участников иногда настолько велико, что даже незначительное отклонение признака в результате вмешательства может стать статистически достоверным. Например, в исследовании ALLHAT участвовали 33 357 пациентов, из которых 15 255 получали терапию хлорталидоном, а оставшиеся в практически одинаковом числе принимали амлодипин или лизиноприл. К окончанию исследования в группе на хлорталидоне было выявлено повышение глюкозы на 2,8 мг/дл (2,2%), а в группе амлодипина – ее снижение на 1,8 мг/дл (1,3%). Но эти изменения, которым в условиях реальной клинической практики могли и не придать никакого значения, оказались статистически достоверными.

Отсутствие достоверных различий в эффективности сравниваемых методов исследования наиболее часто связано с малым числом пациентов в выборке. Недостаточная по размерам выборка делает отрицательный результат недостаточным для негативной оценки лечения, а в случае получения положительного эффекта вмешательства не позволяет его с уверенностью рекомендовать для широкой клинической практики.

Помимо оценки эффективности вмешательства по отношению к «жестким» и «суррогатным» конечным точкам важно знать о его влиянии на качество жизни (например, для пациента с болевым синдромом изменение этого показателя важнее, чем влияние на риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности при применении нестероидных противовоспалительных препаратов).

• ***Доступность метода в условиях реальной клинической практики.*** Врач должен решить, насколько сопоставима группа больных, включенных в исследование, с теми пациентами, к которым он собирается его применить (демографические характеристики, тяжесть и длительность заболевания, сопутствующая патология, пропорция мужчин и женщин, существующие противопоказания к диагностическим и/или терапевтическим мероприятиям и т.д.).

Роль петлевых диуретиков в клинической практике

Г.А.Барышникова
РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

В зависимости от «точки приложения» эффекта на уровне нефрона диуретики делят на три группы: петлевые (действуют преимущественно на восходящий отдел петли Генле), тиазидные и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца) и калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца) (рис. 1). Диуретики являются препаратами базисной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), применяются при артериальной гипертензии (АГ), циррозе печени с асцитом, почечных отеках.

Петлевые диуретики получили свое название именно благодаря действию на восходящий отдел петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия, поэтому петлевые диуретики являются наиболее мощными среди прочих диуретических препаратов (именно их применяют для купирования отека легких), однако, как правило, действие их непродолжительно. Применительно к фуросемиду это преодолевается внутривенным капельным введением препарата. При АГ до недавнего времени петлевые диуретики использовались лишь при гипертонических кризах и резистентности к тиазидным диуретикам (при тяжелой хронической почечной недостаточности – ХПН). Однако после появления петлевых диуретиков пролонгированного действия, в частности торасемида, сравнительно недавно пришедшего в Россию, спектр их применения расширился.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики торасемида

При пероральном приеме торасемид быстро абсорбируется, при этом пик концентрации в плазме достигается в течение 1 ч (этому соответствует начало действия). Биодоступность препарата по разным данным составляет 75–100%, что существенно выше по сравнению с фуросемидом и что гарантирует «надежность» диуретического действия торасемида. Торасемид метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, значительно уступающих по эффективности самому торасемиду.

