

ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А., Архипова Л.В., Бувальцев В.И.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Владимирова, факультет усовершенствования врачей – кафедра терапии.

Диуретики занимают важное и стабильное место в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обычно диуретики используются не изолированно, а в комплексе с другими препаратами. Искусство врача заключается в подборе оптимального диуретика для конкретного больного, определении его дозы, частоты приема и рационального сочетания с другими препаратами.

При ХСН несколько механизмов действуют на различных уровнях и приводят к задержке натрия и воды в организме. Закономерное снижение сердечного выброса (СВ) приводит к уменьшению эффективного артериального кровотока в органах, в том числе и в почках. Снижение перфузионного давления почек сопровождается уменьшением клубочковой фильтрации, что является начальным фактором задержки натрия и воды. Почечный кровоток и плазмоток снижаются больше, чем фильтрация, что объясняется выраженным спастическим влиянием катехоламинов и ангиотензина II (АП).

При ХСН катехоламины и АП, оказывая спастическое действие на отводящий сосуд клубочка, приводят к увеличению гидравлического градиента в канальцевых капиллярах. Уменьшение почечного кровотока сопро-

вождается активацией юкстагломерулярного аппарата и повышенной секрецией ренина. Последний превращает ангиотензиноген в неактивное соединение ангиотензин I (AI), которое под влиянием конвертирующего фермента превращается в вазоактивный АП.

При СН замедляется инактивация АП и альдостерона, повышается чувствительность дистальных канальцев к альдостерону. В результате возрастает дистальная реабсорбция натрия, развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз.

Патогенетические факторы образования отеков при ХСН представлены на рис.1.

При ХСН задержка натрия и воды связана с выраженной активацией нейрогуморальных систем, что осуществляется рядом механизмов:

- 1) снижение почечного кровотока опосредуется катехоламинами, АП, эндотелином и аргинином-вазопрессинном;
- 2) констрикция эфферентных артериол почечных клубочков (катехоламины, АП, эндотелин и аргинин-вазопрессин);
- 3) увеличение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах (катехоламины, АП, эндотелин);
- 4) увеличение реабсорбции натрия в дистальных



Рис. 1. Патогенетические факторы образования отеков при ХСН.

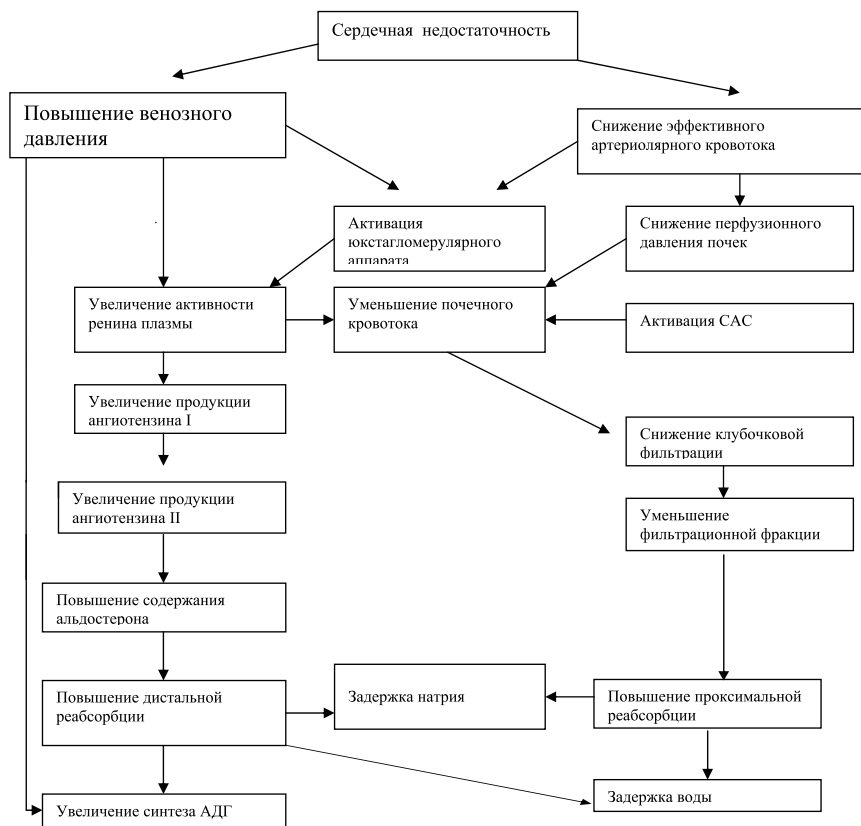


Рис.2. Механизмы задержки натрия и воды.

