

# Диуретическая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью: возможность улучшить качество жизни пациента

И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Великий врач древности Гиппократ учил будущих врачей: «Лечи больного, а не болезнь». Основное правило врачебной практики было сформулировано и М.Я. Мудровым в 1820 г. в книге «Слово о способе учить и учиться медицине практической» и остается актуальным до сих пор: «Врачевание не состоит в лечении болезни... Врачевание состоит в лечении самого больного». Современные клиницисты также следуют этой заповеди.

В большинстве развитых стран хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой здравоохранения вследствие ее высокой распространенности. ХСН имеют почти 70% пациентов в возрасте 90 лет [1]. Современное эффективное лечение ХСН позволяет продлить жизнь пациенту, но всегда ли удастся сохранить ее хорошее качество?

Одним из критериев качества жизни (Всемирная организация здравоохранения, 1995) является «уровень независимости», который включает такие составляющие, как повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения.

По данным исследований, изучавших качество жизни пациентов с ХСН с помощью опросника Миннесотского университета (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) [2], снижение качества жизни при ХСН более выражено, чем при других распространенных хронических патологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническое заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, и сопоставимо с таковым при онкологических заболеваниях или болезни Паркинсона.

Врач при лечении ХСН ставит следующие задачи:

- Устранить симптомы ХСН.
- Замедлить прогрессирование болезни.
- Уменьшить количество госпитализаций.
- Улучшить прогноз.
- Улучшить качество жизни больных.

При ухудшении качества жизни, связанном с проводимым лечением (учащенное мочеиспускание, особенно императивный диурез), пациент отказывается от приема препаратов, часто не информируя врача. Болезнь прогрессирует, и ухудшается прогноз.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью возникает необходимость приема диуретических препаратов. Диуретики устраняют отечный синдром и уменьшают клинические проявления ХСН. Они при правильном применении также уменьшают число госпитализаций. Как же лечить данных пациентов, какие препараты использовать?

Согласно последним национальным рекомендациям [1] лечение мочегонными средствами начинается при клинических или инструментальных признаках застоя (IIА стадия, II функциональный класс – ФК по Классификации острой сердечно-сосудистой недостаточности). До этого применение диуретиков нецелесообразно – «впрок мочегонными не лечат». Начинают лече-



Миниатюра «Врач, читающий книгу». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.



Миниатюра «Врач показывает сосуд с мочой студенту». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.



Миниатюра «Врач, исследующий мочу в сосуде (возможно, сравнивая с описаниями мочи в книге)». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.

ние с малых доз (особенно у больных, которые не получили до этого диуретики), затем подбирается поддерживающая доза в индивидуальном порядке по принципу *quantum satis*.

Терапия должна быть постепенной; стремительная дегидратация приводит к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и «рикошетной» задержке жидкости в организме. Поэтому положительный диурез не должен быть больше 1–2 л/сут.

По результатам ежедневного взвешивания пациент должен терять массу тела ~1 кг.

Контроль, прогнозирование исхода и оценка достижения конечной цели лечения определяются целостным подходом к пациенту.

## Тактика диуретической терапии

**Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Рос-**

**сийского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН, сентябрь 2013 г.**

- I ФК – не лечить мочегонными.
- II ФК (без признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг).
- II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг.
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в достаточных дозах + антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы – ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед).
- III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата).
- IV ФК – петлевые диуретики (торасемид 1 раз или фуросемид 2 раза в сутки или внутривенно капельно) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) + механическое удаление жидкости.

Самые мощные и эффективные мочегонные, сохраняющие активность даже при хронической почечной недостаточности, – петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид).

Лидером в лечении отечного синдрома на протяжении более 50 лет был фуросемид [3, 4].

В поддерживающей фазе лечения диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной, что достигается при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Прием диуретика 1 раз в 3–5 дней приводит к «ударному» диурезу, что негативно сказывается на течении ХСН и значительно ухудшает качество жизни пациента [5–7]. Это ошибочная тактика лечения, ухудшающая качество жизни пациента и способствующая прогрессированию ХСН.

При ежедневном же приеме фуросемида, во-первых, пациент должен не забыть принять его натощак, во-вторых, всю первую половину дня быть недалеко от туалета. Работающий пациент отказывается принимать каждый день фуросемид, оставляя себе «удовольствие» форсированного диуреза на выходные дни, пенсионер принимает его только в те дни, когда не выходит из дома.

