

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ: какой эффект мы ожидаем от разных доз и разных форм высвобождения?

Диуретики давно являются неотъемлемой составляющей лечения пациентов с болезнями почек, сердца и некоторыми другими заболеваниями. Традиционно наиболее назначаемые группы диуретиков — тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые — рассматривались как мочегонные, а в последнее десятилетие они являются составляющей антигипертензивной терапии. Таким образом, в клинической практике сформировались основные показания для назначения диуретиков:

- отечный синдром (острый гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, асцит, сердечная недостаточность);

- состояния, характеризующиеся наличием гипертензии и/или кардиоваскулярных рисков.

Следует подчеркнуть, что при острой почечной недостаточности (остром повреждении почек) в настоящее время диуретики для восстановления диуреза не рекомендованы, так как не улучшают ни прогноз, ни выживаемость больных [1]. То есть показанием для их назначения при остром повреждении почек фактически является только гипергидратация пациента с ограниченной водовыделительной функцией почек.

Диуретики являются достаточно гетерогенной группой препаратов, различаясь по механизму действия:

- 1) проксимальные диуретики (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид, диакарб; в настоящее время их применение достаточно ограничено;

- 2) петлевые диуретики ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -ингибиторы): фуросемид, торасемид;

- 3) диуретики дистального извитого канальца ($\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -ингибиторы): гидрохлортиазид;

- 4) диуретики собирательной трубки (блокаторы Na^+ -каналов): амилорид, триамтерен и антагонисты альдостерона: спиронолактон, эплеренон.

По фармакологическим группам диуретики классифицируют следующим образом:

- тиазиды (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид, ксипамид);

- петлевые (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, буметанид);

- калийсохраняющие (амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон);

- осмодиуретики (спирты: маннитол, сорбитол, изосорбид, ксилит; декстраны: полиглюкин, реополиглюкин; ГЭК: волювен, рефортан, стабизол);

- комбинированные (триампур композитум (25 мг триамтерена + 12,5 мг гидрохлортиазид), модуретик (5 мг амилорида + 50 мг гидрохлортиазид)).

Какие из петлевых диуретиков наиболее часто применяются в клинической практике, в том числе при заболеваниях почек? Это прежде всего торасемид и фуросемид. Как правило, быстрые диуретики (торасемид, фуросемид) применялись для интенсивной терапии отеков и гипертонических кризов либо 1–3 раза в неделю — для плановой терапии при задержке жидкости. В последнее время низкодозовые формы торасемида (5–10 мг) используются для ежедневной терапии с целью контроля баланса жидкости и уровня АД. В этом их основное клиническое отличие от тиазидных диуретиков, в основном используемых в лечении гипертензии. Тем не менее для обеих групп характерны как диуретические, так и вазодилатирующие свойства (рис. 1).

Петлевые диуретики ингибируют реабсорбцию NaCl в петле Генле, начинают проявлять свое действие через 30–60 минут, имеют мочегонный эффект на протяжении 2–6 (фуросемид) или 12 часов (торасемид) и считаются препаратами с наиболее выраженным диуретическим эффектом. К наиболее частым побочным реакциям следует отнести развитие гипокалиемии (редко наблюдается при одновременном приеме пациентом ИАПФ или БРА), нарушение сердечного ритма и гипотензию (при быстрой потере жидкости), редко — развитие интерстициального нефрита (чаще ятрогенного).

