

БАГРИЙ А.Э.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: 2012 г.

Петлевые диуретики (ПД) являются одним из необходимых компонентов лечебной тактики у многих больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В соответствии с обновленными в 2012 г. европейскими и отечественными рекомендациями ПД широко применяются: 1) для планового лечения пациентов с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ); 2) лечения декомпенсации ХСН; 3) контроля отеочного синдрома у больных ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ.

Несмотря на повсеместное использование диуретиков у разных категорий больных с ХСН, особенности тактики диуретической терапии нередко оказываются субоптимальными, что определяет актуальность регулярного рассмотрения практических вопросов такого лечения. В настоящей работе нами представлены некоторые аспекты применения ПД при ХСН, рассмотрены побочные эффекты ПД, отдельно обсуждаются преимущества одного из представителей этой группы диуретиков — торасемида (в виде формы с немедленным высвобождением) в лечении ХСН.

Применение ПД у больных с ХСН: практические аспекты

У лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 45\%$) диуретики используются для уменьшения отеочного синдрома и проявлений легочного застоя. В крупном руководстве под редакцией Е. Braunwald, 2012 (Mann D.L. Braunwald's Heart Disease. 2012. Chapt 28. P. 543-577) указывается, что «хотя диуретическая терапия и низкие дозы ингибиторов АПФ умеренно увеличивают экскрецию натрия, лишь небольшая часть лиц с ХСН, имеющих перегрузку объемом, может поддерживать нормальный натриевый баланс без добавления диуретика. Диуретики при ХСН в течение нескольких дней от начала лечения снижают венозный возврат и легочный застой, уменьшают периферические отеки. При более продолжительном применении они улучшают переносимость физической нагрузки. Несмотря на то что ретроспективный анализ (Domanski M. et al., 2006) показал, что применение диуретиков при ХСН ассоциировано с ухудшением прогноза (возможно, что те, кто требовал их применения, просто имели более тяжелое состояние?), более крупный метаанализ (Faris R. et al., Cochrane Database, 2006) отметил, что постоянное применение диуретиков при ХСН значительно снижало смертность (на 76% , $p = 0,02$) и риск декомпенсаций ХСН (на 93% , $p = 0,01$). При ХСН соотношение «польза — риск» для диуретиков весьма

высокое, их применение является стандартом. Влияние ПД на прогноз при ХСН в крупных рандомизированных клинических исследованиях не изучалось.

ПД показаны для длительного применения лицам с признаками задержки жидкости в организме. Они также широко применяются для лечения больных с декомпенсацией ХСН (обычно внутривенно).

Среди диуретиков в лечении пациентов с ХСН доминируют ПД (фуросемид — для хронического приема у пожилых, обычно 20–40 мг/сут или даже менее 20 мг/сут, в случае необходимости до 80 мг/сут и более; торасемид — обычно 5–10 мг/сут, при необходимости 20–40 мг/сут и более).

В процессе лечения диуретиками обычно требуется умеренное ограничение приема жидкости; непременным условием успеха диуретической терапии является отчетливое ограничение употребления поваренной соли; важны контроль массы тела, водного баланса, ведение дневника.

При интенсивной диуретической терапии (у больного с декомпенсацией ХСН) темп потери массы тела больного не должен превышать 1 кг/сут. После устранения отеков доза диуретика должна быть снижена до той минимальной, которая будет препятствовать возобновлению отеочного синдрома.

В случае резистентного отеочного синдрома возможны (при условии тщательного врачебного контроля за состоянием больного, уровнем АД, концентрациями электролитов крови):

— в стационаре — внутривенное инфузионное введение ПД (в т.ч. длительностью более 1 суток), возможно в дозе, которая в 2–2,5 раза выше ранее применявшейся пероральной;

— добавление к ПД тиазидового диуретика (например, гидрохлортиазида 25–50 мг/сут).

Осложнения при применении диуретиков

Больным с ХСН, получающим лечение диуретиками, требуется регулярное наблюдение с целью своевременного выявления возможных осложнений диуретической терапии. Среди таких осложнений наиболее значимыми являются электролитные и метаболические нарушения, гиповолемия, усиление азотемии. Периодичность наблюдения за больным устанавливается с учетом индивидуальных особенностей, включая: 1) тяжесть ХСН; 2) состояние функции почек; 3) использование сопутствующих лекар-

ственных препаратов (в особенности ингибиторов АПФ/сартанов и антагонистов альдостерона); 4) наличие в анамнезе электролитных нарушений; 5) необходимость в более интенсивной диуретической терапии.

