

## Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения

А.Г. АРУТЮНОВ, Д.О. ДРАГУНОВ, Г.П. АРУТЮНОВ, А.К. РЫЛОВА, А.В. СОКОЛОВА

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

### Effect of Dosage Forms Loop Diuretic With a Different Release Rate for Early and Delayed the Prognosis of Patients With Circulatory Decompensation

A.G. ARUTYUNOV, D.O. DRAGUNOV, G.P. ARUTYUNOV, A.K. RYLOVA, A.V. SOKOLOVA

N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, 117997 Moscow, Russia

Попытки оптимизировать лечение декомпенсации кровообращения (ДК) в последнее десятилетие связаны с надеждой на создание принципиально новых препаратов. Исследование препаратов, влияющих, как правило, на отдельные механизмы развития синдрома ДК (Tezosentan — коротко действующий антагонист эндотелиновых рецепторов, внутривенно; Levosimendan — сенситизатор кальция, влияющий на величину и выраженность зоны «оглушенных» кардиомиоцитов после реперфузии; Tolvaptan — блокатор рецепторов V2; Rolofylline — антагонист аденозиновых рецепторов A1; Serelaxin — стимулятор релаксиновых рецепторов RXFP-1), уменьшая выраженность таких симптомов, как отеки, одышка и т.д., не повлияло на смертность. Важно отметить, что все исследуемые препараты назначались в дополнение к базовой терапии по сравнению с плацебо. Таким образом, именно эффект базовой терапии в коррекции синдрома ДК неоспорим и остается фундаментальным способом лечения ДК. Основным препаратом базовой терапии являются петлевые диуретики. Подтверждением тому служит частота назначения петлевых диуретиков: по данным ADHF National Registry [1], она достигает 90%, а по данным отечественного «Павловского регистра» [2] — 78%. Широкое применение петлевых диуретиков оправдано и понятно, поскольку быстро и эффективно уменьшает одышку, отеки и улучшает самочувствие пациента [3]. В современных рекомендациях по лечению синдрома ДК не приводятся конкретные дозы мочегонных препаратов (рекомендуется достигать дозы, поддерживающие эволюционный статус пациента), позволивших в большинстве случаев соблюсти баланс между эффективностью и безопасностью [4] как в остром, так и в отдаленном периодах лечения ДК. Большинство рекомендаций имеет невысокий уровень доказанности С. Такое состояние дел привело к широкой дискуссии по целому ряду вопросов мочегонной терапии: «эффективность высоких или низких доз?»; «способ введения — болюсно или пролонгированно?»; «начало с комбинированной терапии или с одного препарата?». Наиболее остро ведется дискуссия по вопросу способа введения

препарата — болюсно или пролонгированно [5–7]. По сути обсуждается вопрос о влиянии продолжительности нахождения мочегонного препарата в системном кровотоке на исходы ДК. В рамках такой дискуссии целесообразно проанализировать вопрос о влиянии на исходы ДК двух лекарственных форм одного препарата: торасемид IR и торасемид SR. Торасемид SR отличается отсутствием пикообразного нарастания концентрации в крови, увеличением периода высвобождения активного вещества до 600 мин, меньшей реабсорбцией натрия, большим натрийурезом.

Цель исследования: сравнить влияние двух лекарственных форм одного петлевого диуретика торасемида — торасемида IR и торасемида SR на течение острого периода синдрома ДК.

**Этическая экспертиза.** Исследование прошло этическую экспертизу и разрешено к проведению 24.05.2012, протокол № 234 Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

### Материал и методы

Исследование выполнено в рамках регистра «Павловский регистр» [2]. В рамках регистра сформированы 2 группы пациентов с синдромом ДК, сопоставимые по основным клиническим показателям.

Суммарное число рандомизированных пациентов — 59, скрининг прошли 567 пациентов. Окончательному анализу доступны данные 54 пациентов (4 пациента исключены после рандомизации в связи с тем, что им понадобилось внутривенное введение диуретиков, 1 умер в первые 6 сут наблюдения).

Критерии включения: систолическая сердечная недостаточность (фракция выброса — ФВ от 30 до 35%), ишемическая или гипертоническая этиология и длительность хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 8 до 10 лет; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, постоянная амбулаторная терапия, соответствующая национальным рекомендациям 2013 г. (учитывали факт назначения препаратов рекомендованных классов), поступление в стационар по поводу декомпенсации ХСН; отсутствие асцита и анасарки; возможное наличие гидроторакса, по объему не выше VII межреберья в правой плевральной

ной полости. По решению врача пациенты подлежали терапии мочегонными препаратами в таблетках.

Строгий отбор пациентов позволял, по нашему мнению, минимизировать трудно учитываемые побочные воздействия на проводимую мочегонную терапию. Основной клинической характеристикой пациентов, включенных в исследование, был комплекс параметров, укладывающихся в характеристику «влажный и теплый». Под термином «влажный» понимают проявление застоя в малом круге кровообращения (влажные хрипы), а под термином «теплый» — отсутствие холодного цианоза, т.е. нарушений перфузии.

Критерии исключения: возраст <18 лет, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, ревматические и другие пороки сердца, алкогольный генез ХСН, СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень альбуминурии ≥АП, выраженный отечный синдром (асцит, ортопноэ, анасарка, выраженный гидроторакс), симптомокомплекс «мокрый—холодный».

Всем пациентам в стационаре проводили лечение согласно рекомендациям ОССН от 2013 г. (обязательно назначали и титровали дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецептора ангиотензина II (АТII) — АРА, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостероновых рецепторов). Мочегонную терапию осуществляли двумя лекарственными формами одного препарата: торасемид IR и торасемид SR. Начальные дозы составляли 20 мг торасемида.

**Методы обследования.** Измерение объемов жидкости проводили методом биоимпедансометрии с программным обеспечением ABC-01 «Медасс».

