



Стратегия назначения мочегонных препаратов



Диуретическая терапия широко применяется в кардиологии с целью уменьшения выраженности отеков и улучшения общего состояния больных. Однако имеются данные, согласно которым использование диуретиков способно негативно повлиять на жизненный прогноз пациента. С другой стороны, доказанными являются и плейотропные эффекты некоторых диуретических препаратов, равно как и относительная безопасность низких доз отдельных диуретиков. Чтобы помочь лечащим врачам сделать правильный выбор, компания Nuscoted: a Takeda Company организовала дискуссию, в ходе которой мнениями о безопасной диуретической терапии обменялись ведущие российские специалисты в области кардиологии.



Профессор
Н.А. Козиолова

Мочегонные в контексте обязательной терапии

Отеки являются одним из распространенных симптомов внутренних болезней, особенно часто с ними приходится сталкиваться терапевтам, кардиологам и нефрологам. Как отметила заведующая кафедрой внутренних болезней Пермской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор Н.А. КОЗИОЛОВА, возникают отеки вследствие на-

рушения одного или нескольких факторов коллоидно-осмотической теории Старлинга, определяющих обмен воды между капиллярами и тканями. К этим факторам относятся:

1. Гидростатическое давление крови в капиллярах и величина тканевого сопротивления.
2. Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови и тканевой жидкости.

Сателлитный симпозиум компании
Nycomed: a Takeda Company

Таблица 1. Взаимосвязь симптомов и признаков задержки жидкости при хронической сердечной недостаточности с ремоделированием сердца*

Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы	Относительный риск структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при наличии указанных групп симптомов (прогностическое значение, %)		
	Отеки ± одышка, утомляемость	Снижение толерантности к физической нагрузке	Без симптомов
Снижение фракции выброса левого желудочка	3,6 (11,5)	1,1 (3,9)	0,6 (2,3)
Дилатация левого желудочка	4,1 (16,8)	1,2 (5,6)	0,6 (2,8)
Диастолическая дисфункция левого желудочка	3,6 (38,0)	1,6 (21,9)	0,6 (9,8)
Гипертрофия левого желудочка	3,4 (33,6)	1,3 (16,4)	0,7 (9,4)
Дилатация левого предсердия	2,2 (30,8)	1,5 (23,8)	0,7 (13,1)
Клапанная регургитация	4,0 (10,6)	0,7 (1,9)	0,7 (2,1)
Высокий желудочковый натрийуретический пептид (BNP) (≥ 100 пг/мл)	3,6 (19,4)	1,8 (10,7)	0,4 (2,6)

* Адаптировано по [4].

3. Проницаемость капиллярной стенки.

Патогенетические механизмы образования отеков при сердечной недостаточности включают множество звеньев. Именно поэтому процесс устранения отеочного синдрома должен быть многоэтапным.

На первой стадии необходимо перевести жидкость из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для достижения этой цели используются препараты различных групп: диуретики, нейрогормональные модуляторы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II) и ряд других. Следующим этапом устранения отеочного синдрома является обеспечение доставки избыточной жидкости к почкам и ее фильтрации. С этой целью применяются

препараты, усиливающие фильтрацию, – дигоксин при мерцательной аритмии, допамин при артериальной гипотонии и синусовом ритме, эуфиллин у пациентов с систолическим артериальным давлением (САД) выше 100 мм рт. ст.

На завершающей стадии лечения осуществляется блокировка реабсорбции в почечных канальцах. Тем самым обеспечивается выведение избыточной жидкости из организма. На этом этапе незаменимыми являются диуретики. Данные о влиянии диуретиков на жизненный прогноз больных, страдающих сердечной недостаточностью, противоречивы. Однако можно считать доказанным, что смертность и количество госпитализаций на фоне применения диуретиков растут лишь в тех случаях, когда пациентам

одновременно с диуретиком не назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)¹.

Существуют данные, указывающие на способность диуретиков благотворно влиять на прогноз. Так, согласно кокрановскому метаанализу, адекватная диуретическая терапия на 76% снижает относительный риск смерти и на 93% – прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН)².

