

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5.

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності

Резюме

Стаття присвячена застосуванню у повсякденній клінічній практиці петльових діуретиків, яким належить центральна роль у терапії пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. При використанні препаратів цього класу основне значення мають правильне дозування, регулярний контроль терапії, адекватні профілактика та заходи для подолання резистентності до петльових діуретиків.

Для отримання максимальної ефективності та високого рівня безпеки для пацієнта слід чітко дотримуватися основних правил призначення та контролю діуретичної терапії.

Ключові слова: петльові діуретики, фуросемід, торасемід, серцева недостатність

Діуретики продовжують відігравати центральну роль у терапії пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН). Петльові діуретики (ПД) рекомендовані всім пацієнтам зі зниженою фракцією викиду (ФВ) з ознаками та/або симптомами застою для поліпшення здатності виконувати фізичні навантаження та зменшення ризику пов'язаних з цим станом госпіталізацій [1]. Що стосується СН зі збереженою ФВ, за відсутності рекомендацій щодо терапії, що модифікує перебіг захворювання, лікування діуретиками спрямоване на зменшення симптомів застою. При цьому перевага надається ПД [1].

ПД в повсякденній клінічній практиці призначаються з урахуванням наступних правил.

Правильне дозування

Петльові діуретики демонструють унікальний взаємозв'язок між дозою та клінічним ефектом. Ці препарати мають «порогову дію», яка проявляється при використанні мінімальної ефективної дози діуретика, що є індивідуальною для кожного пацієнта і визначається емпіричним шляхом. Щоб отримати відповідну сечогінну реакцію, пацієнт повинен отримувати саме цю порогову дозу (або дозу, що незначно перевищує цей поріг). Головною метою діуретичної терапії є досягнення та підтримка еуволемічного стану за допомогою найнижчої ефективної дози діуретика.

Для лікування СН найчастіше використовуються фуросемід та торасемід. Призначення фуросеміду у середньостатистичного пацієнта з хронічною СН розпочинається з дози 40 мг на добу за 30–40 хв до їди. У легких випадках достатньо 20 мг препарату на добу, тоді як при стійкому набряковому синдромі застосовують добові дози 80 мг і вище. Максимальна добова доза становить 600 мг на добу [2]. Дози 300–600 мг на добу зазвичай призначаються в умовах стаціонару протягом обмеженого часу, оскільки таке дозування вимагає ретельного клінічного та лабораторного моніторингу. Як тільки досягається еуволемічний стан, дозу зменшують до мінімально ефективної.

Є мало конкретних вказівок щодо того, який ПД вибрати, але дані досліджень помірної сили свідчать про те, що торасемід може мати переваги над фуросемідом, включаючи вищу ефективність, більшу тривалість дії та, можливо, потужніший вплив на симптоматику і швидкість зменшення симптомів [3–5]. Хоча фуросемід частіше використовується при серцевій недостатності, торасемід є не тільки доброю альтернативою для пацієнтів, в яких розвивається стійкість до фуросеміду, але й розумним вибором при первинному призначенні ПД. Торасемід має унікальну здатність діяти як антагоніст ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що має додаткові переваги у пацієнтів із хронічною СН [6, 7]. Крім того, торасеміду практично не притаманний феномен рикошету (якщо йдеться про щоденне призначення препарату). Цей феномен переважно виникає при застосуванні короткодіючих діуретиків (фуросемід, етакринова кислота), коли нетривала дія препарату зумовлює активацію РААС, що призводить до рефлексорної затримки екскреції натрію після припинення дії діуретичного засобу. Торасемід також характеризується вищою та стабільнішою біодоступністю, порівняно з фуросемідом [8], що забезпечує стабільний і прогнозований ефект терапії.

Торасемід призначають в дозах від 5 до 20 мг/добу незалежно від вживання їжі. Максимальна добова доза у випадках стабільного перебігу недуги становить 20 мг на добу [9]. При дестабілізації патологічного процесу, що супроводжується наростанням симптомів застою, застосовуються вищі дози, що залежать від стану пацієнта.

