

# Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью

А.Г.Овчинников<sup>✉</sup>

Научно-диспансерный отдел Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Статья посвящена проблеме применения петлевых диуретиков у лиц с компенсированной сердечной недостаточностью, т.е. больных, не имеющих очевидных признаков задержки жидкости в организме, когда назначение диуретиков не представляется столь бесспорным, как у отечных пациентов. Рассмотрены механизмы формирования высокого давления наполнения левого желудочка у этих больных, показана возможность коррекции давления наполнения и, соответственно, улучшения функционального статуса пациентов с помощью петлевых диуретиков; обсуждены преимущества использования в таких условиях петлевого диуретика с дополнительными антифибротическими свойствами торасемида по сравнению с другими петлевыми, а также тиазидными диуретиками.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, давление наполнения левого желудочка, петлевой диуретик, торасемид.

<sup>✉</sup>artcardio@mail.ru

**Для цитирования:** Овчинников А.Г. Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32.

## The characteristics of torasemide – loop diuretic application in patients with compensated heart failure

A.G.Ovchinnikov<sup>✉</sup>

Scientific dispensary department of A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The article deals with the application of loop diuretics in patients with compensated heart failure – the patients without the signs of fluid retention, when diuretics application doesn't seem undoubted as in case of patients with edema syndrome. We discussed the mechanisms of formation of left ventricular filling high pressure in these patients; the possibility of filling pressure correction and, consequently, the improvement of the functional status of patients using loop diuretics; the advantages of using these loop diuretics under such conditions with additional antifibrotic characteristics of torsemide in comparison with other loop diuretics, as well as with thiazide diuretics.

**Key words:** heart failure, left ventricular filling pressure, loop diuretic, torasemide.

<sup>✉</sup>artcardio@mail.ru

**For citation:** Ovchinnikov A.G. The characteristics of torasemide – loop diuretic application in patients with compensated heart failure. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32.

### Задержка жидкости как основа патогенеза сердечной недостаточности

Тактика лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) во многом зависит от выраженности симптомов заболевания, прежде всего – выраженности одышки. В свою очередь выраженность одышки напрямую зависит от величины давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Высокое давление наполнения представляет собой универсальный механизм сердечной одышки: чем выше давление наполнения, тем тяжелее одышка. Поэтому для того чтобы уменьшить одышку, необходимо добиться снижения давления наполнения, прежде всего за счет снижения венозного возврата к сердцу. Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сердечные гликозиды способствуют выведению из организма натрия и воды, у большинства больных с СН поддержание должного натриевого баланса возможно лишь с помощью диуретиков. Из всех препаратов, используемых для лечения СН, именно диуретики в наибольшей степени улучшают переносимость нагрузки и качество жизни больных.

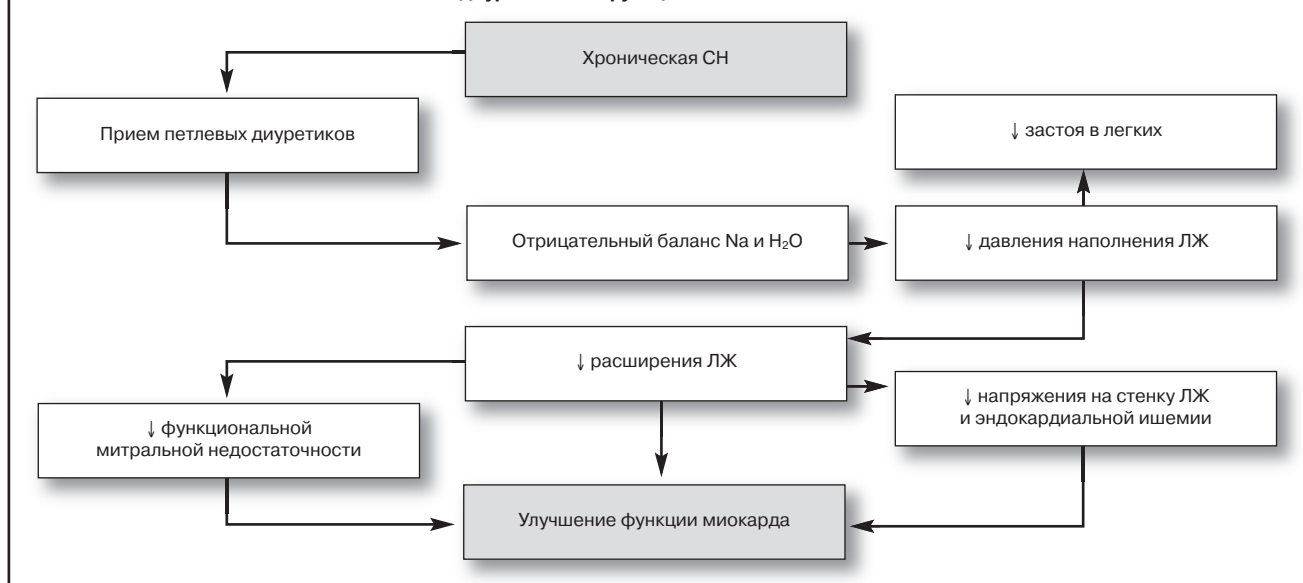
Диуретики увеличивают объем выделяемой мочи и экскрецию натрия, поэтому часто используются для выведения избытка жидкости при обострении СН, когда имеется значительное увеличение объема циркулирующей крови. Это и приводит к повышению давления наполнения желудочков, причем вне зависимости от состояния их диастолической функции. Так, в условиях декомпенсации гемодинамики (обострения СН) повышение давления наполнения может наблюдаться у больных, имеющих незначительную диастолическую дисфункцию желудочков: из-за задержки жидкости в организме и централизации гемодинамики желудочка, образно выражаясь, захлебываются кровью. В этой ситуации внутривенное введение диуретиков позволяет быстро ликвидировать венозный застой и улуч-