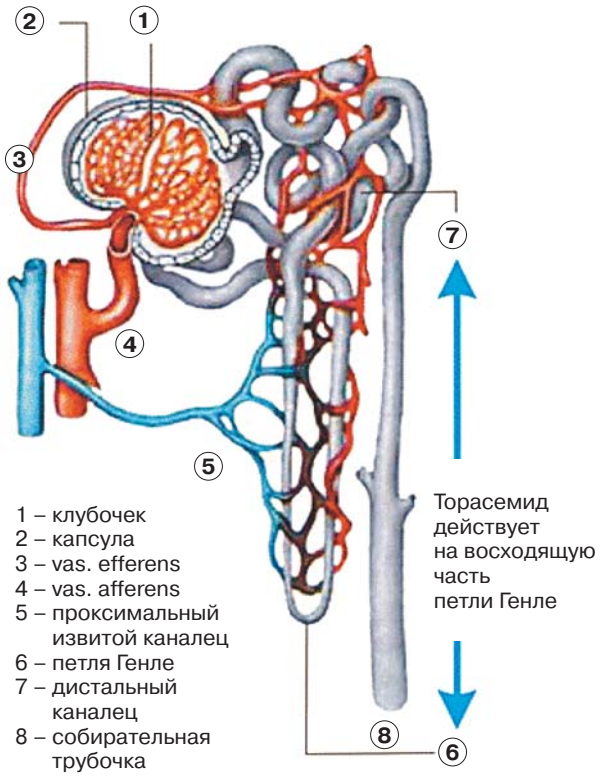
Период полувыведения торасемида около 3–5 ч, в то время как период полувыведения фуросемида не превышает 1 ч. Пик действия развивается через 1,5–2 ч, продолжительность эффекта составляет в среднем 6–8 ч. При циррозе печени отмечено увеличение периода полувыведения торасемида до 4,8 ч с увеличением площади под фармакокинетической кривой (AUC) в 2,5 раза.

При назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы. Однако уникальность действия торасемида в том, что экскреция калия при увеличении дозы торасемида практически не изменяется. В дозе 10 мг/сут торасемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия. Важно отметить, что пиковый диуретический эффект торасемида в дозе 2,5 мг/сут выражен слабо и не сопровождается развитием так называемого «эффекта рикошета» (rebound effect – задержка натрия вслед за повышенной его экскрецией), характерного для применения торасемида в дозе 10 и 20 мг/сут. Диуретический эффект торасемида в дозах 2,5 и 5 мг при однократном приеме соответствует таковому гидрохлортиазида в дозе 12,5–25 мг (что сделало возможным применение торасемида при АГ), а в дозах 10 и 20 мг – эффекту фуросемида в дозе 40 мг.

Применение при ХСН

Диуретики играют основную роль в лечении отечного синдрома у больных с ХСН. У пациентов с II–IV функциональным классом (ФК) ХСН на протяжении более 40 лет основным диуретиком оставался фуросемид. Стартовая

Рис. 1. Место действия торасемида в нефроне.



доза фуросемида 20–40 мг, при необходимости (например, при ХПН) может быть увеличена до 500–600 мг. Несомненным достоинством фуросемида является существование лекарственной формы для парентерального (обычно препарат вводится внутривенно струйно) введения при неотложных состояниях, например, отеке легких. Следует отметить, что при отеке легких внутривенное введение фуросемида приводит к быстрому улучшению самочувствия больных (уменьшается одышка) в связи с вазодилатирующим действием (I фаза действия препарата), позднее развивается II (диуретическая) фаза действия фуросемида (с уменьшением объема циркулирующей крови и последующим уменьшением застойных явлений в легких). Если доза фуросемида была недостаточной и не была достигнута хорошая диуретическая реакция, отек легких после первоначального улучшения самочувствия пациента может рецидивировать.

Этакриновая кислота сопоставима по эффективности с фуросемидом (стартовая доза 25–50 мг/сут, максимальная – до 250 мг), однако широкое ее применение ограничивает токсичность препарата (в первую очередь ототоксичность!). Следует помнить, что по химической структуре это единственный мощный диуретик, который можно без опаски назначать пациентам с непереносимостью сульфонамидов (так как возможна перекрестная аллергия). При рефрактерном отечном синдроме возможно кратковременное сочетание фуросемида и этакриновой кислоты.

Появившийся недавно в России торасемид (Диувер) отличается от фуросемида большей эффективностью, лучшей переносимостью и лучшими фармакокинетическими характеристиками. Биодоступность торасемида не зависит от приема пищи (рис. 2) и почти в 2 раза превышает та-

Рис. 2. Влияние приема пищи на концентрацию петлевых диуретиков в плазме крови.