почечных канальцах (альдостерон, эндотелин и аргинин-вазопрессин);

5) увеличение реабсорбции воды (аргинин-вазопрессин);

б) повышенное высвобождение ренина (катехоламины, эндотелин);

7) стимуляция синтеза альдостерона (АП, эндотелин).

С учетом этих механизмов у больных с ХСН для устранения задержки натрия и воды используются, наряду с диуретиками, иАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к АП.

Диуретики — единственный класс препаратов при лечении ХСН, который позволяет эффективно контролировать задержку жидкости.

Кроме перечисленных факторов задержки натрия в организме, определенную роль играет активация волюморекцепторов низкого давления, локализованных в стенках правого предсердия. При СН происходит перерастяжение правого предсердия и рефлекторное повышение задержки натрия и ренина в организме. В итоге реабсорбция натрия значительно увеличивается, что стимулирует синтез АДГ и сопровождается значительной задержкой жидкости в организме. Механизмы задержки натрия и воды представлены на рис. 2.

Диуретики оказывают при ХСН комбинированное положительное действие: уменьшают преднагрузку

на сердце, устраняют застойные явления во всех органах, периферические отеки. Однако назначение диуретиков требует тщательного контроля за уровнем электролитов (в основном, натрия и калия), динамического наблюдения за кислотно-основным равновесием крови, обменными и реологическими нарушениями.

Местами приложения диуретиков являются клубочек, проксимальный каналец, кортикальный сегмент восходящей части петли нефрона, восходящая часть петли нефрона (на всем протяжении) и дистальный каналец. В практической кардиологии используют диуретики, действующие в трех последних локализациях.

Препараты, действующие на клубочек (гликозиды, эуфиллин), диуретиками не являются. Лекарства, влияющие на проксимальный каналец — ингибиторы карбоангидразы (диакарб) и осмотические диуретики (мочевина, маннитол), — используются в основном в неврологической, офтальмологической и нейрохирургической практике.

В лечении ХСН в настоящее время активно используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики умеренного действия — гидрохлортиазид, оксодолин, клопамид; сильнодействующие петлевые диуретики — фуросемид, буметанид, торасемид (Диувер, «Плива»), этакриновая кислота; калий-сберегающие диуретики с относительно слабым диуретическим действием —

Таблица 1

Классификация диуретиков

Действующие в области проксимального канальца	Действующие в области петли Генле	Действующие в области дистальных канальцев	Действующие в области собирательной трубки
Блокаторы карбоангидразы: Ацетазоламид Осмотические диуретики: маннитол мочевина ацетат калия	Ингибиторы котранспортера Na ⁺ / K ⁺ / 2Cl ⁻ : фуросемид буметанид торасемид* этакриновая кислота	Ингибиторы котранспортера Na ⁺ / Cl ⁻ : гидрохлортиазид оксодолин метолазон хлорталидон индапамид ксипамид	Блокаторы Na ⁺ -каналов: амилорид триамтерен Антагонисты альдостерона: спиронолактон эплеренон

Примечание *: торасемид обладает дополнительной способностью блокировать хлорные каналы.

спиронолактон, триамтерен, амлорид; диакарб (ацетазоламид)— диуретик из группы карбоангидразы, действующий в области проксимальных канальцев, который повышает рН, подкисляет среду. Последний применяют при длительном назначении мощных диуретиков для восстановления рН и чувствительности к петлевым диуретикам. Дозировка— 250 мг 2—3 раза в сутки в течение 3—4 дней с последующей отменой (перерывом). Однако с появлением торасемида целесообразность его назначения при ХСН сомнительна.