шить самочувствие больных. При легкой СН (т.е. при нормальном давлении наполнения ЛЖ) диуретики обычно не назначают. Сложнее с компенсированными больными (т.е. не имеющими признаков задержки жидкости в организме), у которых СН протекает с повышением давления наполнения ЛЖ.

О повышении давления наполнения можно косвенно судить по наличию у больного псевдонормального или рестриктивного типа наполнения ЛЖ, постоянной формы мерцательной аритмии или тканевого доплеровского соотношения  $E/e' \geq 15$ . Согласно мнению большинства экспертов, в такой ситуации диуретики показаны, поскольку устраняют основной субстрат одышки – высокое давление наполнения. Однако в реальной практике больным с высоким давлением наполнения ЛЖ диуретики на ежедневной основе не назначают. Согласно ретроспективному анализу, проведенному в Научно-диспансерном отделе ИКК им. А.Л.Мясникова, из 823 больных с высоким давлением наполнения ЛЖ петлевые диуретики регулярно принимали лишь 6 человек!

О необходимости назначения диуретиков компенсированным больным с высоким давлением наполнения ЛЖ косвенно сказано в совместных рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации по изучению заболеваний сердца, посвященных лечению СН. Согласно этим рекомендациям, диуретики показаны всем больным с хронической СН, у которых, несмотря на прием ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов в оптимальной дозе, сохраняется одышка [1]. Поскольку большинство случаев сердечной одышки связано с повышением давления наполнения ЛЖ в покое или при физической нагрузке, данное утверждение можно перефразировать следующим образом: диуретики показаны всем больным с хронической СН, у которых, несмотря на прием ИАПФ и  $\beta$ -адреноблока-

Рис. 1. Механизм положительного влияния диуретиков на функцию ЛЖ.



торов в оптимальной дозе, сохраняется высокое давление наполнения ЛЖ.

Механизм повышения давления наполнения в «хронических» условиях представляет собой компенсаторную реакцию организма в ответ на выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ. Эта компенсаторная реакция направлена на поддержание адекватного наполнения неподатливого (ригидного) желудочка и связана главным образом с субклиническим увеличением объема циркулирующей крови (не сопровождающимся клиническими или рентгенологическими признаками венозного застоя). При выраженной диастолической дисфункции ЛЖ страдает его наполнение, и сердце не в состоянии поддерживать адекватный прирост сердечного выброса при физической нагрузке, что через барорефлекторный контур приводит к спазму вен, задержке воды и централизации кровообращения. За счет этой компенсаторной реакции обеспечивается наполнение ригидного желудочка. Однако это происходит ценой затруднения оттока крови от легких и возникновения одышки. Поэтому у таких больных обычно отсутствуют классические признаки СН (влажные хрипы в легких, отеки, асцит и т.д.), однако они испытывают выраженную одышку.

### Диуретики как эффективный способ снижения давления наполнения

Несмотря на свой, казалось бы, компенсаторный характер, высокое давление наполнения ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [2], что указывает на необходимость бороться с этим повышением и говорит в пользу избыточности данной компенсаторной реакции. Условно говоря, для обеспечения должного наполнения ригидного желудочка было бы достаточно повысить давление наполнения, например, на 4 мм рт. ст., а оно повышается на 10 мм рт. ст. Один из самых эффективных способов снижения давления наполнения – гемодинамическая разгрузка сердца с помощью диуретиков. При этом основной целью является устранение избыточного повышения давления наполнения (чтобы уменьшить одышку), не затрагивая при этом истинно компенсаторного повышения давления наполнения (иначе может развиваться синдром недостаточного наполнения желудочка).

