

# «ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДИУРЕТИКА У КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО»

Сегодня наш собеседник – Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, член правления ОССН (Общество специалистов по сердечной недостаточности), Зам. проректора МГУ им. Ломоносова, Руководитель рабочей группы ВНОК по Сердечной Недостаточности.

***Вячеслав Юрьевич, почему мочегонные средства, занимают одно из ведущих мест в лечении кардиологических пациентов?***

Установлена и исследована четкая взаимосвязь между выделением жидкости больными с ХСН и целым рядом сложных нейрогормональных сдвигов, сопровождающих течение кардиологического континуума. Поэтому, когда мы говорим о двух системах, которые усиливают задержку жидкости в организме, мы в первую очередь имеем в виду ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), симпатoadреналовую (САС) системы. Определено несколько конкретных механизмов, по которым эти две системы – РААС и САС – активируют задержку натрия и воды в организме, обуславливая развитие отечного синдрома. В норме существует баланс между гидростатическим давлением, «выдавливающим» жидкость из сосудистого русла в перисосудистое межклеточное пространство, и онкотическим и осмотическим давлением, «удерживающим» жидкость в русле. При ХСН этот баланс нарушается. Гидростатическое давление резко возрастает из-за активности РААС и САС, а противостоящие им онко- и осмотическое давление падают. Поэтому жидкость уходит на периферию и задерживается в межклеточном пространстве, и образуются отеки. Теоретически говоря, для того чтобы устранить отеки, мы должны восстановить баланс этих сил. Этого можно добиться тремя путями:

- нормализовать баланс нейрогормонов,
- снизить гидростатическое давление,
- повысить онкотическое давление.

Диуретические препараты за счет уменьшения реабсорбции увеличивают выделение натрия и воды из организма, что снижает гидростатическое давление в капиллярах и постепенно прекращает пропотевание жидкости из капилляров в ткани, т.е. образование отеков. Различие в действии диуретиков зависит прежде всего от локализации их действия в нефроне и интимного механизма влияния на реабсорбцию.

***Каков современный взгляд на тактику назначения диуретиков у пациентов с наиболее тяжелой патологией, хронической сердечной недостаточностью?***

Лечение мочегонными препаратами больных с ХСН проходит две фазы – активную и поддерживающую.

Задачей активной фазы лечения является устранение избыточно накопленной в организме жидкости, проявляющейся в виде отеков. В этой фазе необходимо создать диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью на 800 мл – 1 л в сутки. Параллельно масса тела должна ежедневно снижаться на 750 г –1 кг за сутки.

Принцип дозирования диуретиков – quantum satis или доза увеличивается до достижения требуемого эффекта. Терапия начинается с малых доз диуретиков (до 50 мг гипотиозида или 20–40 мг фуросемида, до 50 мг урегита или до 5-10 мг торасемида), которые потом, при необходимости, могут быть увеличены. Необходимо помнить, что мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне ингибиторов АПФ. Такая комбинация (примером является препарат Капозид) очень эффективна, причем оба компонента потенцируют и усиливают действие друг друга, и безопасна, так как позволяет избежать многих побочных реакций, свойственных диуретической терапии. Исследования показали, что применение Капозид (25 мг каптоприла и 12,5 мг в одной таблетке) эффективно и, самое главное, безопасно даже при лечении наиболее неблагоприятной группы пожилых больных, в том числе и с клинически выраженной ХСН. Применение этого препарата при начальных стадиях декомпенсации может стать разумной альтернативой подбору других диуретиков.

Важную роль в адекватном применении мочегонных играют анамнестические сведения, позволяющие оценить успешность диуретической терапии в прошлом. Однако, необходимо помнить, что анамнестические указания на применение петлевых диуретиков (например, у больных с умеренной декомпенсацией) не противоречат тому, что считающиеся более слабыми тиазидные препараты могут оказаться достаточно эффективными средствами дегидратационной терапии. С другой стороны, у больного с IV ФК ХСН, сообщающего о том, что он ежедневно принимает по 80 мг фуросемида без достаточного эффекта, пробовать применить 50 мг гипотиазида бессмысленно.

После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально пациент должен выделять на 200 мл больше) и масса тела оставаться стабильной. Главным в этой фазе лечения является **ежедневное** применение подобранных мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный диурез и массу тела больного. Практика назначения «ударных» доз мочегонных раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5–25 мг гипотиазида в сутки, чем 40–80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле: день приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На второй день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На третий день пациент начинает восстанавливаться. На четвертый он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие три дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и одышку, что потребует на утро пятого дня повторения ударного диуреза. О каком высоком «качестве жизни» можно говорить при таком режиме диуретической терапии?