Диуретики следует назначать всем больным с симптомами ХСН, у которых имеется предрасположенность к задержке жидкости, т. к. эти препараты являются единственным надежным способом предотвратить задержку жидкости при ХСН. Однако диуретики нужно применять не в качестве монотерапии, а, как правило, использовать в комбинации с иАПФ и β-адреноблокаторами.

Цель терапии диуретиками заключается в устранении симптомов и физикальных признаков задержки жидкости.

Недостаточные дозы диуретиков могут привести к

задержке жидкости, которая может снижать эффективность иАПФ. Передозировка диуретиков может вызвать гиповолемию, которая предрасполагает к развитию гипотонии при назначении иАПФ и вазодилататоров, увеличивает риск почечной недостаточности при назначении иАПФ и блокаторов АГ1-рецепторов.

В настоящее время существует несколько групп диуретиков. Разделение их основано на учете механизма и локализации действия (табл. 1)

Петлевые диуретики (фуросемид и др.) считаются диуретиками первого ряда для лечения «симптомных» больных с ХСН.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики столь же эффективны, как и петлевые, у больных с умеренной ХСН и нормальной функцией почек.

Для лечения ХСН рекомендуется использовать достаточно низкие дозы петлевых и тиазидных диуретиков, т. к. в высоких дозах они вызывают активацию ренин — ангиотензиновой системы (РАС). Чтобы ослабить стимулирующий эффект диуретиков на РАС, их следует назначать в комбинации с иАПФ.

Вопрос о влиянии диуретиков на прогноз жизни

Таблица 2

Поддерживающие дозы петлевых, тиазидных и калийсберегающих диуретиков, рекомендуемые для лечения ХСН

Препарат	Коммерческое название	Средняя доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч
Петлевые диуретики				
Буметанид	Буфенокс, Буринекс	0,5—4	5—8	6—8
Пиретанид	Ареликс	6—12	18	8—12
Торасемид	Диувер	10—20	200	8—12
Фуросемид	Лазикс	20—160	320	6—8
Этакриновая кислота	Урегит, Эдекрин	25—100	100	6—8
Тиазидные диуретики				
Гидрохлортиазид	Гипотиазид, Эзидрекс	25—50	100	6—12
Индапамид	Арифон, Индап	2,5—5,0	10	16—36
Метолазон	Зароксолин	2,5—5,0	10	8—24
Хлорталидон	Гигротон, Оксодолин	15—30	45—50	48—72
Калийсберегающие диуретики				
Амлорид	Мидамор, Арумил	5—10	20	6—24
Спиронолактон	Альдактон, Верошпирон	25—50	200—400	72—120
Триамтерен	Дайтек, Птерофен	50—100	200	8—12
Эплеренон	Инспра	25—50	200—400	12—34

больных с ХСН остается открытым. Теоретически диуретики даже могут ухудшать прогноз жизни больных с ХСН, т.к. они способны усиливать нейрогуморальную активацию и гипомagneзиемию, в связи с чем их назначают в поддерживающих дозах (табл.2).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики оказывают умеренное диуретическое и натрийуретическое действие, подавляя реабсорбцию ионов натрия и воды в той части восходящего колена петли Генле, которая расположена в корковом слое почек (кортикальный сегмент восходящей части петли нефрона). Они дают умеренный, по сравнению с петлевыми средствами, диуретический и натрий-уретический эффект и неэффективны при почечной недостаточности. Усиление диуретического действия при увеличении дозы ограничено.

Гипотиазид (гидрохлортиазид) выпускается в таблетках по 25 и 100 мг. Суточная доза — 25–200 мг. Диуретическое действие наступает через 1–2 ч после приема внутрь, наиболее выражено в течение 4–6 ч и заканчивается через 10–12 ч.