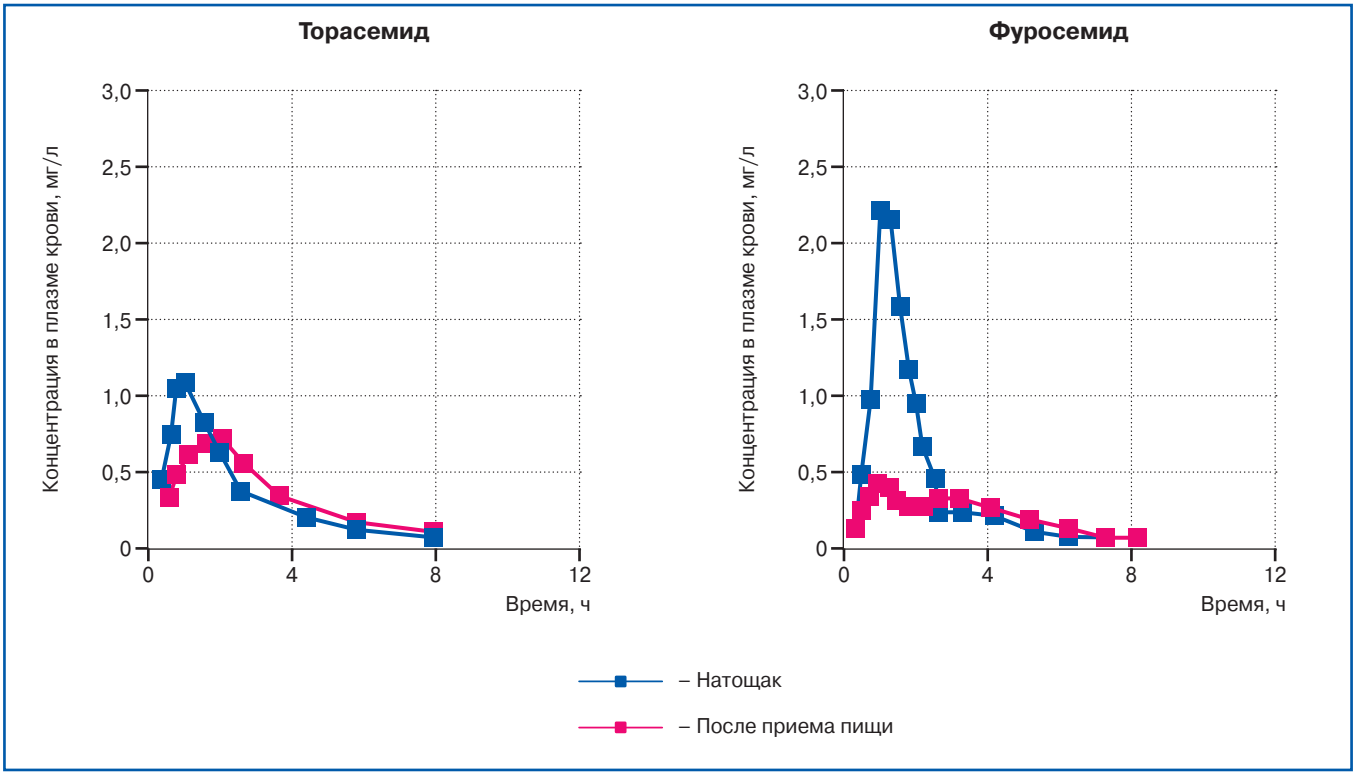
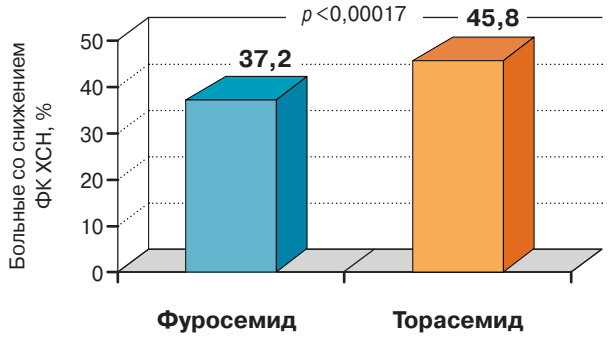


Рис. 3. Влияние на ФК по NYHA фуросемида и торасемида, по данным исследования TORIC.