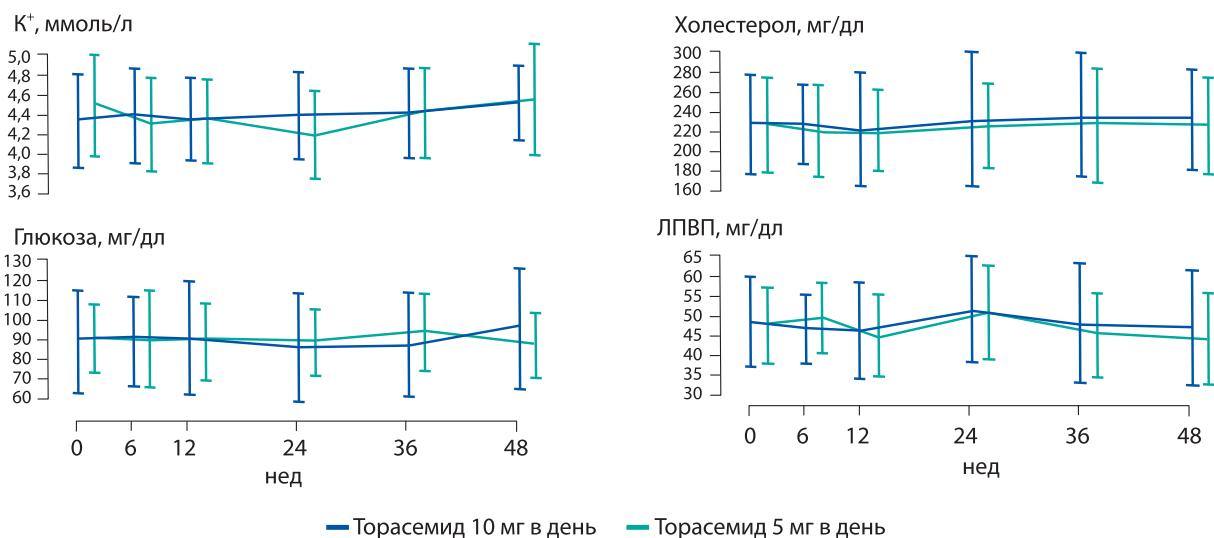
Продолжительность диуретического эффекта фуросемида 6–8 ч, поэтому для лечения наиболее тяжелых пациентов, согласно национальным рекомендациям, можно рекомендовать двукратное применение фуросемида, т.е. в вечерние часы. С практической стороны это маловыполнимо, так как диурез в ночные часы после второй дозы препарата лишает пациента сна.

**Ответы пациентов с ХСН, принимающих мочегонные препараты**

За последние 4 нед из-за учащенного мочеиспускания	Да (часто, большую часть времени, всегда), %	Нет (ни разу, изредка, иногда), %
1. Вам приходилось вставать по ночам, чтобы помочиться?	75	25
2. Вы не могли хорошо выспаться ночью?	68	34
3. Испытывали ли вы неудобства во время поездок с другими людьми из-за того, что вам было необходимо останавливаться, чтобы сходить в туалет?	58	42
4. Вы вынуждены были сразу находить ближайший туалет, как только оказывались в новом месте?	54	46
5. Вас раздражало частое посещение туалета?	67	33
6. Вы вынуждены были избегать такой деятельности, при которой туалет «недоступен»?	58	42
7. У вас возникало желание прекратить прием мочегонных препаратов (попросить врача о замене терапии)?	79	21

**Рис. 1. Профиль безопасности торасемида при длительном применении (пациенты с ХСН, 48 нед).**

Торасемид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности



I.Achhammer. Prog Pharmacol Clin Pharmacol 1990.

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Нами был проведен опрос пациентов с ХСН, принимающих диуретики (фуросемид, гипотиазид), с целью оценить их качество жизни. Ответы пациентов представлены в таблице.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что качество жизни значительно страдает у 60–80% пациентов. Это резко снижает приверженность лечению и ухудшает течение заболевания.

Вопросы были заданы и врачам. Опрос врачей показал, что 1/2 из них не задумывались об удобстве применения мочегонных средств. А 80% врачей при выборе препарата для диуретической терапии принимали во внимание только его эффект, не учитывая комплаенс и не думая об удобстве пациента.

Кроме того, при приеме фуросемида развиваются гипокалиемия и гипомагниемия, гипергликемия и увеличивается уровень холестерина. Это означает необходимость регулярного контроля и коррекции данных показателей, что в реальной клинической практике не всегда достижимо.

