

Диуретическая терапия при хронической сердечной недостаточности: Эволюция и достижения

Л.Г. Воронков

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, диуретики петлевые, фуросемид, торасемид

С момента описания диуретического эффекта наперстянки *W. Withering* в 1785 г. [30] последняя в течение почти полутора столетий оставалась, по существу, единственным способом помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и отечным синдромом. В 1920 году были предложены ртутные диуретики [26], на смену которым в 1956 г. пришли тиазидные, а затем и петлевые [12, 24] мочегонные средства. В отличие от артериальной гипертензии, при которой тиазидные и «тиазидоподобные» диуретики рассматриваются как одни из базовых средств ее фармакотерапии, современную роль таковых при ХСН нельзя определить как первостепенную – принимая во внимание такие факторы, как менее выраженный, по сравнению с петлевыми диуретиками (ПД), мочегонный эффект (кроме отсутствующего на отечественном рынке метолазона), способность чаще, чем ПД, вызывать гипокалиемию в сопоставимых по диуретическому ответу дозах, отрицательное влияние на углеводный и липидный обмен, низкая эффективность у пациентов с клиренсом креатинина менее 30–40 мл/мин/м² [3]. Основной «нишей» для применения гидрохлоротиазида у пациентов с клинически манифестированной ХСН сегодня является его комбинирование в дозах 25–100 мг с ПД с целью преодоления рефрактерного отечного синдрома, что отражено в действующих рекомендациях по лечению ХСН [2].

Из ПД, рекомендованных для лечения острой и хронической сердечной недостаточности (СН), на отечественном рынке сегодня представлены два препарата: фуросемид и торасемид. Помимо них в Украине зарегистрирована

этакриновая кислота, применение которой по сравнению с двумя выше названными ПД характеризуется меньшей безопасностью (в частности, высоким риском ототоксичности), вследствие чего данный препарат отсутствует в современных международных и украинских рекомендациях по лечению ХСН. Таким образом, фуросемид и торасемид являются единственными представителями класса ПД, между которыми всякий раз делает выбор отечественный клиницист, занимающийся лечением пациента с ХСН и персистирующей гиперволемией. Поскольку такого рода выбор должен базироваться на максимально полной информированности врача о механизмах действия и клинических последствиях применения каждого из вышеуказанных препаратов, далее попытаемся представить их сравнительную характеристику.

Фундаментальным общим свойством фуросемида и торасемида является их способность к мощной стимуляции натрийуреза путем торможения реабсорбции ионов Na^+ в восходящем участке петли Генле. При ознакомлении со структурными формулами фуросемида и торасемида становится очевидным, что при внешнем сходстве названий мы имеем дело с совершенно разными молекулами (рис. 1). Поэтому фармакокинетические и фармакодинамические свойства этих препаратов имеют существенные различия.

Биодоступность (процент от количества препарата, принятого внутрь, который поступил в кровь после его первого прохождения через печень) фуросемида широко варьирует (10–90 %), в отличие от достаточно стабильной биодоступности торасемида (80–95 %). Причина

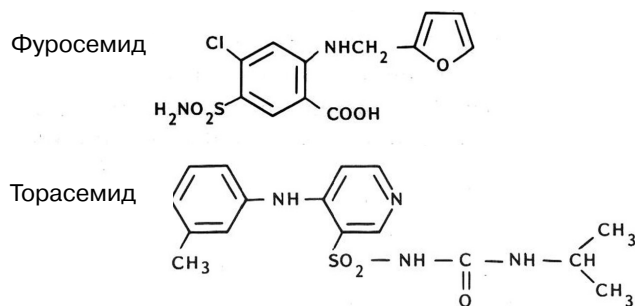


Рис. 1. Петлевые диуретики, зарегистрированные в Украине.

этого – весьма вариабельная абсорбция фуросемида, которая зависит от приема пищи [15, 21] и различается не только у некоторых индивидуумов, но и у одного и того же пациента в разные дни [17, 23]. Соответственно вариабельным (1–5 часов) будет и время достижения максимальной концентрации фуросемида в крови, в отличие от предсказуемого данного показателя у торасемида (примерно 1 час). Период полувыведения торасемида при приеме внутрь больше, чем фуросемида (3–5 часов – для торасемида и 1,5–3 часа – для фуросемида), что определяет различия в продолжительности их диуретического эффекта – до 6 и более 12 часов, соответственно.

