

Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида

Н.Б.Перепеч[✉]

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье обсуждаются специфические особенности фармакокинетики торасемида, выгодно отличающие его от фуросемида. Обращается внимание на то, что торасемид обладает антиальдостероновым и антифибротическим эффектом, не свойственным другим диуретикам. Приводятся результаты клинических исследований, в которых была показана способность торасемида препятствовать развитию и вызывать регресс миокардиального фиброза. С учетом современных представлений о патогенезе хронической сердечной недостаточности, в частности месте диастолической дисфункции в развитии нарушений гемодинамики, обосновывается применение торасемида в составе комплексной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с высоким давлением наполнения левого желудочка до появления клинических признаков застоя.

Ключевые слова: торасемид, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, фиброз миокарда.

[✉]nikita_perepetch@mail.ru

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 56–62.

Pathogenetic treatment of chronic heart failure: the role of torasemide

N.B. Perepetch[✉]

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, 41

The article discusses the torasemide pharmacokinetic characteristics which are favourably different from furosemide characteristics. We paid attention to the fact that torasemide had anti-aldosterone and antifibrotic effects; all these characteristics were alien to other diuretics nature. The results of clinical studies showed torasemide ability to prevent the development and reverse myocardial fibrosis. Taking into account modern representations concerning the pathogenesis of chronic heart failure, in particular the role of diastolic dysfunction in developing haemodynamic compromise, we substantiated torasemide application as a part of complex pharmacotherapy of chronic heart failure in patients with elevated left ventricular filling pressure before the appearance of clinical manifestations of stagnation.

Key words: torasemide, chronic heart failure, diastolic dysfunction, myocardial fibrosis.

[✉]nikita_perepetch@mail.ru

For citation: Perepetch N.B. Pathogenetic therapy of chronic heart failure: the position of torasemide. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 56–62.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с плохим прогнозом. Улучшение прогноза при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) может быть достигнуто применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В современных руководствах по лечению ХСН [1–3] эти классы лекарственных препаратов относятся к числу обязательных для применения у данной категории больных с целью снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния – класс рекомендаций I, уровень доказанности А. Хотя препараты перечисленных классов не оказывают значимого влияния на прогноз пациентов, у которых симптомы сердечной недостаточности сочетаются с нормальной ФВ ЛЖ, они рекомендуются к применению в составе фармакотерапии больных с ХСН с сохраненной систолической функцией, так как улучшают их клиническое состояние и переносимость физической нагрузки. При непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента возможно применение блокаторов рецепторов ангиотензина II, при непереносимости β-адреноблокаторов – ивабрадина. Общим свойством препаратов перечисленных классов, которое, по видимому, и определяет их лидирующее положение в фармакотерапии ХСН, является воздействие на ключевые звенья патогенеза этого патологического состояния.

Диуретики рекомендуется применять для лечения больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК) с низкой ФВ ЛЖ и признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Мочегонные средства не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Особое место среди диуретиков занимает торасемид, который расценивается как самый эффективный и безопасный препарат этого класса с оптимальным терапевтическим профилем [3]. В отличие от других диуретиков торасемид не только улучшает качество жизни больных, но и способен замед-

лять прогрессирование болезни. Это свойство торасемида нельзя не связывать с его способностью влиять на патогенетические механизмы ХСН. На каком этапе развития ХСН и при каких условиях целесообразно начинать применение торасемида, если учесть, что лечебное действие этого препарата связано не только с салуретическим эффектом?

Современные представления о патогенезе ХСН

Существует четыре основные причины развития ХСН: перегрузка объемом, перегрузка давлением, снижение сократимости миокарда и нарушение диастолической функции желудочков сердца.

Перегрузка объемом возникает вследствие врожденных и приобретенных пороков сердца, приводящих к нарушению внутрисердечной гемодинамики, формированию обратного тока крови, переполнению и избыточному растяжению камер сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов, дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток). Перегрузка давлением является следствием стеноза клапанных отверстий (митрального, трикуспидального, аортального, пульмонального клапанов), сужения выходного тракта желудочков, повышения давления в большом или малом кругах кровообращения. Снижение сократимости миокарда происходит в связи с уменьшением массы активно функционирующей сердечной мышцы вследствие острой и хронической коронарной недостаточности, постинфарктного кардиосклероза, миокардитов, дилатационной кардиомиопатии, токсического воздействия. Ведущими причинами диастолической дисфункции являются гипертрофия ЛЖ, ишемическая болезнь сердца, рестриктивная кардиомиопатия, инфильтративные заболевания миокарда.