В настоящее время торасемид все шире используется вместо фуросемида. Торасемид характеризуется высокой биодоступностью (80–90 %), не снижающейся, подобно фуросемиду, при сердечной недостаточности, большей диуретической активностью, меньшим калийуретическим действием и

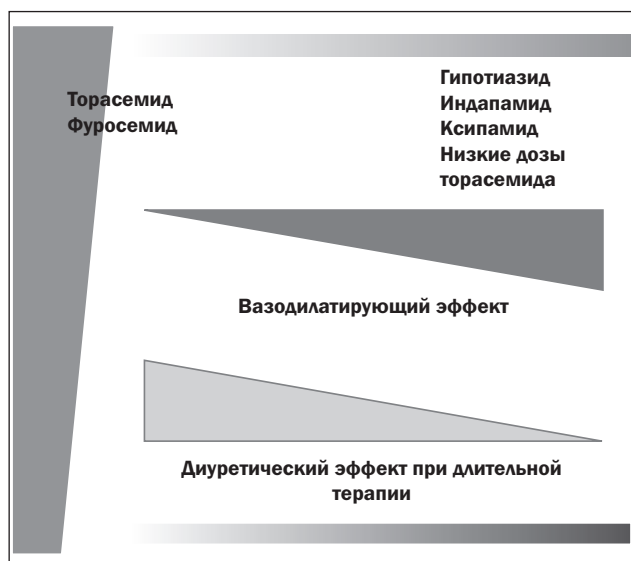


Рисунок 1

продолжительным эффектом (10–12 часов) [2]. Основной доказательной базой, свидетельствующей о преимуществе торасемида, явилось исследование TORIC, продемонстрировавшее снижение внезапной, кардиальной и общей смертности при использовании торасемида в прямом сравнении с фуросемидом [3].

Торасемид назначается в четырех терапевтических режимах для лечения отеков различной степени выраженности:

— дозы 5–10 мг/сутки обладают преимущественно вазодилатирующим эффектом, не ухудшают показатели липидограммы и применяются ежедневно однократно в комбинированной антигипертензивной терапии;

— дозы 20–40 (60) мг используются в терапии пастозности для контроля гипергидратации в режиме 2–3 раза в неделю длительно; в лечении умеренного отеочного синдрома: ежедневно 5–6 дней

прием, один — перерыв. Дозировка 60 мг, как правило, используется у пациентов с диабетическим поражением почек;

— дозы 80–100 мг используются в лечении выраженного отеочного синдрома в режиме 5–6 дней прием, один — перерыв;

— доза 200 мг назначается при резистентном к диуретикам отеочном синдроме (как правило, при сниженной скорости клубочковой фильтрации и диабетической нефропатии) в режиме 2 дня прием — 2 дня перерыв.

Клинические отеки проявляются при наличии 3–7 л избыточного количества жидкости в организме, и их появление зависит от массы тела и количества жировой ткани пациента. Для оценки наличия лишней жидкости в интерстициальной ткани проводится внутривенная проба Мак-Клюра с физиологическим раствором. Наличие внутрисосудистой гипергидратации оценивается по гематокриту либо величине центрального венозного давления. Однако наиболее используемым методом оценки выраженности отеков является взвешивание пациента (для пациентов с ожирением — желательно с одновременной оценкой жировых отложений) с одновременным измерением импеданса для оценки количества жидкости, жировой и мышечной ткани.

В зависимости от генеза формирования отеков используют и различную тактику инфузионной терапии (табл. 1).

При диуретической терапии целесообразно помнить о вариантах гиперволемии/гиповолемии, что существенно влияет на индивидуализацию тактики диуретической терапии (табл. 2). Немало дискуссий вызывает сравнительная эффективность обычной и пролонгированной (SR) форм торасемида. Основная доказательная база торасемида медленного высвобождения использует результаты исследования Tofafic, в котором дозы торасемида были в 2 раза выше, чем при обычной форме вы-

Таблица 1

Вид отеочного синдрома	Последовательность инфузионного раствора
Гипопротеинемический	Сорбилант (при выраженных нарушениях реологии — реосорбилант) 5 мл/кг, затем торасемид 20–40 мг (два введения)
Электролитный	Торасемид 20 мг, кристаллоид либо реосорбилант 5 мл/кг (или ксилат при диабете) — два введения в сутки