Вполне очевидно, что вышеуказанные фармакокинетические различия между фуросемидом и торасемидом априори служат предпосылкой к большей предсказуемости и стабильности диуретического эффекта и лучшей переносимости торасемида у пациентов с ХСН. Подтверждение этому было получено в соответствующих клинических исследованиях, результаты которых будут представлены ниже. Кроме того, торасемид является и более сильным диуретическим средством, поскольку для достижения аналогичного натрийуретического и мочегонного эффектов требуется в 2,5–4 раза меньшая доза, чем у фуросемида – соответственно 10 и 40 мг; 20 и 60–80 мг; 200 и 500 мг [16, 25].

Однако отличия между фуросемидом и торасемидом не исчерпываются различием их фармакологических свойств. Весьма важным с клинической точки зрения представляется наличие у торасемида дополнительных («плейотропных», то есть не связанных с базовым механизмом действия препарата) свойств, которые были продемонстрированы в серии экспериментальных и клинических исследований 1990-х – 2000-х годов. К таковым относятся, с одной стороны, угнетение торасемидом эффек-

тов ангиотензина II, в частности вазоконстрикции [8] и стимуляции синтеза альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников [9], с другой – блокада рецепторов альдостерона [31].

Примечательно, что в условиях эксперимента выраженность последнего эффекта торасемида была сопоставима с таковой у спиронолактона – классического антагониста рецепторов альдостерона [29]. «Антиальдостероновые» свойства торасемида представляются весьма важными как с позиций терапевтического влияния на патогенетические механизмы ХСН, так и с точки зрения обеспечения безопасности ее лечения. Речь идет о возможности дополнительного ингибирующего воздействия на хорошо известные патогенные эффекты альдостерона при ХСН – ренальные (стимуляция экскреции K^+ и Mg^{2+}), миокардиальные (стимуляция интерстициального фиброза) и, наконец, регуляторные (увеличение центрального симпатического тонуса).

Благоприятные клинические следствия вышеуказанных «плейотропных» свойств торасемида продемонстрированы в соответствующих исследованиях у пациентов с ХСН. В частности, установлено, что терапия торасемидом сопровождается, в отличие от фуросемида, минимальным риском гипокалиемии [7], а его регулярный, в течение 6 мес, прием сопряжен с достоверным снижением активности симпатической системы сердца, оцененной методом сцинтиграфии со 123-йод метилбензилгуанидином [13].

Особенно важным с клинической точки зрения представляется «антифибротический» потенциал молекул торасемида, поскольку выраженность интерстициального миокардиального фиброза (ИМФ) рассматривается как один из критериев повышенного риска развития внезапной аритмической смерти [28], а высокий уровень циркулирующих биомаркеров, отражающих выраженность ИМФ (в частности галектина 3), является предиктором низкой выживаемости пациентов с ХСН [27]. Экспериментально установлен один из молекулярных механизмов угнетения торасемидом коллагенообразования в миокарде, заключающийся в угнетении им активности фермента, катализирующего превращение продуцируемого фибробластами проколлагена I типа в коллаген, – карбокситерминальной протеиназы проколлагена [18].

Предстоит уточнить, является ли данный механизм самостоятельным (дополняющим «антиальдостероновые» свойства торасемида) либо прямо сопряжен с таковыми.

Способность торасемида подавлять коллагенообразование в миокарде доказана не только в экспериментальных условиях, но и в клинике. В качестве иллюстрации приводим данные, свидетельствующие о достоверном снижении уровня С-концевого пептида проколлагена I типа – прямого маркера коллагенообразования в миокарде – на фоне длительного приема торасемида, при отсутствии динамики данного показателя у пациентов, принимавших фуросемид [19].

С дополнительными свойствами торасемида логично связать результаты исследований, свидетельствующих о достоверном снижении показателей ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) на фоне регулярного приема торасемида, в то время как на фоне лечения фуросемидом такая динамика отсутствовала [31].

Наиболее важным индикатором при выборе того или иного лекарственного средства при лечении больного с ХСН является влияние на клинический прогноз и, прежде всего, на выживаемость таких пациентов – при условии сопоставимой безопасности обоих препаратов. Соответствующая информация относительно фуросемида и торасемида была получена в крупном обсервационном исследовании TORIC, охватившем 1377 пациентов с ХСН, которых распределили на 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим и фарма-

котерапевтическим характеристикам. Больные 1-й группы (n=778) в течение 12 мес принимали торасемид по 10 мг/сут, а 2-й (n=599) – фуросемид по 40 мг/сут (n=527) или другие диуретики (n=72). В 1-й группе общая летальность была в 2 раза меньше, чем во 2-й (соответственно 2,2 и 4,5 %), а количество смертельных исходов вследствие кардиоваскулярных причин – почти в 2,5 раза меньше (1,4 и 3,5 %, соответственно). Помимо этого, лечение торасемидом ассоциировалось с достоверно большей частотой перехода больных в более низкий функциональный класс (ФК) NYHA, меньшей частотой развития гипокалиемии, а также меньшей вероятностью снижения уровня калия в плазме крови через 12 мес наблюдения (рис. 2) [6].