Электролитные и метаболические нарушения. Лечение ПД может приводить к развитию гипокалиемии, которая, в свою очередь, ассоциирована с риском возникновения нарушений ритма сердца. Усилению потерь калия при применении ПД могут также способствовать: 1) повышенные при ХСН циркулирующие уровни альдостерона; 2) существенное увеличение содержания ионов натрия в просвете дистальных канальцев нефрона, возникающее при использовании высоких доз ПД; 3) высокий уровень потребления натрия (поваренной соли) с пищей.

Многие эксперты указывают, что у лиц с ХСН, получающих терапию ПД, наиболее приемлемыми уров-

нями калия в сыворотке крови являются значения от 4,0 до 5,0 мэкв/л (с учетом того, что такие больные одновременно нередко получают и другие препараты, которые могут оказывать проаритмические эффекты при наличии гипокалиемии, а именно дигоксин, противоритмические препараты III класса, реже — ингибиторы фосфодиэстеразы, бета-адренергические агонисты). Предупредить развитие гипокалиемии в определенной степени может одновременное использование антагониста альдостерона. При сочетанном использовании ПД с антагонистом альдостерона (а также, что обычно при ХСН, с ингибитором АПФ/сартаном) дополнительного использования калиевых добавок обычно не требуется (за исключением лиц, ранее имевших эпизоды жизнеопасных желудочковых аритмий, связанных с гипокалиемией).

Таблица 1. Некоторые характеристики торасемида с немедленным высвобождением

Характеристика	Клинические преимущества
Сочетанный характер действия: Мощный ПД Антагонист альдостерона (блокада рецепторов альдостерона в собирательных трубках нефрона) Благоприятные эффекты на РАС (↓ вазоконстрикторных и рост-стимулирующих эффектов ангиотензина II)	Блокирование $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортной системы в мембране эпителия толстого участка восходящего отдела петли Генле ↑↑ натрийурез, ↑↑ экскрецию воды, ↑ почечный кровоток ↓ преднагрузку, ↓ постнагрузку ЛЖ (при ХСН) Небольшая выраженность калийуреза (калийсберегающий эффект) Органопротекторные эффекты (кардиопротекция — ↓ фиброза миокарда при ХСН, вазопротекция)
Наибольшая среди ПД биодоступность (80–100 %) Низкая вариабельность всасывания в ЖКТ, не зависит от приема пищи Наибольшая среди ПД продолжительность действия (12–24 ч) — 2 активных метаболита Высокая липофильность	Значительно лучше по сравнению с фуросемидом: Предсказуемость (прогнозируемость) и контролируемость диуретического и антигипертензивного эффектов, их стабильность и малая индивидуальная вариабельность Более высокая диуретическая и натрийуретическая эффективность Возможность приема 1 р/сут без ↓ выраженности антигипертензивного и диуретического эффектов Ниже частота развития как краткосрочной, так и отсроченной толерантности Устойчивость эффектов (антигипертензивного — дозы 2,5–5 мг/сут) и диуретического (дозы ≥ 5 мг/сут) при длительном применении (в т.ч. при ХСН)
Меньшая выраженность калийуретического эффекта в сравнении с другими ПД и с ТД/ТПД	Более ↑↑ безопасность (особенно при длительном приеме) ↓ риск развития жизнеопасных аритмий (связанных с гипокалиемией) Более удобен в отношении лабораторного контроля уровней электролитов крови (↑ «податливость» пациента)
Меньшая выраженность кальцийуретического эффекта в сравнении с фуросемидом	Возможность широкого применения у лиц с факторами риска развития остеопороза, в т.ч. у пожилых
Наличие пероральной и внутривенной лекарственных форм торасемида с немедленным высвобождением	Возможность широкого маневра путями введения: Внутривенно болюс или длительная инфузия — при гипертензивных кризах, декомпенсации СН Внутрь субдиуретические дозы 2,5–5 мг/сут — длительно при АГ Внутрь диуретические дозы ≥ 5 мг/сут — при ХСН (нередко 10–20 мг/сут и более, ежедневно), циррозе печени с асцитом, ХПП, нефротическом синдроме
Более ↑ безопасность в сравнении с другими ПД, а также с ТД/ТПД — ?	Низкий риск побочных эффектов Отличная переносимость Высокая «податливость» и комплаенс пациента

Примечания: ПД — петлевые; ТД — тиазидовые; ТПД — тиазидоподобные диуретики; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ХПП — хроническое поражение почек; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение.