Воздействие на миокард любого из повреждающих факторов приводит к нарушению функционирования систем трансмембранного ионного транспорта, изменению активности и дислокации ферментов, сдвигам кислотно-щелочного равновесия, повреждению органелл и струк-

турным изменениям сарколеммы кардиомиоцитов, нарушению процессов окисления субстратов метаболизма, уменьшению продукции макроэргических соединений и формированию состояния внутриклеточного энергодефицита. Вследствие нарушения энергообразования возникает дисфункция миокарда. Причем нарушение расслабления развивается раньше, чем происходит снижение сократимости. В настоящее время полагают, что при любой причине повреждения миокарда имеется сочетание систолической и диастолической дисфункции. Соотношение и выраженность этих вариантов функциональных расстройств определяется характером повреждающего фактора и этапом процесса развития сердечной недостаточности. В стадии развернутой клинической картины ХСН преобладающим механизмом расстройства гемодинамики является систолическая дисфункция. На начальном этапе развития ХСН нарушения гемодинамики у многих больных обусловлены преимущественно диастолической дисфункцией. Распространенность ХСН с сохранной систолической функцией (ФВ ЛЖ > 50%) составляет в среднем 50% [4], а в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, достигает почти 60% [5].

Компенсаторные механизмы, позволяющие предотвратить снижение сердечного выброса, активируются уже на самой ранней стадии развития нарушений функции сердца как насоса. Если при прогрессировании систолической и/или диастолической дисфункции уменьшение минутного объема кровообращения все же происходит, начинают действовать приспособительные механизмы, направленные на сохранение необходимого уровня перфузии жизненно важных органов и систем.

Снижение сократимости миокарда ЛЖ вначале вызывает увеличение его конечно-систолического объема, а затем – в связи с повышением преднагрузки – рост конечно-диастолического давления и тоногенную дилатацию полости ЛЖ. Увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ за счет механизма Франка–Старлинга позволяет предотвратить уменьшение его ударного объема. Однако приближение к пределу растяжимости мышечного волокна сопровождается снижением прироста силы его систолического укорочения, а достижение этого предела приводит к падению мощности сокращения. В связи с этим по мере возрастания преднагрузки и усиления дилатации ЛЖ происходит истощение компенсаторных возможностей механизма Франка–Старлинга, способность миокарда развивать дополнительное напряжение падает, развивается миогенная дилатация полости ЛЖ и начинается прогрессирующее снижение его ударного объема. Возрастание конечно-диастолического давления в полости ЛЖ приводит к повышению давления в левом предсердии (ЛП), а затем к легочной гипертензии. Работа правого желудочка (ПЖ) против повышенного сопротивления становится причиной постепенной дилатации его полости и возрастания внутрижелудочкового давления. Вслед за повышением конечно-диастолического давления в ПЖ происходит повышение давления в правом предсердии (ПП) и развивается застой в большом круге кровообращения. Снижение сократимости ПЖ приводит к уменьшению объема крови, поступающего в малый круг кровообращения. С одной стороны, это сопровождается снижением давления в легочной артерии и уменьшением избыточной преднагрузки на ЛЖ, что позитивно влияет на его производительность. В то же время снижение давления наполнения ЛЖ до критического уровня становится дополнительной причиной уменьшения его ударного объема.

Нарушение процесса активного расслабления ЛЖ на начальном этапе компенсируется усилением сократительной функции ЛП. Дальнейшее увеличение жесткости камеры ЛЖ приводит к увеличению нагрузки на ЛП и его дилатации. Вслед за повышением давления в ЛП – так же, как и при снижении сократимости ЛЖ – увеличивается давление в системе легочных вен, а затем и в легочной артерии, развиваются дилатация, повышение внутрижелу-

дочкового давления, снижение сократимости и уменьшение ударного объема ПЖ. Следствием сокращения объема крови, нагнетаемой ПЖ в малый круг кровообращения, становится снижение давления в легочной артерии и ухудшение наполнения ригидного ЛЖ, что приводит к уменьшению его ударного объема.