В другом 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 меньшем количестве пациентов, потребовавших перехода на внутривенную терапию (4,2 против 6,7 % при приеме фуросемида) и на порядок меньшей частоте побочных эффектов (0,3 и 4,2 %, соответственно) [20].

Информация об относительном риске госпитализаций пациентов с ХСН на фоне перо-

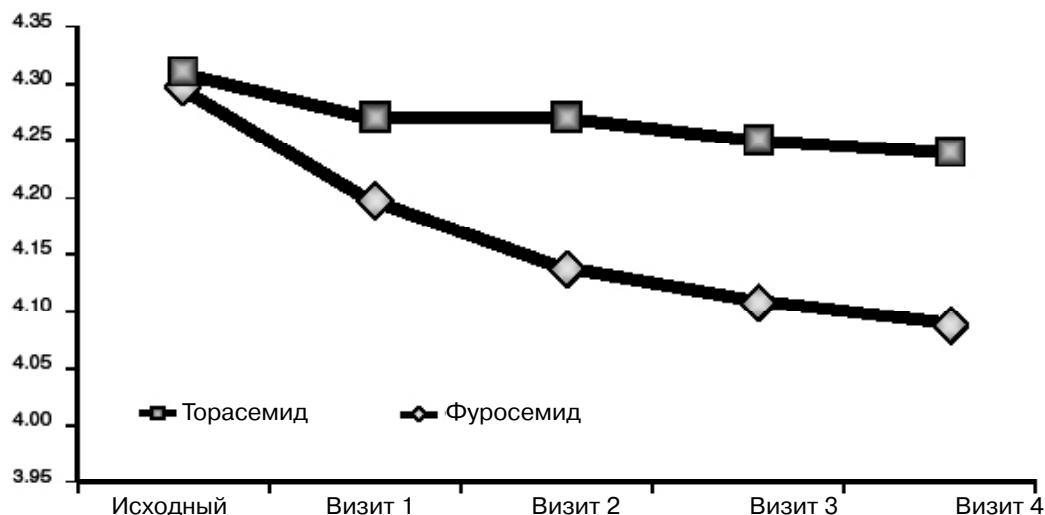


Рис. 2. Исследование TORIC: динамика K^+ плазмы.

Таблица

Сравнительная характеристика фуросемида и торасемида

Характеристики	Фуросемид	Торасемид
Фармакологические свойства		
Абсорбция	Вариабельная	Стабильная
Биодоступность, %	10–90	85–90
Время достижения максимальной концентрации, ч	1–5	1
Время полувыведения, ч	1,5–3	3–5
Длительность диуретического эффекта, ч	4–8	> 12
Наличие «плейотропных» эффектов		
Стимуляция синтеза вазодилаторных простагландинов	+	+
Стимуляция синтеза тромбосана А ₂	+	–
Стимуляция PAC и SAC	+	–
Антиальдостероновые свойства	–	+
Торможение фиброобразования в миокарде	–	+
Нежелательные и побочные эффекты		
Постдиуретическая задержка Na ⁺ (феномен «рикошета»)	+	–
Риск гипокалиемии	Существенный	Низкий
Риск гиперурикемии	Существенный	Низкий
Ототоксический эффект	+	–

Примечание. PAC – ренин-ангиотензиновая система, SAC – симпатoadреналовая система.

рального лечения торасемидом и фуросемидом была получена в рандомизированном проспективном исследовании Mc. Murray и соавторов [22]. При сравнении клинических исходов пациентов с ХСН, длительно принимавших торасемид (n=113) или фуросемид (n=121) в изначально сопоставимых по диуретическому эффекту дозах, выявили, что в группе торасемида количество госпитализаций по поводу декомпенсации кровообращения было на 52 % ниже, чем в группе фуросемида (23 случая против 61, P<0,01), а госпитализировано по сердечно-сосудистым причинам на 37 % меньше (P=0,02). О меньшей тяжести эпизодов декомпенсации свидетельствовало суммарное количество суток стационарного лечения (106 против 296, P=0,02). Показательно, что в ходе наблюдения увеличить дозу фуросемида потребовалось у 45 % больных, в то время как дозу торасемида – только у 27 % (P=0,02).