Режим дозирования

Диувер® (торасемид)
Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки после еды.
Средняя терапевтическая доза составляет 5 мг/сут.
При необходимости возможно повышение дозы до 20 мг/сут, а в отдельных случаях — до 40 мг/сут.
Пациентам пожилого возраста специального подбора дозы не требуется.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

ковую фуросемида, мало изменяясь даже у больных с тяжелой ХСН. В отличие от фуросемида торасемид блокирует также эффекты альдостерона и, соответственно, в меньшей степени усиливает экскрецию калия, что препятствует развитию гипокалиемии, которая является одним из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков.

В первых же сравнительных исследованиях была отмечена большая эффективность торасемида по сравнению с фуросемидом. У больных с II–III ФК ХСН торасемид в дозе 5–10 мг был более эффективен в отношении клинических симптомов ХСН и, соответственно, чаще приводил к снижению ФК ХСН.

В исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и других диуретиков (чаще всего другим диуретиком был фуросемид в дозе 40 мг/сут) у 1377 больных с ХСН II–Ш ФК. В данном исследовании эффективность торасемида оказалась выше (рис. 3): торасемид привел к уменьшению ФК ХСН по NYHA у 45,8% против 37,2% больных, получавших другие диуретики (p=0,00017). Самое удивительное, что в группе торасемида в большей степени снизилась летальность (2,2% против 4,5% в группе сравнения; p<0,05). Особо следует отметить снижение более чем на 65% частоты внезапной смерти (рис. 4). Не исключено, что это отчасти связано с более редким развитием на фоне терапии торасемидом гипокалиемии (рис. 5), частота которой в конце исследования составила 12,9 и 17,9% в рассматриваемых группах больных (p=0,013). Таким образом, по данным исследования TORIC, торасемид оказался более эффективным и безопасным. По данным ретроспективного анализа эффективности лечения ХСН в Швейцарии (222 больных) и Германии (1000 больных) с применением торасемида и фуросемида в течение 12 мес, на фоне терапии торасемидом не только частота госпитализаций оказалась ниже (рис. 6), но и почти в 2 раза снизились затраты на лечение благодаря уменьшению времени пребывания больных в стационаре. Результаты исследования TORIC суммированы на рис. 7.

Рис. 4. Влияние петлевых диуретиков на смертность, по данным исследования TORIC.

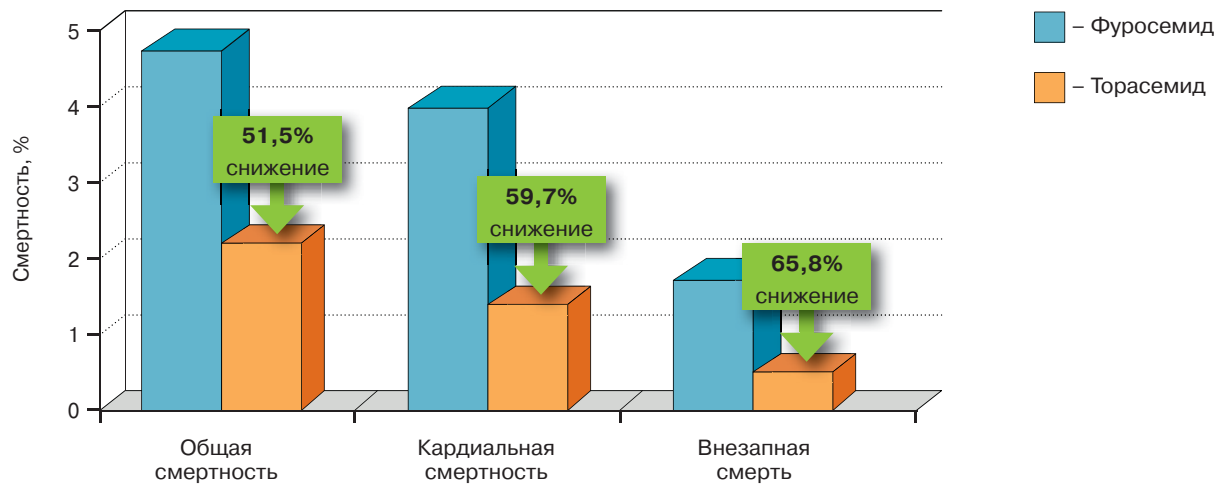


Рис. 5. Частота нарушений концентрации калия в сыворотке крови у больных с ХСН (К+<3,5 или >5,0 ммоль/л).

