

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОРАСЕМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) мы должны использовать обязательные препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны, β -блокаторы и антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов (АМКР). Как известно, иАПФ и АМКР могут приводить к задержке калия в организме человека [1, 2]. Опасение о развитии у пациентов гиперкалиемии увеличивается в связи с тем фактом, что большинство больных старше 60 лет и у них могут быть нарушения функции почек. Тем не менее данные R. Pisoni [3] говорят о нечастом развитии гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек и использовании в терапии спиронолактона. Результаты исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] показали, что включение в терапию спиронолактона имело преимущество перед терапией без спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной СКФ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, торасемид, фуросемид.

E.E. AVERIN, MD, Prof., Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Health of Russia
TORASEMIDE SAFETY IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY: RESULTS OF RANDOMIZED CROSS STUDY

In therapy of patients with chronic cardiac insufficiency we must use obligatory drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)/sartans, β -antagonists and mineral-corticoid receptor antagonists (MCRA). As is known, ACE inhibitors and MCRA can lead to potassium retention in the human body [1, 2]. Fear of hyperkalemia development in patients might increase due to the fact that the majority of patients are older than 60 and they might have disturbances of the kidney function. Nevertheless, data provided by R. Pisoni [3], testify about not frequent development of hyperkalemia in patients with chronic renal disease and use in therapy of spironolactone. Results of the study RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] showed that inclusion in the therapy of spironolactone had advantages compared to therapy without spironolactone in patients with cardiac insufficiency and reduced GFR.

Keywords: chronic cardiac insufficiency, torasemide, furosemide.

Часто для лечения больных с сердечной недостаточностью нам необходимы диуретики, такие как торасемид. Одновременное применение иАПФ/сартанов, АМКР и торасемида может вызывать опасение у врачей по поводу возможного развития гиперкалиемических состояний. В связи с этим целью нашего исследования была оценка безопасности добавления торасемида к комбинации препаратов для лечения ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное перекрестное исследование было включено 19 пациентов старше 18 лет со стабильной ХСН II и III функционального класса (ФК) по NYHA (табл. 1–7). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: β -блокатор, иАПФ, ингибитор минерал-кортикоидных рецепторов и диуретик. Данную терапию без изменений все пациенты получали не менее 1-го месяца до рандомизации. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа из 8 человек начинали диуретическую терапию с фуросеми-

да, а вторая группа – 11 человек – с торасемида. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию (табл. 2).

Критерии исключения: клинически значимые заболевания печени и почек (уровень креатинина плазмы более 221 ммоль/л и/или повышение аланин- и/или аспартатаминотрансфераз); исходный уровень калия плазмы крови более 5 ммоль/л или менее 3,5 ммоль/л; исходный уровень натрия плазмы крови менее 135 ммоль/л. Все пациенты подписали информированное согласие участия в исследовании.

Образцы крови брались по утрам натощак в начале исследования и в конце каждого периода исследования. Каждый терапевтический период длился 4 нед. без отмычного периода между периодами перехода пациентов с одного препарата на другой.

Первичной конечной точкой были изменения через 8 нед. терапии плазменной концентрации калия и натрия по сравнению с исходными. Вторичной конечной точкой было изменение результатов теста шестиминутной ходьбы по сравнению с исходным.

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Параметр	Значение
Количество, человек	19
Муж.	10
Жен.	9
Возраст, лет	68,3 ± 9,6
Масса тела, кг	84,1 ± 13,0
Индекс массы тела	29,5 ± 4,6
Наличие СД, человек	10
Инфаркт миокарда в анамнезе, человек	9

Для оценки восприятия лечения пациентом мы использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) самочувствия. В данной шкале 0 являлся «хорошим самочувствием», а 10 – «очень плохим самочувствием, хуже быть не может». Тем самым чем меньше баллов указывал пациент, тем лучшее самочувствие соответствовало этому. Каждому пациенту было предложено оценить свое текущее самочувствие по данной 10-балльной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкий показатель самочувствия. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Для оценки удовлетворенности пациентов мочегонной терапией мы использовали ВАШ. В данной шкале 0 – «полностью удовлетворен», а 10 – «крайне не удовлетворен». Тем самым чем меньше баллов указывал пациент, тем большее удовлетворение испытывал по отношению к диуретической терапии. Оценка проводилась по 10-балльной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкую удовлетворенность мочегонной терапией. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Статистическая обработка результатов исследования. Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) – с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя.

Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т. д. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах.