Представленные выше результаты могут свидетельствовать о более низком «темпе» прогрессирования ХСН у пациентов, длительно принимающих торасемид, по сравнению с больными, находящимися на длительном лечении фуросемидом. Следует предположить, что определяющую роль в этой разнице играют потенциально отрицательные клинические свойства фуросемида (объективно существующие, несмотря на удовлетворительный, в боль-

шинстве случаев, гемодинамический эффект) и, наоборот, потенциально благоприятные, с позиций угнетения механизмов прогрессирования СН и внезапной аритмической смерти, свойства торасемида (таблица). Дополнительным «бонусом» является лучшая переносимость терапии торасемидом, обусловленная как преимуществами его фармакокинетического профиля, так и вышеизложенными его дополнительными свойствами.

Таким образом, исходя из существующих на сегодня доказательных данных, торасемид характеризуется наилучшим балансом эффективности и безопасности и является препаратом выбора в лечении пациентов с ХСН.

Кратко рассмотрим результаты клинических испытаний новых классов мочегонных средств, которые, как предполагается, станут шагом вперед в диуретической терапии пациентов с ХСН или, по меньшей мере, важным дополнением к ней.

Крупное (n=4133) исследование EVEREST, в котором изучали эффективность использования представителя класса антагонистов вазопрессина толваптана, продемонстрировало, что его назначение пациентам, госпитализированным с декомпенсированной ХСН, в первые 7 сут способствует более быстрому преодолению гиперволемии, снижению суточной дозы фуросемида и повышению концентрации Na⁺ в плазме крови.

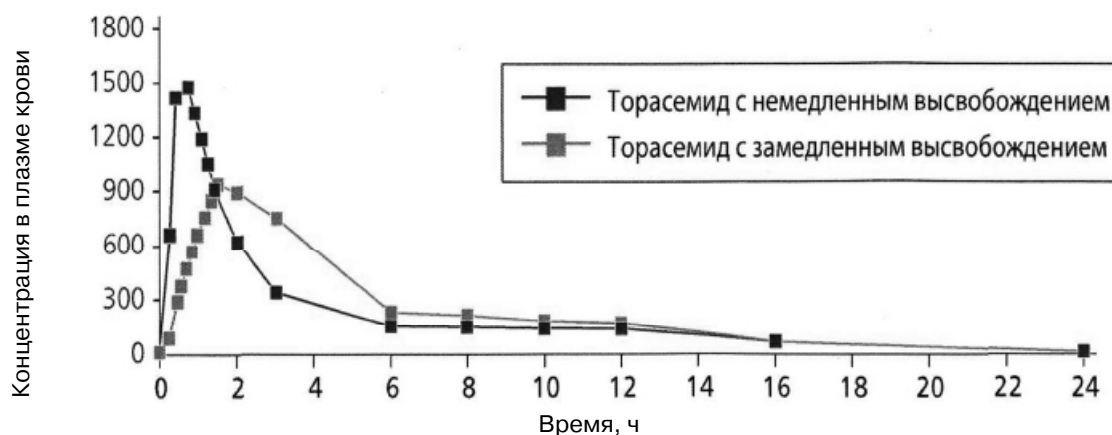


Рис. 3. Динамика концентрации торасемид с замедленным высвобождением в плазме крови в течение суток.

В то же время, последующий поддерживающий прием данного препарата (в дополнение к стандартной терапии ХСН, включающей ПД) в течение в среднем 9 мес не влиял, по сравнению с плацебо, на общую и сердечно-сосудистую смертность [14]. Другие пероральные представители класса ваптанов – сатаваптан и ликсиваптан – пока находятся в стадии клинического изучения.

Также не удалось установить никаких клинических преимуществ перед плацебо относительно влияния на 60-дневный прогноз ролофиллина – представителя нового класса антагонистов аденозина – у пациентов с декомпенсированной ХСН [4].

Поиск наилучшим образом переносимой и удобной для ежедневного приема пациентом лекарственной формы ПД привел к созданию пролонгированной его версии. Пролонгированная форма торасемид характеризуется, по сравнению с обычной формой этого препарата, более медленной абсорбцией торасемид в кишечнике при сохранении той же биодоступности, в результате чего примерно вдвое увеличивается время достижения максимальной концентрации препарата в крови (С_{max}), а сама максимальная концентрация препарата снижается на треть по сравнению с торасемидом обычной высвобождения (рис. 3). Следствием этого является более низкий объем мочи и меньшая потеря калия в первые часы после приема препарата, при аналогичном с обычной формой торасемид объеме мочи за сутки [11]. Этому сопутствуют достоверно меньшие частота и интенсивность позывов к мочеиспусканию,

что дает возможность говорить о лучшей переносимости пролонгированной формы торасемид [5].