### *Существует такая проблема как рефрактерность к мочегонным. Можно ли избежать ее возникновения?*

Имеются общие принципы развития рефрактерности (устойчивости) к терапии диуретиками и общие принципы выхода из создавшейся ситуации.

Причинами, которые приводят к рефрактерному отечному синдрому, являются:

1. Прогрессирование ХСН.
2. Появление и прогрессирование почечной недостаточности.
3. Гипотония.
4. Гиперактивация нейрогормональных систем.
5. Наличие дисбаланса электролитов и нарушения кислотно-щелочного состояния.
6. Дис- и гипопроотеинемия.
7. Развитие толерантности к действию диуретика.

Эти процессы и модулируют нарушения на всех этапах от попадания диуретика в организм до достижения оптимального диуреза. Из-за отека слизистой желудка и кишечника диуретик плохо всасывается, из-за дис- и гипопроотеинемии он недостаточно связывается с белками, из-за гипотонии и нарушения функции клубочков он плохо фильтруется, из-за длительного повторного применения самого диуретика развиваются электролитные, гормональные и кислотно-щелочные нарушения, при которых действие мочегонного препарата ослабевает.

Имеются «ранняя» и «поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными, связанные с изменениями в нефроне в ответ на активный диурез.

«Ранняя» рефрактерность получила название «торможение» и развивается буквально через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является резкая активация нейрогормонов (АП, альдостерона, катехоламинов, вазопрессина) и реакция на резко развивающуюся гиповолемию. Можно выделить два звена ранней рефрактерности – «ангиотензиновое» и «альдостероновое». В итоге происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма (Dormans и соавт., 1998; Brater, 1999). Опасность «ранней» рефрактерности тем выше, чем ретивее врач начинает дегидратировать своего пациента. Диурез с превышением количества мочи над выпитой жидкостью 2,5 л и более в сутки гарантирует получение «рикошетной»

устойчивости к лечению.

Для предупреждения ранней рефрактерности необходимо сочетать мочегонные с ИАПФ. При этом в ответ на частое сетование врачей, что ИАПФ не всегда можно назначить тяжелому больному с ХСН из-за низкого уровня давления, имеются серьезные возражения. Специальные исследования показали, что даже крайне малые дозы ИАПФ (например 1,56 мг каптоприла или 1/16 стандартной таблетки в 25 мг) позволяют преодолевать рефрактерность к мочегонным и постепенно выводить пациентов из критического состояния (Motwani и соавт.,1992). Кроме того, как показали исследования нашей группы (М.О.Даниелян), влияние ИАПФ на прогноз больных с артериальным давлением (АД) ниже среднего составляло 35% (снижение риска смерти), в то время как у пациентов с АД выше среднего этот показатель составлял лишь 13%. Иными словами, эффект ИАПФ у гипотоников еще сильнее.

«Поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными развивается спустя несколько месяцев непрерывного лечения и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов (Kramer и соавт.,1999). Борьба с этим видом рефрактерности сложнее. Требуется периодическая (раз в 3–4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с ИАПФ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

Как же поступать при рефрактерном отечном синдроме, когда пациенту требуется экстренная дегидратация? Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств:

- Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемид) только на фоне ИАПФ, спиронолактона и Диакарба. Это главное условие успеха.
- Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (Лазикс®) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно.
- Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. – эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно Лазикс®), или сердечные гликозиды, которые особенно необходимы при мерцательной аритмии. При более низком АД– допамин (2–5 мкг / мин).
- Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопроteinемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).
- При выраженной гипотонии – комбинация с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).
- Комбинирование нескольких диуретиков.

Целесообразно сочетание активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие тиазидных и петлевых диуретиков. Диакарб®, во-первых, подкисляет мочу, а во-вторых, за счет нарушения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах сохраняет более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени "загружается" ионами натрия и увеличивается субстрат для действия петлевых и тиазидных диуретиков.

Аналогично применение петлевых и тиазидных диуретиков усиливает поступление ионов натрия в дистальные канальцы, где действуют антагонисты альдостерона, и тем самым повышает эффективность применения верошпирона.

- Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.
- Изолированная ультрафильтрация (ИУФ) – эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отечного синдрома.

*Давайте более подробно остановимся на петлевых диуретиках, поскольку они являются самыми эффективными и популярными диуретическими средствами и олицетворяют собой в сознании большинства практикующих врачей само понятие – мочегонные.*

Да, вы правы. Диуретическое действие этих препаратов наиболее сильное (прирост диуреза при адекватной дозе превосходит 100% от исходного) и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин).