Максимальна доза торасеміду становить 200 мг на добу [2].

Як і при застосуванні фуросеміду, максимальну дозу торасеміду бажано призначати в умовах стаціонару протягом обмеженого часу. Незважаючи на те, що торасемід викликає побічні дії в 14 разів менше за фуросемід [3], призначення препарату у високих дозах вимагає ретельного клінічного та лабораторного спостереження.

При застосуванні будь-яких ПД у пацієнтів із набряковим синдромом треба орієнтуватись на ефективну дозу для пацієнта для досягнення позитивного діурезу з одночасним зниженням маси тіла на 0,75–1,0 кг на день. Після досягнення еуволемії призначається мінімальна доза діуретика, що дозволяє підтримувати цей стан. Тобто, коли ознаки або симптоми застою зникають в процесі терапії, треба розглянути можливість зменшення дози препаратів. Слід пам'ятати про те, що всі ПД є сильними сечогінними засобами і хронічне перевищення дози може призвести до надмірного діурезу з виснаженням рідини та електролітів. Слід пам'ятати, що надмірний діурез небезпечніший, ніж самі набряки. При зміні дози ПД (як зменшення, так і збільшення) необхідний ретельний медичний нагляд, оскільки коригування дози цих препаратів має відбуватися тільки відповідно до потреб кожного конкретного пацієнта.

Регулярний контроль терапії

Застосування діуретиків у пацієнтів із застійною СН слід постійно контролювати щодо розвитку побічних ефектів.

Електролітні порушення, включаючи гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпокаліємію, гіпокальціємію та гіпомангіємію, можуть призвести до серйозних серцевих аритмій. Необхідно періодично контролювати рівень електролітів для оцінки переносності діуретиків (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомангіємія, погіршення функції нирок).

Контролювати показники біохімічного аналізу крові (сечовина, креатинін, калій) рекомендується через 1–2 тиж. після початку терапії та після будь-якого збільшення дози [1]. За рішенням лікаря, з урахуванням певної клінічної ситуації, слід визначити рівні хлоридів та дослідити показники кислотно-лужного балансу. Слід пам'ятати, що ПД (частіше фуросемід) можуть сприяти виникненню метаболічного алкалозу, здебільшого зумовленого скороченням позаклітинного рідинного простору через втрату рідини із сечею разом з хлоридами. Як відомо, наявність метаболічного алкалозу погіршує натрійуретичну реакцію на ПД та може відігравати роль у резистентності до діуретичної терапії при ХСН. Гіпохлоремія (<96 ммоль/л) – потужний незалежний предиктор смертності у пацієнтів з гострою та хронічною СН. Хлориди можуть мати безпосередній вплив на контроль секреції реніну та відповідь пацієнтів на терапію петльовими та тіазидними діуретиками. Пацієнтам, які отримують високі дози ПД, рекомендований також контроль рівня сечової кислоти [10].

Адекватні профілактика та заходи для подолання резистентності до петльових діуретиків

Мінімізація ризику виникнення резистентності забезпечується чітким виконанням перших двох правил. Але, оскільки застійна хронічна СН є прогресуючим захворюванням з досить високим ризиком несприятливих наслідків, навіть при дотриманні оптимального підходу до ведення пацієнта кожен лікар раніше чи пізніше стикається з цією проблемою в повсякденній клінічній практиці.

Резистентність до ПД характеризується станом, коли препа-

рати, навіть у максимальних дозах, не викликають належного діурезу.