В заключение необходимо отметить, что по данным выполненного в 2011 году первого для нашей страны «срезового» исследования UNIVERS, охватившего 2820 амбулаторных пациентов с ХСН, в качестве базового поддерживающего диуретического средства 53 % больных принимали торасемид [1]. Это свидетельствует о достаточно высокой информированности отечественных врачей по проблеме диуретической терапии при ХСН и их готовности использовать соответствующие знания с максимальной потенциальной пользой для пациента. Будем надеяться, что эта тенденция сохранится и в будущем – в том числе за счет применения его инновационной формы с пролонгированным высвобождением.

Литература

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012.– № 2.– С. 6–13.
2. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності // Серцева недостатність.– 2012.– № 3.– С. 60–96.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Батиралиев Т.А. и соавт. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология.– 2005.– № 8.– С.76–82.
4. Adriana V.A., Howard D.A., Barry M.M. et al. Effects of the adenosine receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction results from PROTECT // J.Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 57.– P. 1899–1097.
5. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/

- bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2009.– Vol. 36 (5–6).– P. 469–477.
6. Cosin J., Diez J., on behalf of The TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur. J. Heart Failure.*– 2002.– Vol. 4.– P. 507–513.
7. Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs.*– 1995.– Vol. 49 (1).– P. 121–142.
8. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 34.– P. 138–143.
9. Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W. et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro // *Life Sci.*– 1998.– Vol. 63 (3).– P. L45–50.
10. Gropper S., Albet C., Guglietta A. et al. Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability clinical trial of torasemide immediate release compared to new prolonged release formulation of torasemide (abstract) // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*– 2006.– Vol. 99 (Suppl. 1).– P. 48
11. Gropper S., Rojas M.J., Guglietta A. et al. Single and repeated-dose, randomized, cross-over, bioavailability clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide (abstract).
12. Hutchen D.E., Mehta D., Romano A. Diuretic action of furosemide // *Arch. Intern. Med.*– 1965.– Vol. 115.– P. 542.
13. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 1434–40.
14. Konstam M.A., Gheorshiade M., Burnett J.C. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial // *JAMA.*– 2007.– Vol. 297.– P. 1319–1331.
15. Kramer W.G. Effects of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide // *Amer. J. Ther.*– 1995.– Vol. 2.– P. 499–503.
16. Kruck F. Acute and long term effects of loop diuretics in heart failure // *Drugs.*– 1991.– Vol. 41 (Suppl. 3).– P. 60–68.
17. Lesne M. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers // *Dung. Res.*– 1988.– Vol. 38.– P. 160–163.
18. Lopez B., Gonzalez A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50.– P. 859–867.
19. Lopez B., Querejeta R., Conzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 2028–2035.
20. Mareev V., Vygodin V. et al. Diuretic therapy of equally low intensity with torasemide or furosemide in patients with decompensated congestive heart failure (DUEL) – Berlin, HFA ESC meeting, 1 June, 2010.
21. Mc Crindle I.I., Wa T.C., Barron W. et al. Effects of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 1996.– Vol. 42.– P. 743–746.
22. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // *Am. J. Med.*– 2001.– Vol. 111.– P. 513–520.
23. Murray M.D., Haag K.M., Blak P.K. et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients // *Pharmacotherapy.*– 1997.– Vol. 17.– P. 98–106.
24. Pitts R.F. A comparison of the modes of action of certain diuretic agents // *Progr. Cardiovasc. dis.*– 1961.– Vol. 3.– P. 537.
25. Rislis T., Kramer B., Muller G.A. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure // *Drugs.*– 1991.– Vol. 41 (Suppl. 3).– P. 69–79.
26. Saxl P., Heiling R. Uber die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksiberinjektionen // *Wein. klin. Wochenschr.*– 1920.– Vol. 33.– P. 943.
27. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // *European J. Heart Failure.*– 2010.– Vol. 12.– P. 826–832.
28. Tseng Z.H., Ursell P., Colburn B. et al. Interstitial myocardial fibrosis is associated with arrhythmic sudden death // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2013.– 61 (10 S):.doi:10.1016/S0735-1097(13)60345-9
29. Uchida T., Yamanaga K., Kido H. Diuretic and vasodilating actions of torasemide // *Cardiology.*– 1994.– Vol. 84 (Suppl. 3).– P. 14–17.
30. Withering W. An account of the fox-glove and some of its medical uses; with practical remarks of dropsy and other diseases – Birmingham, 1885.
31. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // *Circ. J.*– 2003.– Vol. 67.– P. 384–390.