При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам – в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим критериям для парных измерений.

В случае «бинарных» показателей достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по t-критерию, но с учетом arcsin-преобразования Фишера.

Попарные корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Тау-b Кендалла и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по специальным формулам. Множественные связи между показателями моделировали с помощью уравнений пошаговой многомерной регрессии – как линейных, так и логистических.

Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей – на основе трех различных модификаций Хи-квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 68,2 ± 9,5 года. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5 ± 7,4 мг/нед., а фуросемида – 111,6 ± 16,8 мг/нед.

Во время использования фуросемида уровень натрия плазмы крови достоверно снизился со 138,42 ± 2,41 до 133,21 ± 10,43 ммоль/л, т. е. на 5,21 ± 9,32 ммоль/л (p < 0,05). В то время как использование торасемида привело к снижению уровня натрия плазмы крови с

Таблица 2. Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Группа торасемида	Группа фуросемида
Количество, человек	11	8
Муж.	6	4
Жен.	5	4
Возраст, лет	67,4 ± 9,0	69,5 ± 10,8
Уровень натрия, ммоль/л	139,21 ± 2,64	138,42 ± 2,41
Уровень калия, ммоль/л	4,43 ± 0,50	4,51 ± 0,44
Тест шестиминутной ходьбы, м	261,1 ± 49,3	290,8 ± 43,4*

* p < 0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

Таблица 3. Исходные характеристики групп мужчин и женщин

Параметр	Женщины	Мужчины
Количество, человек	9	10
Возраст, лет	72,1 ± 5,7	64,8 ± 11,3
Масса тела, кг	79,1 ± 13,9	88,6 ± 10,9
Индекс массы тела	29,97 ± 5,24	29,13 ± 4,29
СД, человек	5	5
Инфаркт миокарда, человек	2	6

139,21 ± 2,64 до 136,21 ± 5,46 ммоль/л, т. е. снизилось на 3,00 ± 4,73 ммоль/л (p < 0,05). Статистически достоверной разницы между концентрациями натрия в плазме крови в конце исследования у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не выявлено. Однако у пациентов, принимавших фуросемид, зафиксировано снижение уровня натрия плазмы крови ниже нормальных значений – 135 ммоль/л.

Во время использования фуросемида уровень калия плазмы крови снизился с 4,51 ± 0,44 до 4,43 ± 0,45 ммоль/л, т. е. на 0,08 ± 0,49 ммоль/л. При использовании торасемида произошло повышение уровня калия плазмы крови с 4,43 ± 0,50 до 4,51 ± 0,43 ммоль/л, т. е. повысилось только на 0,08 ± 0,33 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD, у пациентов, принимавших тора-

семид, изменилась с 75,6 ± 15,2 до 79,9 ± 17,1 мл/мин, т. е. повысилась на 4,3 ± 11,2 мл/мин. СКФ у пациентов, принимавших фуросемид, изменилась с 75,9 ± 15,2 до 80,2 ± 17,1 мл/мин, т. е. повысилась на 4,3 ± 11,2 мл/мин.

По результатам теста шестиминутной ходьбы произошло увеличение пройденного расстояния пациентами, принимавшими торасемид, на 35,6 ± 24,9 м (13,6%, p < 0,001). Пациенты, принимавшие фуросемид, отмечено снижение пройденного расстояния на 3,1 ± 31,0 м (1,1%).

Достоверной разницы по количеству пациентов, прошедших более 300 м до начала исследования, не было. Однако достоверно возросло количество человек, прошедших более 300 м в конце исследования, в группе, которая принимала торасемид, что не было отмечено в группе, принимавшей фуросемид.

Важным аспектом терапии является то, как воспринимает лечение пациент. При приеме торасемида было отмечено достоверное улучшение самочувствия пациентов на 21,4% (p < 0,001). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к ухудшению самочувствия на 11,3%.

Пониженным показателем самочувствия мы считали оценку терапии пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов с пониженным самочувствием снижалось с 36,8 до 5,3% (p < 0,01). На фоне приема фуросемида наблюдалась обратная картина, что выражалось в росте пациентов с пониженным самочувствием с 15,8 до 36,8%. До начала терапии у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было достоверной разницы в количестве пациентов с пониженным самочувствием. При оценке после терапии было выявлено, что число пациентов с пониженным самочувствием, принимавших торасемид, было достоверно ниже (p < 0,01).