Таблица 2. Возможности применения торасемида с немедленным высвобождением в клинической практике

Имеющиеся данные о применении торасемида	Возможности применения торасемида с немедленным высвобождением
Продemonстрирована эффективность и безопасность длительного применения при АГ	В субдиуретических дозах (2,5–5 мг 1 р/сут) — отчетливый анти-АГ эффект, сравнимый с эффектом натрийуретических доз ТД (гидрохлортиазид — 12,5–25 мг/сут) и ТПД (индапамид ретард — 1,5 мг/сут, хлорталидон — 12,5–25 мг/сут) Постепенное начало антигипертензивного действия (несколько дней — неделя) Нет значимых потерь калия (в отличие от ТД/ТПД) Нет иных неблагоприятных метаболических эффектов (гипомагниемии, гиперурикемии, нарушений метаболизма глюкозы и липидов) Возможность широкого использования в лечении АГ (обычно в составе комбинированной терапии)
Продemonстрированы эффективность, безопасность, благоприятное влияние на клиническую картину и прогноз при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (исследование TORIC, табл. 3)	Возможность широкого и более безопасного (в сравнении с ПД, ТД/ТПД) длительного использования при ХСН с ↓ систолической функцией ЛЖ с целью как уменьшения клинических проявлений, так и улучшения прогноза Возможность вызывать обратное развитие фиброза в миокарде (↑ диастолическую функцию ЛЖ!) Дозы при СН обычно 10 мг/сут, при необходимости — 20–40 мг/сут и более, ежедневный прием
Продemonстрированы эффективность и безопасность применения у пациентов с циррозом печени и асцитом	В дозе 10–20 мг/сут более безопасен (↓ калийуреза), эффективен (↑ натрийуреза, ↑ диуреза, ↓ массы тела, улучшение клинической картины) и предсказуем в сравнении с фуросемидом (40–80 мг/сут) Целесообразно сочетать со спиронолактоном При необходимости возможно внутривенное (с осторожностью) введение торасемида
Выведение — преимущественно печенью Продemonстрированы эффективность и безопасность препарата: — при ХЗП 2–5-й ст. — при нефротическом синдроме	Возможность применения у лиц с ХЗП 2–5-й ст. — в/в и внутрь; ↓ частота развития толерантности, хорошая переносимость Возможность применения у лиц с ХЗП, получающих лечение программным гемодиализом (при наличии резидуальной мочи — для ↑ ее объема) Возможность применения у больных с нефротическим синдромом (чаще — невысокие дозы)

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ТД — тиазидовые; ТПД — тиазидоподобные диуретики; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение.

Использование ПД может также быть ассоциировано с другими электролитными и метаболическими нарушениями, включая гипонатриемию, гипомагниемия, метаболический алкалоз. Гипонатриемия может развиваться у больных с ХСН при очень высоких уровнях гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы; она также возможна при проведении активной диуретической терапии (в случаях значительного диуреза). Обычным методом контроля гипонатриемии является более строгое ограничение приема жидкости. Применение ПД также может быть ассоциировано с гипомагниемией, которая может усиливать мышечную слабость и способствовать развитию аритмий. В случаях появления симптомов гипомагниемии (судороги мышц, аритмии) могут использоваться добавки магния. Некоторые эксперты рекомендуют рутинное использование магниевых добавок у всех лиц, которые получают высокие дозы ПД, однако влияние такой тактики на клинические проявления и прогноз у больных с ХСН остается неясным. При сочетанном использовании ПД с тиазидовыми диуретиками возможно развитие гипергликемии и/или гиперлипидемии. Обычно степень

выраженности именно этих метаболических изменений и их клиническая значимость невелики; уровни глюкозы и липидов крови при этом удается сравнительно легко контролировать мерами, предусмотренными в стандартных рекомендациях. В случае возникновения метаболического алкалоза могут быть использованы такие подходы, как уменьшение дозы ПД, добавки калия хлорида, кратковременное применение ацетазоламида.

Гиповолемия, гипотензия и азотемия. Использование чрезмерно высоких доз ПД может приводить к снижению артериального давления, ухудшению переносимости физических нагрузок, усилению общей слабости, а также к снижению функции почек. Симптомы, связанные с развитием гипотензии (обусловленной гиповолемией), обычно могут устраняться при уменьшении дозы ПД. В большинстве случаев применение диуретика ассоциировано с бессимптомными гипотензией и/или небольшой азотемией. В этих случаях снижения дозы ПД (особенно при сохранении значимого отека) обычно не требуется. У некоторых больных с ХСН для контроля задержки жидкости будут необходимы такие дозы ПД, при

Таблица 3. Данные исследования TORIC (адаптировано из Cosin J et al., 2002)