Определение Na и K в плазме выполняли при поступлении и через 3 и 6 дней с помощью анализатора электролитов EASYLYTE Na/K.

Объем мочи определяли каждые 3 ч на 3-й и 5-й день. Концентрацию АТII определяли в плазме дважды: в 1-й и 60-й дни. В качестве метода определения использовался иммуноферментный анализ (ИФА).

Показатели центральной гемодинамики определяли с помощью аппланационной тонометрии. Артериографию методом аппланационной тонометрии выполняли с помощью артериографа TensioClinic.

Определение фракционной экскреции мочевой кислоты (EF UA) проводили при поступлении и через 7 дней; определения выполняли методом ИФА в суточной моче и крови с дальнейшим расчетом EF UA:

$$EF\ UA = \frac{UUA \times PCr}{PCr \times PUA} \times 100\%, \text{ где}$$

UUA — уровень мочевой кислоты в моче, UCr — креатинин в моче, PUA — мочевая кислота в плазме, PCr — креатинин в плазме.

У здорового человека EF UA составляет в среднем 10%, у пациентов с натрийурезом, значительно превышающим 30 ммоль/л/сут, EF UA значительно больше 12%, тогда как у пациентов с натрийурезом менее 30 ммоль/л/сут EF UA меньше 12% [8]. Диагностически значимый уро-

вень EF UA=12% выбран из-за его высокой чувствительности (86%) и специфичности (100%).

**Таблица 1. Дизайн исследования и объем обследования пациентов**

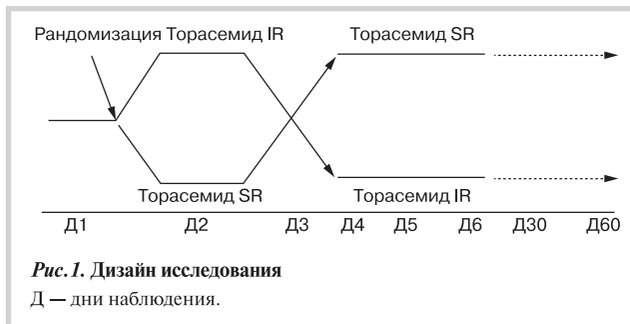
Параметр	Д1	Д2	Д3	Д4	Д5	Д6	Д30	Д60
Критерии включения/исключения	+		+			+		
Активность АТII	+							+
Биоимпедансометрия	+		+			+		
Объем суточной мочи	+	+	+	+	+	+		
Определение EF UA							+	+
Общеклинические анализы	+							+
Объем мочи каждые 3 ч							+	
Масса тела	+	+	+	+	+	+		
Определение ИА							+	+
Подсчет количества мочеиспусканий	+		+		+			

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 АТII — ангиотензин II; ИА — индекс аугментации; EF UA — фракционная экскреция мочевой кислоты; Д — дни обследования.

**Методы статистической обработки материала.** Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10 и 6.1. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. При изложении результатов использовали методы непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения ( $M$ ) ± стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия между несколькими несвязанными группами проверяли с помощью критерия Крускала—Уоллиса или критерия Фишера. Для выявления связей применяли общие линейные регрессионные модели. Статистически значимыми признавали различия при  $p < 0,05$ .

**Дизайн исследования.** В исследовании использован перекрестный дизайн (рис. 1, табл. 1).

В день госпитализации пациенты подписывали информированное согласие. После рандомизации методом случайных чисел, где четные числа соответствовали группе, получавшей торасемид IR, а нечетные — торасемид SR. Все пациенты получали торасемид в дозе 20 мг (1-я группа торасемид IR, 2-я — торасемид SR), на 3-и сутки наблюдения осуществлялась смена препарата. Пациентов, состояние которых требовало увеличения дозы мочегонного препарата, исключали из исследования. Ежедневный мониторинг состояния пациента завершался на 6-е сутки. Контрольными точками оценки состояния пациента



(летальный исход, повторная госпитализация, ухудшение самочувствия, увеличение дозы мочегонного препарата) были 30-й и 60-й дни.

### Результаты

**Клиническая характеристика пациентов.** Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Средний возраст составил  $71 \pm 11,9$  года, 70% включенных в исследование пациентов — женщины. Этиология ХСН у 93% пациентов была ишемического генеза. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достигала  $92,6 \pm 32$  уд/мин. Систолическое артериальное давление (АД) составляло  $147 \pm 30$  мм рт.ст., диастолическое АД  $87 \pm 12$  мм рт.ст., индекс аугментации (ИА) —  $25,6 \pm 29,9\%$ . Постоянная форма фибрилляции предсердий была у 39% пациентов (все получали дигоксин, средняя суточная доза которого составила  $0,185 \pm 0,31$  мг), одышка (более 20 дыхательных движений в минуту) — у 75%. На момент начала исследования гипокалиемия, гипонатриемия не зафиксированы ни у одного пациента.

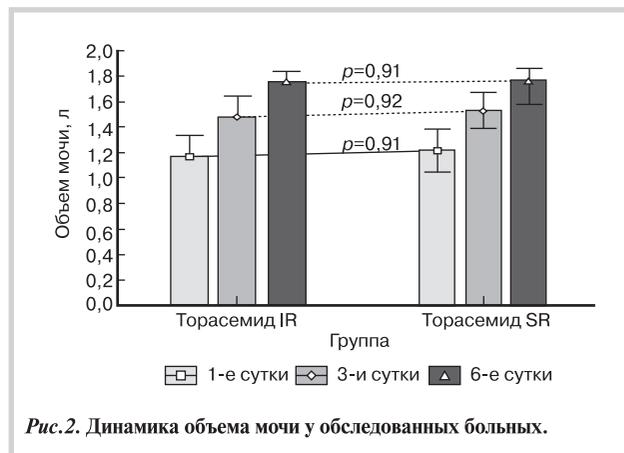
В табл. 2 приведены препараты, получаемые пациентами на догоспитальном этапе. Всем пациентам назначены ингибиторы АПФ или АРА,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостероновых рецепторов и диуретики.

Эналаприл получали 74,5% пациентов, причем дозы, превышающей 50% от терапевтической, достигли только 18% пациентов. Самым часто назначаемым  $\beta$ -адреноблокатором был метопролол тартрат: его получали 45,5% пациентов, самым часто назначаемым мочегонным — петлевой диуретик фуросемид (83%), 2% больных получали фуросемид в дозе  $\geq 100$  мг, тиазидные диуретики получали в общей сложности 15%, и только 2 пациента получали торасемид. Ни один пациент не получал мочегонный препарат в ежедневном режиме. Спиринолактон получали 100% пациентов: 98% — в дозе 25 мг/сут и 2% — в дозе 50 мг. Чаще всего мочегонный препарат назначался либо через день, либо 1–2 раза в неделю. Средняя разовая доза фуросемида внутрь составила  $45 \pm 12$  мг. Исходная задержка жидкости составляла  $8,2 \pm 3,4$  л, при этом потребление жидкости за сутки достигало  $1239 \pm 324$  мл, объем суточной мочи при поступлении составлял  $1,1 \pm 0,8$  л. Количество мочеиспусканий  $5,3 \pm 2$  раза в сутки. С 1-го дня всем пациентам был назначен торасемид IR или SR в дозе 20 мг.

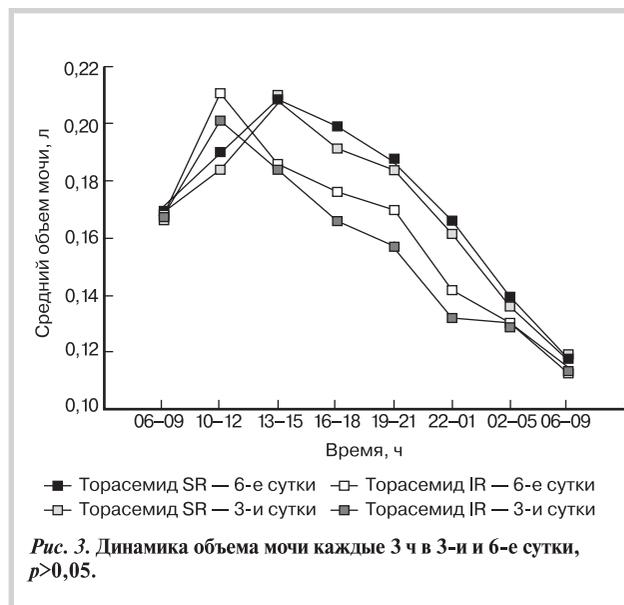
За 6 дней наблюдения 1 пациент умер, 4 понадобилось увеличение дозы диуретика (1 в группе, получавшей торасемид IR, и 3 в группе, получавшей торасемид SR) —

они были переведены на внутривенные формы петлевых диуретиков (эти пациенты исключены из исследования).

**Динамика объема мочи в группах сравнения.** Динамика изучаемого параметра представлена на рис. 2. В 1-е сутки объем выделяемой мочи составлял  $1,21 \pm 0,84$  л/сут в группе, получавшей торасемид IR (Т IR), и в группе, получавшей торасемид SR (Т SR), —  $1,2 \pm 0,83$  л/сут, различие между группами не достоверно. Эти уровни превышали исходный на  $0,4 \pm 0,12$  л/сут, в последующие дни индивидуальные колебания уровня мочи находились в пределах 50–120 мл/сут. За первые 3 сут суммарный средний объем мочи составил в группе Т IR  $3,6 \pm 2,5$  л, а группе Т SR —  $4,2 \pm 2,5$  л, различия между группами не достоверны. В последующие 3 сут (с 4-х суток произошла смена препарата) суммарный средний объем мочи составил в группе Т IR  $4,02 \pm 2,5$  л, а группе Т SR —  $4,6 \pm 2,5$  л, различия между группами не достоверны. У пациентов, изначально получавших Т IR и переведенных на препарат Т SR, объем мочи за 3 сут составил соответственно 117 577 и 115 667 мл, а у пациентов, изначально получавших Т SR и переведенных на препарат Т IR, соответственно 116 736 и 117 647 мл. На рис. 3 отражена почасовая динамика



**Рис. 2. Динамика объема мочи у обследованных больных.**



**Рис. 3. Динамика объема мочи каждые 3 ч в 3-и и 6-е сутки, p>0,05.**

**Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n=54)**

Характеристика	Значение	
Возраст, годы	71±11,9	
Мужчины (%)	29	
Женщины (%)	54	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6±7,5	
Число больных с ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , %	51	
САД, мм рт.ст.	147,5±30	
ДАД, мм рт.ст.	87±12,2	
ЧСС, уд/мин	92,6±32,29	
Число больных с ЧСС >90 уд/мин (%)	61	
Число больных с ЧСС <70 уд/мин (%)	22	
ЧД в минуту	19±3,3	
ФВ, %	34,2±1,03	
Na плазма, ммоль/л	140±4,7	
K плазма, ммоль/л	4,3±0,6	
Задержка жидкости, л	8,2±3,4	
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55	
Масса тела, кг	84±24	
Объем мочи, л	1,1±0,83	
АТII, нг/мл	19,6±7,4	
ИА, %	25,6±29	
Препарат	Число больных, %	Достигли доз препарата ≥50% от терапевтической, %
Ингибитор АПФ	98	18
Эналаприл	74,5	
Фозиноприл	9	
Каптоприл	2	
Периндоприл	1	
Зофеноприл	0,5	
АРА	2	—
Лозартан	2	100
Диуретики	93	—
Фуросемид	83	
Фуростимид <40 мг	36	
Фуростимид >100 мг	2	
Торасемид	2	
Гипотиазид	8,5	
Индопамид	6,5	
β-Адреноблокаторы	100	19
Метопролола тартрат	45,5	—
Метопролола сукцинат	0,5	
Атенолол	9	
Бисопролол	1	
Анаприлин	0,5	
Карведилол	7	
Спиринолактон	100	25 мг=98%
Дигоксин 0,185 ±0,31 мг	39	50 мг=2%

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыханий; ФВ — фракция выброса; СКФ — скорость фильтрации; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРА — антагонисты рецепторов АТII.

объема мочи на 3-и сутки (максимум действия мочегонного препарата) и 5-е сутки (2-е сутки после смены препарата). Кривые время—объем имеют идентичный характер, что свидетельствует об одинаковом мочегонном эффекте. Мочегонный эффект Т IR более выражен в первые часы — за 6 ч объем мочи в среднем составил 390±188 мл, в то время как у Т SR за первые 6 ч объем мочи составил 342±248 мл. Плавный характер кривой время—объем характерен для Т SR. Таким образом, объем мочи оказался одинаковым в 2 группах.

**Динамика частоты мочеиспусканий.** Динамика частоты мочеиспусканий представлена на рис. 4. В 1-е сутки в группе лечения Т IR частота мочеиспусканий 5,5±2,1 раза в сутки не отличалась от исходной, а в группе лечения

Т SR составила 4,1±1,7 раза в сутки. Среднее число мочеиспусканий между группами достигло достоверных различий. Выявленные различия сохранялись на 3-и и 6-е сутки. Большее количество мочеиспусканий в группе Т IR происходило в основном в период первых 6 ч после приема препарата.

**Динамика массы тела и объема свободной жидкости.** Динамика массы тела пациентов представлена на рис. 5. В сравниваемых группах за 6 сут масса тела пациентов понизилась соответственно на  $1,2 \pm 0,2$  и  $1,6 \pm 0,2$  кг, различия между группами не достоверны.

**Динамика объема свободной жидкости.** Динамика объема свободной жидкости представлена на рис. 6 и показывает, что в момент госпитализации пациенты имели избыток свободной жидкости примерно 8 л. На 6-е сутки терапии объем свободной жидкости уменьшился в 2 раза. У 18% пациентов (у 4 в группе Т IR и у 5 в группе Т SR) объем свободной жидкости уменьшился до 3 л, что позволило сократить дозу мочегонного препарата.

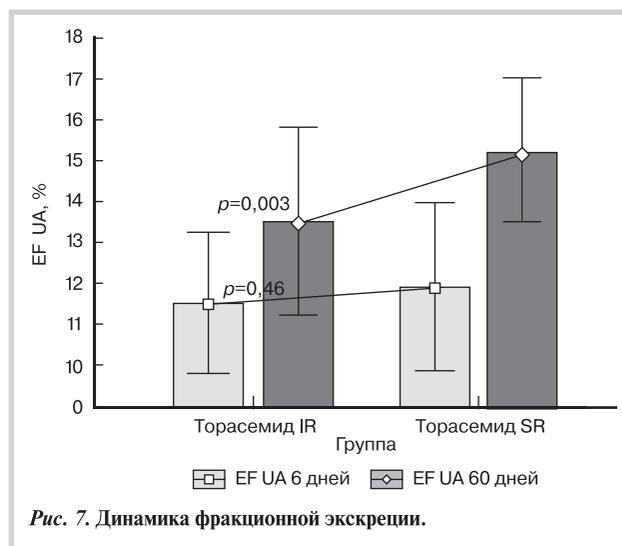
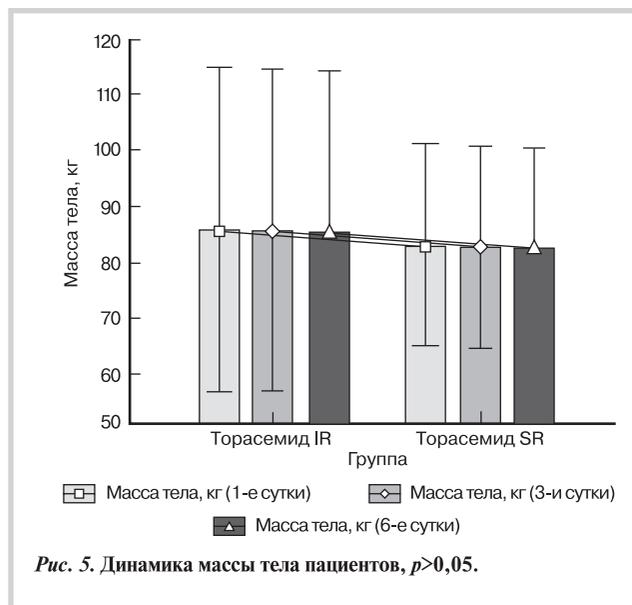
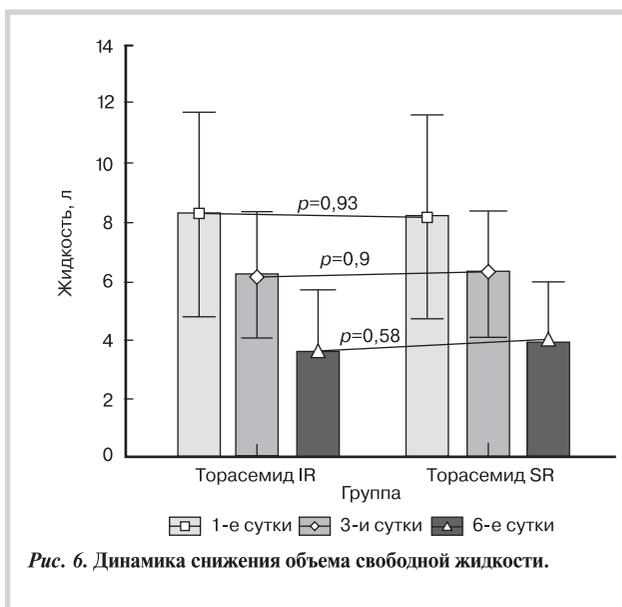
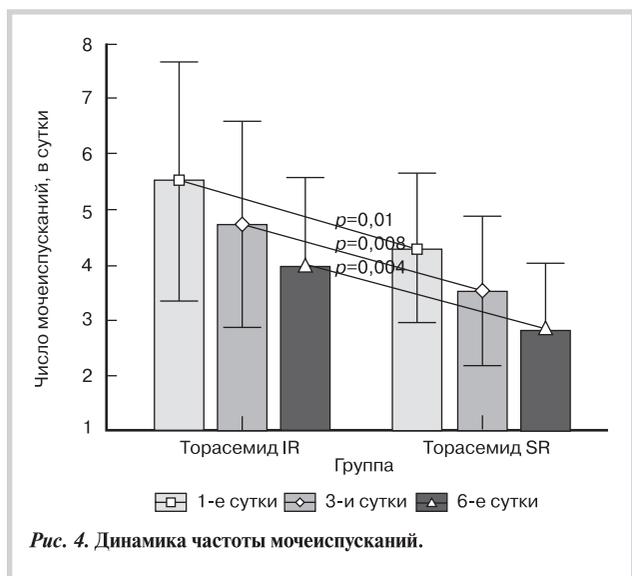
**Динамика СКФ и FE UA.** В интервале 6—60-е сутки наблюдения СКФ не различалась в исследуемых группах и составляла в группе, получавшей торасемид SR,  $48 \pm 10,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а в группе, получавшей торасемид IR,  $46 \pm 10,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. На 60-й день наблюдения уровни FE UA, отражающие процессы реабсор-

бции натрия, достоверно различались между группами (рис. 7, 8).

В группе лечения Т IR уровни FE UA были достоверно ниже, чем в группе Т SR:  $13,5 \pm 2,2$  и  $15,2 \pm 1,7\%$  соответственно, что свидетельствует о превалировании в этой группе процессов реабсорбции натрия. В то же время в группе лечения Т SR высокие показатели FE UA свидетельствуют о превалировании процессов экскреции натрия над процессами реабсорбции, что снижает риск развития ДК. В группе, получавшей Т SR, число повторных госпитализаций за 60 дней наблюдения составило 6, а в группе, получавшей Т IR, — 7.

**Динамика уровня (АТII).** На рис. 9 представлена динамика уровня активности АТII. Согласно приведенным данным, уровни активности АТII на 60-й день наблюдения у пациентов, получавших Т SR, были ниже, чем в группе Т IR ( $17,8 \pm 6,6$  и  $19,8 \pm 4,9$  нг/мл соответственно;  $p > 0,08$ ).

**Динамика ИА.** Этот индекс отражает жесткость сосудистой стенки, детерминирующую амплитуду отраженной



пульсовой волны и в значительной степени зависит от ЧСС. Для нивелирования влияния этого фактора, значимо меняющегося в течение суток, принято определять ИА при ЧСС 75 уд/мин. При единичных измерениях не представляется возможным соблюсти эти требования. В нашем исследовании исходная ЧСС составляла  $92,6 \pm 32$  уд/мин, что значительно превышает требуемый уровень ЧСС 75 уд/мин. С этим связан значительный разброс данных, полученных при анализе ИА, в первые дни наблюдения за пациентами. Однако к 60-му дню исследования у пациентов, достигших стабилизации состояния и снижения ЧСС, отмечено достоверное снижение ИА по сравнению с 6-м днем наблюдения. В группе, получавшей Т IR, ИА составил  $4,8 \pm 28\%$ , уровень ИА в группе, получавшей Т SR, —  $13,6 \pm 28\%$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом в группе, получавшей Т SR, ИА подвергся существенно большему изменению, чем в группе Т IR (рис. 10).

### Обсуждение

В современных рекомендациях по лечению ДК упоминаются 2 самых часто используемых петлевых диуретика — торасемид и фуросемид. Однако эти препараты существенно различаются по фармакокинетическим показателям. Различия в периоде полувыведения, продолжительности действия и биодоступности привели к существенным различиям по клинической эффективности. Выполненный в 2012 г. J. J. DiNicolantonio [9] сетевой анализ, в котором сравнивалась эффективность 2 препаратов, показал, что приверженность к терапии торасемидом приводит к снижению риска повторных госпитализаций по поводу ДК на 41% (относительный риск — ОР — 0,41 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,28 до 0,61;  $p < 0,0001$ ). Однако терапия торасемидом не привела к снижению смертности (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,53 до 1,39;  $p = 0,54$ ). В то же время в исследовании TORIC [10] сравнение влияния торасемида в дозе 10 мг/сут с фуросемидом в дозе 40 мг/сут внутрь у 1377 пациентов с ХСН II—III функционального класса по классификации NYHA (778 пациентов получали торасемид,

527 — фуросемид и 72 — любой другой диуретик), получавших лечение 12 мес, продемонстрировало снижение общей смертности (в группе лечения торасемидом умерли 17 (2,2%) пациентов, в группе лечения фуросемидом — 27 (4,5%;  $p < 0,05$ )), снижение внезапной и кардиальной смертности. Выраженное влияние торасемида на частоту повторных госпитализаций во многом объясняется его биодоступностью, составляющей 80—100%, в то время как биодоступность фуросемида колеблется в диапазоне от 10 до 90%. Продолжительность действия торасемида составляет 18—24 ч, а у фуросемида 4—6 ч [11]. Биодоступность фуросемида зависит от приема пищи. Прием препарата вместе с едой или после еды понижает его биодоступность [12]. Препараты различаются и по выраженности «ребаунд»-синдрома (повышение возврата натрия и воды после завершения мочегонного действия) — у фуросемида как у препарата с более коротким периодом выведения выраженность синдрома большая [13]. Для фуросемида характерно выраженное снижение мочегонного эффекта — уже через 4 ч после приема [14]. Важнейшее отличие

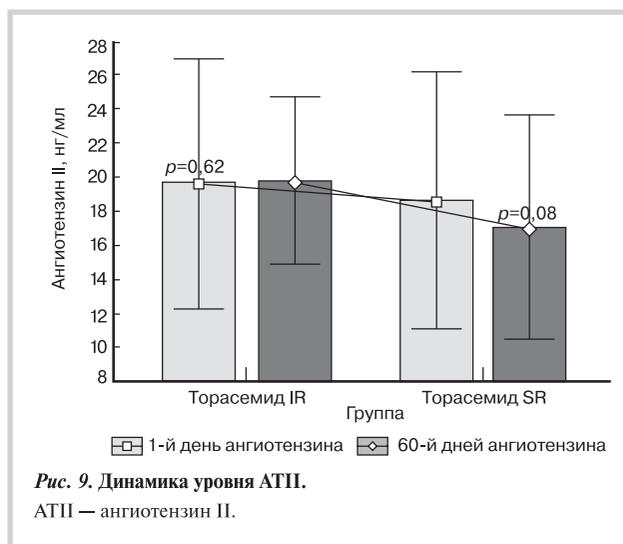


Рис. 9. Динамика уровня АТII. АТII — ангиотензин II.

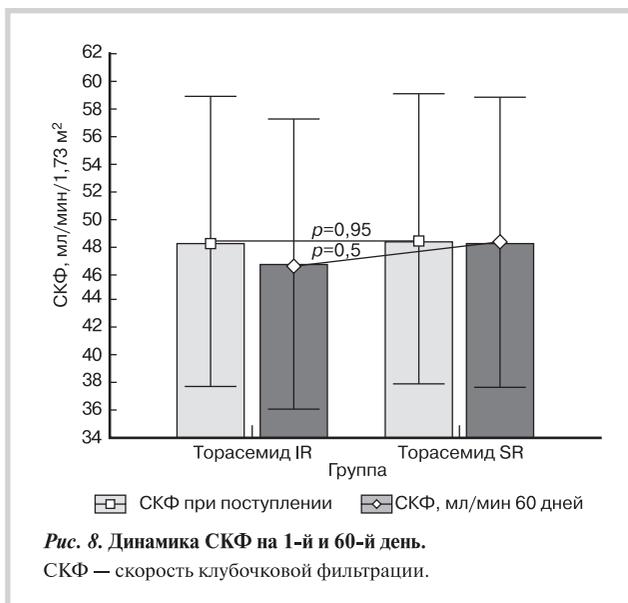


Рис. 8. Динамика СКФ на 1-й и 60-й день. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

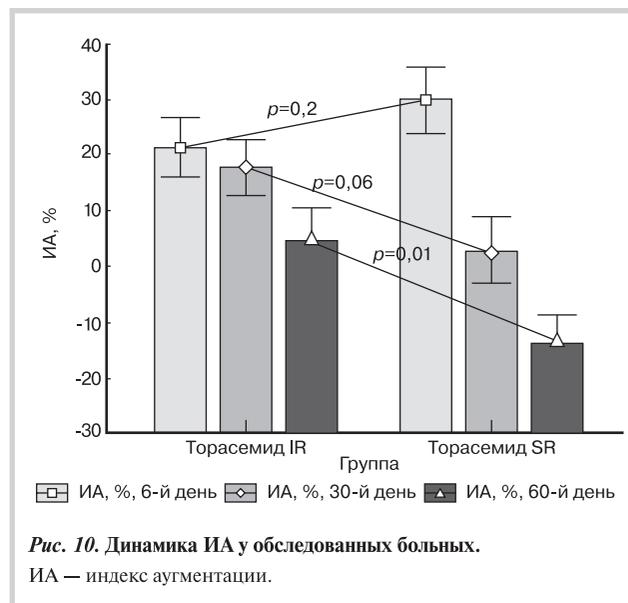


Рис. 10. Динамика ИА у обследованных больных. ИА — индекс аугментации.

препаратов — влияние на натрийурез. Торасемид оказывает более выраженное, чем фуросемид, влияние на натрийурез [15]. Известно, что блокада рецепторов минералокортикоидов приводит к снижению риска летального исхода [16], уменьшает отложение коллагена в миокарде [17] и уменьшает гипертрофию гладких мышечных клеток в сосудистой стенке [18]. Торасемид, блокируя действие альдостерона на рецепторном уровне, уменьшает отложение коллагена, ингибирует эндотелин-1, индуцирующий вазоконстрикцию, и увеличивает синтез оксида азота. Эти процессы приводят к увеличению ФВ [19]. В то же время в исследовании TORAFIC [20—22] анализ влияния торасемида пролонгированного высвобождения в суточной дозе 10—40 мг и фуросемида в суточной дозе 40—160 мг на уровень концентрации в плазме крови карбокситерминального пептида проколлагена I-го типа (маркер синтеза и отложения коллагена I-го типа) у 142 пациентов (в ряде источников приводится цифра 155 пациентов) с II—IV ФК по классификации NYHA (окончательному анализу подвергнуты данные 63 пациентов в группе торасемида и 64 пациентов в группе фуросемида — 96% пациентов со II ФК по классификации NYHA) не выявил различий и, следовательно, влияния торасемида пролонгированного высвобождения на синтез и отложение коллагена. Это исследование породило целый ряд вопросов: почему несколько раз менялся дизайн исследования?; почему окончательному анализу доступно на  $\frac{1}{3}$  меньше пациентов?; как это согласуется с заявленной статистической мощностью исследования и, главное, почему одна и та же молекула оказала диаметрально противоположное действие у пациентов с одной нозологией? Эти вопросы остались без ответа.

Отличительной особенностью торасемида является минимальный процент выведения препарата почками, равный 20; следовательно, даже низкие СКФ не влияют на клинический эффект препарата, напротив, период полувыведения фуросемида существенно увеличивается при низких СКФ [21]. Увеличение периода полувыведения фуросемида приводит к ототоксическому эффекту [22]. Оценка клинического эффекта 10 и 20 мг торасемида по сравнению с фуросемидом 40 мг показала, что торасемид в большей степени, чем фуросемид, увеличивает объем дневной мочи (на 95 и 114% против 62%); в 4 раза больше, чем фуросемид, увеличивает натрийурез [23]; в интервале 12—24 ч после приема препарата объем выделяемой мочи больше, чем на фоне приема фуросемида [24]; перевод пациента с фуросемида на торасемид в течение первых дней приводит к достоверно большему снижению массы тела [25]; снижает уровень систолического давления в легочной артерии достоверно более выражено, чем эквивалентные дозы фуросемида [26]; в эквивалентных дозах у большего количества пациентов снижает ФК ХСН [27]; улучшает диастолическую функцию левого желудочка, блокируя отложение коллагена [28]; в эквивалентных дозах лучше переносится [29].

В реальной клинической практике широко обсуждается вопрос о клинической эффективности различных способов введения мочегонного препарата — болюсно или пролонгированно [5—7]. По сути обсуждается вопрос о влиянии различий в фармакокинетике и фармакодинамике одного и того же препарата на исходы ДК.

В рамках такой дискуссии, как нам представляется, вписывается вопрос о влиянии на исходы ДК двух лекарственных форм одного препарата: торасемид IR и торасемид SR. Таким образом, если дискуссия «торасемид против фуросемида» в целом закончилась признанием преимуществ торасемида, то дискуссия «Т IR против Т SR» по сути даже не началась. Сложно согласиться с тем, что исследование TORAFIC имеет решающее значение, мы уже отмечали, что исследование дважды меняло критерий оценки, или «конечную точку» (<http://clinicaltrials.gov> и [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007\\_05\\_29/changes](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007_05_29/changes)), продолжалось 9 лет — за это время изменилось радикально базовое лечение ХСН и, главное, исследование не ответило на вопрос об эффективности препарата при ДК (эта «первичная конечная точка» — ПКТ — была изменена на суррогатную ПКТ — уровень активности фермента).

В этой связи накопление большей исходной информации об эффективности Т SR становится основным направлением в изучении этого препарата.

В нашем исследовании с применением перекрестного дизайна проведено прямое сравнение мочегонного эффекта 2 лекарственных форм одного и того же препарата. Анализ основывался на сравнении динамики основных параметров, характеризующих процессы образования и экскреции мочи: объем мочи за сутки, количество мочеиспусканий за сутки, динамика объема свободной жидкости, динамика массы тела пациента. Сравнение мочегонного эффекта препаратов показало отсутствие статистически значимых различий в первые 6 дней лечения. Доказательством этого факта является примерно одинаковый объем выделяемой мочи на 3-и и 5-е сутки лечения. На 3-и сутки происходила смена препарата (по данным биоимпедансометрии, у пациентов именно на 3-и сутки отмечалось максимально эффективное уменьшение объема свободной жидкости), и на 5-е сутки (2-е сутки применения нового препарата) объем мочи был близок к объему на фоне применения предшествующего препарата за 3 сут. Полученные данные свидетельствуют о примерном равенстве объемов мочи на 3-и и 5-е сутки. Принципиальные различия препаратов проявились в интервале наблюдения 6—60-е сутки регулярного приема препарата: в этот интервал произошло большее увеличение активности АПН у пациентов, принимающих Т IR, до  $19,8 \pm 4,9$  нг/мл. Такое различие с группой, получавшей Т SR, по-видимому, объясняется различием в динамике мочевого выделения: для Т IR характерно быстрое увеличение объема мочи в первые часы после приема препарата с последующим быстрым снижением объема; для Т SR, напротив, характерен плавный рост объема выделяемой мочи с последующим плавным его снижением. Ежедневное форсированное увеличение объема мочи приводит к гиперактивации АПН, играющего ведущую роль в патогенезе развития и прогрессии ХСН. Именно различиями в активности АПН мы объясняем тенденцию в изменениях СКФ, зафиксированных на 60-й день наблюдения. Пациентам с большей активностью АПН (группа Т IR) соответствовали меньшие СКФ  $46 \pm 10,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Результаты, полученные у небольшого числа пациентов, выявили

тенденции и могут рассматриваться как пилотные при планировании более крупного исследования. Начиная с 6-го дня отмечен рост натрийуреза, достигший достоверного уровня к 60-му дню (рост натрия определялся по уровню EF UA). Хорошо известно, что натрийурез отражает функцию тубулоинтерстициальной ткани почек, которая наибольшим образом из-за гипоксии, гиперактивности АТФ и патологического отложения коллагена нарушена у пациентов с ХСН [33–35].

Суточная диагностика экскреции натрия могла бы занять ведущее место в диагностике нарушений натриевого гомеостаза у пациентов с ДК, однако при применении диуретиков результаты этого теста становятся клинически неинформативными. Методологические сложности в изучении натрийуреза привели к внедрению в клиническую практику альтернативного маркера низкого уровня натрийуреза — фракционной экскреции мочевой кислоты. Так, при EF UA <12% натрийурез значительно меньше 30 ммоль/л/сут (что позволяет предполагать у таких пациентов значительно возросшую реабсорбцию натрия), тогда как при EF UA >12% натрийурез значительно больше 30 ммоль/л/сут (что позволяет предполагать неизменный уровень реабсорбции) [8]. Уровень EF UA позволяет считать, что терапия Т SR значительно уменьшает реабсорбцию натрия у пациентов с исходно сниженной СКФ и, следовательно, приводит к более эффективному снижению объема свободной жидкости и снижению риска развития новой декомпенсации при длительном регулярном приеме.

В исследовании ОР повторной госпитализации пациентов, получавших Т SR, составил 0,92 (при 95% ДИ от 0,47 до 1,54). В группе лечения Т SR за 60 дней число повторных госпитализаций составило 6, а в группе, получавшей Т IR, — 7.

Количество электролитных нарушений составило в группе лечения Т SR: гипонатриемия — 0; гипокалиемия — 0; в группе лечения Т IR — 1 и 0 соответственно. Умер 1 больной в группе, получавшей Т IR, в группе, получавшей Т SR, — 0; ухудшение состояния отмечено в группе, получавшей Т IR, у 11 человек, а в группе, получавшей Т SR, — у 9. Увеличение дозы мочегонного препарата понадобилось в группе, получавшей Т IR, 14 пациентам; в группе, получавшей Т SR, — 13. На 6-й день средний уровень гематокрита в группе, получавшей Т IR, составлял  $25 \pm 9\%$ , а в группе, получавшей Т SR, —  $26 \pm 9,5\%$ .

## Заключение

Прямое сопоставление 2 лекарственных форм (IR и SR) одного препарата торасемид у пациентов с декомпенсацией кровообращения показало сходство клинического эффекта в первые 6 дней лечения и достоверное преимущество формы SR в последующие 60 дней лечения.

**Ограничение исследования.** Данные, полученные в этом исследовании с учетом числа пациентов, имеют пилотный характер и могут быть основанием для расчета статистической мощности более крупного исследования.

## Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Кафедра внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета

Арутюнов А.Г. — к.м.н., доцент кафедры.

Драгунов Д.О. — ассистент кафедры.

Арутюнов Г.П. — д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Рылова А.К. — д.м.н., проф. кафедры

Соколова А.В. — ассистент кафедры.

E-mail: tamops2211@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Emerman C.L., Marco T.D., Costanzo M.R., Peacock W.F. Impact of intravenous diuretics on the outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE(R) Registry. *J Card Fail* 2004;10:S116—S117.
2. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. *Сердеч недостат* 2014;1:23—32.
3. Adams J.r, Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209—216.
4. Adams K.F., Lindenfeld J., Arnold J.M. et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:1—119.
5. Allen L.A., Turer A.T., Dewald T. et al. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:1794—1797.
6. Thomson M.R., Nappi J.M., Dunn S.P. et al. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:188—193.
7. Salvator D.R., Rey N.R., Ramos G.C., Punzalan F.E. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003178—CD003178.
8. Fenske W., Stork S., Koschker A.C. et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2991—2997.
9. Di Nicolantonio J.J. Should Torsemide Be the Loop Diuretic of Choice in Systolic Heart Failure? *Future Cardiol* 2012;8:707—728.

10. *Cosin J., Díez J.* TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507—513.
11. *Vargo D., Kramer W., Black P.* et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharm Ther* 1995;57:601—609.
12. *Beerhmann B., Midskov C.* Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:725—727.
13. *Knauf H., Liebig R., Schollmeyer P.* et al. Pharmacodynamics and kinetics of etozolin/ozolinone in hypertensive patients with normal and impaired kidney function. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:687—693.
14. *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296—1310.
15. *Ishido H., Senzaki H.* Torasemide for the treatment of heart failure. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2008;8:127—132.
16. *Zannad F., McMurray J.J., Krum H.* et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J* 2011;364:11—21.
17. *Lopez B., Querejeta R., González 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—2035.
18. *Lopez 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—867.
19. *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—1440.
20. 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;33:1204—1213.
21. *Díez J., Coca A., de Teresa E.* et al. TORAFIC Investigators Group. TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:897—904.
22. *Acuña C.* Update: prolonged-release torasemide. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:1—15.
23. *Muller K., Gamba G., Jaquet F.* et al. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003;5:793—801.
24. *Min B., White C.M.* A review of critical differences among loop, thiazide, and thiazide-like diuretics. *Hosp Pharm* 2009;44:129—149.
25. *Broekhuysen J., Deger F., Douchamps J.* et al. Torasemide, a new potent diuretic: double-blind comparison with furosemide. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:29—34.
26. *Scheen A., Vancrombreucq J., Delarge J.* et al. Diuretic activity of torasemide and furosemide in chronic heart failure: a comparative double blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:35—42.
27. *Achhammer I., Hacker W., Glocke M.* Efficacy and safety of torasemide in patients with chronic heart failure. *Arzneimittelforschung* 1988;38:184—187.
28. *Fiehring H., Achhammer I.* Influence of 10 mg torasemide i.v. and 20 mg furosemide i.v. on the intracardiac pressures in patients with heart failure at rest and during exercise. *Prog Pharm Clin Pharmacol* 1990;8:97—104.
29. *Stauch M., Stiehl L.* Controlled, double-blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in comparison with furosemide in patients with congestive heart failure — a multicenter study. *Prog Pharm Clin Pharmacol* 1990;8:121—126.
30. [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007\\_05\\_29/changes](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007_05_29/changes)
31. *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—390.
32. *Murray M., Deer M., Ferguson J.* et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513—520.
33. *Nangaku M.* Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17—25.
34. *Müller G.A., Rodemann H.P.* Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidneys with histologically. *Am J Kidney Dis* 1991;17(6):680—683.
35. *Mattana J., Singhal P.C.* Applied pressure modulates mesangial cell proliferation and matrix synthesis. *Am J Hypertens* 1995;8:1112—1120.

Поступила 30.06.14