронической болезни почек. По данным К. Nagada, 3-месячное лечение торасемидом пациентов с ХСН приводило к достоверному уменьшению систолической нагрузки на ЛЖ, в отличие от контрольной группы, представители которой получали фуросемид. Кроме того, торасемид не обуславливал рост плазменной концентрации норадреналина — одного из главных медиаторов симпатической нервной системы, в то время как при применении азосемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл, $p < 0,05$).

Предупреждение эффектов влияния повышенного уровня альдостерона на рецепторный аппарат эпителиоцитов собирательных трубочек определяет снижение экскреции калия с мочой при применении торасемида. В исследовании TORIC частота гипокалиемии при применении торасемида была достоверно ниже, чем при использовании фуросемида.

Дополнительный эффект по устранению влияния альдостерона во многом объясняет продемонстрированное в экспериментальных и клинических исследованиях торможение миокардиального фиброза при применении торасемида. В. Lorez выполнял морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у больных ХСН II-IV ФК по NYHA. При проведении терапии торасемидом отмечалось достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I типа (PIP), маркера синтеза коллагена, при сохранении скорости распада коллагена, характеризующегося постоянной концентрацией карбокситерминального телопептида проколлагена I типа (CITP). В исследованиях В. Lorez было установлено, что применение торасемида сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена типа I — фермента, который участвует в метаболическом каскаде и приводит к внеклеточному накоплению коллагена I типа в миокарде, что вызвано избыточной продукцией



О.И. Иркин

альдостерона. Способность торасемида положительно влиять на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН и уменьшать выраженность ремоделирования миокарда объясняется тем, что торасемид, в отличие от фуросемида, устраняет тканевые эффекты альдостерона. По данным S. Kasama, применение торасемида ведет к уменьшению конечного диастолического и систолического диаметра ЛЖ. Способность торасемида предупреждать нарушение сократительной функции миокарда ЛЖ при ХСН подтверждается также уменьшением концентрации мозгового натрийуретического пептида. Проведение терапии с включением торасемида в исследовании Е.Е. Аверина привело к достоверному снижению индекса массы миокарда ЛЖ, а также сопровождалось улучшением геометрии ЛЖ.

При проведении метаанализа MEDLINE с 1966 по 2009 г. у пациентов с СН применение торасемида продемонстрировало снижение смертности по сравнению с использованием фуросемида в одном исследовании (2,2 против 4,5% в группе фуросемида, $p < 0,05$). В следующем исследовании отмечалось снижение частоты госпитализаций (23% в группе торасемида против 61% в группе фуросемида, $p < 0,01$), а также улучшение ФК по NYHA в двух исследованиях. В первом из них 45,8% пациентов при применении торасемида продемонстрировали улучшение, по крайней мере, на один ФК по сравнению с 37,2% у фуросемида ($p = 0,00017$). Во втором исследовании такое улучшение наблюдалось у 40,2% пациентов группы торасемида и у 30,7% больных, получавших фуросемид ($p = 0,014$). В двух из трех исследований у пациентов с циррозом печени применение торасемида увеличивало выделение натрия с мочой и общий объем диуреза по сравнению с фуросемидом, однако никаких существенных различий между агентами в отношении концентрации плазменного ренина и альдостерона не было выявлено. У больных с легочной гипертензией центральное венозное давление, давление заклинивания в легочной артерии и ударный объем правого желудочка значительно улучшались при лечении торасемидом, но не фуросемидом. Среди пациентов с хроническими заболеваниями почек никаких существенных различий по отношению к натрийурезу и контролю артериального давления между этими двумя препаратами отмечено не было, однако у больных с острым повреждением почек, получавших торасемид, отмечено значительно большее увеличение диуреза по сравнению с группой, получавшей фуросемид.

Приведенные выше данные свидетельствуют о более высокой эффективности торасемида по сравнению с фуросемидом как диуретического средства, отличающегося значительным уменьшением побочных эффектов. Учитывая наличие у торасемида антиальдостеронового эффекта, его применение предпочтительно перед использованием фуросемида у больных с СН. Теоретические преимущества торасемида имеют прямые и достоверные клинические подтверждения как в рандомизированных исследованиях, так и общеклиническом анализе применения петлевых диуретиков при СН. Необходимо перемещать акцент применения петлевых диуретиков с фуросемида на торасемид. Торасемид должен стать первым препаратом в линии петлевых диуретиков при СН и отечном синдроме любого генеза, нарушении функции почек, портальной гипертензии.