Название, год	TORIC (TORasemide In Congestive heart failure), 2002
Протокол, длительность	Открытое проспективное обсервационное, 12 мес.
Цель	Сравнить эффекты торасемида и других диуретиков (в первую очередь фуросемида) на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ХСН при сниженной систолической функции ЛЖ II–III функциональных классов, уже получающих стандартную терапию по поводу ХСН
Пациенты	1377 больных (возраст 69 лет, 50 % мужчин) с ХСН при сниженной систолической функции ЛЖ II–III функциональных классов. Постоянный прием дигоксина — 33 %, β -АБ — 10 %, ингибиторов АПФ — 30 %
Рандомизация	Торасемид (778 больных — 10 мг/сут) или другие диуретики (527 больных — фуросемид 40 мг/сут, 72 больных — прочие диуретики — тиазидовые или калийсберегающие)
Влияние на симптомы ХСН	Уменьшение функционального класса ХСН на ≥ 1 значительно чаще в группе торасемида, чем в группе других диуретиков (45,8 против 37,2 %, $p = 0,00017$)
Влияние на прогноз	В группе торасемида по сравнению с группой других диуретиков: — общая смертность ниже на 51,5 %, $p < 0,05$ (2,2 против 4,5 %) — кардиальная смертность ниже на 59,7 %, $p < 0,05$ (1,4 против 3,5 %)
Переносимость терапии	В группе торасемида по сравнению с группой других диуретиков реже развивалась гипокалиемия (12,9 против 17,9 %, $p = 0,013$), она была менее выраженной. Следует отметить, что в группе торасемида калиевые добавки получали лишь 3 % пациентов, в то время как в группе других диуретиков — 30 %
Вывод	На фоне стандартной терапии при СН со сниженной систолической функцией ЛЖ II–III функциональных классов добавление торасемида по сравнению с добавлением других диуретиков (в первую очередь фуросемида) позволяло добиться улучшения клинического состояния у большего количества пациентов, способствовало улучшению сердечно-сосудистого прогноза и характеризовалось более низким риском развития гипокалиемии

использовании которых концентрации креатинина крови будут удерживаться повышенными.

Нейрогуморальная активация. ПД могут усиливать активацию нейрогуморальных систем (симпатической, ренин-ангиотензиновой). При отсутствии приема больным с ХСН препаратов, блокирующих нейрогуморальную гиперактивность (ингибиторов АПФ/сартанов и β -адреноблокаторов), это может приводить к ускорению прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений. В связи с этим использование ПД у лиц с ХСН рекомендуется обычно в сочетании с указанными нейрогуморальными блокаторами.

Ототоксичность может проявляться ощущением шума или звона в ушах (tinnitus), тугоухостью и глухотой. Тугоухость и глухота обычно (но не обязательно!) имеют транзиторный характер. Более часто ототоксические эффекты проявляются в случаях быстрого внутривенного введения ПД, они менее часты при пероральном его приеме. Среди ПД наиболее ототоксичной является этакриновая кислота.

Торасемид с немедленным высвобождением при ХСН

В течение последних нескольких лет в отечественной периодической и монографической литературе было опубликовано немало работ, в которых подробно обсуждались фармакологические и клинические особенности торасемида — представителя группы ПД, обладающего в

сравнении с фуросемидом рядом ценных характеристик. Не ставя целью дублирование этого материала, в настоящем сообщении мы лишь кратко перечислим эти свойства (табл. 1–3), подчеркнув, что *многие из них при ХСН были присущи форме торасемида с немедленным высвобождением* (это, впрочем, не позволяет отрицать подобные эффекты и для пролонгированной формы торасемида).

Примечательно, что в уже упоминавшемся нами недавнем крупном кардиологическом руководстве Е. Braunwald (2012) место торасемида при ХСН оценивается весьма высоко. В частности, указывается, что *«фармакокинетика торасемида явно лучше, чем фуросемида. Торасемид ввиду значительно более высокой биодоступности, чем у фуросемида, будет явно более эффективен при тяжелой ХСН и при наличии «правожелудочковых симптомов» (right-sided HF), что, несомненно, заставляет его предпочесть, даже несмотря на более высокую стоимость»*.

Суммируя представленную в настоящем сообщении информацию, можно говорить о прочной позиции ПД в лечении больных ХСН (в особенности при сниженной систолической функции ЛЖ). Среди ПД рядом выигрышных и важных в практическом отношении преимуществ отличается торасемид. С учетом этого более широкое использование торасемида (возможно, в виде формы с немедленным высвобождением) при ХСН представляется вполне оправданным.

Получено 16.10.12 □