Влияние диуретической терапии на жизненный прогноз пока четко не установлено, но выявлена способность этих препаратов улучшать клиническое состояние пациентов с отеочным синдромом. Отеочный синдром широко распространен у пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской

¹ Ahmed A., Husain A., Love T.E., Gambassi G., Dell'Italia L.J., Francis G.S., Gheorghiadu M., Allman R.M., Meleth S., Bourge R.C. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 12. P. 1431–1439.

² Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Diuretics for heart failure // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. № 2. CD003838.



Таблица 2. Рекомендуемые дозы и фармакокинетические свойства петлевых диуретиков*

Препарат	Начальная ежедневная доза, мг	Максимальная ежедневная доза, мг	Элиминация	Длительность действия, часы
Фуросемид	20–40, 1–2 раза в день	600	65%R, 35%M	4–6
Буметанид	0,5–1,0, 1–2 раза в день	10	65%R, 38%M	6–8
Торасемид	10–20, 1 раз в день	200	20%R, 80%M	12–16
Этакриновая кислота**	25–50, 1–2 раза в день	200	65%R, 33%M	6

* Адаптировано по [6].

Возможно пероральное и в/в назначение.

** Несульфасодержащий препарат, может быть использован при аллергии к сульфасодержащим препаратам.

R (renal) – почечная элиминация; M (metabolism) – метаболизм в печени.

ассоциации кардиологов (NYHA, New York Heart Association). ХСН IV ФК нередко встречается в старших возрастных группах: среди лиц в возрасте от 50 до 60 лет заболеваемость составляет 28 случаев на 1000 человек населения, в возрастной группе 60–70 лет – 51 случай. В возрасте 90 и более лет тяжелыми формами сердечной недостаточности, сопровождающейся отеками, страдает каждый 10-й человек.

В Европе для лечения пациентов с ХСН широко применяются диуретики, их используют, по разным данным, 70–80% пациентов с данным диагнозом, в то время как в нашей стране, согласно результатам исследования ЭПОХА-2002, диуретики назначаются только 24% больных ХСН. Как подчеркнула профессор Н.А. Козиолова, сложившуюся в российской клинической практике ситуацию необходимо изменить, поскольку периферические отеки являются симптомом, достоверно ($p < 0,001$) влияющим на вероятность госпитализации в течение первого месяца после постановки диагноза ХСН и на смертность в течение 6 месяцев с момента постановки диагноза³.

Не вызывает сомнений и тесная связь симптомов задержки жидкости при ХСН с процессами ремоделирования сердца (табл. 1)⁴, что также указывает на целесообразность обязательного использования диуретической терапии.

Показательно отношение к диуретикам кардиологов – авторов американских и европейских рекомендаций. В рекомендациях, выпускаемых Американской коллегией кардиологов, в частности, указано, что «диуретики и ограничение соли показаны всем больным с имеющимися или впервые выявленными симптомами ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при наличии доказательств задержки жидкости». В рекомендациях Европейского общества кардиологов утверждается, что «диуретики могут быть использованы при необходимости для облегчения признаков и симптомов задержки жидкости независимо от ФВ ЛЖ, но не показаны для снижения риска госпитализаций и смерти». Указания на целесообразность диуретической терапии можно встретить также в документах Американского общества

по борьбе с сердечной недостаточностью и Всероссийского научного общества кардиологов, причем рекомендации по диуретической терапии имеют высокий уровень доказательности – Ia. Авторы этих документов также подчеркивают, что диуретическая терапия должна быть непрерывной (за исключением отдельных случаев, когда удалось достичь значительного улучшения клинического статуса и функций сердца – тогда терапию можно прервать), назначение же ударных доз один раз в несколько дней может даже привести к ухудшению состояния.

Согласно американским и европейским рекомендациям, для стартовой диуретической терапии должны использоваться петлевые диуретики (фуросемид, торасемид). Если достичь необходимого эффекта при помощи петлевого диуретика не удается, следует прибегнуть к комбинированной терапии (к петлевому диуретику может быть присоединен калийсберегающий или тиазидный диуретик). Начинать терапию следует с минимальных эффективных доз, помня о том, что высокие дозы диуретиков увеличивают

³ Devroey D., Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure // Cent. Eur. J. Public. Health. 2010. Vol. 18. № 4. P. 209–214.

⁴ Severo M., Gaio A.R., Lourenco P. Diagnostic value of patterns of symptoms and signs of heart failure: application of latent class analysis with concomitant variables in a cross-sectional study // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 6.

Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

риск общей смертности у пациентов с ХСН.

В настоящее время используется несколько петлевых диуретиков: фуросемид, торасемид, буметанид и этакриновая кислота. Метаанализ исследований этих препаратов показал, что торасемид способен привести к снижению смертности и числа госпитализаций по сравнению с фуросемидом, а также к улучшению ФК сердечной недостаточности у больного⁵.

В исследовании GOLD-CHF сравнивались короткодействующие

петлевые диуретики и препараты пролонгированного действия. В группе пациентов, получавших пролонгированный диуретик, наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровней предсердного и мозгового натрийуретических гормонов, а также существенное снижение веса.

При назначении петлевых диуретиков следует обращать внимание на продолжительность действия препарата и рекомендуемые стартовую и максимальную дозы

(табл. 2)⁶. Следует выбирать препарат с максимальным временем полувыведения, например торасемид. Необходимым условием безопасной диуретической терапии является титрование дозы от стартовой к целевой. При соблюдении этого правила при режиме дозирования пациент будет получать минимально эффективную (а значит, максимально безопасную) дозу препарата, что позволит продолжить диуретическую терапию, не нанося вреда здоровью пациента.

Пациент с хронической сердечной недостаточностью: плейотропное действие мочегонных. Можно ли снизить риск смерти?

Заведующий кафедрой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», д.м.н., профессор Г.П. АРУТЮНОВ коснулся вопроса эволюции диуретической терапии. История использования диуретиков насчитывает столетия. Еще Парацельс пытался использовать фитосборы и соли тяжелых металлов для выведения избытка жидкости из организма своих пациентов. Позже путем наблюдений было установлено, что мочегонным эффектом обладают сульфонамидные препараты. Кроме того, они характеризуются слабой способностью ингибировать карбоангидразу.

Производные сульфонамидов стали развиваться как мочегонные препараты сразу по нескольким направлениям: как ингибиторы карбоангидразы, а также в качестве петлевых и тиазидных диуретиков. Сульфонамидные препараты были открыты в 1949 г., и эту дату можно считать отправной точкой диуретической терапии в современном ее понимании. При этом многие диуретики появились сравнительно недавно, так, торасемид

был открыт в 1993 г. Все диуретики характеризуются общим основным механизмом действия – они повышают объем выделяемой мочи, увеличивая тем самым экскрецию катионов натрия и выводимых вместе с ними анионов, в первую очередь Cl⁻. Объем внеклеточной жидкости напрямую зависит от содержания NaCl в плазме, а значит, он уменьшается вследствие потери этих ионов.

Диуретическая терапия широко применяется при ХСН, так как она уменьшает выраженность симптомов заболевания и повышает качество жизни пациента. Однако назначение диуретиков пациентам с ХСН должно осуществляться в соответствии с определенными правилами:

- Терапия начинается только при наличии симптомов недостаточности кровообращения.
- Назначение диуретиков должно происходить на фоне терапии ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами.
- Мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме. Прерывистые курсы



Профессор
Г.П. Арутюнов

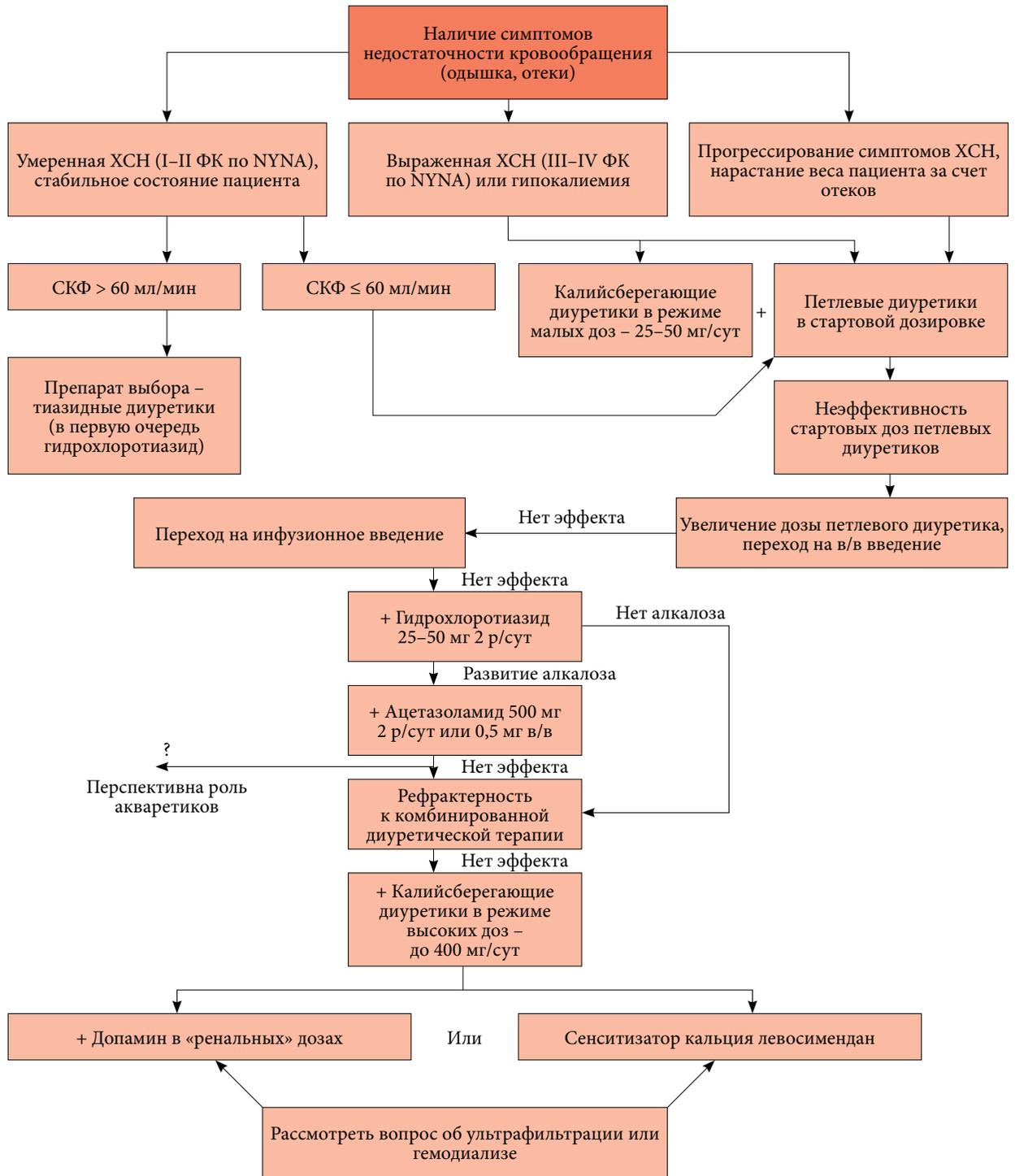
мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов.

- Назначение диуретиков должно осуществляться по принципу «от слабейшего к сильнейшему».
- При достижении клинического эффекта (уменьшение клинических проявлений недостаточности кровообращения, увеличение толерантности к физическим нагрузкам) начинается титрование дозы мочегонного «на понижение».

Выбор диуретика осуществляется на основании специального алгоритма (рис. 1). Назначая терапию пожилым необследованным пациентам, следует предполагать

⁵ Wargo K.A., Banta W.M. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 11. P. 1836–1847.

⁶ HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline // J. Card. Fail. 2006. Vol. 12. № 1. P. e1–2.

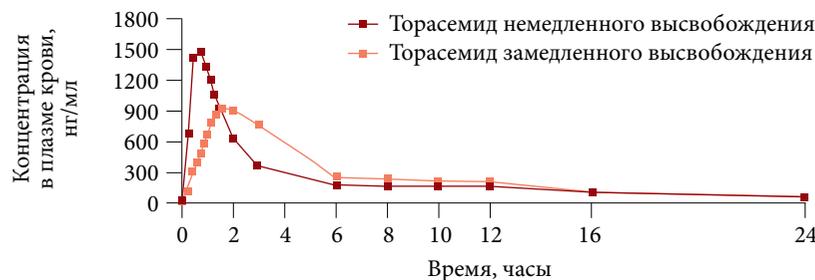


ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК по NYNA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYNA, New York Heart Association); СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рис. 1. Алгоритм назначения диуретиков

Сателлитный симпозиум компании
Nycomed: a Takeda Company

возможный нефросклероз, и в случае наличия ХСН требуется мочегонная терапия; предпочтение при выборе стартовой терапии необходимо отдавать петлевым диуретикам. Тиазидные диуретики считаются безопасными только в комбинации с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, среди петлевых же наиболее безопасны препараты с максимальным периодом полувыведения, поскольку они защищают функционирующие клубочки, отсрочивая момент наступления «рикошета», при котором натрий возвращается в организм из первичной мочи после окончания действия петлевого диуретика. Целесообразно также отдавать предпочтение препаратам, обладающим плейотропными эффектами, например, воздействующим на депозицию коллагена. К таким препаратам относится петлевой диуретик торасемид, блокирующий С-концевую протеиназу проколлагена и сокращающий таким образом синтез коллагена. Особый интерес в контексте продолжительности действия представляют пролонгированные



Показатель	Торасемид IR	Бритомар	Бритомар vs торасемид IR
C _{max}	1264 нг/мл	874 нг/мл	-30%
T _{max}	50 мин	90 мин	45%
AUC	3600 нг × ч/мл	3659 нг × ч/мл	Биоэквивалентно
Общий диурез 24 часа	3707 мл	3705 мл	Эквивалентный диурез

Торасемид IR (immediate release) – торасемид немедленного высвобождения; AUC (area under the curve) – площадь под кривой «концентрация – время».

Рис. 2. Сравнительная фармакодинамика торасемида немедленного высвобождения (торасемида IR) и Бритомара

диуретики с замедленным высвобождением (Бритомар). Их концентрация в плазме крови меняется постепенно, без скачков, что приводит к увеличению интер-

вала T_{max} на 45% (рис. 2). На фоне применения торасемида также существенно реже, чем на фоне приема фуросемида, развиваются нарушения калиевого обмена.

Таблица 3. Сравнение фармакодинамических и фармакокинетических свойств торасемида и фуросемида

Свойства	Фуросемид	Торасемид
Метаболизм	65%R, 35%M	20% – почки, 80% – печень
Период полувыведения	20 минут (до 1 часа)	4 часа
Биодоступность	64% переменная	91% постоянная
Селективность к белку-котранспортеру (Na/K/2Cl)	НД	Максимальное средство из всех петлевых диуретиков
Зависимость эффекта от приема пищи	Да	Нет
Диуретический эффект	Выраженный, особенно в первые 4–6 часов, эффект «рикошета»	Предсказуемый диуретический эффект
Кратность приема	2 и более раз в сутки	1 раз в сутки
Дозозависимый эффект	Выражен, сложности подбора эффективной дозировки	Менее выражен, простой подбор дозы

R (renal) – почечная элиминация; M (metabolism) – метаболизм в печени.

кардиология и ангиология

Еще одним немаловажным плейотропным эффектом торасемида является его способность в минимальной степени влиять на ритм жизни пациентов: количество мочеиспусканий после приема этого препарата существенно ниже, чем

после приема других диуретиков. Последнее утверждение было подтверждено в ходе 9-месячного исследования, в котором фуросемид сравнивался с торасемидом⁷. Выявлено, что торасемид обладает целым рядом преимуществ перед

тиазидными диуретиками и фуросемидом (табл. 3), что позволяет широко использовать препараты на основе торасемида у пациентов, страдающих ХСН и имеющих признаки недостаточности кровообращения.



Д.м.н. Я.А. Орлова

Длительная терапия мочегонными препаратами

консультативно-поликлиническим отделением НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК, д.м.н. Я.А. ОРЛОВА, является безопасностью и лишь затем – переносимостью. Назначение диуретиков в ряде случаев сопровождается нарушениями углеводного обмена и повышением уровня мочевой кислоты, однако эти расстройства являются отсроченными, в отличие от гипокалиемии, развивающейся достаточно быстро и представляющей собой одно из наиболее серьезных осложнений диуретической терапии.

Влияние гидрохлоротиазида на перечисленные показатели было изучено в 9-недельном исследовании S.M. Smith и соавт. (рис. 3)⁸. Исследование, посвященное изучению профиля безопасности торасемида, продемонстрировало, что длительное назначение препарата в дозировке 5 мг/сут (равно как и 10 мг/сут) не оказывало негативного влияния на показатели биохимического анализа крови. Прямые сравнительные исследования гидрохлоротиазида и торасемида также продемонстрировали отсутствие достоверно фиксируемого влияния последнего на уровень калия и глюкозы крови, в то время как гидрохлоротиазид снижал концентрацию ионов калия и повышал уровень глюкозы. В сравнительном исследовании, проведенном J. Cosin и соавт. (2002)⁹, пациенты с ХСН с сохраненной систолической функцией сердца (ХСН-ССФ) получали торасемид и фуросемид (9,6 ± 1 и 31 ± 2 мг/сут соответственно) на протяжении 6 месяцев. По окончании этого срока у 7% пациентов из группы фуросемида было зафиксировано снижение уровня K⁺ < 3,5 ммоль/л, в то время как в группе торасемида таких случаев зарегистрировано не было. Еще один вопрос, тесно связанный с проблемой безопасности диуре-

Основным требованием, предъявляемым к долгосрочной диуретической терапии, отметила заведующая

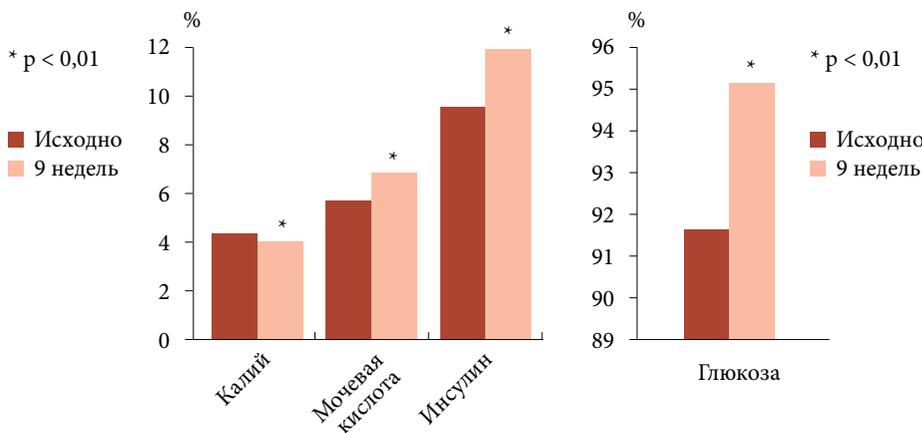


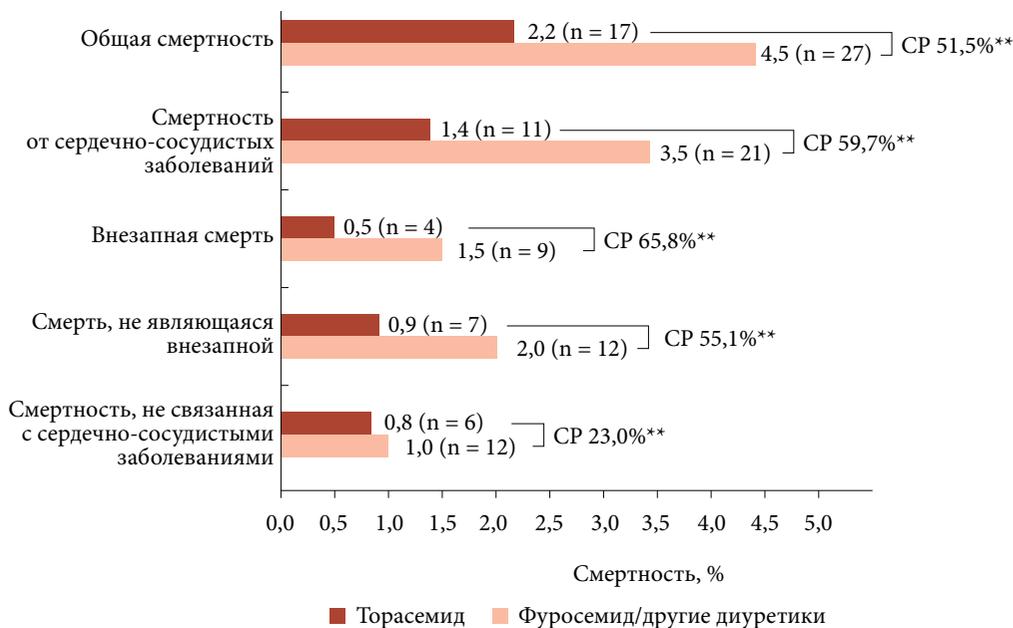
Рис. 3. Метаболические эффекты монотерапии гидрохлоротиазидом 12,5–25 мг/сут*

* Адаптировано по [8].

⁷ Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. 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. Vol. 5. № 6. P. 793–801.

⁸ Smith S.M., Anderson S.D., Wen S., Gong Y., Turner S.T., Cooper-Dehoff R.M., Schwartz G.L., Bailey K., Chapman A., Hall K.L., Feng H., Boerwinkle E., Johnson J.A., Gums J.G. Lack of correlation between thiazide-induced hyperglycemia and hypokalemia: subgroup analysis of results from the pharmacogenomic evaluation of antihypertensive responses (PEAR) study // Pharmacotherapy. 2009. Vol. 29. № 10. P. 1157–1165.

⁹ Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. 2002. Vol. 4. № 4. P. 507–513.



Торасемид 10 мг/сут (n = 778) vs фуросемид 40 мг/сут (n = 527) или другие диуретики (n = 72)

** Достоверное различие – p < 0,05.

СР – снижение риска.

Рис. 4. Влияние диуретиков на смертность больных хронической сердечной недостаточностью*

* Адаптировано по [9].

тической терапии, – целесообразность снижения дозы петлевых диуретиков при стабилизации состояния пациента. Действительно, высокие дозы диуретических препаратов ассоциируются с достоверным снижением выживаемости. Имеются также данные, указывающие на то, что терапия тиазидным диуретиком металазоном в любой дозе является независимым предиктором общей смертности у больных с ХСН¹⁰. Тем не менее снижение дозы диуретика возможно только при устранении известной причины декомпенсации, следовательно, особое внимание безопасности назначаемых препаратов должно

уделяться еще на этапе выбора диуретика. Одним из диуретиков с оптимальным профилем безопасности считается торасемид, минимальное влияние этого препарата на смертность больных с ХСН подтверждено крупными исследованиями (рис. 4)⁹. Доказано, что торасемид почти в 2 раза по сравнению с фуросемидом снижает риск общей смертности у больных с ХСН и более чем в 2 раза – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, на фоне приема торасемида наблюдается более выраженное улучшение клинического состояния пациентов, что отражается,

в частности, в результатах 6-минутного теста ходьбы¹¹.

Торасемид также характеризуется лучшей, чем у тиазидных диуретиков, переносимостью и более длительным периодом полувыведения, что свидетельствует о целесообразности его назначения пациентам с ХСН, нуждающимся в диуретической терапии. При этом начинать терапию необходимо с минимальных эффективных доз, не увеличивая их без необходимости.

Заключение

Диуретическая терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с ХСН. При этом, как правило, она назначается больным с высоким (III–IV) ФК ХСН, а длительность приема диуретиков измеряется годами. Все это объясняет особые требования к безопасности и переносимости диуретических препаратов. На сегодняшний день считается доказанным, что оптимальным сочетанием безопасности, переносимости и эффективности обладают петлевые диуретики пролонгированного действия, например Бритомар. Он также характеризуется рядом плейотропных эффектов, например способностью блокировать синтез коллагена. Эффективность и безопасность торасемида подтверждены рядом крупных исследований, в которых препарат сравнивался как с плацебо, так и с другими диуретиками, в том числе петлевыми. В ходе этих исследований торасемид продемонстрировал способность существенно уменьшать выраженность отеков, не оказывая при этом негативного влияния на метаболические процессы. ☺

¹⁰ Neuberger G.W., Miller A.B., O'Connor C.M., Belkin R.N., Carson P.E., Cropp A.B., Frid D.J., Nye R.G., Pressler M.L., Wertheimer J.H., Packer M. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure // Am. Heart J. 2002. Vol. 144. № 1. P. 31–38.

¹¹ Азизова А. Г., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2011. № 6.