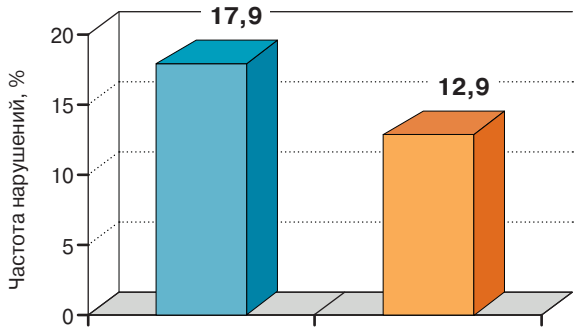
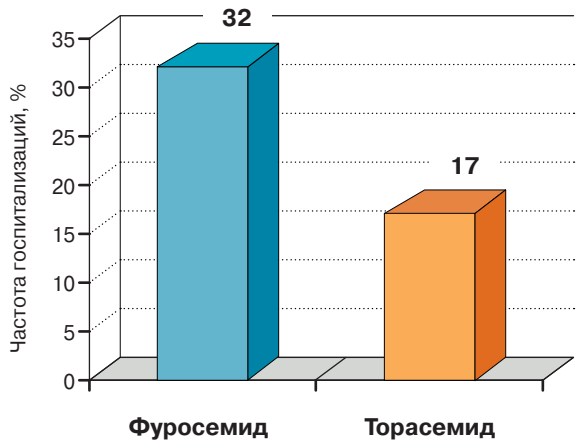


Рис. 6. Частота повторных госпитализаций пациентов с ХСН на фоне продолжающейся терапии торасемидом и фуросемидом (наблюдение в течение года).



Особое значение при лечении ХСН имеет способность торасемида в отличие от других петлевых диуретиков уменьшать ремоделирование левого желудочка, что, как полагают, связано с его антиальдостероновым действием. Способность торасемида уменьшать выраженность ХСН также подтверждена уменьшением на фоне его приема концентрации в плазме мозгового натрийуретического пептида, уровень которого служит своеобразным критерием тяжести сердечной недостаточности. Торасемид в незначительной степени влияет на уровень мочевой кислоты, что актуально при лечении ХСН и отечного синдрома иной природы у больных с гиперурикемией. Появление торасемида в России открывает новые возможности оптимизации лечения больных с ХСН. Доза торасемида при лечении ХСН составляет 10–20 мг/сут, при необходимости возможно увеличение дозы до 100–200 мг/сут.

При лечении ХСН нередко приходится комбинировать петлевые диуретики с тиазидными для усиления эффекта, при этом возможно увеличение риска развития электролитного дисбаланса. В этой связи представляет несомненный интерес недавно проведенное на здоровых добровольцах исследование, в котором было показано, что добавление к гидрохлортиазиду торасемида сопровождалось усилением натрийуреза при одновременном снижении экскреции калия и кальция.

Применение при АГ

При АГ обычно назначаемыми диуретиками являются тиазиды (гидрохлортиазид и хлорталидон) и тиазидоподобный препарат индапамид. В течение многих лет тиазидные диуретики, а позднее и индапамид входят в список основных противогипертензивных препаратов, их эффективность в отношении снижения артериального давления (АД) и особенно снижения частоты развития сердечно-со-

Рис. 7. Основные выводы исследования TORIC.

Торасемид в сравнении с фуросемидом:

- Снижал на 53,9% общую смертность
- Снижал на 64,5% сердечную смертность
- Снижал на 69,9% внезапную смертность
- Улучшил ФК ХСН
- В меньшей степени негативно влиял на уровень K^+

судистых осложнений и смертности доказана в многочисленных многоцентровых контролируемых исследованиях. Тиазидные диуретики остаются препаратами выбора у пожилых больных изолированной систолической АГ.

Петлевые диуретики обычно применяют при резистентности к тиазидным диуретикам, неотложных состояниях (гипертонический криз) и тяжелой ХПН, когда тиазидные диуретики заведомо неэффективны. Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для его применения при АГ.

По антигипертензивной активности у 147 больных АГ (12-недельное двойное слепое исследование) торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут достоверно превосходил плацебо. Диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных, получавших торасемид, и лишь у 28% больных группы плацебо. В исследовании P.Baumgart и соавт. больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у 1/2 из них лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой 1/2 больных «стартовой» была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Интересно отметить, что существенных различий в эффективности торасемида в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, что позволило авторам назвать дозу торасемида 2,5 мг/сут оптимальной для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД, при однократном в сутки применении торасемида его антигипертензивное действие сохранялось на протяжении всего интервала дозирования.

В дальнейшем проводились сравнительные исследования торасемида с такими часто назначаемыми при АГ диуретиками, как гидрохлортиазид, хлорталидон и индапамид. Было показано, что торасемид в дозе 2,5–5 мг 1 раз в день по антигипертензивной активности не уступал хлорталидону и индапамиду. Гипотензивный эффект развивался постепенно, без резкого снижения АД, без изменения циркадианного ритма АД. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики могут вызывать ортостатическое снижение АД. Влияние на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации гидрохлортиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном. При лечении АГ препарат можно с успехом комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, β-адреноблокаторами.

Применение при ХПН

При ХПН петлевые диуретики в отличие от тиазидных сохраняют эффективность даже при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, хотя из-за уменьшения количества действующих нефронов у больного с ХПН могут потребоваться значительно большие дозы петлевых диуретиков. Как показали многочисленные исследования, у больных с ХПН биодоступность торасемида сохраняется на том же уровне (90–100%), что и у больных без ХПН, однако может потребоваться назначение препарата в больших дозах. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН также не изменяется по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек. По данным W.Clasen и соавт., увеличение дозы торасемида до 400 мг/сут и фуросемида до 1000 мг/сут у больных с ХПН сопровождалось увеличением диуреза и экскреции натрия, однако при увеличении дозы торасемида в отличие от фуросемида не увеличивалась экскреция кальция.

Применение при хронической печеночной недостаточности

Как и при ХПН, фармакокинетические параметры торасемида при печеночной недостаточности существенно не изменяются, за исключением небольшого удлинения периода полувыведения. Важно отметить, что показатели фармакокинетики торасемида не меняются при совместном его назначении со спиронолактоном (при циррозе печени с асцитом, как правило, торасемид назначают в комбинации с антагонистами альдостерона). В сравнительном 10-недельном исследовании у больных циррозом печени и асцитом клиническая эффективность торасемида в дозе 20 мг/сут и фуросемида 50 мг/сут, назначаемых в комбинации со спиронолактоном 200 мг/сут, была сопоставимой, однако торасемид в меньшей степени влиял на экскрецию калия и кальция, магния и неорганических фосфатов. Лечение больных циррозом печени следует начинать с дозы торасемида 10 мг/сут, хотя в ряде случаев может потребоваться увеличение дозы до 40 мг/сут.

Таким образом, торасемид (Диувер) обладает рядом преимуществ по сравнению с фуросемидом, главными из которых являются: высокая биодоступность и более длительная продолжительность действия, отсутствие влияния на калий- и кальцийурез, баланс и обмен липидов, более выраженная способность улучшать прогноз при ХСН. Препарат может быть использован для лечения больных с почечной и печеночной недостаточностью. Торасемид в «недиуретической» (2,5 мг/сут) дозе является перспективным препаратом для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, обеспечивая плавное снижение АД без негативного воздействия на углеводный, липидный, пуриновый виды обмена и электролитный баланс. Все сказанное дает основание более широко применять торасемид (Диувер) в клинической практике.