Таблица 2. Варианты гиперволемии/гиповолемии

Сухая — сухая	Влажная — сухая
Настоящая дегидратация: сниженный ОЦК, повышенный гематокрит (передозировка мочегонных, крайнее ограничение потребления жидкости)	Повышенный ОЦК, повышенный/нормальный гематокрит: сердечная недостаточность, дегидратированная диуретиками, сердечная недостаточность с почечной гипоперфузией (атеросклероз, стеноз артерий почек) — отеки тканей
Сухая — влажная	Влажная — влажная
Сниженный ОЦК, сниженный/нормальный гематокрит: периферические отеки	Повышенный ОЦК, сниженный гематокрит: ограничение функции почек: диабетическая нефропатия, ХПН — генерализованные отеки

свобождения торасемида. Следует также обратить внимание на особенности дизайна и интерпретации результатов исследования. Первоначально в исследование ToraFic включали больных 2–4-го функционального класса ХСН, а для окончательного анализа отобрали только пациентов 2-го класса. Для каждого пациента исследование длилось 8 месяцев, однако всю группу больных набрали в течение 9 лет. Первоначально оно планировалось в разных странах и закончилось только страной-производителем — Испанией. Первоначально конечной точкой ToraFic была кардиоваскулярная смертность, 5 лет назад она была исключена из протокола, вторичная точка — признаки и симптомы сердечной недостаточности — также не была представлена в окончательном отчете по исследованию (обо всех изменениях протокола смотри на сайтах <http://clinicaltrials.gov> и http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007_05_29/changes). В итоге положительные результаты влияния торасемида немедленного высвобождения на миокардиальный фиброз и ХСН не подтверждены для торасемида-SR [3], не получены также достоверные отличия при прямом сравнении с фуросемидом. Очевидно, поэтому в стране — производителе бренда торасемид-SR имеется только одно показание — артериальная гипертензия.

Ввиду отсутствия доказательных данных об эффективности пролонгированной формы высвобождения торасемида у нефрологических больных в настоящее время нет объективных оснований рекомендовать торасемид-SR как приоритетный препарат и для пациентов с отеком синдромом. Торасемид как молекула сам по себе является петлевым диуретиком длительного действия. Отсутствие пиковых концентраций препарата в крови было призвано обеспечить более выраженный антигипертензивный эффект, что не было документировано при прямом сравнении препаратов [4]. Вместе с тем 24-часовой контроль АД имел небольшие преимущества при назначении торасемида-SR.

Резюмируя доказательную базу, накопленную к настоящему времени, можно сформулировать следующие практические выводы:

1. Торасемид-SR не имеет преимуществ перед торасемидом в формировании диуретического эффекта. Высокодозовые режимы торасемида-SR для терапии выраженного отека синдрома отсутствуют.
2. Торасемид-SR не демонстрирует преимуществ перед фуросемидом и не оказывает в отличие от торасемида положительного влияния на миокардиальный фиброз и ХСН.
3. Торасемид-SR обеспечивает одинаковый с торасемидом антигипертензивный эффект, имея некоторое преимущество в 24-часовом контроле АД.
4. Очевидно, требуются дальнейшие исследования, которые позволят продемонстрировать не худшие результаты в использовании торасемида-SR в сравнении с торасемидом у пациентов с кардиоваскулярной патологией и отеком синдромом.

Список литературы

1. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php; переклад на сторінці <http://nephrology.kiev.ua>
2. Трифас — новый петлевой диуретик в Украине // Медицина сегодня. — 2006. — № 5. — С. 8.
3. *Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study / The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics.* — 2011. Sept. — Vol. 33, Is. 9. — P. 1204-1213.e3.
4. *Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Gomez C. et al. and the Torasemide-PR in Hypertension Clinical Trial Investigators Group. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Immediate Release // Cardiovascular Therapeutics.* — 2008. — 26. — 91-100.

Подготовил ИВАНОВ Д.Д.,
кафедра нефрологии и почечно-заместительной
терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Получено 06.11.12 □