Считается, что у компенсированных больных прием диуретиков уменьшает выраженность симптомов, а также улучшает функцию ЛЖ (рис. 1) и переносимость физической нагрузки. К сожалению, до настоящего времени крупных исследований по оценке эффективности длительного

приема диуретиков у больных с хронической СН не проводилось, что не позволяет судить о влиянии этих препаратов на прогноз заболевания. Считается, что диуретики, эффективно устраняя симптомы застоя и улучшая переносимость физической нагрузки, не улучшают выживаемость больных с СН (исключение составляет спиронолактон в низких дозах) [3, 4]. Во многом это связано с выраженной активацией нейрогуморальных систем на фоне гиповолемии, развивающейся при использовании диуретиков в высоких дозах, что может способствовать прогрессированию СН. Однако, как было показано в метаанализе клинических исследований по использованию диуретиков у больных с СН, назначение этих препаратов в поддерживающей дозе сопровождается снижением смертности на 76% (отношение шансов 0,24 при 95% доверительном интервале 0,07–0,83;  $p=0,02$ ) и необходимости в госпитализации из-за ухудшения СН на 93% (отношение шансов 0,07 при 95% доверительном интервале 0,01–0,52;  $p=0,01$ ) [5].

У больных с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ кривая давление/объем носит экспоненциальный характер и ближе к концу диастолы резко устремляется вверх, что означает существенное увеличение давления в ответ на незначительный прирост объема. Поэтому, для того чтобы добиться значимого снижения давления наполнения, достаточно лишь незначительно уменьшить объем наполнения ЛЖ (его преднагрузку). У компенсированных больных с выраженной диастолической дисфункцией этого можно достичь при помощи тиазидных диуретиков или малых доз петлевых диуретиков. В условиях СН предпочтение следует отдавать петлевым диуретикам, особенно при умеренной/тяжелой форме заболевания или почечной недостаточности. По сравнению с тиазидными диуретиками петлевые характеризуются [6]:

- 1) более мощным мочегонным эффектом (обеспечивают экскрецию 20–25% натрия от общего количества в первичной моче по сравнению с 5–10% у тиазидных диуретиков);
- 2) меньшей потерей калия на единицу натрийуреза;
- 3) сохранением диуретического эффекта при почечной недостаточности.

Кроме того, снижая концентрацию ионов натрия в интерстициальном пространстве мозгового вещества почек (именно здесь располагаются петли Генле юкстамедуллярных нефронов), петлевые диуретики уменьшают движущую силу для реабсорбции воды в собирательных трубочках, причем даже в присутствии антидиуретического гормона. Уменьшение реабсорбции воды в собирательных

трубочках, в свою очередь, приводит к образованию мочи, практически изотонической по отношению к плазме. Именно этим объясняется высокий клиренс воды петлевых диуретиков по сравнению с тиазидными. Наконец, для того чтобы получить такой же диуретический эффект, как при использовании поддерживающих доз петлевых диуретиков, тиазидные необходимо применять в высоких дозах, что чревато риском развития гипотонии.

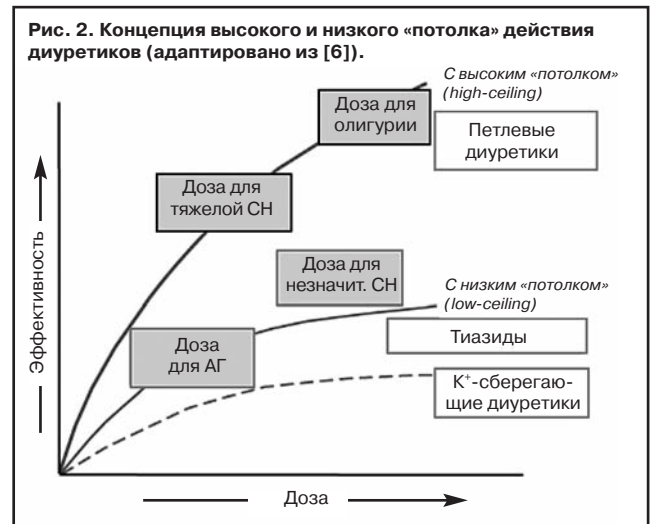
Различия между петлевыми и тиазидными диуретиками нашли отражение в концепции «потолка» действия диуретиков (рис. 2). Считается, что петлевые диуретики обладают высоким «потолком» действия и повышение дозы почти всегда будет сопровождаться усилением диуретического эффекта. Это имеет принципиальное значение при тяжелой СН и олигурии, когда необходимый диуретический ответ может быть получен с помощью все большего увеличения дозы петлевого диуретика. В отличие от этого тиазидные диуретики обладают низким «потолком» действия, когда пик диуреза достигается на сравнительно низких дозах и последующее увеличение дозы не будет сопровождаться сколь-нибудь значимым приростом диуреза. Это ограничивает применение тиазидных диуретиков лишь начальными стадиями СН.