Патофізіологія резистентності до діуретиків є багатофакторною та включає активацію симпатичної нервової системи, активацію РААС, ремоделювання нефронів, погіршення функції нирок, порушення фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів [11]. Традиційно концепція компенсаторної післядіуретичної реабсорбції натрію вважалася основною причиною резистентності до діуретиків; однак останні дослідження поставили під сумнів цю традиційну концепцію та продемонстрували, що пацієнти із застійною СН перебувають у стані постійного утримання рідини в організмі внаслідок активації проксимальної та дистальної реабсорбції натрію в нефронах [12].

Передбачається, що ступінчастий фармакологічний підхід, спрямований на досягнення успішної деконгестії зі змінами в терапії на основі результатів її клінічної та лабораторної оцінки, значно зменшує ризик резистентності або відтерміновує її виникнення. Крім того, слід звернути увагу, що, коли мова йде про істинну резистентність до ПД, припускають що всі метаболічні розлади, які можуть зумовлювати виникнення цього стану, скориговані.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2021 р. з ведення пацієнтів із СН в разі, коли спостерігається недостатня діуретична відповідь або резистентність до діуретичної терапії, передбачають наступні заходи [1]:

- перевірка прихильності до терапії і контроль споживання рідини/солі;
- збільшення дози діуретика;
- перехід з фуросеміду на торасемід (або буметанід);
- додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів, або збільшення його дози;
- комбінування ПД з тіазидним (або метолазоном) – забезпечується послідовна блокада нефрона;
- призначення ПД (особливо фуросеміду) двічі або більше разів на день;
- перехід до короткочасного внутрішньовенного введення. NB! Фуросемід доцільно призначати 2–3 рази на день болюсно або у вигляді безперервної інфузії. Порівняно з болюсною терапією, безперервна інфузія діуретиків забезпечує стійкішу та рівномірнішу доставку ліків і запобігає затримці натрію після діуретика. Щоденні одноразові болюсні введення фуросеміду (на відміну від торасеміду) не рекомендуються через можливість післядіуретичної затримки натрію;
- при неефективності всіх вищевказаних заходів необхідно ухвалити рішення щодо показань до ультрафільтрації.

Висновок

Лікування застійної СН неможливе без діуретичної терапії. ПД – добре відомі лікарські засоби – багато років ефективно застосовуються у повсякденній клінічній практиці. Для отримання максимальної ефективності та високого рівня безпеки для пацієнта слід чітко дотримуватися основних правил призначення та контролю діуретичної терапії.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.
2. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145 (18). – P. e895–e1032.
3. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН) / В. Ю. Мареев с соавт. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2011. – No. 12 (1). – С. 3–10.
4. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life / K. Muller, G. Gamba, F. Jaquet [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 793–801.
5. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure / B. Abraham, M. Megaly [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 125 (1). – P. 92–99.
6. Anti-aldosterone effect of torasemide / T. Uchida, K. Yamanaga [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 205 (2). – P. 145–150.
7. Torasemide Inhibits Transcardiac Extraction of Aldosterone in Patients With Congestive Heart Failure / Takayoshi Tsutomoto [et al.] // *JACC.* – 2004. – Vol. 44, No. 11. – P. 2252–2253.
8. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure / D. L. Vargo, W. G. Kramer [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 57 (6). – P. 601–609.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу торасемід [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BF128A3FD1E26383C2258810003C401E> (перевірено 08.02.2023).
10. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [Електронний ресурс]. – https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya-sayta.pdf
11. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 137–155.
12. Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure / N. Lameire // *Kidney Dial.* – 2023. – Vol. 3. – P. 56–72.

Summary

Loop diuretics – rules of appointment in congestive chronic heart failure

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the use in everyday clinical practice of loop diuretics, which play a central role in the therapy of patients with congestive heart failure. When using drugs of this class, the correct dosage, regular monitoring of therapy, adequate prevention and measures to overcome resistance to loop diuretics are of primary importance.

In order to obtain maximum efficiency and a high level of safety for the patient, the basic rules for the appointment and control of diuretic therapy should be strictly followed.

Key words: loop diuretics, furosemide, torasemide, heart failure