Клопамид и оксодолин отличаются от гидрохлортиазидов более продолжительным диуретическим действием: у первого — до 10–24 ч, у второго — до 36–72 ч.

Применение арифона при СН целесообразно потому, что он стабильно с высокой достоверностью уменьшает индекс массы миокарда ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки.

Тиазидные диуретики могут вызывать водно-электролитные нарушения — гипокалиемию, гипомagneзиемию, реже — нарушения толерантности к глюкозе, гиперурикемию, метаболический алкалоз, гипонатриемию и дегидратацию; они влияют на липидный состав крови, повышая концентрацию триглицеридов и снижая уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Петлевые диуретики оказывают выраженное диуретическое и натрий-уретическое действие, подавляя реабсорбцию ионов натрия на всем протяжении восходящего колена петли Генле. Это самые эффективные мочегонные препараты, остающиеся средством выбора в лечении тяжелых форм ХСН.

Фуросемид (лазикс) выпускается в ампулах по 2 и 10 мл 1 % раствора (10 мг/мл) и в таблетках по 20, 40 мг. Буметанид выпускается в ампулах по 2,4 и 10 мл 0,05 % раствора (0,5 мг/мл) и в таблетках по 1 и 5 мг.

Торасемид. Фармакологические свойства.

Как и другие петлевые диуретики, торасемид действует на восходящую часть петли Генле, где ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов. В отличие от фуросемида, торасемид блокирует также эффекты альдостерона и, соответственно в меньшей степени, усиливает экскрецию калия [1]. Это препятствует развитию гипокалиемии, которая является одним из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков.

Действие петлевых диуретиков начинается очень быстро. Например, концентрация торасемида в плазме достигает пика примерно через 1 ч. Фармакокинетика торасемида была линейной в диапазоне доз 2,5–40 мг у здоровых людей и 20–200 мг у больных почечной недостаточностью [1]. В связи с этим, увеличение дозы препарата сопровождается пропорциональным ростом диуретической активности. Главным преимуществом торасемида является высокая биодоступность, которая в разных исследованиях составляла 79–91 % и существенно превосходила таковую у фуросемида (53 %)[2]. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет «надежность» диуретического действия торасемида.

Торасемид обладает длительным периодом полувыведения (3–5 ч), который сопоставим при пероральном и внутривенном применении, длительность периода полувыведения фуросемида составляет около 1 ч [1,2]. Благодаря этому, торасемид оказывает более длительное действие, чем фуросемид. Объем распределения торасемида составляет 12–16 л и соответствует объему внеклеточной жидкости. Препарат на 99 % связывается с белками плазмы.

Торасемид биотрансформируется в печени с образованием нескольких метаболитов, некоторые из которых обладают слабой диуретической активностью. Только 25 % дозы выводится с мочой в неизменном виде (против 60 – 65 % при приеме фуросемида и буметанида). В связи с этим фармакокинетика торасемида не зависит от функции почек, в то время как период полувыведения фуросемида увеличивается у больных почечной недостаточностью. При циррозе печени отмечено увеличение AUC (в 2,5 раза) и длительности периода полувыведения торасемида (до 4,8 ч)[3]. У таких больных за сутки с мочой выводилось около 80 % дозы препарата (в неизменном виде и в виде метаболитов), поэтому кумуляции его при длительном приеме не происходит.

Диуретический эффект торасемида в дозах 5 мг при однократном приеме соответствует таковому гидрохлортиазидов в дозе 25 мг, а в дозах 10 и 20 мг — фуросемида в дозе 40 мг [4]. В острых пробах увеличение доз торасемида сопровождалось линейным ростом диуреза и экскреции натрия и хлоридов, в то время как сходные изменения выведения калия выявлены не были [1]. При внутривенном введении действие препарата начинается достаточно быстро и достигает максимума в течение 15 мин. При приеме внутрь торасемид также дает быстрый эффект. У пожилых людей диуретический эффект препарата слабее, чем у молодых пациентов, что объясняется возрастным снижением клиренса креатинина.

Клинически значимого взаимодействия торасемида с дигоксином, спиронолактоном и варфарином не отмечено [1].