У компенсированных больных с высоким давлением наполнения ЛЖ петлевые диуретики следует использовать в малых (поддерживающих) дозах, т.е. в тех дозах, при которых исключен выраженный мочегонный эффект. Как было сказано, при низкой податливости желудочков адекватное их наполнение во многом обеспечивается за счет высокого давления в предсердиях (высокого венозного возврата), и избыточный диурез чреват уменьшением наполнения желудочков и снижением сердечного выброса. С учетом отсутствия необходимости в массивном диурезе подбор дозы петлевых диуретиков следует начинать с минимального уровня. По мере необходимости дозу повышают до достижения желаемого эффекта. Максимальная суточная доза для торасемида равняется 200 мг, фуросемида – 600 мг, хотя понятно, что в большинстве случаев достичь необходимого клинического эффекта удастся при существенно меньших дозах. У больных с СН диуретики следует использовать лишь в сочетании с нейрогормональными антагонистами, что, с одной стороны, будет предотвращать активацию симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы в ответ на мочегонное действие диуретиков, а с другой – препятствовать прогрессированию дисфункции сердца.

Избыточный диурез может приводить к снижению артериального давления и переносимости физической нагрузки, появлению слабости и нарушению функции почек. Гипотония обычно проходит после уменьшения дозы диуретика. Однако чаще всего гипотония и преренальная азотемия, возникающие на фоне приема диуретиков, протекают бессимптомно. В таких случаях обязательно уменьшать дозу диуретика, особенно если у больного имеются признаки задержки жидкости в организме. Более того, у больных с выраженной хронической СН небольшое повышение содержания креатинина и мочевины в крови обычно свидетельствует о полном устранении застойных явлений!

### Торасемид как препарат выбора среди диуретиков при лечении СН

Основное предназначение диуретиков в условиях СН – уменьшение объема циркулирующей крови, в результате чего снижается давление наполнения и уменьшается выраженность симптомов. Однако, поскольку высокое давление наполнения у больных с СН (особенно с диастолической формой заболевания) связано с низкой податливостью ЛЖ, преимущество будут иметь диуретики, которые не только контролируют венозный возврат к сердцу, но и улучшают механические свойства миокарда (умень-



шают содержание коллагена). Из петлевых диуретиков подобным эффектом обладает торасемид. Первое косвенное клиническое подтверждение способности торасемида оказывать антифибротическое действие получили М. Yamato и соавт., которые выявили улучшение диастолической функции ЛЖ у больных с умеренной систолической СН [8]. Непосредственный же антифибротический эффект торасемида был продемонстрирован в исследовании V.Lopez и соавт., где препарат вызывал реверсию фиброза миокарда у больных с СН, что проявлялось в виде уменьшения объемной фракции коллагена в миокарде [9]. Способность торасемида уменьшать выраженность фиброза при СН была подтверждена и в ряде экспериментальных моделей, что достигалось за счет уменьшения выработки альдостерона – одного из основных эндогенных стимуляторов синтеза коллагена – и предотвращения его взаимодействия с соответствующими рецепторами [10–12]. Это может иметь принципиальное значение как раз в лечении больных с выраженной СН, при которой прогрессирование заболевания во многом связано с фиброзом миокарда.

То, что антифибротический эффект торасемида имеет самостоятельное клиническое значение, было показано в исследовании TORIC, где у больных с хронической СН торасемид превосходил фуросемид по влиянию на прогноз заболевания [13]. В этом исследовании 1377 больных с умеренной СН (II–III функционального класса – ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению сердечных заболеваний) в течение 1 года принимали торасемид 10 мг/сут (n=778), фуросемид – 40 мг/сут (n=527) или другие диуретики (n=72) в дополнение к средствам стандартной терапии по поводу СН. Хотя исследование изначально не рассматривалось как испытание по оценке влияния препаратов на смертность, прием торасемида ассоциировался с достоверным снижением риска смерти на 52% по сравнению с приемом фуросемида и других диуретиков (рис. 3, а). Кроме того, в группе приема торасемида у большего числа больных отмечалось снижение ФК СН по сравнению с группой фуросемида и других диуретиков (у 46 и 37% соответственно;  $p < 0,01$ ). В другом открытом рандомизированном исследовании, проведенном в США, 234 больных с систолической хронической СН, которым в поликлинике по месту жительства был выписан фуросемид, в течение 1 года продолжили прием фуросемида (n=113) или были переведены на прием торасемида (n=121). В группе приема торасемида реже возникала необходимость в госпитализации из-за обострения СН ( $p=0,03$ ), ровно как и госпитализации из-за любого сердечно-сосудистого осложнения ( $p=0,04$ ) [14].