Ударный диурез может также привести к гиперактивности РААС и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

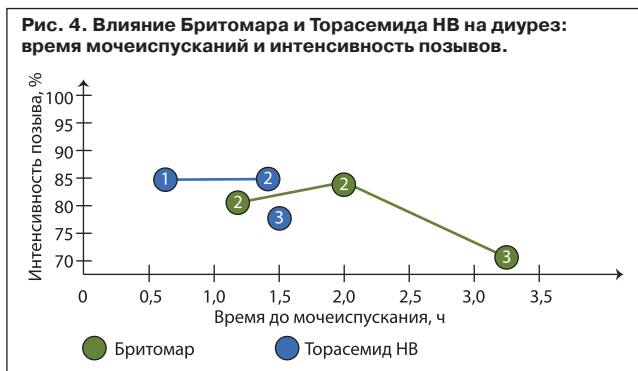
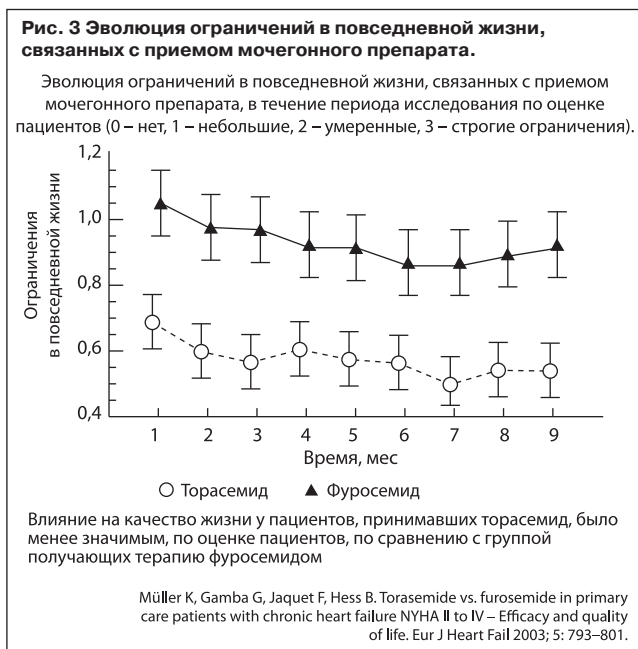
Возможно ли достичь компромисс и сохранить максимально качество жизни пациента с ХСН при диуретической терапии? Современная фармакотерапия располагает такими возможностями.

С середины 1980-х годов начал применяться и показал свою эффективность торасемид. Основным механизмом действия препарата обусловлен торможением ренальной реабсорбции ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. На сегодняшний день торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид (длительность эффекта – до 10 ч), имеет лучшую и предсказуемую биодоступность по сравнению с фуросемидом (80% против 64%), причем его биодоступность не зависит от приема пищи [8]. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида существенно не изменяется [9].

Главным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является одновременная блокада РААС [10]. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда [11]. Более того, имеются сведения и об антиадренергических эффектах препарата [12].

Результаты сравнительного исследования Muggay (2001 г.) по эффективности торасемида и фуросемида, включающего 234 пациента с ХСН, свидетельствовали о существенном снижении частоты повторных госпитализаций, как по поводу ХСН (17% – торасемид, 32% – фуросемид), так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (44% – торасемид, 59% – фуросемид). Длительность госпитализаций по поводу ХСН также была ниже в группе торасемида (106 и 296 дней соответственно). Наблюдение за пациентами в течении 48 нед с титрованием дозы торасемида не приводило к повышению экскреции калия, повышению уровня глюкозы крови, холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, было подтверждено, что торасемид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности (рис. 1).

В прямом сравнительном исследовании TORIC оценивали терапевтические эффекты и безопасность применения торасемида и фуросемида при лечении ХСН [13]. В исследование были включены 1377 пациентов с ХСН II–III. В состав комплексного лечения включали 10 мг торасемида (n=778), 40 мг фуросемида (n=527) или другие диуретики (n=72). Эффективность лечения



оценивали через 12 мес исследования: риск смертности (оценивалась общая, внезапная, внезапная, смертность от ССЗ и несердечных заболеваний), динамика симптомов ХСН, уровень калия в крови и др. Полученные в ходе исследования TORIC данные свидетельствовали о существенном снижении смертности больных с ХСН в группе пациентов, получавших торасемид, в отличие от фуросемида и других диуретиков (рис. 2). Отмечалось снижение смертности от ССЗ, общей смертности и внезапной смерти. Улучшение ФК по NYHA (New York Heart Association) чаще наблюдалось в группе торасемида, чем фуросемида (56 и 46,5% соответственно). Гипокалиемия реже наблюдалась в группе торасемида (12,9 и 17,9%).