Изменения удовлетворенности мочегонной терапией полностью совпадали с динамикой самочувствия пациентов. При приеме торасемида отмечалось достоверное увеличение удовлетворенностью мочегонной терапией пациентами на 29,6% (p < 0,01). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к снижению удовлетворенности мочегонной терапией на 15,1%.

Низкой удовлетворенностью мочегонной терапией мы считали оценку от

Таблица 4. Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Женщины		Мужчины	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	134,0 ± 7,7	127,3 ± 9,1*	134,0 ± 10,3	132,1 ± 13,4
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 8,3	75,3 ± 8,9	82,1 ± 7,3	79,4 ± 9,8
ЧСС, уд/мин	69,6 ± 7,9	67,1 ± 6,6	69,7 ± 8,4	69,4 ± 7,3
Креатинин, мкмоль/л	79,7 ± 6,5	81,3 ± 12,1	85,9 ± 16,1	83,5 ± 8,0 ^Г
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	65,3 ± 6,2	65,0 ± 10,9	84,9 ± 15,1	85,7 ± 8,7 ^Г
Уровень натрия, ммоль/л	139,3 ± 1,6	138,7 ± 3,2	139,1 ± 3,4	138,2 ± 1,5
Уровень калия, ммоль/л	4,49 ± 0,58	4,60 ± 0,41	4,38 ± 0,44	4,43 ± 0,47
Тест шестиминутной ходьбы, м	246,6 ± 29,4	279,0 ± 33,9 ^Р	274,1 ± 60,7	301,5 ± 49,7
Самочувствие, баллы	4,77 ± 1,09	4,44 ± 1,01	4,60 ± 1,65	4,10 ± 1,10
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,44 ± 1,59	3,33 ± 1,32	4,80 ± 1,93	4,30 ± 1,64

* p < 0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^Р p < 0,05 при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^Г p < 0,01 при сравнении групп мужчин и женщин.

Таблица 5. Исходные характеристики больных в зависимости от возраста

Параметр	Младше 70 лет		Старше 70 лет	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	136,3 ± 6,6	134,9 ± 8,1 ^Р	132,4 ± 10,3	126,2 ± 12,5 ^Р
ДАД, мм рт. ст.	84,5 ± 4,5	82,8 ± 9,3	76,4 ± 8,4 ^Г	73,6 ± 7,7 ^Г
ЧСС, уд/мин	72,4 ± 6,8	71,1 ± 7,4	67,6 ± 8,4	66,3 ± 6,0
Креатинин, мкмоль/л	84,0 ± 10,0	84,3 ± 8,9	82,2 ± 14,6	81,2 ± 10,9
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	81,6 ± 15,6	80,9 ± 12,8	71,3 ± 14,0	72,3 ± 14,7
Уровень натрия, ммоль/л	138,5 ± 2,4	138,3 ± 1,5	139,7 ± 2,8	138,5 ± 3,0
Уровень калия, ммоль/л	4,26 ± 0,27	4,36 ± 0,31	4,55 ± 0,60	4,62 ± 0,50
Тест шестиминутной ходьбы, м	280,3 ± 64,5	313,8 ± 50,5	247,1 ± 30,7	274,2 ± 29,6* ^Г
Самочувствие, баллы	4,63 ± 1,41	3,63 ± 0,74	4,73 ± 1,42	4,73 ± 1,01 ^Р
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,63 ± 2,13	3,50 ± 1,31	4,64 ± 1,50	4,09 ± 1,70

* p < 0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^Р p < 0,05 при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^Г p < 0,05 при сравнении групп младше и старше 70 лет.

Таблица 6. Исходные характеристики больных с и без ишемической болезни сердца

Параметр	ИБС нет		ИБС есть	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	133,1 ± 10,4	126,2 ± 12,9 ^P	135,3 ± 6,8	134,9 ± 7,4
ДАД, мм рт. ст.	76,5 ± 8,5	76,2 ± 10,7	84,3 ± 4,7 ^G	79,3 ± 7,4
ЧСС, уд/мин	66,0 ± 7,4	66,1 ± 6,1	74,6 ± 5,8 ^G	71,4 ± 7,2
Креатинин, мкмоль/л	82,8 ± 14,2	81,7 ± 10,3	83,1 ± 10,8	83,5 ± 10,0
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	72,1 ± 16,0	73,2 ± 16,5	80,5 ± 13,6	79,6 ± 10,2
Уровень натрия, ммоль/л	139,7 ± 2,9	138,6 ± 2,7	138,5 ± 2,2	138,1 ± 2,1
Уровень калия, ммоль/л	4,52 ± 0,61	4,60 ± 0,48	4,31 ± 0,31	4,39 ± 0,36
Тест шестиминутной ходьбы, м	261,7 ± 55,1	285,2 ± 46,6	260,1 ± 43,5	298,6 ± 40,2 ^K
Самочувствие, баллы	5,18 ± 1,40	4,36 ± 1,36	4,00 ± 1,07	4,13 ± 0,35
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,73 ± 1,95	3,73 ± 1,49	4,50 ± 1,51	4,00 ± 1,69

^K p < 0,001 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^P p < 0,05 при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^G p < 0,05 при сравнении групп младше и старше 70 лет.