Основным механизмом, позволяющим предотвратить уменьшение минутного объема кровообращения при снижении разовой производительности сердца, является увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Вместе с тем по мере укорочения диастолы эффективность тахикардии как механизма, препятствующего уменьшению минутного объема кровообращения, снижается, а при выраженном возрастании ЧСС тахикардия становится дополнительным фактором, способствующим уменьшению ударного объема крови. В адаптации организма к снижению сердечного выброса важную роль играет вазоконстрикция. Сужение периферических сосудов позволяет обеспечить уровень артериального давления, необходимый для перфузии жизненно важных органов. Централизация кровообращения сопровождается ухудшением кровоснабжения почек. Вследствие этого происходит задержка жидкости в организме, увеличиваются объем циркулирующей крови и венозный возврат. С одной стороны, эти изменения способствуют улучшению кровоснабжения жизненно важных органов. Вместе с тем увеличение венозного возврата крови к сердцу сопровождается повышением давления в сосудах малого круга кровообращения и усилением диастолической нагрузки на ЛЖ. С истощением компенсаторных возможностей механизма Франка–Старлинга это приводит к дальнейшей дилатации ЛЖ, снижению сердечного выброса и развитию застойного синдрома. При преимущественном поражении ЛЖ в клинической картине ХСН на первый план выступают симптомы застоя в малом круге кровообращения. В случаях нарушения функции ПЖ преобладают явления застоя в большом круге кровообращения.

Основную роль в развитии компенсаторно-приспособительных реакций при формировании ХСН играет активация ряда нейрогуморальных систем. С другой стороны, по этой же причине происходит и переход адаптационных процессов в патологическую фазу.

Нейрогуморальные системы, участвующие в регуляции кровообращения, можно разделить на 2 группы. В 1-ю группу входят системы, обеспечивающие вазоконстрикцию, задержку жидкости в организме, пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных элементов сосудистой стенки. К ним относятся симпатико-адреналовая система (норадреналин и адреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (ангиотензин II, альдостерон), а также вазопрессин, эндотелин, фактор роста, цитокины, фактор некроза опухоли α , ингибитор тканевого активатора плазминогена. Ко 2-й группе относятся нейрогормоны, обладающие противоположными эффектами – вазодилататорным, антидиуретическим и антипролиферативным: оксид азота, натрийуретические пептиды, простагландины, калликреин-кининовая система (брадикинин), тканевой активатор плазминогена. В норме противодействующие нейрогуморальные системы находятся в состоянии равновесия. При развитии ХСН нейрогуморальные системы 1-й группы начинают преобладать над нейрогуморальными системами 2-й группы. Вначале дисбаланс нейрогормонов стимулирует адаптационные механизмы: развиваются компенсаторная дилатация и компенсаторная гипертрофия ЛЖ, происходит компенсаторное увеличение ЧСС, регионарный кровоток перераспределяется в сторону сердца и скелетной мускулатуры, задержка натрия и воды, возникающая вследствие почечной вазоконстрикции, способствует сохранению на необходимом уровне перфузии жизненно важных органов. Однако по мере усиления нейрогуморального дисбаланса, формирования хронической гиперактивации нейрогуморальных систем 1-й группы процессы дилатации сердца и

гипертрофии миокарда переходят в патологическую фазу, вазоконстрикция и задержка жидкости в организме становятся избыточными и дальнейшая нейрогуморальная стимуляция способствует прогрессированию ХСН.

Ведущую роль в активизации компенсаторно-приспособительных механизмов и последующем срыве адаптационных реакций играют тканевые нейрогормоны. Активация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с ХСН прогрессивно нарастает и не нормализуется при устранении симптомов декомпенсации кровообращения. Эффекты нейрогормонов, образующихся в тканях, имеют продолжительный характер и проявляются морфологическими изменениями в органах. Усиление синтеза в кардиомиоцитах ангиотензина II и альдостерона, а также сопряженная с этим процессом активация провоспалительных цитокинов и проапоптогенных приводят к развитию гипертрофии миокарда. Наряду с увеличением мышечной массы усиливается и синтез коллагена. Причем тонкие коллагеновые нити, обеспечивающие связь отдельных кардиомиоцитов и их объединение в мышечные пучки, заменяются на грубые нити коллагена III типа. Эти изменения приводят к нарушению слаженной работы мышечных элементов и снижению эластичности сердечной мышцы. Кроме того, фиброз миокарда проявляется утолщением соединительнотканых футляров, окружающих кардиомиоциты и капилляры, что затрудняет диффузию кислорода, в то время как потребность в нем возрастает. В результате этого усиливается гипоксия и постепенно развивается дистрофия миокарда. Вследствие нейрогуморальной стимуляции, сочетающейся с ухудшением кровоснабжения миокарда (что особенно часто наблюдается у больных с ишемической болезнью сердца), часть кардиомиоцитов попадает в состояние гибернации (спячки). Клетки гибернированного миокарда активно не сокращаются, но в то же время сохраняют жизнеспособность. При улучшении кровоснабжения возможно полное или частичное восстановление их активной деятельности. Если же улучшения перфузии гибернированного миокарда не происходит, изменения в кардиомиоцитах приобретают необратимый характер. Кроме гипертрофии и гибернации миокарда, сменяющихся дистрофией сердечной мышцы, тканевые нейрогормоны стимулируют апоптоз – программируемую гибель клеток, что также ведет к формированию очагов миокардиофиброза. Вследствие этих процессов прогрессируют систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, нарастает дилатация сердца, происходит сферизация полости ЛЖ и процесс ремоделирования сердца переходит в дезадаптационную фазу.