Помимо способности оказывать антифибротическое действие торасемид обладает рядом других преимуществ

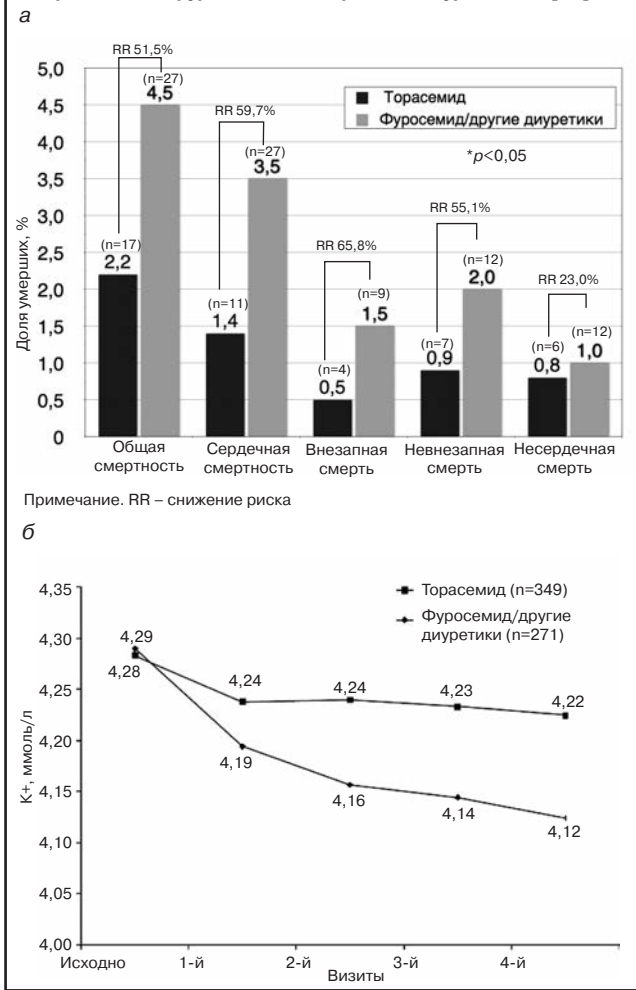
по сравнению с фуросемидом, что может иметь принципиальное значение именно у больных с СН.

Во-первых, торасемид при приеме внутрь имеет более высокую биодоступность (>80%) по сравнению с фуросемидом (от 40 до 70%). Это различие главным образом связано с высокой абсорбцией торасемида в кишечнике, которая составляет 80–100%. В отличие от этого абсорбция фуросемида носит менее предсказуемый характер и колеблется от 10 до 100%. Поэтому, назначая больному с СН фуросемид, всегда следует помнить об этой особенности препарата, из-за нее необходимый диуретический ответ может отсутствовать по причине элементарной невозможности препарата достичь точки своего приложения – толстого сегмента восходящей части петли Генле. У больных с СН всасываемость фуросемида страдает главным образом из-за отека слизистой оболочки кишечника, особенно на фоне высокого центрального венозного давления (тяжелой сердечной недостаточности) и правожелудочковой СН. Поэтому в таких случаях предпочтение следует отдавать торасемиду.

Во-вторых, торасемид действует на протяжении 12–16 ч, в то время как фуросемид – лишь на протяжении 6–8 ч, что диктует необходимость назначать препарат по меньшей мере дважды в день. В противном случае высок риск недостаточного диуретического ответа. Дело в том, что петлевым диуретикам присуще внутреннее самоограничение, напрямую вытекающее из основного механизма их действия. После мочегонного действия диуретиков неминуемо снижается скорость клубочковой фильтрации, что активирует ряд механизмов, направленных на задержку ионов натрия и воды, – происходит постепенное снижение пикового натрийуреза (так называемый феномен торможения); рис. 4. В основе этого феномена лежит компенсаторное усиление реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах нефрона. Кроме того, уменьшение объема циркулирующей крови приводит к активации симпатoadреналовой системы (через барорефлекс) с последующим снижением почечного кровотока и стимуляцией выработки ренина и реабсорбцией ионов натрия на протяжении всего нефрона. При длительном приеме диуретиков возникает стойкий дефицит ионов натрия, однако со временем их выведению начинают препятствовать почечные компенсаторные механизмы, которые уравнивают выведение натрия с его потреблением. К ним относят активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, снижение артериального давления (приводит к уменьшению прессорного натрийуреза), гипертрофию клеток канальцевого эпителия и повышение образования белков-переносчиков, а также, возможно, изменения синтеза натрийуретических гормонов. Поэтому при приеме фуросемида вслед за периодом усиленного натрийуреза следует период усиленной постдиуретической задержки натрия, что в конечном счете сводит на нет натрийуретическое действие препарата. Постдиуретическая задержка натрия особенно выражена у больных, употребляющих большое количество соли. Для того чтобы преодолеть феномен торможения, необходимо назначать фуросемид в 2–3 приема или использовать торасемид как препарат с большей продолжительностью натрийуретического действия.