Следовательно, по фармакологическим свойствам торасемид имеет следующие преимущества перед фуросемидом:

- высокая и предсказуемая биодоступность, определяющая стабильность диуретического действия;
- более длительный период полувыведения;
- пониженный риск развития гипокалиемии;
- фармакокинетика не зависит от функции почек.

Использование в клинике

Основой лечения сердечной недостаточности являются блокаторы нейрогуморальных систем, которые подавляют ремоделирование левого желудочка и улучшают отдаленный прогноз. Однако эти препараты не оказывают непосредственного симптоматического действия. Длительная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не приводит к увеличению сократимости сердца. Бета-адреноблокаторы дают отрицательный инотропный эффект, поэтому их целесообразно назначать только после стабилизации состояния больного. Эти препараты не являются альтернативой петлевым диуретикам, а дополняют их действие.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований изучали эффективность торасемида в дозах 5, 10 или 20 мг в течение 7 дней у 66 больных СН II-III функционального класса [5]. В дозах 10 и 20 мг торасемид оказывал выраженное диуретическое действие и вызывал статистически значимое снижение массы тела по сравнению с плацебо (на 1,62 и 1,3 кг, соответственно). Переносимость препарата была достаточно хорошей, а частота нежелательных явлений при повышении дозы не увеличивалась.

В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут или других диуретиков у 1377 больных ХСН II-III функционального класса [6]. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Уменьшение функционального класса по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2 % больных двух групп соответственно ($p=0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования составила 12,9 и 17,9 % в двух группах ($p=0,013$). Неожиданным позитивным результатом исследования является более низкая летальность в группе торасемида (2,2 против 4,5 % в группе сравнения; $p<0,05$).

Это крупное исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида по сравнению с фуросемидом (рис.3).

М.Yamato et al.[7] в рандомизированном открытом 6-месячном исследовании сопоставили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных ХСН II-III функционального класса, которые не ответили на лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибиторами АПФ. Пациентов основной группы переводили на торасемид в дозе 4–8 мг/сут, в то время как больные группы сравнения продолжали прием фуросемида в прежней дозе (20–40 мг/сут). Терапия торасемидом в течение 6 мес

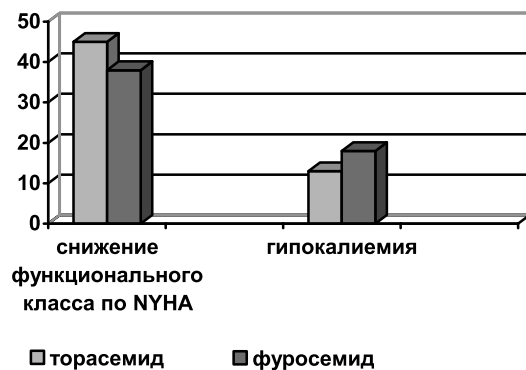


Рис.3. Эффективность и безопасность торасемида в исследовании TORIC.

привела к снижению конечного диастолического размера ($p<0,005$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($p<0,005$), улучшению параметров его наполнения в диастолу, а также снижению концентрации натрия – уретического пептида ($p<0,001$) и увеличению активности ренина ($p<0,005$) и альдостерона ($p<0,001$) плазмы. В группе фуросемида эти изменения отсутствовали. По мнению авторов, имеет значение блокада рецепторов альдостерона под действием торасемида.

В открытом исследовании у 234 больных ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [8]. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39 % соответственно; $p<0,01$). Похожие результаты были получены при анализе частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин (44 и 59 %; $p=0,03$) и длительности пребывания в стационаре в связи с сердечной недостаточностью (106 и 296 дней; $p=0,02$). Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением одышки и утомляемости.

Результаты этого исследования были подтверждены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 больных сердечной недостаточностью [9]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4 % в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 % и 2,0 %). Применение торасемида позволило снизить общие затраты на лечение примерно в два раза за счет сокращения среднего числа дней, проведенных в стационаре.