Снижение сердечного выброса и почечного кровотока сопровождается активацией циркулирующих нейрогуморальных систем. В кровотоке повышается содержание норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина. Это приводит к развитию и последующему срыву адаптационных реакций на системном и организменном уровнях (вазоконстрикция, задержка натрия и воды, повышение осмолярности плазмы, увеличение объема циркулирующей крови), вовлечению в патологический процесс других органов и в итоге – к формированию развернутой клинической картины ХСН.

Таким образом, действие компенсаторно-приспособительных механизмов при ХСН является фазовым: адаптационные процессы по мере их усиления переходят в патологическую фазу, приобретая повреждающий характер. В основе этого перехода лежит трансформация кратковременной компенсаторной активации нейрогуморальных систем в фазу хронической гиперактивации. Активность тканевых нейрогуморальных систем повышается на доклиническом этапе развития ХСН и постепенно нарастает. Нейрогормоны, продуцируемые в избыточном количестве, оказывают прямое и опосредованное повреждающее воздействие на миокард, усиливая систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, ускоряя про-

цесс ремоделирования сердца и тем самым способствуя прогрессированию ХСН.

Механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика торасемида

Задержка жидкости и развитие застоя в большом и малом кругах кровообращения при ХСН свидетельствуют об избыточном конечно-диастолическом давлении в желудочках. Уменьшение объема циркулирующей крови (а вследствие этого – оптимизация преднагрузки) сопровождается улучшением гемодинамики и уменьшением выраженности отеочного синдрома, что в совокупности проявляется снижением ФК ХСН. Несмотря на то, что диуретики непосредственно воздействуют на одно из звеньев патогенеза ХСН, препараты этого класса расцениваются как средства преимущественно симптоматической терапии. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН диуретики отнесены к категории препаратов, доказавших способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН, но применяемых не у всех больных, а лишь в определенных клинических ситуациях [3]. Дегидратационная терапия при условии правильного выбора дозы и кратности применения диуретика рассматривается как важное направление улучшения качества жизни больных с ХСН.

С целью эффективного устранения застойных явлений у больных с ХСН применяются главным образом петлевые диуретики. Препараты этого класса блокируют реабсорбцию натрия в восходящей части петли Генле. Фламаном петлевых диуретиков до последнего времени считался фуросемид в связи с тем, что этот препарат обладает наиболее мощным мочегонным эффектом. Однако особенности механизма действия, фармакокинетические характеристики и результаты исследований клинической эффективности торасемида при ХСН заставляют пересмотреть эту точку зрения.

Фуросемид – диуретик быстрого действия. Биодоступность препарата, составляя в среднем 50%, варьирует в широких пределах в связи с тем, что абсорбция фуросемида не только имеет индивидуальные различия, но и нестабильна у одного и того же пациента, так как зависит от приема пищи и других факторов [6, 7]. При приеме внутрь начало диуретического эффекта отмечается в течение 1-го часа, максимум действия достигается через 1–2 ч после приема, а длительность диуретического эффекта составляет около 6 ч. При внутривенном введении начало и максимум диуретического эффекта наблюдаются соответственно через 5 и 30 мин после введения, а его длительность составляет около 2 ч. Период полувыведения фуросемида составляет 30–60 мин. После прекращения диуретического действия фуросемида скорость экскреции ионов натрия быстро снижается до значений меньше исходного уровня, что нивелирует салуретический эффект препарата и даже приводит к задержке натрия в организме, если пациент не находится на гипосолевой диете. В основе «рикошетной» задержки натрия после приема фуросемида лежит активация ряда натрийсберегающих механизмов, в том числе повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системы, вследствие чего усиливается реабсорбция натрия в почечных канальцах. За счет «феномена рикошета» при приеме 1 раз в сутки фуросемид значимого влияния на суточную экскрецию натрия не оказывает. К нежелательным эффектам препарата относятся электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмизм), повышение уровней глюкозы и холестерина в крови [8–10]. В связи с тем что фуросемид обладает быстро развивающимся, сильным, но непродолжительным мочегонным действием, главными показаниями к его применению в кардиологии являются острая сердечная недостаточность и гипертонический криз, в генезе которого преобладают задержка натрия и увеличение объема циркулирующей крови.

Биодоступность торасемида стабильна и составляет 80–90%. При приеме внутрь торасемид практически пол-



ностью и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация торасемида в плазме крови определяется через 1–2 ч, максимальный диуретический эффект – через 2–3 ч после приема внутрь. Длительность диуретического эффекта составляет более 12 ч после приема внутрь и около 6 ч после внутривенного введения. Торасемид подвергается метаболизму в печени, его метаболиты фармакологически неактивны или обладают слабой фармакологической активностью. Торасемид и его метаболиты выводятся из организма почками, период полувыведения составляет 3–4 ч [8–11]. При длительном применении в дозе 5–10 мг/сут торасемид не оказывает значимого влияния на уровень калия и магния в крови, показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [9, 11, 12]. «Феномен рикошета» для торасемида нехарактерен, так как по сравнению с фуросемидом этот препарат обладает большей продолжительностью действия, а также способностью блокировать рецепторы альдостерона на мембранах клеток эпителия почечных канальцев и подавлять секрецию альдостерона в надпочечниках. Ослаблением эффекта альдостерона объясняют меньшую потерю калия на фоне применения торасемида по сравнению с терапией фуросемидом [11, 13, 14].

Наиболее значимым следствием антиальдостеронового действия торасемида является подавление интерстициального фиброза миокарда. В. Lopez и соавт. [15], проведя сопоставление результатов морфологического исследования ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной с помощью биопсии у больных с клинически выраженной ХСН, которым назначалось лечение торасемидом и фуросемидом, обнаружили, что только на фоне приема торасемида происходят достоверное сокращение объемной фракции коллагена и уменьшение выраженности фиброза. Более позднее исследование этой же группы авторов позволило объяснить антифибротический эффект торасемида подавлением активности карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, который катализирует альдостеронзависимую трансформацию проколлагена I типа в коллаген [16]. В экспериментальной работе P. Veeraveedu и соавт. [17] было показано, что торасемид подавляет экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина I типа, коллагена III типа и альдостеронсинтазы в миокарде ЛЖ. Применение торасемида сопровождается уменьшением площади миокардиального фиброза, индуцируемого избытком альдостерона. У фуросемида антифибротических эффектов выявлено не было. Подтверждение антиальдостеронового и антифибротического действия торасемида было получено в исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. [18]. В этой работе также сравнивались эффекты двух основных петлевых диурети-

ков у больных с ХСН с отечным синдромом. Через 6 мес терапии только в группе пациентов, получавших торасемид, происходило значимое снижение уровня альдостерона в плазме крови, и только в группе больных, которым назначался фуросемид, отмечалось достоверное повышение уровня маркера синтеза коллагена. Соотношение показателей, характеризующих интенсивность синтеза и распада коллагена у пациентов, получавших фуросемид, достоверно возрастало, а у больных, получавших торасемид, не изменялось. Следует отметить, что антифибротический эффект обнаружен только у обычной формы торасемида. Исследование TORAFIC, в котором сопоставлялись эффекты долгосрочного лечения больных с ХСН фуросемидом и торасемидом пролонгированного действия, не выявило тормозящего влияния этих препаратов на активность карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа и прогрессирование фиброза миокарда [19].

Влияние торасемида на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему не ограничивается ослаблением эффектов альдостерона. В исследовании A. Fortuno и соавт. [20] было показано, что торасемид способен ингибировать вазоконстрикторный эффект ангиотензина II. Ослабление чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторным факторам (в том числе и к норадреналину) под влиянием торасемида объясняют активацией натрий-кальциевого насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция из клетки в обмен на вход ионов натрия, а также подавлением входа ионов кальция в клетку. Имеются доказательства и прямого влияния торасемида на симпатико-адреналовую систему. В частности, по данным K. Harada и соавт. [21], у пациентов с умеренно выраженной клинической симптоматикой ХСН, получавших терапию торасемидом в течение 3 мес, не отмечалось характерного для других диуретиков повышения содержания в плазме крови норадреналина и увеличения ЧСС, а уровень адреналина даже снижался. S. Kasama и соавт. [22] на основе анализа результатов сцинтиграфии миокарда больных с ХСН II–III ФК пришли к заключению, что терапия торасемидом в течение 6 мес приводит к уменьшению симпатической активности.

Таким образом, по основным фармакокинетическим характеристикам (биодоступность, время полувыведения, продолжительность действия) торасемид как препарат, предназначенный для поддерживающей диуретической терапии, превосходит фуросемид. Торасемид обладает более выраженным сосудорасширяющим действием и лучшим профилем безопасности. Применение торасемида не вызывает гипокалиемии и повышения активности симпатико-адреналовой системы, а следовательно, по сравнению с другими вариантами диуретической терапии, сопряжено с меньшим риском аритмий. Но главным преимуществом торасемида перед другими диуретиками, принципиально важным для длительной терапии ХСН, являются отсутствие реактивной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие антиальдостеронового действия, благодаря которому препарат обладает способностью препятствовать развитию и уменьшать выраженность фиброза миокарда.

Клиническая эффективность торасемида при ХСН

Торасемид был создан в 1988 г. Более чем за 25 лет клинического применения этого препарата было выполнено немало исследований его эффективности в терапии ХСН. В большинстве работ торасемид сравнивался с фуросемидом.

Первым крупным рандомизированным исследованием, в котором сравнивалось влияние этих препаратов на исход и качество жизни больных с ХСН II–III ФК, было исследование PEACH (Pharmacoeconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heartfailure) [23]. За 6 мес лечения значимых различий по влиянию на смертность, частоту госпитализаций и клини-

ческие проявления ХСН у пациентов, получавших торасемид и фуросемид, обнаружено не было. В то же время торасемид оказывал более благоприятное влияние на качество жизни больных. Фармакоэкономический анализ полученных данных показал, что стоимость лечения торасемидом превосходила стоимость лечения фуросемидом, однако разница в цене препаратов нивелировалась большей стоимостью медицинской помощи больным, получавшим фуросемид, на амбулаторном и стационарном этапах.

В открытом рандомизированном исследовании M. Murgau и соавт. [24] было показано, что у больных с ХСН, которые получали торасемид, по сравнению с больными, леченными фуросемидом, частота госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности в течение 12 мес наблюдения была вдвое меньше (17 и 39% соответственно, $p < 0,01$). Достоверно меньше была и общая продолжительность стационарного лечения больных: 106 сут в группе торасемида и 296 сут в группе фуросемида ($p = 0,02$), а также частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%, $p = 0,03$).

Клиническая и экономическая выгода применения торасемида была подтверждена A. Spannheimer и соавт. [25], которые провели ретроспективный анализ результатов 12-месячного лечения больных с ХСН в Швейцарии и Германии. В группе пациентов, получавших торасемид, по сравнению с больными, которым назначался фуросемид, были меньше частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и общая стоимость лечения. Позднее K. Muller и соавт. [26], проведя проспективное рандомизированное исследование больных с ХСН, не обнаружили достоверной разницы по частоте госпитализаций в связи с прогрессированием сердечной недостаточности у пациентов, в течение 9 мес получавших торасемид или фуросемид. Однако лечение торасемидом сопровождалось более выраженным снижением ФК ХСН и улучшением качества жизни больных.

M. Yamato и соавт. [27] в сравнительно небольшом открытом рандомизированном исследовании сопоставили результаты 6-месячного лечения больных с ХСН II–III ФК торасемидом и фуросемидом. В исследовании включались пациенты, у которых лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и фуросемидом в низкой дозе было недостаточно эффективным. Больным основной группы фуросемид заменили на торасемид в дозе 4–8 мг/сут, больные группы сравнения продолжили принимать фуросемид в дозе 20–40 мг/сут. Лечение торасемидом привело к достоверному снижению концентрации натрийуретического гормона в плазме крови, уменьшению конечно-диастолического размера, индекса массы миокарда и показателей диастолического наполнения ЛЖ. В группе сравнения изменений параметров, характеризующих функцию ЛЖ, не произошло.

В 2002 г. было завершено крупное рандомизированное исследование TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) [28], результаты которого, главным образом, и определили место торасемида в современных рекомендациях по лечению ХСН. В это исследование были включены 1377 пациентов с ХСН II–III ФК. Сопоставлялись результаты лечения больных торасемидом (10 мг/сут), фуросемидом (40 мг/сут) и другими диуретиками. Продолжительность исследования составила 12 мес. К окончанию периода наблюдения в группе больных, получавших торасемид, по сравнению с больными, которых лечили фуросемидом и другими диуретиками, произошло достоверное снижение общей (на 51,5%, $p < 0,015$), сердечно-сосудистой (на 59,7%, $p < 0,006$) и внезапной смертности (на 65,8%, $p < 0,048$). Доля пациентов, у которых произошло значительное улучшение переносимости физической нагрузки и, соответственно, отмечалось снижение ФК ХСН, на фоне терапии торасемидом увеличилась больше, чем в группе больных, получавших фуросемид и другие диуретики. Гипокалиемия у пациентов, получавших торасемид, отмечалась достоверно реже, чем при применении фуросемида (12,9 и 17,9% соответственно, $p = 0,013$).

В российское рандомизированное многоцентровое исследование ДУЭЛЬ-ХСН – Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности) были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК. Длительность наблюдения за больными составляла 14 сут. Применение торасемида позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросемида. Прирост дистанции 6-минутной ходьбы у пациентов, получавших торасемид, был достоверно больше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м соответственно, $p < 0,01$). Несмотря на краткость применения торасемид оказал достоверное влияние на показатели трансмитрального диастолического потока, т.е. диастолическую функцию ЛЖ. Терапия торасемидом сопровождалась меньшей потерей калия и почти 10-кратным уменьшением частоты нежелательных явлений по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [29].

В открытом рандомизированном исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. [18] изучались эффекты торасемида и фуросемида у пациентов с компенсированной ХСН II–III ФК. Продолжительность терапии составляла 6 мес. К окончанию периода наблюдения в обеих группах больных отмечалось достоверное и выраженное в одинаковой степени снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы также отмечались у больных обеих групп, но в большей степени – на фоне приема торасемида. Только терапия торасемидом сопровождалась достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, снижением уровня N-концевого предшественника натрийуретического гормона и улучшением диастолической функции ЛЖ. На фоне приема торасемида происходило значительное снижение уровня альдостерона (на 22,6%, $p < 0,001$), чего не наблюдалось у пациентов, получавших фуросемид. И только терапия фуросемидом ассоциировалась с достоверным повышением уровня маркера синтеза коллагена (на 17,8%, $p < 0,001$). Показатель распада коллагена у больных сравнимых групп не различался. Соотношение показателей синтеза и распада коллагена на фоне терапии торасемидом не изменялось, а у больных, получавших фуросемид, возрастало на 26,4% ($p < 0,05$), т.е. баланс коллагена значительно смещался в сторону его образования.

Преимущества торасемида перед фуросемидом в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН II–III ФК были подтверждены результатами казахстанского рандомизированного многоцентрового исследования ПОЭТ. Лечение торасемидом в течение 1 мес сопровождалось более выраженным уменьшением отеочного синдрома, улучшением качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке и возрастанием показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ [30].

Результаты исследований, посвященных оценке клинической эффективности торасемида в лечении больных с ХСН, позволяют заключить, что торасемид – единственный диуретик с доказанным влиянием на прогноз при данном заболевании. Помимо снижения общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности, торасемид сильнее, чем фуросемид, способствует снижению частоты и продолжительности госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, а также уменьшению выраженности клинической симптоматики сердечной недостаточности, повышению переносимости физической нагрузки и улучшению качества жизни больных. В сравнении с терапией фуросемидом, применение торасемида сопряжено с меньшим риском развития побочных эффектов. Важной особенностью торасемида является его способность улучшать диастолическую функцию ЛЖ за счет торможения процесса синтеза коллагена, что обеспечивает предотвращение прогрессирования и регресс фиброза миокарда. Известно, что выраженность фиброза миокарда коррелирует с частотой развития жизнеугрожающих же-

лудочковых аритмий [30]. В связи с этим не исключено, что антифибротическое действие торасемида, а также его способность не вызывать повышения активности симпатико-адреналовой системы и не оказывать существенно-го влияния на уровень калия в совокупности представляют собой то отличие данного препарата от других диуретиков, которое и обуславливает его позитивное влияние на прогноз больных с ХСН.

Когда начинать применение торасемида в лечении больных с ХСН?

Как известно, дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы – активную и поддерживающую. В активной, относительно кратковременной фазе, когда количество выделенной мочи должно превышать количество принятой жидкости на 1–2 л в сутки, чаще всего применяется фуросемид. В поддерживающей фазе применение фуросемида, а также буметанида, этакриновой кислоты и гидрохлоротиазида по меньшей мере неудобно для пациента, так как все эти препараты отличаются быстро развивающимся, но кратковременным мочегонным действием, и для поддержания эуволемического состояния их следует принимать 2 раза в сутки. С учетом особенностей фармакокинетики оптимальным диуретиком для длительного ежедневного применения у больных с ХСН является торасемид. Дополнительным основанием для выбора торасемида как средства диуретической терапии больных с ХСН в амбулаторных условиях является его безопасность, т.е. менее выраженное, чем у других диуретиков, влияние на уровень калия, углеводный, липидный и пуриновый обмен. Следует отметить, что в последней редакции Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН торасемид рассматривается не только как препарат выбора в фазе поддерживающей терапии, но и как предпочтительный диуретик при декомпенсации ХСН [3].