В-третьих, торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, выводит из организма ионы кальция, магния и калия (по крайней мере на малых дозах). Так, в упомянутом исследовании TORIC торасемид реже вызывал гипокалиемию по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками [13]. В группе торасемида реже отмечалось отклонение содержания калия в крови от нормы (ниже 3,5 или выше 5,0 ммоль/л) по сравнению с группой фуросемида и других диуретиков (соответственно у 13 и 18% больных;  $p=0,013$ ). За время наблюдения в обеих группах отмеча-

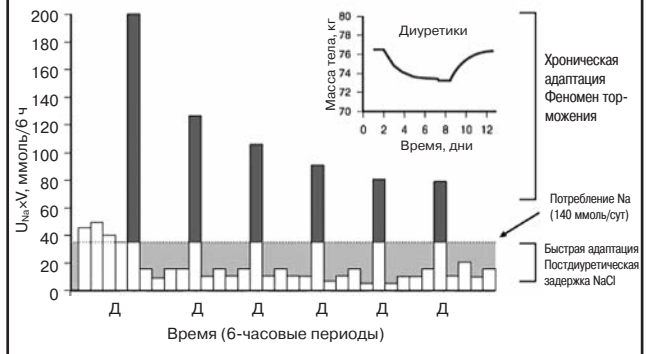
**Рис. 3. Результаты исследования TORIC: прием торасемида сопровождался снижением смертности больных с хронической СН (а) и в меньшей степени влиял на уровень калия в крови (а) по сравнению с фуросемидом и прочими диуретиками [13].**



лось достоверное снижение содержания калия в крови от исходной величины, однако в группе торасемида оно снизилось в меньшей степени (см. рис. 3, б), при этом калиевые добавки в группе торасемида назначали реже, чем в группе фуросемида и других диуретиков (соответственно в 3 и 30% случаев).

Итак, у больных с компенсированной СН повышение давления наполнения ЛЖ достигается за счет субклинической гиперволемии, представляющей собой компенсаторную реакцию организма в ответ на низкую податливость ЛЖ. В этих условиях наибольшего эффекта следует ожидать от торасемида как препарата, влияющего на оба этих процесса: торасемид устраняет гиперволемию (за счет диуретического эффекта) и одновременно с этим уменьшает жесткость миокарда (за счет своего антифибротического действия). В связи с этим мы провели исследование, в котором приняли участие 67 больных с компенсированной хронической СН и высоким давлением наполнения ЛЖ (псевдонормальным или рестриктивным типом наполнения по данным эхокардиографии), но без клинических признаков задержки жидкости в организме (без влажных хрипов в легких, отеков, асцита, увеличения печени). Нормальную фракцию выброса ЛЖ имели 58% больных. Пациенты были случайным образом распределены в группы приема петлевых диуретиков: торасемида – Диувер, фармацевтическая фирма «Тева» (n=35), или фуросемида – Лазикс, фармацевтическая фирма «Санофи-Авентис» (n=32). Препараты были назначены сроком на 6 мес в дополнение к средствам стандартной терапии по поводу СН. С учетом отсутствия необходимости в массивном диурезе подбор дозы петлевых диуретиков начинался с мини-

**Рис. 4. Влияние фуросемида на экскрецию ионов натрия (U<sub>Na</sub>×V).** Столбики отражают натрийурез через каждые 6 ч. Д – время приема диуретика. Пунктирная линия – количество натрия, потребляемого с пищей. Та часть столбика, которая превышает пунктирную линию (закрашенный участок), указывает на величину положительного баланса натрия (выведение натрия из организма превышает его поступление). Заштрихованная область ниже пунктирной линии указывает на величину отрицательного баланса натрия после прекращения мочегонного эффекта диуретиков. Суммарный суточный баланс натрия – это разница между заштрихованной областью ниже пунктирной линии (постдиуретическая задержка натрия) и закрашенным участком выше пунктирной линии (натрийурез, связанный с приемом диуретика). Хроническая адаптация проявляется в виде уменьшения пика натрийуреза (феномен торможения) и постепенного смещения к нулевому балансу. На вставке показана динамика массы тела больного при приеме петлевого диуретика, по ней обычно судят о внеклеточном объеме жидкости. Уже через 6–8 дней постоянного приема петлевых диуретиков достигается состояние равновесия (адаптировано из [16]).



мального уровня: с 5 мг/сут в случае торасемида и 10 мг/сут – фуросемида. Повышение дозы осуществляли с шагом в 2 нед и прекращали в случае появления у больного чего-либо одного:

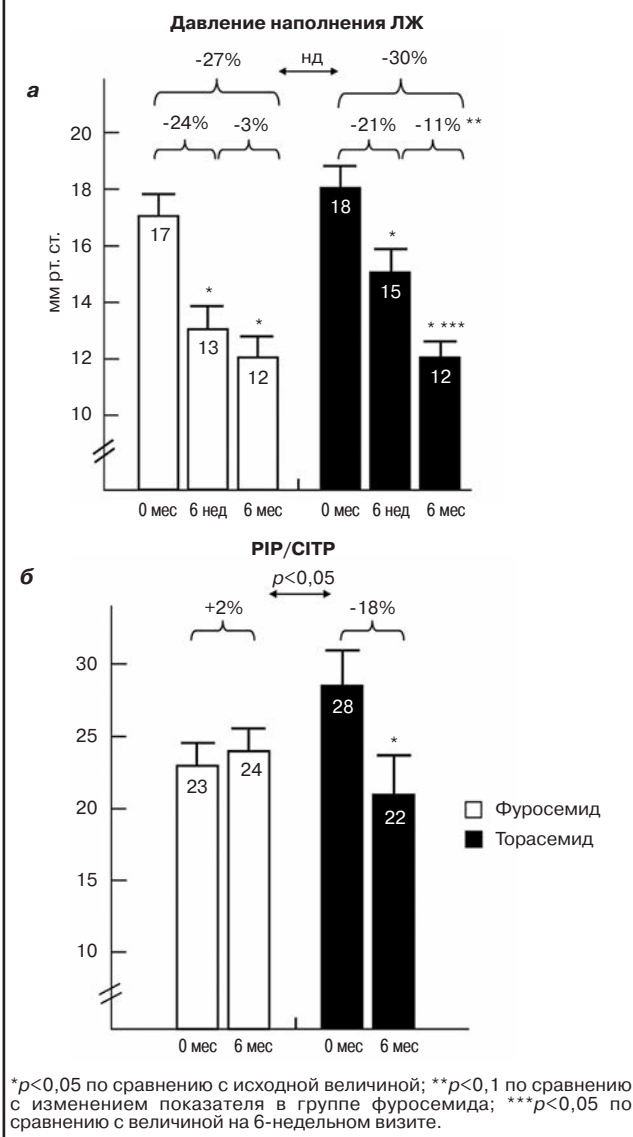
- признаков недостаточного наполнения ЛЖ (слабости, тахикардии, гипотонии, преренальной азотемии и др.);
- значимого уменьшения одышки (переход к I ФК СН);
- значимого снижения давления наполнения ЛЖ (изменение типа его наполнения от псевдонормального/рестриктивного к замедленному расслаблению).

Прием петлевых диуретиков у наших больных сопровождался достоверным снижением давления наполнения ЛЖ (рис. 5, а), что у большинства больных привело к снижению ФК СН (у 79% больных из группы торасемида и 73% – фуросемида) и улучшению типа наполнения ЛЖ (у 76% больных из группы торасемида и 70% – фуросемида). То, что именно снижение давления наполнения ЛЖ лежит в основе улучшения переносимости нагрузок у компенсированных больных с исходно высоким давлением наполнения, доказывается практически полным совпадением доли больных, у которых отмечалось снижение ФК, с долей больных, достигших улучшения типа наполнения ЛЖ.

Несмотря на то что снижение давления наполнения отмечалось в обеих группах, торасемид оказывал более выраженное влияние на этот показатель (см. рис. 5, а). С учетом сопоставимого диуретического ответа при использовании фуросемида и торасемида в эквивалентных дозах (средние дозы для торасемида и фуросемида в нашем исследовании составили соответственно 11,6 и 31,0 мг/сут, т.е. ≈1:3) все эти различия можно объяснить наличием у торасемида дополнительного механизма влияния на функцию сердца, не связанного с его диуретическим действием, а именно антифибротического эффекта.

И действительно, лишь прием торасемида сопровождался снижением соотношения концентраций в крови маркера синтеза коллагена С-концевого пропептида проколлагена I типа (PIP) к маркеру распада коллагена С-концевого телопептида коллагена I типа (CITP), что свидетельствует о смещении баланса коллагена в сторону

**Рис. 5. Снижение давления наполнения ЛЖ (а) и биохимического соотношения РІР/СІТР (б) при приеме петлевых диуретиков у больных с компенсированной СН и высоким давлением наполнения ЛЖ.**



его разрушения. Считается, что это соотношение интегрирует в себе изменения скорости синтеза и распада коллагена (рис. 5, б). Интересно, что, изменяя содержание маркера синтеза коллагена РІР, торасемид практически не повлиял на содержание маркеров распада коллагена СІТР. Это согласуется с общепринятым мнением, согласно которому антифибротический эффект торасемида реализуется главным образом через подавление синтеза коллагена [15].

Естественно, мочегонный и антифибротический эффекты торасемида проявляются в разные сроки лечения. Первый возникает сразу после приема начальной дозы, второй – гораздо позже (напомним, что обновление волокон коллагена происходит за 6–9 мес). В настоящем исследовании основные различия между препаратами по влиянию на давление наполнения ЛЖ пришлось на период нахождения больных на поддерживающей дозе диуретиков – период, в течение которого мы были вправе ожидать максимального антифибротического эффекта торасемида, для реализации которого, естественно, потребовалось определенное время (в нашем случае – 6 мес) и который мог быть обнаружен лишь тогда, когда основной эффект петлевых диуретиков – мочегонный – пошел на убыль (см. рис. 5, а).