Таблица 7. Исходные характеристики больных с и без сахарного диабета

Параметр	СД нет		СД есть	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	136,2 ± 7,8	132,1 ± 12,1	132,0 ± 9,8	127,8 ± 11,1
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 6,4	79,3 ± 10,7	82,1 ± 8,9	75,8 ± 8,2 [*]
ЧСС, уд/мин	67,1 ± 6,3	67,7 ± 6,6	71,9 ± 8,9	68,9 ± 7,5
Креатинин, мкмоль/л	79,6 ± 5,1	83,0 ± 10,5	86,0 ± 16,4	82,0 ± 10,0
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	80,0 ± 17,0	77,2 ± 18,9	71,7 ± 13,0	74,7 ± 9,2
Уровень натрия, ммоль/л	138,3 ± 2,2	138,8 ± 2,7	140,5 ± 2,9	138,1 ± 2,2
Уровень калия, ммоль/л	4,43 ± 0,60	4,48 ± 0,49	4,43 ± 0,43	4,54 ± 0,41
Тест шестиминутной ходьбы, м	274,8 ± 66,2	293,8 ± 60,8	248,7 ± 24,4	288,2 ± 21,4 ^K
Самочувствие, баллы	4,67 ± 1,41	4,11 ± 1,17	4,70 ± 1,42	4,40 ± 0,97
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,33 ± 1,50	4,11 ± 1,36	4,90 ± 1,97	3,60 ± 1,71

^{*} p < 0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^K p < 0,001 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов со сниженной удовлетворенностью уменьшалось с 31,6 до 10,5% (p < 0,05). На фоне приема фуросемида не было динамики удовлетворенности мочегонной терапией.

В нашем исследовании мы оценивали влияние терапии на различные клинические параметры. Так, систолическое артериальное давление (САД) на фоне приема торасемида снижалось на 7,4 ± 6,9 мм рт. ст. (5,5%, p < 0,001). На фоне приема фуросемида снижение составило 2,6 ± 9,9 мм рт. ст. (2,0%). Диастолическое артериальное давление (ДАД) на фоне приема торасемида снижалось на 5,4 ± 6,6 мм рт. ст. (6,8%, p < 0,01). На фоне приема фуросемида снижение составило 0,2 ± 9,0 мм рт. ст. (0,3%).

Интересно отметить тот факт, что частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема торасемида снижа-

лась на 3,7 ± 4,5 удара (5,3%, p < 0,01). На фоне приема фуросемида произошло увеличение ЧСС на 4,3 ± 4,9 удара (6,3%, p < 0,01). Разницы в ЧСС в начале терапии между группами пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было. По окончании терапии разница в ЧСС между группами составляла 6,7 ± 3,5 удара (p < 0,001).

Сравнение мужчин и женщин представлено в *таблицах 3 и 4*.


ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение уровня натрия плазмы крови ниже 135 ммоль/л при использовании фуросемида является неблагоприятным фактором.

Более выраженное снижение САД и ДАД на фоне приема торасемида позволяет задуматься о назначении торасемида пациентам, которым показан более строгий контроль АД. Например, больным с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление торасемида к стандартной терапии больных ХСН II–III ФК NYHA, состоящей из β-блокатора, иАПФ и спиронолактона 25 мг, не вызывало значимого роста калия в плазме крови. Не было зафиксировано ни одного гиперкалиемического состояния. Применение фуросемида вместо торасемида приводило к статистически значимому снижению уровня натрия в плазме крови.

Результаты теста шестиминутной ходьбы значимо улучшались при применении торасемида, но не изменялись при использовании фуросемида. Торасемид лучше переносился пациентами. 

ЛИТЕРАТУРА

- Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46: 845-849.
- Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). *Circulation*, 2008. 118: 1643-1650.
- Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*, 2012. 26: 502-506.
- Vardeny O, Wu DH, Desai A et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure: Insights From RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60: 2082-2089.