Выраженные положительные терапевтические эффекты торасемида объясняются его антиальдостероновой активностью (исследование RALES) и связанным с ней замедлением процессов миокардиального фиброза и прогрессирования ремоделирования сердца у больных с ХСН [14]. В отличие от большинства мочегонных торасемид обладает способностью снижать активность РААС, блокируя рецепторы ангиотензина II. С этой способностью связывают влияние торасемида на торможение процессов апоптоза. Обладая вазодилаторными свойствами, торасемид оказывает дополнительное гипотензивное действие.

В настоящее время появилась и начала успешно применяться новая лекарственная форма торасемида – препарат Бритомар, обеспечивающий постепенное высвобождение препарата, снижая колебания его концентрации в крови, в отличие от препаратов немедленного высвобождения [15]. При этом биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного высвобождения по сравнению с препаратами немедленного действия составляет 102%. Пролонгированное действие Бритомара оказывает значительное положительное влияние на качество жизни пациентов, не ограничивая их активность, что повышает приверженность рекомендованной терапии (рис. 3). Императивные позывы к мочеиспусканию на фоне его приема фиксируются в более поздний период с максимумом через 6 ч и интенсивность их менее выражена, чем при использовании препаратов немедленного высвобождения (рис. 4). Хорошая переносимость Бритомара сочетается с высокой терапевтической эффективностью. Диуретический эффект развивается примерно в течение 1 ч после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч, и продолжается от 8 до 10 ч.

Бритомар не оказывает выраженного действия на электролитные показатели – уровни калия, кальция, магния, не изменяет липидный профиль.

Длительный плавный диурез позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность лечению.

Учитывая данные исследования TORIC – способность торасемида лучше влиять на прогноз больных с ХСН и положительное влияние на качество жизни пациента, можно считать этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации.

Одним из недостатков, приписываемым короткодействующим петлевым диуретикам, является так называемый «феномен рикошета» – смена повышения экскреции ионов натрия на ее снижение, после прекращения действия препарата. Петлевой диуретик пролонгированного высвобождения – Бритомар, созданный на основе торасемида, обладает рядом преимуществ: не дает пикообразного натрийуреза и снижает «феномен рикошета».

Таким образом, оригинальный препарат Бритомар – матриксная таблетка с замедленным высвобождением, высокой биодоступностью, превосходит эффективность фуросемида, не вызывает частых императивных позывов, что позволяет контролировать диурез, снижает нефротоксичное воздействие [16].

У пациентов с ХСН важна сочетаемость разных препаратов. Бритомар не взаимодействует с оральными антикоагулянтами (варфарином, фенпрокумоном), сердечными гликозидами, нитратами; он хорошо сочетается с  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами кальциевых каналов, не вызывая новых побочных эффектов. Также не возникают фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия со спиронолактоном [18].

Бритомар может быть препаратом выбора у больных с сердечной недостаточностью. Являясь высокоэффективным и безопасным средством для лечения ХСН, он в то же время сохраняет качество жизни пациента и хорошо переносится. Довольны оба – и врач и больной: врач – тем, что хороший комплаенс улучшает прогноз и уменьшает количество госпитализаций; пациент – тем, что прием Бритомара не ограничивает его передвижения и он может сохранить повседневную активность и даже путешествовать.

#### Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7); 81.
2. Чукаева ИИ. Комплаентность и возможности полнодозовых комбинированных гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (1).
3. Brater DC, Chenavasasi P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. Clin Pharmacol Ther 1980; 28 (2): 182–6.
4. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. Ann Intern Med 1985; 102 (3): 314–8.
5. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. Arch Intern Med 1994; 154 (17): 1905–14.
6. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM et al for the Torsemide Investigators Group. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Pharmacotherapy 1994; 14 (5): 514–21.
7. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339 (6): 387–95.
8. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995; 57 (6): 601–9.
9. Brater D. Torasemid: pharmacokinetic and clinical efficacy. Eur J Heart Fail 2001; 3 (Suppl. G): 19–24.
10. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138–43.
11. 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; 67 (5): 384–90.
12. 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; 92 (10): 1434–40.
13. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 507–13.
14. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028–35.
15. Barbanof M, Ballester M, Antonijoan R et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 115–25.
16. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование). Сердечная недостаточность. 2012; 13 (4): 222–7.
17. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
18. Бритомар. Монография. Феррер Интернасьональ, 2011.