### Патофизиологические основы длительного приема диуретиков при СН

Считается, что основная сложность, с которой приходится сталкиваться при приеме петлевых диуретиков у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ, – относительно узкий диапазон их терапевтического действия. Это связано с тем, что диастолическая порция кривой давление/объем неподатливого желудочка имеет крутой наклон и незначительное уменьшение объема наполнения приводит к существенному снижению давления наполнения. Снижение же давления наполнения больше требуемого чревато развитием синдрома фиксации сердечного выброса (или синдрома недостаточного наполнения желудочка). В легких случаях этот синдром проявляется в виде повышенной утомляемости, тахикардии и ортостатической гипотонии, а в более тяжелых – в виде артериальной гипотонии (АГ), олигурии (преренальной азотемии), задержки в организме воды и соли (за счет активации ренин-ангиотензиновой системы), развитием толерантности к диуретикам.

Чаще всего синдром фиксации возникает при избыточном диурезе, а также в ситуациях, когда повышение давления наполнения отсутствует или минимально (как у больных с незначительной СН) или, наоборот, когда высокое диастолическое давление имеет крайне важное значение для наполнения ЛЖ (как у больных с рестриктивным типом наполнения). Для минимизации риска развития этого синдрома мы использовали малые начальные дозы препаратов (торасемид с 5 мг, фуросемид с 20 мг), а также тактику медленного повышения дозы. И это принесло свои плоды: в исследовании не было зафиксировано ни одного случая артериальной гипотонии, и лишь у 3 больных из группы торасемида и 2 – фуросемида отмечалось повышение частоты сердечных сокращений более чем на 10 уд/мин по сравнению с исходной величиной. Отклонение уровня креатинина и калия в сыворотке от нормы за период подбора дозы было выявлено лишь у 12% больных из группы торасемида и 17% – фуросемида.

Более того, тот факт, что у большинства наших больных снижение давления наполнения ЛЖ сопровождалось улучшением типа наполнения ЛЖ, сводит риск развития синдрома недостаточного наполнения желудочка практически до нуля. Дело в том, что улучшение типа наполнения ЛЖ при гемодинамической разгрузке сердца происходит за счет улучшения сократимости левого предсердия. При приеме диуретиков снижается как пред-, так и постнагрузка на левое предсердие (объем крови, притекающий по легочным венам, и уровень давления в желудочке в момент предсердной систолы соответственно), что способствует улучшению сократимости предсердия и повышению роли предсердной систолы в наполнении ЛЖ – происходит восстановление «предсердной подкачки». Именно об этом свидетельствует переход от псевдонормального и рестриктивных типов наполнения ЛЖ к типу с замедленным расслаблением. Поэтому снижение давления сопровождается активацией предсердной подкачки, которая в данном случае берет на себя основную роль в наполнении ЛЖ. Чем больше снизится давление наполнения, тем в большей степени активизируется предсердная подкачка и, наоборот, чем меньшего снижения давления наполнения удастся достичь, тем в меньшей степени восстанавливается сократимость предсердия. В результате при любом раскладе наполнение ЛЖ будет оставаться на одном и том же уровне. Поэтому если снижение давления наполнения сопровождается улучшением типа наполнения ЛЖ, риск синдрома недостаточного наполнения желудочка практически равен нулю. Если же по тем или иным причинам активации предсердной подкачки не происходит, как, например, у больных с мерцательной аритмией, то чуть

большее, чем необходимо, снижение давления наполнения чревато развитием синдрома недостаточного наполнения ЛЖ.

Таким образом, всем больным с компенсированной хронической СН (т.е. без признаков задержки жидкости в организме) и высоким давлением наполнения ЛЖ показан прием петлевых диуретиков в тщательно подобранной дозе. При этом предпочтение следует отдавать торасемиду (Диувер, «Тева») как диуретику, способному улучшать механические свойства миокарда за счет уникального антифибротического эффекта. Для того чтобы избежать возникновения синдрома недостаточного наполнения ЛЖ, необходимо использовать малую начальную дозу препарата (5 мг Диувера), а также тактику медленного повышения дозы.

### Литература/References

1. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 62: e147.
2. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003838.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
4. Pitt B, Williams G, Remme W et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79–87.
5. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2591–8.
6. Opie L, Kaplan N. Diuretics. In: L. Opie, B. Gersh (eds): *Drugs for the heart* (6th ed). Elsevier Saunders 2005; p. 80–103.
7. 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; 12: 326–32. / Azizova A.G., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Sravnitel'noe vliianie torasemida i furosemida na klinicheskiy status i diastolicheskuyu funktsiyu levogo zheludochka u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu i vysokim davleniem napolneniia levogo zheludochka. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12: 326–32. [in Russian]
8. 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: 384–90.
9. López 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.
10. Uchida T, Yamanaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
11. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 26: 145–50.
12. Goodfriend T, Ball D, Oelkers W, BKhV. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63: 45–50.
13. Cosín J, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
14. Murray M et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
15. López B, González 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; 50: 859–67.
16. Ellison D. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Овчинников Артем Германович – д-р мед. наук, НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: artcardio@mail.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»  
115054, Россия, Москва, ул. Валуевая, д. 35  
Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru