

## Петлеві діуретики: вибір препарату з найкращою ефективністю

Діуретики є невід'ємною частиною симптоматичної терапії серцевої недостатності (СН). Порівняно з іншими представниками цієї групи, фуросемід використовується необґрунтовано часто, хоча чітких рекомендацій для лікарів щодо того, який саме діуретик обрати, – немає. Проте існують певні фармакологічні відмінності, через які надають перевагу торасеміду над фуросемідом.

Порівняно з фуросемідом, торасемід покращує функціональний стан та симптоматику при СН, а саме: препарат позитивно впливає на функцію лівого шлуночка, рівень мозкового натрійуретичного пептиду та функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA). Він також може зменшувати кількість первинних та повторних госпіталізацій і рівень смертності. Покращення перебігу СН може бути результатом здатності торасеміду позитивно впливати на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Зокрема, торасемід не лише пригнічує секрецію альдостерону, а й зменшує його транскардіальну екстракцію, що зумовлює гальмування синтезу колагену та сповільнення формування міокардіального фіброзу у хворих на СН. У 2015 році дослідники з медичних університетів штатів Мічиган та Північна Кароліна (США) провели аналіз сучасних даних, що доводять переваги торасеміду над фуросемідом. Автори цього аналізу, який було оприлюднено в *American Heart Journal* в 2015 році, звертають увагу на необхідність перегляду клінічних рекомендацій щодо використання діуретиків у пацієнтів із СН, а також на необхідність проведення масштабних досліджень, що стосуються вивчення переваг торасеміду над фуросемідом.

Автори пропонують читачам реферативний огляд основних моментів цієї публікації.

### Петлеві діуретики: механізм дії та особливості застосування

Серед великої групи діуретичних препаратів окремо виділяють петлеві діуретики, механізм дії яких полягає у збільшенні екскреції ниркових натрію та хлору за рахунок пригнічення котранспортеру  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  в товстій висхідній петлі Генле. В результаті такої дії можливе досягнення прискореного діурезу, а також підтримка нормоволемії у пацієнтів, які страждають на застійну серцеву недостатність. У сучасних рекомендаціях щодо гострої серцевої недостатності петлеві діуретики також показані до застосування, оскільки вони можуть швидко ліквідувати набряк тканин і запобігти фатальним наслідкам цього стану.

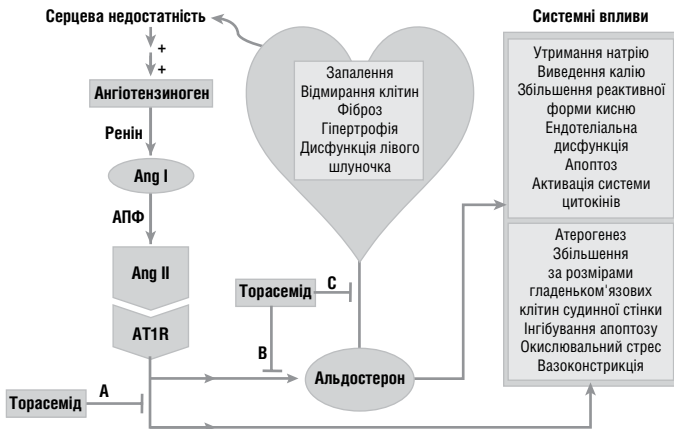
На сьогоднішній день петлеві діуретики представлені трьома препаратами: фуросемід, торасемід та буметанід, кожен з яких має свої особливості фармакокінетики та фармакодинаміки, що необхідно пам'ятати при підборі лікування. Так, буметанід та торасемід мають стійку біодоступність 80–100% порівняно з біодоступністю 10–100% у випадку фуросеміду (залежно від індивідуальних особливостей організму пацієнта та при різному стані здоров'я). У хворих на ниркову недостатність, серцеву недостатність або із цирозом печінки біодоступність торасеміду, як правило, більше 90%, до того ж, цей показник, на відміну від фуросеміду і буметаніду, залишається незмінним при прийомі їжі. Пероральний прийом цих діуретиків зумовлює найвищий рівень концентрації в сироватці крові протягом 1–2 годин, однак торасемід має найдовший період напіврозпаду – близько 3,5 годин порівняно з одно- і двогодинним періодом буметаніду і фуросеміду відповідно. Тривала дія торасеміду забезпечує більш швидкий та передбачуваний діуретичний ефект у хворих на серцеву недостатність.

### Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та вплив окремих діуретиків на її стан

У патогенезі серцевої недостатності важливу роль відіграє хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та її здатність до негативного впливу на лівий шлуночок серця з подальшим розвитком його дисфункції. З метою впливу на цей механізм застосовуються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів до ангіотензину, а також у деяких випадках призначають антагоністи рецепторів альдостерону (хворим, які мають фракцію викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$  та функціональний клас серцевої недостатності II–IV за NYHA). Варто зазначити, що значну зацікавленість вчених на сьогодні викликає вплив на РААС саме петлевих діуретиків як аналогів антагоністів альдостерону. Зокрема, велика кількість нових досліджень присвячені оцінці дії торасеміду на РААС (рис. 1).

В одному з перших клінічних досліджень, проведених для оцінки активації РААС при прийомі торасеміду порівняно з фуросемідом, вимірювали рівні альдостерону та плазмової концентрації активного реніну (ПКАР) у 50 пацієнтів з СН II або III класу за NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 45\%$ . В цьому дослідженні було виявлено, що торасемід, аналогічно до спіронолактону, призводить до збільшення альдостерону і плазмової концентрації активного реніну. В цьому самому дослідженні було зазначено, що порівняно з фуросемідом торасемід знижує в плазмі рівень мозкового натрійуретичного пептиду, поліпшує фракцію викиду лівого шлуночка, знижуючи завдяки цьому ступінь тяжкості серцевої недостатності.

Є дані, що торасемід здатен блокувати рецептори міокарда до альдостерону. Це важливо, оскільки відомо, що серцева дисфункція призводить до більшого поглинання циркулюючого аль-



**Рис. 1.** Потенційний вплив торасеміду на РААС

**Примітки:** Серцева недостатність призводить до підвищеної регуляції РААС. Ренін перетворює ангіотензиноген на ангіотензин I, який перетворюється на ангіотензин II за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту. Ангіотензин II діє на AT1 рецептори, що призводить до збільшення виробництва і секреції альдостерону, що призводить до запалення міокарда, загибелі клітин, фіброзу, гіпертрофії та дисфункції лівого шлуночка і в результаті – до серцевої недостатності. Альдостерон стимулює затримку натрію, екскрецію калію, проковує утворення активних форм кисню, дисфункцію ендотелію, апоптоз і підвищену активацію системи цитокінів. Торасемід може перешкоджати негативним ефектам ангіотензину II (A), зменшувати секрецію альдостерону з надниркових клітин (B), а також запобігати зв'язуванню альдостерону з його рецепторами (C).

**Абревіатури:** РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент, Ang I – ангіотензин I, Ang II – ангіотензин II, AT1R – рецептори ангіотензину II типу 1.

достерону міокардіальними клітинами порівняно зі здоровими, що проковує розвиток подальшої дисфункції лівого шлуночка. Було виявлено, що торасемід зменшує міокардіальну екстракцію альдостерону порівняно з фуросемідом у пацієнтів із СН. Також припускають, що торасемід може безпосередньо виступати в ролі антагоніста рецепторів альдостерону.

Таким чином, окрім потенційного впливу торасеміду на скорочення синтезу та секреції альдостерону, він може перешкоджати його екстрагуванню з циркулюючої крові. Також обговорюється можливий вплив торасеміду на ангіотензин II.

## Вплив торасеміду на міокардіальний фіброз

Міокардіальний фіброз представляє собою дистрофічні зміни в структурі міокарда із розростанням фіброзної тканини, він є однією з головних патогенетичних ланок погіршення функції лівого шлуночка при СН. Розвиток міокардіофіброзу у пацієнтів із СН пов'язаний, в першу чергу, зі збільшенням синтезу та секреції субстанцій попередників колагену (рис. 2).

Оскільки фіброз міокарда є постійним супутником СН, з'явилися дані щодо позитивного впливу торасеміду на його запобігання. Так, згідно з даними рандомізованого дослідження, в якому брали участь 39 пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка 38–44%, було виявлено, що після 8 місяців терапії торасемідом (10–20 мг на добу) суттєво знижувався вміст колагену в міокарді (за результа-

тами ендоміокардіальної біопсії) і концентрація карбокситермінального пептиду проколагену. У групі пацієнтів, що приймали фуросемід (20–40 мг на добу) подібні зміни не відбувалися.

Іншим дослідженням було доведено, що торасемід за допомогою пригнічення альдостерону знижує рівень проколагену типу III, який також вважається маркером міокардіального фіброзу.

В дослідженні Lopez та співавторів продемонстрували антифіброзну дію торасеміду у хворих на СН, пов'язану з пригніченням активації ферменту карбокситермінальної протеїнази, що відповідає за синтез колагену типу I. При цьому фуросемід не мав жодного впливу на цей фермент.

Слід зазначити, що в аналогічному багатоцентровому дослідженні TORAFIC (155 пацієнтів із серцевою недостатністю) на відміну від попередніх даних не виявлено жодних істотних відмінностей між торасемідом сповільненої форми вивільнення і фуросемідом щодо можливостей впливу на розвиток міокардіального фіброзу (який оцінювався за рівнем карбокситермінального пропептиду проколагену типу I).

## Торасемід і фуросемід: чи є різниця в клінічній ефективності?

Дані досліджень, що оцінюють захворюваність і смертність на фоні прийому різних діуретиків, – обмежені. В сучасній літературі можна знайти багато досліджень, які б порівнювали два найпопулярніших петлевих діуретика – торасемід та фуросемід, однак у них бракує достатньої кількості даних щодо попередження виникнення серцево-судинних ускладнень. Одним із найбільших досліджень в цьому



**Рис. 2.** Потенційний вплив торасеміду на кардіальний фіброз

**Примітки:** Альдостерон, як і інші цитокіни, фактори росту і нейрогормони, стимулює синтез міофібробластами двох основних форм проколагену в міокарді – проколагену типу I і проколагену типу III. Вважають, що торасемід, в основному, пригнічує синтез колагену через його гальмування на рівні рецептора альдостерону (A); крім цього, торасемід може впливати на активність ферменту, який відповідає за розщеплення проколагену (B).

**Абревіатури:** PCP – карбокситермінальна протеїназа проколагену типу I; PINP – амінотермінальний пропептид проколагену типу I; PICP – карбокситермінальний пропептид проколагену типу I; PIIINP – амінотермінальний пропептид проколагену типу III; PIIICP – карбокситермінальний пропептид проколагену типу I.

напрямі можна вважати TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure), в якому взяли участь 1377 пацієнтів. Було виявлено, що за 1 рік лікування (середній термін дорівнював 9 місяців) спостерігалось значне зниження ризику загальної смертності (на 51,5%), зниження серцевої смертності (на 59,7%), а також істотне поліпшення функціонального статусу у пацієнтів групи торасеміду порівняно з іншими діуретиками. Це дослідження не було рандомізованим, проте в ньому отримано значне зниження рівня смертності, і сьогодні TORIC залишається в центрі дискусії з приводу позитивного впливу торасеміду саме на цей показник. Слід зазначити, що в цьому дослідженні застосовувався виключно торасемід негайної форми вивільнення.

Інше дослідження, яке включало 234 пацієнти із серцевою недостатністю, мало на меті вивчити рівень захворюваності та смертності при прийомі торасеміду та фуросеміду протягом одного року. Первинною кінцевою точкою цього дослідження стала повторна госпіталізація хворих із приводу серцевої недостатності. Виявили, що у пацієнтів, які приймали торасемід, відбувалося зниження ризику повторних госпіталізацій у зв'язку із серцевою недостатністю або виникненням будь-яких інших серцево-судинних ускладнень. Також пацієнти мали менше днів госпіталізації, пов'язаних із серцевою недостатністю (106 проти 296 днів). Вторинною кінцевою точкою була загальна смертність. Виявлено, що у групі торасеміду зменшилася смертність з усіх причин (18 проти 25 смертей), але цей показник не сягав статистичної достовірності в зв'язку з відносно невеликою кількістю хворих.

Дуже важливі результати мав мета-аналіз досліджень, який виявив тенденцію до поліпшення показників функціонального класу за NYHA (коефіцієнт ризику 0,93 (95% ДІ: 0,82–1,06)), а також смерті з усіх причин (коефіцієнт ризику 0,68 (95% ДІ: 0,39–1,18)) у пацієнтів, що приймали торасемід, порівняно з пацієнтами із груп фуросеміду. Хоча мета-аналіз був обмежений якістю включених досліджень і кожна кінцева

точка була принаймні помірного ступеня гетерогенності, однак дані наводять на думку про переважачою потенційну користь торасеміду над фуросемідом щодо рівнів захворюваності та смертності.

## Висновки

Петлеві діуретики мають досить тривалу історію використання для лікування серцевої недостатності, вони з успіхом використовуються як при хронічній застійній серцевій недостатності, так і для лікування її гострих форм. Дані наведених досліджень свідчать, що необхідно продовжувати вивчення ефективності кожного з представників класу діуретиків. Однак можна зазначити, що переваги торасеміду продемонструвала більшість існуючих досліджень, які порівнювали його з фуросемідом. Зокрема, було доведено антифібротичну дію звичайної форми вивільнення торасеміду та позитивний вплив на ренін-ангіотезин-альдостеронову систему, що сприяє покращенню функціонального стану серцево-судинної системи, поліпшує прогноз захворювання та якість життя пацієнтів.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Огляд підготувала Маріанна Одинець

За даними публікації: *A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients // Am. Heart J. – 2015. – Vol. 169 (3). – P. 323–333. – doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.*

Стаття знаходиться у відкритому доступі за адресою: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346710/>