К.Muller et al. [10] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных ХСН. Лечение продолжалось в течение 9 мес. Терапия торасемидом давала более значительное снижение функционального класса и улучшение качества жизни больных, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не отличалась между группами.

Наконец, исследование уродинамики показало, что торасемид не ухудшает качество жизни, за счет того, что вызываемый диурез равномерен и происходит без выраженного увеличения частоты диуретической реакции.

Таким образом, торасемид по эффективности в лечении сердечной недостаточности не уступает фуросемиду. В некоторых исследованиях он имел определенные преимущества, что может отражать более предсказуемую его биодоступность и /или способность блокировать рецепторы альдостерона, т.е. обладать свойствами ингибитора эндогенных гормональных систем.

Безопасность

Петлевые диуретики в целом являются безопасными препаратами и не вызывают серьезных нежелательных явлений. Многие подобные реакции являются следствием чрезмерного диуреза, т. е. отражают фармакологическую активность лекарственных веществ. Характер побочных эффектов торасемида сопоставим с таковым других петлевых диуретиков. В клинических исследованиях основными нежелательными реакциями были головокружения (2,1 %), головная боль (1,7 %), слабость (1,7 %), тошнота (1,5 %) и судороги в мышцах (1,4 %)[1].

Основным побочным эффектом диуретиков, особенно тиазидных, является гипокалиемия. Торасемид оказывает минимальное влияние на сывороточный уровень калия, который оставался стабильным даже при длительном применении препарата в дозах 5–20 мг у больных сердечной недостаточностью. В длительных исследованиях у больных сердечной

недостаточностью отмечалось незначительное повышение уровня мочевой кислоты, которое в большинстве случаев было преходящим [1]. Существенного повышения уровней глюкозы и липопротеидов сыворотки при лечении торасемидом отмечено не было.

Таким образом, петлевой диуретик торасемид, оказывающий блокирующее действие на рецепторы альдостерона, дает более длительный диуретический эффект, чем фуросемид, характеризуется предсказуемой биодоступностью и реже вызывает гипокалиемию. В контролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью торасемид по эффективности и безопасности не уступал фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях отмечены преимущества торасемида, которые могут быть следствием различий фармакологических свойств двух препаратов.

Торасемид включен в Рекомендации по диагностике и лечению ХСН (пересмотр 2005г.) Европейского общества кардиологов и в Руководство по диагностике и ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [12,13].

Торасемид — петлевой диуретик выбора при сердечной недостаточности различной степени тяжести. В 2006 году на российском рынке появился торасемид производства компании «Плива» под названием Диувер в дозировке 5 и 10 мг. Появление торасемида в клинической практике существенно расширяет возможности диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, позволяет добиться улучшения качества и продолжительности жизни и избежать многих побочных эффектов диуретиков старых поколений.

Литература

1. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of pharmacology and therapeutic use// *Drugs Today*. 1994; 30:8:1–28.
2. Friedel H., Buckley M. Torasemide. A review of pharmacological properties and therapeutic potential// *Drugs* 1991; 41:1:81–103.
3. Brunner G., von Bergmann K., Hacker W. et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydropically decompensated cirrhosis of the liver// *Arzt- Forsch. Drug Res* 1998; 38: 176–179.
4. Reyes A. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects// *Drugs* 1991; 41: Suppl 3: 35–59.
5. Patterson J., Adams K., Applefeld M. et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group// *Pharmacotherapy* 1994; 14: 5:514–521.
6. Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study// *Eur J Heart Fail* 2002; 4:4:507–513.
7. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure// *Circulation* 2003; 67: 5: 384–390.
8. Murray M., Deer M., Ferguson J. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure// *Am J Med* 2001; 111: 7: 5130520.
9. Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P. et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide?// *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 37: 1467–1475.
10. Muller K., Gamba G., Jaguet F. et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life// *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 6: 793–801.
11. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure// *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 6: 601–609.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment Chronic Heart Failure: full text (update 2005), The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
13. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult.

Поступила 14/06-2008