Дополнительными свойствами петлевых диуретиков является способность умеренно снижать активность карбоангидразы и стимулировать синтез почечных вазодилатирующих простаноидов, прежде всего простагландина E2 (PGE2). Увеличение синтеза PGE2 сопровождается дополнительным усилением натрия в восходящей части петли Генле и снижению реабсорбции свободной воды в собирательных трубочках. Благодаря такому комплексу эффектов петлевые диуретики по праву считаются незаменимыми в лечении выраженной ХСН.

### ***Все ли петлевые диуретики одинаковы?***

Конечно, нет. Есть отличия по силе и продолжительности действия, дополнительным свойствам, побочным эффектам.

Например, для петлевых диуретиков короткого действия фуросемида и буметанида характерен феномен «рикошета» - при приеме 1 раз в день повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза сменяется задержкой натрия и воды в остальное время суток. В результате этого суточная экскреция натрия и воды может увеличиваться незначительно, если только короткодействующие диуретики не назначаются в высоких дозах или 2 раза в день. В основе феномена «рикошета», как полагают, лежат несколько внутри- и внепочечных компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание водно-электролитного баланса в условиях недостаточного поступления натрия хлорида в организм, и в частности, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

У пациентов с поздними стадиями ХСН и гиперсекрецией ренина внутривенное введение петлевых диуретиков может привести к резкому возрастанию уровня ренина и норадреналина в плазме и, следовательно, к спазму артериол и подъему АД. Данное повышение постнагрузки может способствовать кратковременному снижению сердечного выброса и повышению давления заклинивания легочной артерии, что клинически может выражаться в усугублении одышки, которая продолжается в течение часа после начала диуретической терапии, после чего выброс вазоконстрикторов резко снижается.

Другой пример. Нарушения электролитного баланса, в частности гипокалиемия, являются наиболее частым побочным эффектом петлевых диуретиков. Из-за него на фоне терапии этим классом препаратов может увеличиваться смертность за счет жизнеопасных аритмий. Так, в исследовании SOLVD лечение диуретиками сопровождалось повышением общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и числа внезапных сердечных смертей. Другие побочные эффекты включают гиперурикемию, а также ототоксичность и нарушение толерантности к глюкозе (редко).

Биодоступность фуросемида, принятого перорально, составляет только 50%, при этом существует большая вариабельность данного показателя у разных пациентов. В основном, доза перорально назначаемого фуросемида должна быть в два раза больше, чем назначавшаяся до этого внутривенная доза.

В этой связи особый интерес вызывают новые петлевые диуретики, такие как торасемид, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками.

В отличие от фуросемида и буметанида торасемид не оказывает влияния на проксимальные канальцы и поэтому вызывает меньшую потерю фосфатов и бикарбонатов, а также калия с мочой.

Длительный плавный диурез (14–18 часов в сравнении с 4–5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению. Более длительное действие торасемида объясняется особенностями его фармакокинетики: он имеет значительно более длительный период полужизни в плазме крови и значительно медленнее удаляется из

кровенного русла по сравнению с фуросемидом и буметанидом.

Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет важное значение при его использовании для лечения АГ. Кроме того, он в отличие от фуросемида и буметанида не вызывает так называемого феномена «рикошета». Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью.

Принципиальное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается именно в том, что он оказывает антиальдостероновоe действие. Торасемид, кроме прочего, протигодяствует калийуретическому действию альдостерона, секреция которого компенсаторно увеличивается при лечении петлевыми и тиазидными диуретиками. Механизмы антиальдостеронового действия торасемида до конца не изучены и, по-видимому, являются сложными. Есть данные, что торасемид блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев. В опытах *in vitro* показано, что торасемид тормозит секрецию альдостерона клетками надпочечников. Кроме того, торасемид может ослаблять вызываемые ангиотензином II вазоконстрикцию и увеличение содержания кальция в гладкомышечных клетках аорты крысы со спонтанной гипертензией.

Следовательно, наряду с прямым калийуретическим действием препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие.

Биодоступность торасемида не только выше, чем фуросемида (в среднем 80% против 53%), но и является более предсказуемой, что объясняется его большей липофильностью. При застойной СН, хронической почечной недостаточности (ХПН) и циррозе печени биодоступность торасемида столь же высокая, как у молодых здоровых людей (более 80%).

### ***Насколько изучен торасемид?***

В нескольких рандомизированных исследованиях оценивалась эффективность двух доз торасемида (10 и 20 мг/сут) в сравнении с фуросемидом (40 мг/сут) у больных с застойной СН II-III ФК, который до этого они получали для лечения отечного синдрома. В одном из таких исследований показано, что обе дозы торасемида более эффективно устраняли периферические отеки и застой в легких, чем фуросемид. Масса тела значительно уменьшалась при всех видах терапии, однако наиболее значительное ее снижение наблюдалось при назначении 20 мг торасемида в день. Размеры сердца уменьшились при лечении обеими дозами торасемида, чего не наблюдалось при лечении фуросемидом.

Кроме того, в многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда. Таким образом, торасемид – первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце.

В последние годы выполнены четыре ретроспективных и три проспективных исследования, в которых оценивалось влияние торасемида на течение и исходы хронической СН в сравнении с фуросемидом как с клинической, так и с фармакоэкономической точек зрения. В этих исследованиях длительностью от 6 до 12 мес показано, что по сравнению с фуросемидом у больных с хронической СН торасемид не только улучшает функциональный статус, но и уменьшает потребность в госпитализации в связи с декомпенсацией СН, а также снижает общую смертность и смертность от сердечных причин. В результате этого, несмотря на более высокую стоимость торасемида (по сравнению с фуросемидом), общие затраты на лечение 1 больного с хронической СН, получавшего торасемид, оказываются значительно меньше, чем на лечение 1 больного, получавшего фуросемид, главным образом за счет сокращения затрат на стационарное лечение. Как известно, большая часть всех расходов на терапию больных с СН приходится именно на лечение в стационаре.

Наиболее убедительные данные, указывающие на благоприятное влияние торасемида на течение и исходы хронической СН по сравнению с фуросемидом, были получены в крупном нерандомизированном исследовании TORIC (TORsemide In Congestive heart failure). В исследовании TORIC по открытому протоколу сравнивалось влияние торасемида и фуросемида на смертность и нефаталь-

ные исходы у 2303 больных с хронической СН преимущественно II-III ФК (95%). Предварительные данные указывали на более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность в группе больных, получавших торасемид (10 мг/сут), по сравнению с больными, получавшими фуросемид (40 мг/сут). Для более углубленного анализа были отобраны 1377 больных с СН, которые были детально обследованы по меньшей мере дважды с интервалом 3 мес. 778 больных получали торасемид (10 мг/сут), 527 - фуросемид (40 мг/сут) и 72 - другие диуретики. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 мес.

У больных с хронической СН терапия торасемидом сопровождалась достоверным снижением общей смертности (в среднем на 52%) по сравнению с больными, получавшими фуросемид или другие диуретики. Под влиянием торасемида достоверно уменьшилась сердечная смертность (в среднем на 60%) и значительно, но недостоверно уменьшился риск внезапной смерти (на 66%), внезапной смерти (на 55%) и несердечной смерти (на 23%).

Функциональный класс СН улучшался при лечении торасемидом значительно чаще, чем при лечении фуросемидом или другими диуретиками, - у 45,8% против 37,2% в группе сравнения ( $p=0,00017$ ). К концу исследования в группе больных, получавших торасемид, было больше больных с хронической СН I ФК (25% против 19%) и меньше больных с СН III-IV ФК (14% против 21%), чем в группе сравнения.

Следовательно, крупное исследование TORIC продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида у больных с хронической СН по сравнению с таковыми фуросемидом и других диуретиков, а также способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказанности В). Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. Усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

### ***Какова история создания торасемида, и с какими препаратами Вы имеете опыт работы?***

Оригинальный препарат Демадекс® был создан компанией Roche Pharmaceuticals USA в 1988 г. В Европе он не зарегистрирован в настоящее время. Наиболее известны и широко используются Торамид производства компании Polpharma, который был зарегистрирован в 2004 г., и Диувер® (Pliva) – с 2006 г. С 2010 года торасемид производства компании Polpharma появился и в России под названием Тригрим®, в трех дозировках: 2,5, 5 и 10 мг и имеет наиболее доступную стоимость. Иницировано сравнительное многоцентровое исследование Тригрима и Фуросемида, которое координируется Российским Обществом Специалистов по Сердечной Недостаточности. Исследование охватывает 110 больных с ХСН II-III ФК (5 центров), продолжительность - 6 месяцев. Планируется сравнить влияние препаратов на фиброз миокарда, одышку, отеки, калиемию.

### ***Подводя итог нашей беседы, о чем следует помнить врачу, назначая диуретик кардиологическому пациенту?***

Главным символом и основным симптомом сердечной недостаточности является задержка жидкости в организме и отеки, или, вернее, отечный синдром. Хотя, конечно, необходимо понимать, что это определенное преувеличение и не всегда при сердечной недостаточности, особенно I, да и II функционального класса (ФК), имеет место видимая задержка жидкости, и все-таки мочегонные средства, и более широко – дегидратационная терапия, занимают одно из ведущих мест в лечении подавляющего большинства пациентов с сердечной недостаточностью. Но следует помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогуморальные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости. Применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогуморальных модуляторов, быть лишь одним из звеньев рациональной комбинированной терапии декомпенсированных больных.