Рекомендуемый алгоритм назначения диуретиков больным с ХСН предусматривает начало терапии не ранее, чем у пациента появляются признаки задержки жидкости. Исключением является торасемид, который в малых дозах (2,5–5 мг/сут) может быть назначен пациенту с ХСН II ФК без клинических признаков застоя [3]. Особое положение торасемида обусловлено тем, что этот препарат обеспечивает снижение давления наполнения ЛЖ как за счет быстрого уменьшения преднагрузки в связи с диуретическим действием, так и за счет снижения жесткости стенки ЛЖ, т.е. улучшения механических свойств миокарда.

При каких условиях торасемид может назначаться пациентам с ХСН без клинических симптомов застоя, т.е. до появления мелкопузырчатых хрипов в легких, отеков нижних конечностей и гепатомегалии? Очевидно, в тех случаях, когда у пациента имеются проявления легочной гипертензии (акцент II тона на легочной артерии, повышение частоты дыхательных движений – ЧДД > 20 в минуту в положении стоя, рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения), а диагноз ХСН подтвержден результатами эхокардиографии и тестом на натрийуретический гормон или N-концевой предшественник натрийуретического гормона. Эхокардиографическим критерием сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции считается снижение ФВ ЛЖ, рассчитанной по методу Симпсона. Диагностика диастолической дисфункции обычно осуществляется по результатам импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального кровотока, особенности которого характеризуют процесс наполнения ЛЖ. По соотношению скоростей раннего (пассивного) и позднего (в систолу предсердий) наполнения ЛЖ (Е/А) выделяют 3 типа трансмитрального диастолического спектра. Применение торасемида, по-видимому, преждевременно при 1-м типе нарушения диастолической функции (замедление релаксации), так как на данном этапе еще не про-

исходит повышения давления наполнения ЛЖ, но при 2-м (псевдонормальном) и тем более 3-м (рестриктивном) типах наполнения ЛЖ включение этого препарата в состав терапии ХСН является обоснованным. Показатель Е/А характеризуется значительной изменчивостью, зависит от гемодинамической нагрузки на ЛЖ и других факторов. Более точно величину давления наполнения ЛЖ отражает отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е/е'), которая зависит от эластичности миокарда и определяется с помощью тканевого доплеровского исследования [32]. Повышение этого показателя (Е/е' > 15) рассматривается как признак высокого давления наполнения ЛЖ и, следовательно, может служить ориентиром при определении показаний к назначению торасемида больным с ХСН без клинических симптомов застоя. Снижение соотношения Е/е', а также восстановление 1-го типа нарушения наполнения ЛЖ могут расцениваться как инструментальные критерии эффективности лечения.

Литература/References

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012; 14 (8): 803–69.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (16): e147–239.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Nacional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOt po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251–9.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХа-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–71. / Mareev V.Iu., Danielian M.O., Belenkov Iu.N. Sravnitel'naiia karakteristika bol'nykh s KhSN v zavisimosti ot velichiny FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOKha-O-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (4): 164–71. [in Russian]
- Mc Crindle II, Wa TC, Barron W et al. Effects of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 743–6.
- Murray MD, Haag KM, Blak PK et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. Pharmacotherapy 1997; 17: 98–106.
- Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 601–9.
- Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339 (6): 387–95.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdchno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
- Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs Today 1994; 8: 1–28.
- Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Применение петлевого диуретика торасемида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M. i dr. Primenenie petlevogo diuretika torasemida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoi bolezni u zhenshchin v period postmenopauzy. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9. [in Russian]
- Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
- Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63: 97–105.
- 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 (11): 2028–35.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
- Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. Biochem Pharmacol 2007; 23: 143–8.
- Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Пиляревский С.П. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarievskii S.P. i dr. Sravnitel'naiia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdchnoi nedostatochnosti. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study. Clin Ther 2011; 33 (9): 1204–13.
- Fortuno A, Muniz P, Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34: 138–43.
- Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (6): 468–73.
- 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: 1434–40.
- Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. Clin Ther 1999; 21 (5): 854–6.
- Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
- Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91 (7): 1467–75.
- Muller 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. J Heart Fail 2003; 5 (6): 793–801.
- Yamato M, Sasaki T, Honda M et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circulat J 2003; 67 (5): 384–90.
- Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
- Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdchnoi Nedostatochnosti (DU-EL'-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
- Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 495–9. / Berkinbaev S.F., Dzhusunbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaiia effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti. Rezul'taty kazakhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia «POET». Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (5): 495–9. [in Russian]
- O'Hanlon R, Grasso M, Roughton M et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 56 (11): 867–74.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocard 2009; 10 (2): 165–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО). E-mail: nikita_perepech@mail.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru
DIUV-RU-00012-DOK-24082017