

Вплив діуретичної терапії на толерантність до фізичного навантаження, структурно-функціональний стан серця і якість життя пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю

В.П. Іванов

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, торасемід, торасемід пролонгованого вивільнення

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – актуальна медико-соціальна проблема, що асоціюється, насамперед, з прогресивним зростанням поширеності в популяції [1]; прогресуючим перебігом, особливо у випадках, коли не вдається усунути причини, які призвели до розвитку ХСН [7]; несприятливим прогнозом та значним зниженням якості життя пацієнтів (приблизно половина пацієнтів із маніфестованою ХСН помирає протягом 4 років, а смертність серед хворих з ХСН в 10 разів перевищує таку в популяції в цілому [7, 8].

Характеризуючи сучасну фармакотерапію ХСН, перш за все, звертають увагу дві відносно нові концепції в лікуванні цих пацієнтів: 1-ша – зміна стратегії призначення цільової дози β-адреноблокаторів (β-АБ) на стратегію досягнення цільового рівня частоти скорочень серця (ЧСС), що і сприяло включенню до нових рекомендацій івабрадину (препарату з негативним хронотропним ефектом); 2-га – зміна пріоритетів у діуретичній терапії (перевага торасеміду над фуросемідом та щоденної діуретичної терапії над інтермітентною). Остання концепція ґрунтується на результатах відкритого рандомізованого дослідження TORIC, в якому продемонстровано переконливий прогноз-модифікуючий ефект торасеміду і суттєві переваги препарату над фуросемідом й іншими діуретиками щодо зменшення загальної та серцево-судинної смертності хворих з ХСН [17].

На сьогодні також доведено, що при застосуванні торасеміду відзначають більш суттєве, порівняно з фуросемідом, збільшення толерантності до фізичного навантаження і

поліпшення якості життя пацієнтів [17, 29, 31, 35], зниження частоти і тривалості госпіталізацій з приводу ХСН [31, 35], поліпшення функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) і переконливий антиремоделювальний ефект [32, 37–39], більш безпечний фармакологічний профіль і зменшення частоти реєстрації гіпокаліємії [17, 31, 35]. Більшість цих ефектів, як і прогноз-модифікуючий ефект торасеміду, пов'язують, насамперед, із впливом препарату на активність альдостерону [39]. При цьому слід враховувати й інші гуморальні ефекти торасеміду, які також можуть позитивно впливати на лікування хворих з ХСН – зниження активності натрійуретичного пептиду і реніну плазми [39], активацію вивільнення оксиду азоту NO [18] і секреції простагландину I₂ [24], пригнічення активності ангіотензину II і ендотеліну-1 [20, 21, 30] та ін. З іншого боку, більш сприятливий фармакодинамічний і фармакокінетичний профіль торасеміду, порівняно з іншими діуретиками, обумовлює більш високий, стабільний і надійний діуретичний і натрійуретичний ефекти, кращий профіль фармакологічної безпечності та більш високу прихильність хворих до лікування [2, 23].

Усі вищенаведені фармакологічні особливості торасеміду повною мірою стосуються і його пролонгованих форм (торасеміду пролонгованого вивільнення). Оскільки вивільнення діючої речовини з пролонгованої форми відбувається поступово (за рахунок розробки спеціального гідроколоїдного матриксу), це, певним чином, змінює особливості дії цієї форми торасеміду (біодоступність – 100 %, зв'язування з білками плазми крові – 99 %, період напів-

виведення – 4 год) [25]. Тому необхідно враховувати такі важливі в практичному відношенні аспекти:

1. За рахунок зниження швидкості абсорбції діючої речовини діуретичний ефект торасеміду пролонгованого вивільнення настає повільніше. Внаслідок цього пацієнт не страждає від екстреного виділення сечі та «гострих» позивів до сечовипускання, що значно підвищує прихильність хворих до лікування. Останнє має беззаперечний позитивний результат при лікуванні працездатних пацієнтів та пацієнтів більш молодого віку, в яких прийом торасеміду пролонгованого вивільнення не змінює та не обмежує повсякденну активність.

2. Низька варіація концентрації торасеміду пролонгованого вивільнення в крові протягом доби зумовлює більш стабільний діурез і більш високу натрійуретичну активність, порівняно з простою формою торасеміду.

3. Початок діуретичної дії торасеміду повільного вивільнення – через 1 год, максимум дії – 3–6 год і загальна тривалість дії – не більше 12 год. Завдяки цьому торасемід пролонгованого вивільнення не викликає ніктурії і нічного сечовипускання, що також підвищує прихильність хворих до лікування [12, 25].

Слід зауважити, що сьогодні, на жаль, велика кількість лікарів не можуть позбавитися консерватизму щодо призначення постійної (щоденної!) терапії петльовими діуретиками (ПД) у хворих з ХСН. Крім того, при тривалому задовільному клінічному ефекті і досягненні еуволемії, не оправдано відмінити ПД та переходити на інтермітентний прийом (як правило, це призводить до розвитку гострої декомпенсації ХСН)! У цьому випадку більш доцільно зменшити дозу ПД, однак продовжувати приймати його щоденно. Практика призначення «ударних» доз діуретиків 1 раз на 2–3 дні з «форсуванням» діурезу на сьогоднішній день не є оптимальною [3]. Припускаємо, що саме ті діуретики, які мають тривалий діуретичний ефект без позивів до гострого діурезу, будуть краще переноситися хворими при щоденному застосуванні і сприяти високій прихильності до лікування.

Мета дослідження – оцінити вплив різних режимів діуретичної терапії на толерантність до фізичного навантаження, структурно-функціональний стан лівого шлуночка і якість життя пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю упродовж 6 міс лікування.

Матеріал і методи

У ході дослідження обстежено 78 пацієнтів (38 чоловіків і 40 жінок, віком 56–82 років (в середньому – $(67,1 \pm 0,5)$ року)) з гіпертонічною хворобою III стадії з ІХС та без неї, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II–III функціонального класу (ФК) за NYHA і фракцією викиду (ФВ) < 45 % [7]. Всі включені у дослідження пацієнти потребували застосування ПД та не мали протипоказань до їх прийому. Хворих обстежували на базі Вінницької міської клінічної лікарні № 1 протягом 2011–2012 рр. Термін спостереження за хворими – 6 міс з моменту включення їх у дослідження.

У дослідження не включали пацієнтів з ХСН негіпертензивної і неішемічної етіології (вади серця, міокардити, кардіоміопатії); гострим і нещодавно перенесеним (до 2 міс) інфарктом міокарда та необхідністю проведення хірургічної реваскуляризації вінцевих судин; порушеннями провідності, які потребували імплантації електрокардіостимулятора або проведення передсердносинхронізаційної бівентрикулярної стимуляції; тяжкими захворюваннями дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, печінковою та нирковою недостатністю, захворюваннями щитоподібної залози та злоякісними новоутвореннями, а також осіб, які зловживають алкоголем та мають тяжкі нейропсихічні розлади.

У всіх випадках основною причиною звернення хворих за медичною допомогою була декомпенсація ХСН, що характеризувалася появою набрякового синдрому, суттєвим зростанням задишки і зниженням толерантності до фізичного навантаження. Середній термін від моменту погіршення загального стану пацієнтів та появи вищезазначеної симптоматики – 6–32 дні (у середньому – $(17,3 \pm 0,4)$ дня).

Аналіз амбулаторного лікування, яке отримували хворі до включення їх у дослідження (табл. 1), свідчив, що всі пацієнти на амбулаторному етапі використовували блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС): 84,6 % – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і лише 15,4 % – блокатори рецепторів до ангіотензину (БРА). При цьому блокатори РАС у рекомендованих цільових дозах приймали лише 48,7 % обстежених пацієнтів.

Усі, без винятку, пацієнти на амбулаторному етапі лікування застосовували ПД: в 65,4 % випадків – торасемід, в 34,6 % – фуросемід. Слід заува-

Таблиця 1

Аналіз амбулаторного лікування, яке отримували хворі з хронічною серцевою недостатністю до включення в дослідження

Препарат	Кількість хворих
ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл)	66 (84,6 %)
БРА (лосартан, валсартан, кандесартан)	12 (15,4 %)
БАБ (бісопролол, карведилол, небіволол)	38 (48,7 %)
Спіронолактон	60 (76,9 %)
Дигоксин	12 (15,4 %)
Нітрати	18 (23,1 %)
Амлодипін	29 (37,2 %)
Тіазидні / тіазидоподібні діуретики (гідрохлоротіазид, індапамід)	41 (52,6 %)
Петльові діуретики (фуросемід, торасемід)	78 (100 %)
Інші антигіпертензивні засоби (доксазозин, моксонідин, урапідил)	23 (29,5 %)
Триметазидин, мелдоній	29 (37,2 %)

Примітка. У дужках наведені представники різних груп препаратів, які застосовувалися амбулаторно пацієнтами, включеними в дослідження.

жити, що у всіх випадках хворі приймали ПД за інтермітивною схемою (прийом діуретиків через день; через 2 дні на 3-й; 2 рази на тиждень). Зазначимо, що у 42,3 % випадків хворі не відзначали суттєвого зростання добового діурезу при використанні препаратів. Усі пацієнти, які використовували фуросемід, приймали препарат натще 1 раз на добу. Більшість (76,9 %) обстежених паралельно з ПД застосовували спіронолактон.

Половина (52,6 %) обстежених пацієнтів одночасно з ПД використовували тіазидні / тіазидоподібні діуретики – у більшості (82,9 %) випадків у вигляді фіксованих комбінацій з ІАПФ або БРА.

Бета-адреноблокатори, які входять до базових засобів лікування ХСН, на амбулаторному етапі приймали лише 48,7 % хворих. Третина (37,2 %) пацієнтів з антигіпертензивною метою використовувала амлодипін і ще третина (29,5 %) – антигіпертензивні засоби 2-го ряду.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, була проведена корекція лікування згідно з сучасними протоколами лікування ГХ, ускладненої ХСН, з обов'язковим урахуванням наявності у них ІХС і цукрового діабету [7]. На 1-му етапі з метою стабілізації стану і досягнення еуволемії призначали ІАПФ / БРА в комбінації з тіазидними / тіазидоподібними діуретиками (дигідрохлоротіазид 12,5 мг або індапамід 2,5 мг на добу) + спіронолактон 25 мг на добу + ПД (торасемід або торасемід пролонгованого вивільнення). За необхідності також застосовували амлодипін у

дозі 5–10 мг на добу, нітрати, дигоксин. Останній використовували лише у разі наявності тахісistolічної форми фібриляції передсердь.

На 2-му етапі після стабілізації стану і досягнення еуволемії до лікування додавали β-АБ (бісопролол або карведилол), стартову дозу і титрування яких визначали індивідуально. Якщо при застосуванні β-АБ не вдавалося досягнути ЧСС в стані спокою < 70 за 1 хв або пацієнт мав непереносність чи протипоказання до їх використання, додатково призначали івабрадин у дозі 10–15 мг на добу [7]. Крім того, всім пацієнтам призначали аторвастатин у стартовій дозі 10 мг, ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг, а при наявності у хворого фібриляції передсердь і високого ризику розвитку інсульту (шкала CH₂DS₂-VAS_C) – варфарин у дозі 3 мг на добу. Ефективну дозу аторвастатину визначали з урахуванням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (цільовий рівень < 2,5 ммоль/л), варфарину – міжнародного нормалізованого відношення (цільовий рівень – 2–3).

Залежно від характеру діуретичної терапії всі обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи (n=36) увійшли пацієнти, яким була призначена щоденна діуретична терапія торасемідом пролонгованого вивільнення (бритомар, Nuscomed: a Takeda Company), до 2-ї (n=42) – хворі, яким призначали інтермітивну терапію звичайним торасемідом (прийом препарату через 1–2 дні або 2–3 дні пір'яд із наступною перервою на 1–2 дні). Ефективну дозу та оптимальний режим застосування вибирали окремо в кожному конкретному випадку. Як підтримувальну розглядали мінімально ефективну дозу діуретика, яка дозволяла підтримувати стан еуволемії.

Протокол обстеження пацієнтів включав загальноклінічне обстеження; лабораторні аналізи, передбачені стандартним протоколом введення хворих з ХСН; стандартну ЕКГ в 12 відведеннях і ехокардіографію на апараті Logic 500 Sono Series (General Electric, Корея) за стандартним протоколом [9]. Для оцінки динаміки функціонального стану пацієнтів ми проаналізували кількість хворих, у яких реєстрували зниження ФК ХСН не менше ніж на один клас порівняно з вихідним станом і тест з 6-хвилинною ходьбою [4].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми StatSoft Statistica v. 6.1 згідно з рекомендаціями [6]. Показники, які відображали частоту ознаки у

Таблиця 2

Клінічна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю

Показник	Величина показника / частота виявлення у групах		
	1-й (n=36)	2-й (n=42)	P
Вік, роки	66,2±1,2	68,4±1,0	0,08
Чоловіки	18 (50,0 %)	20 (47,7 %)	0,83
Жінки	18 (50 %)	22 (52,3 %)	
ФК ХСН за NYHA			
II	9 (25,0 %)	13 (31,0 %)	0,56
III	27 (75,0 %)	29 (69,0 %)	0,56
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, роки	19,2±1,1	22,8±0,8	0,005
ХСН в анамнезі (від моменту появи стійких набряків), роки	3,2±0,1	2,9±0,2	0,09
ІХС	18 (50,0 %)	25 (59,5 %)	0,40
Перенесений інфаркт міокарда	11 (30,6 %)	20 (47,6 %)	0,12
ФП / ТП	10 (27,8 %)	13 (31,0 %)	0,76
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	6 (16,7 %)	8 (19,0 %)	0,78
Цукровий діабет 2-го типу	5 (13,9 %)	4 (9,5 %)	0,55
Абдомінальне ожиріння	17 (47,2%)	21 (50,0 %)	0,81

Примітка. ФП – фібриляція передсердь; ТП – тріпотіння передсердь.

вибірці, були представлені у %, кількісні показники залежно від характеру розподілу (нормальне або ненормальне) – як середнє значення ± математична похибка середнього та медіана (інтерквартильний розмах). Порівняння величин показників до лікування та після нього проводили за непараметричним W-критерієм Вілкоксона та критерієм χ^2 . Для визначення зв'язку між параметрами був використаний непараметричний ранговий кореляційний аналіз Кендалла.

Клінічна характеристика пацієнтів різних груп наведена в табл. 2. Достовірну міжгрупову різницю за різними клінічними характеристиками відзначали тільки для тривалості гіпертензивного анамнезу. Спостерігали, що в групі пацієнтів з інтерміттивною терапією звичайним торасемідом, порівняно з хворими, які щоденно приймали торасемід пролонгованого вивільнення, реєстрували значно більшу тривалість гіпертензивного анамнезу (22,8 проти 19,2 року, $P=0,005$). У свою чергу аналіз базової терапії свідчив про відсутність суттєвих розбіжностей між різними групами хворих (табл. 3).

Результати та їх обговорення

Аналіз підтримувальних доз торасеміду при різних варіантах діуретичної терапії (табл. 4), які

Таблиця 3

Аналіз терапії, яку отримували пацієнти з хронічною серцевою недостатністю

Препарати	Кількість хворих у групах		P
	1-й (n=36)	2-й (n=42)	
ІАПФ	29 (80,6 %)	34 (81,0 %)	0,96
БРА	7 (19,4 %)	8 (19,0 %)	0,96
β -АБ	28 (77,8 %)	32 (76,2 %)	0,87
Івабрадин	3 (8,3 %)	5 (11,9 %)	0,60
Спіронолактон	36 (100 %)	42 (100 %)	–
Дигоксин	10 (27,8 %)	13 (31,0 %)	0,76
Нітрати	8 (22,2 %)	11 (26,2 %)	0,68
Амлодипін	13 (36,1 %)	18 (42,9 %)	0,54
Тіазидні / тіазидоподібні діуретики	32 (88,9 %)	39 (92,9 %)	0,54
АСК	20 (55,6 %)	26 (61,9 %)	0,57
Варфарин	10 (27,8 %)	13 (31,0 %)	0,76
Аторвастатин	27 (75,0 %)	36 (85,7 %)	0,23

Примітка. АСК – ацетилсаліцилова кислота.

використовували пацієнти протягом 6 міс, продемонстрував необхідність суттєвого зменшення добових доз торасеміду пролонгованого вивільнення через 3 і 6 міс порівняно з 1-м місяцем лікування (відповідно на 51,1 % і в 1,3 разу, $P<0,0001$). Крім того, реєстрували достовірне зменшення добової дози препарату через 6 міс порівняно з такою через 3 міс терапії (на 52,8 %, $P<0,0001$). Натомість добові дози звичайного торасеміду, який використовувався для інтерміттивної терапії, практично не змінювалися ($P>0,10$). Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють, що при щоденній діуретичній терапії торасемідом пролонгованого вивільнення підтримувальну дозу препарату можна поступово зменшувати – від 1-го до 3-го і від 3-го до 6-го місяців лікування ($P<0,0001$). Водночас при інтерміттивній терапії звичайним торасемідом підтримувальна доза препарату протягом 6 міс лікування практично не змінюється.

На наш погляд, більш показовою була динаміка загальної тижневої дози торасеміду при різних варіантах діуретичної терапії. Так, загальна тижнева доза торасеміду пролонгованого вивільнення протягом 1-го місяця лікування була достовірно вищою (відповідно (198,3±10,2) і (122,7±8,9) мг, $P<0,0001$), що, насамперед, було пов'язане з більш частим прийомом препарату. Натомість через 6 міс лікування відзначали вже її достовірне зниження порівняно з такою для звичайного торасеміду (відповідно (86,8±7,6) і (116,4±9,20) мг, $P=0,008$). Отже, в пацієнтів із сис-

Таблиця 4

Аналіз підтримувальних добових доз петльових діуретиків у хворих із хронічною серцевою недостатністю

Показник	Величина показника (M±m)					
	у 1-й групі (n=36)			у 2-й групі (n=42)		
	через 1 міс	через 3 міс	через 6 міс	через 1 міс	через 3 міс	через 6 міс
Добова доза, мг	10–40	10–30	10–20	10–60	10–50	10–50
Середньодобова доза, мг	28,4±1,0	18,8±0,9	12,3±0,7	32,1±1,2	30,4±1,1	30,8±1,2
Динаміка порівняно з 1-м місяцем		-51,1 % P<0,0001	в 1,3 разу P<0,0001		-5,6 % P=0,15	1,3 % P=0,41
Динаміка порівняно з 3-м місяцем			-52,8 % P<0,0001			-6,0 % P=0,29

Примітка. Динаміка дози = [(Доза на 1-му місяці – доза через 3 / 6 міс) / доза через 3 / 6 міс] · 100 %. Достовірність різниці показників розраховано за подвійним t-тестом (для зв'язаних вибірок).

толічною ХСН II–III ФК проведення щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованого вивільнення упродовж 6 міс лікування дозволяє суттєво зменшити підтримувальну добову (з 28,4 до 12,3 мг, P<0,0001) та загальну тижневу дозу препарату (з 198,3 до 86,8 мг P<0,0001), необхідну для підтримання стану еуволемії. При цьому при використанні інтермітивної терапії звичайним торасемідом такої закономірності не спостерігають. Загальна тижнева доза в 2-й групі через 6 міс лікування достовірно перевищує таку в 1-й.

Оцінка динаміки функціонального стану пацієнтів на тлі різних варіантів діуретичної терапії (рисунок) свідчила, що в переважній більшості обстежених упродовж 3 міс лікування спостерігалася значне зниження ФК ХСН. При цьому кількість пацієнтів, в яких ФК ХСН зменшується не менш ніж на один клас, при різних варіантах діуретичної терапії була практично однаковою – відповідно 77,8 і 78,6 %. Натомість результати аналізу за 6-й місяць

лікування показали, що у 1-й групі кількість хворих із зниженням ФК була більшою, ніж в 2-й (відповідно 97,3 і 83,3 %, P=0,044).

В 1 (2,8 %) пацієнта 1-ї групи та у 7 (16,7 %) хворих 2-ї не спостерігали значного зниження ФК і зменшення ступеня задишки (P=0,044). У 7 з цих хворих на 6-му місяці лікування ХСН зберігалася на рівні II ФК і у одного – на рівні III ФК за NYHA. Отже, отримані дані свідчили, що проведення щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованої дії асоціюється зі зменшенням частоти реєстрації випадків із резистентністю до стандартного лікування.

Проведений непараметричний ранговий кореляційний аналіз Кендалла виявив, що чинниками резистентності до стандартної медикаментозної терапії в обстеженій нами категорії пацієнтів (n=78) були перенесений інфаркт міокарда (r=0,62, P<0,0001), блокада лівої ніжки пучка Гіса (r=0,47, P<0,0001), наявність цукрового діабету (r=0,39, P=0,0002) і наявність перманентної фібриляції передсердь

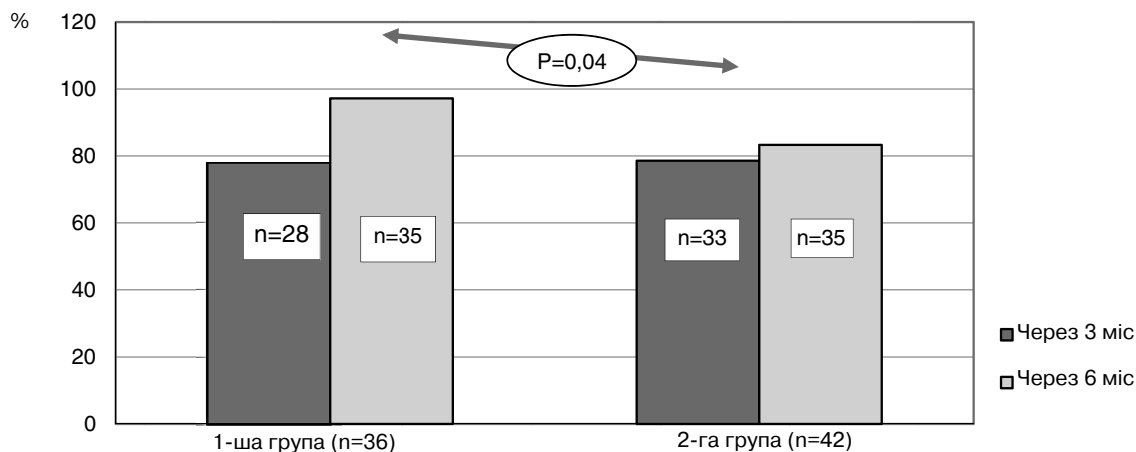


Рисунок. Частота зменшення ФК серцевої недостатності при різних варіантах діуретичної терапії. Достовірність різниці показників розрахована за критерієм χ^2 .

Таблиця 5

Вплив різних варіантів діуретичної терапії на функціональний стан пацієнтів за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою

Показник	Величина показника, медіана (інтерквартильний розмах)					
	у 1-й групі (n=36)			у 2-й групі (n=42)		
	до лікування	через 3 міс	через 6 міс	до лікування	через 3 міс	через 6 міс
Медіана дистанції, м	247 (206; 282)	315 (336; 395)	367 (342; 404)	232 (190; 262)	281 (255; 305)	292 (261; 314)
Динаміка порівняно з вихідною величиною		27,5 % P<0,0001	48,6 % P<0,0001		21,1 % P<0,0001	25,9 % P<0,0001
Динаміка порівняно з 3-м місяцем			16,5 % P<0,0001			3,9 % P=0,073

Примітка. Динаміка показника = $[(\text{Показник через 3 / 6 міс} - \text{вихідна величина}) / \text{вихідна величина}] \cdot 100 \%$. Достовірність різниці показників розраховано за критерієм Вілкоксона.

($r=0,27$, $P=0,003$). Отримані дані переконували, що при наявності перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету, блокади лівої ніжки пучка Гіса та постійної фібриляції передсердь значно підвищується ймовірність розвитку резистентності до стандартної медикаментозної терапії ХСН.

Оцінка тесту з 6-хвилинною ходьбою (табл. 5) демонструвала позитивну динаміку функціонального стану пацієнтів через 3 і 6 міс лікування, що характеризувалося достовірним ($P<0,0001$) збільшенням дистанції ходьби через 3 міс відповідно на 27,5 і 21,1 % та через 6 міс – на 48,9 і 25,9 %. Зокрема, в 1-й групі, на відміну від 2-ї, спостерігали більш переконливе зростання дистанції ходьби протягом 6-го місяця. З іншого боку, в 1-й групі реєстрували значне зростання величини показника на 6-му місяці лікування порівняно з 3-м. Таку закономірність не реєстрували в 2-й групі ($P=0,073$).

Характер змін ехокардіографічних показників (табл. 6) на тлі різних варіантів діуретичної терапії упродовж 6 міс лікування свідчив про позитивні зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки в обох групах хворих. Відзначали позитивний антиремоделювальний та інотропний ефекти. Так, в обох групах хворих спостерігали достовірне зменшення кінцеводіастолічного розміру (КДР) – відповідно на 3,6 і 3,5 % ($P<0,05$), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ_д) – на 8,3 і 7,7 % ($P<0,03$), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) – на 13,8 і 8,1 % ($P<0,01$) та збільшення ФВ ЛШ – на 12,8 і 8,1 % ($P<0,02$). Натомість у 1-й групі, крім зазначених змін, реєстрували достовірне зменшення кінцевосистолічного розміру (КСР) – на 7,9 % ($P=0,021$), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП_д) – на 9,1 % ($P=0,009$) і тенденцію до зростання відносної товщини міокарда (ВТМ) – на 2,4 % ($P=0,09$), що свідчило про більш переконливий антиремоделювальний та гемодинамічний ефекти у цій групі.

Таким чином, щоденна діуретична терапія торасемідом пролонгованого вивільнення, на відміну від інтермітивної терапії звичайним торасемідом, асоціюється з більш суттєвим поліпшенням функціонального стану пацієнтів і зростанням дистанції за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою та більш переконливим гемодинамічним і антиремоделювальним ефектами.

Аналіз анкетування якості життя пацієнтів (табл. 7), яке проводили на початку і через 6 міс лікування, демонстрував суттєве покращення 9 стандартних складових якості життя в динаміці, розрахованих за відповідними шкалами. При цьому відзначали, що в 1-й групі хворих покращення було більш переконливим за багатьма проаналізованими показниками. Так, у цих хворих спостерігали більш суттєве збільшення фізичної активності (відповідно 60,6 і 21,2 %) і зменшення ролі фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності (41,7 і 22,7 %), зменшення інтенсивності болю (94,9 і 76,5 %), збільшення соціальної активності (35,7 і 18,4 %) і покращання самопочуття порівняно з минулим роком (91,4 і 68,7 %). Отримані дані чітко показали більш сприятливий вплив щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованої дії на якість життя пацієнтів із систолічною ХСН.

В результаті проведеного дослідження було виявлено певні переваги щоденної діуретичної терапії перед інтермітивною за впливом на функціональний стан пацієнтів, структурно-функціональний стан міокарда ЛШ і якість життя хворих через 3 і 6 міс лікування. Переконливо доведено, що щоденна діуретична терапія дієва, насамперед, торасемідом, який, на відміну від інших ПД, має низку нейрогуморальних ефектів [18, 20, 21, 24, 30, 39]. Отже, нейрогуморальні ефекти будуть мати максимальну реалізацію лише в разі постійного (щоденного!) прийому препарату. Крім того, слід пам'ятати, що постійна діуретична терапія значно зменшує

Таблиця 6

Динаміка ехокардіографічних показників на тлі застосування різних варіантів діуретичної терапії упродовж 6 місяців лікування

Показник	Величина показника, медіана (інтерквартильний розмах)					
	у 1-й групі (n=36)			у 2-й групі (n=42)		
	вихідний	через 6 міс	Δ, %	вихідний	через 6 міс	Δ, %
КДР, мм	5,8 (5,6; 6,4)	5,6 (5,4; 6,2)	-3,6, P=0,045	5,9 (5,6; 6,4)	5,7 (5,5; 6,0)	-3,5, P=0,043
КСР, мм	4,1 (3,9; 4,4)	3,8 (3,5; 4,1)	-7,9, P=0,021	4,2 (3,8; 4,5)	4,1 (3,8; 4,4)	-2,4, НД
ЛП, мм	4,2 (3,9; 4,6)	4,1 (3,9; 4,4)	-2,4, НД	4,2 (3,9; 4,5)	4,2 (3,8; 4,4)	–
ФВ, %	39 (35; 44)	44 (39; 47)	12,8, P=0,0007	37 (34; 42)	40 (37; 44)	8,1, P=0,010
ТЗСЛШд, мм	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (1,1; 1,4)	-8,3, P=0,011	1,4 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)	-7,7, P=0,024
ТМШПд, мм	1,2 (1,2; 1,3)	1,1 (1,1; 1,2)	-9,1, P=0,009	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	–
ВТМ	0,43 (0,41; 0,46)	0,42 (0,40; 0,45)	2,4, НД	0,44 (0,42; 0,47)	0,44 (0,41; 0,46)	–
ІММ ЛШ, г/м ²	182 (151; 199)	160 (138; 182)	-13,8, P=0,0004	201 (179; 233)	186 (162; 206)	-8,1, P=0,009

Примітка. Динаміка показників розрахована за формулою: [(вихідна величина – величина через 6 міс) / величина через 6 міс] · 100 %. Достовірність різниці вихідних показників з показниками через 6 міс лікування розрахована за критерієм Вілкоксона. НД – недостовірно. Те саме в табл. 7.

Таблиця 7

Показники якості життя згідно з анкету SF-6 у хворих з ХСН на тлі застосування різних варіантів діуретичної терапії впродовж 6 міс лікування

Показник	Величина показника (M±m)					
	у 1-й групі (n=36)			у 2-й групі (n=42)		
	вихідний	через 6 міс	Δ, %	вихідний	через 6 міс	Δ, %
Фізична активність, бали	38,8±4,2	62,3±4,0	60,6, P=0,0001	46,5±3,9	56,3±4,1	21,2, P=0,044
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, бали	40,8±4,9	28,8±4,8	-41,7, P=0,042	38,4±3,9	31,3±4,1	-22,7, НД
Інтенсивність болю, бали	45,6±4,2	23,4±4,4	-94,9, P=0,0002	47,3±3,4	26,8±3,3	-76,5, P<0,0001
Загальне здоров'я, бали	40,7±4,1	58,7±3,9	44,2, P=0,001	42,5±3,7	55,5±3,9	30,6, P=0,009
Життєздатність, бали	38,3±3,4	59,7±3,2	55,9, P<0,0001	40,2±2,8	52,4±3,0	30,3, P=0,002
Соціальна активність, бали	50,4±3,7	68,4±3,4	35,7, P=0,0003	46,2±3,8	54,7±4,0	18,4, НД
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, бали	44,3±2,3	35,7±2,5	-24,1, P=0,007	42,0±2,2	35,5±2,4	-18,3, P=0,025
Психічне здоров'я, бали	38,4±2,9	56,2±3,0	46,6, P<0,0001	37,3±2,2	54,8±2,4	46,9, P<0,0001
Оцінка самопочуття порівняно з попереднім роком, бали	27,2±4,1	52,2±4,2	91,9, P<0,0001	28,1±4,4	47,4±4,6	68,7, P=0,002

компенсаторну гіперактивацію та зростання рівня різних нейрогормонів.

Найбільший інтерес викликає наявність у торасеміду саме антиальдостеронового ефекту. Надмірна активація альдостерону, яку спостерігають у хворих з ХСН, призводить не лише до затримки Na²⁺ і осмотично зв'язаної з ним рідини, а й до збільшення темпу ремоделювання серця, судин і нирок [5, 10, 26, 28, 36], що, безперечно, сприяє прогресуванню ХСН та погіршенню стану хворих. Крім того, слід враховувати, що стійке підвищення активності альдостерону асоціюється не лише з тяжким ремоделюванням органів-мішеней, а й суттєвим погіршенням прогнозу пацієнтів за рахунок зростання ймовірності розвитку різних тяжких серцево-судинних ускладнень, у тому числі і фатальних [14, 27, 33].

Участь альдостерону в процесах ремоделювання серця, судин і нирок пов'язують,

насамперед, з «геномними ефектами», а саме з його здатністю збільшувати експресію генів фіброзуючих чинників росту, стимулювати синтез колагену III і IV типу та накопичувати інші компоненти екстрацелюлярного матриксу. Поряд з цим альдостерон індукує порушення функції ендотелію за рахунок пригнічення утворення NO [15], а також потенціює небажані наслідки гіперактивації симпатичної нервової системи за рахунок збільшення клітинної концентрації катехоламінів і пригнічення функції парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи [16]. Саме тому діуретичний ефект торасеміду супроводжується пригніченням активності норадреналіну, що принципово відрізняє торасемід від інших ПД [22]. При цьому не можливо виключити безпосередню участь симпатолітичної дії торасеміду у формуванні прогноз-модифікуючого ефекту препарату у

пацієнтів із ХСН. Враховуючи той факт, що клінічна ефективність торасеміду у хворих із ХСН пов'язана з його нейрогуморальними ефектами, теоретично обґрунтовано, що більш високу ефективність матиме щоденна діуретична терапія препаратом порівняно з інтерміттивною, що і підтверджують результати проведеного нами дослідження.

На сьогодні не існує доказової бази, яка б демонструвала переваги торасеміду пролонгованого вивільнення перед звичайним торасемідом при лікуванні ХСН, в тому числі і при застосуванні як щоденної діуретичної терапії [19]. Хоча отримані нами результати демонструють можливість клінічного використання торасеміду пролонгованого вивільнення як щоденної діуретичної терапії при лікуванні систолічної ХСН II–III ФК, питання прогностично-модифікуючої дії більш тривалого використання препарату в цих пацієнтів залишається відкритим та потребує подальших досліджень. При цьому не слід забувати, що низка досліджень, проведених з метою порівняльної оцінки різних форм торасеміду, демонструє значно вищу концентрацію в сечі через 24 год після початку прийому та вищий добовий натрійурез при менш інтенсивних позивах до сечовипускання при використанні торасеміду пролонгованого вивільнення [11, 13]. Саме це, на думку дослідників, дає можливість запобігти розвитку феномену «післядіуретичної реабсорбції натрію» та зумовлює більш високу клінічну ефективність препарату. Останнє переконливо доведено в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [34]. З іншого боку, відсутність швидкого збільшення об'єму сечі і, внаслідок цього, різних змін об'єму циркулюючої крові, запобігає компенсаторному «викиду» нейрогормонів, який сприяє зниженню клубочкової фільтрації і зменшенню діуретичної активності ПД. Вище описані ефекти торасеміду пролонгованого вивільнення надають можливість передбачити високу первинну ефективність препарату у пацієнтів із тяжкою ХСН і надають обґрунтовану теоретичну базу для його використання у цих хворих як базового діуретичного засобу.

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють переваги щоденної діуретичної терапії перед інтерміттивною за багатьма показниками та можливість клінічного використання торасеміду пролонгованого вивільнення як щоденної діуретичної терапії у хворих з гіпертонічною хворобою з систолічною ХСН II–III ФК з ІХС та без неї.

Висновки

1. Застосування щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованого вивільнення у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу протягом 6 міс лікування, на відміну від інтерміттивної терапії звичайним торасемідом, дозволяє суттєво зменшити підтримувальну добову (з 28,4 до 12,3 мг, $P < 0,0001$) і загальну тижневу (з 198,3 до 86,8 мг, $P < 0,0001$) дози торасеміду, необхідні для підтримання стану еуволемії.

2. Застосування щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованого вивільнення асоціюється з більш значним, порівняно з інтерміттивною терапією звичайним торасемідом, зростанням кількості хворих зі зниженням функціонального класу не менш ніж на один клас (відповідно на 97,3 і 83,3 %, $P = 0,044$) і величини дистанції під час тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 48,6 і 25,9 %), з більш переконливим антиремоделювальним та гемодинамічним ефектами, що, крім достовірного зменшення кінцеводіастолічного розміру, товщини задньої стінки в діастолу, індексу маси міокарда і збільшення фракції викиду, супроводжується ще й суттєвим зменшенням кінцевосистолічного розміру і товщини міжшлуночкової перегородки протягом 6 міс лікування.

3. Як чинники резистентності до стандартної медикаментозної терапії серед хворих із хронічною систолічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу слід розглядати: перенесений інфаркт міокарда ($r = 0,62$, $P < 0,0001$), блокаду лівої ніжки пучка Гіса ($r = 0,47$, $P < 0,0001$), наявність цукрового діабету ($r = 0,39$, $P = 0,0002$) і перманентної фібриляції передсердь ($r = 0,27$, $P = 0,003$).

4. Під впливом щоденної діуретичної терапії торасемідом пролонгованого вивільнення спостерігають більш значне, порівняно з інтерміттивною терапією звичайним торасемідом, поліпшення якості життя пацієнтів, а саме: зростання фізичної активності (відповідно на 60,6 і 21,2 %), зменшення ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (на 41,7 і 22,7 %), зменшення інтенсивності болю (на 94,9 і 76,5 %), збільшення соціальної активності (на 35,7 і 18,4 %) і покращання самопочуття порівняно з минулим роком (на 91,4 і 68,7 %).

Література

1. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Самойлова О.В., Багрий Е.А. Подходы к лечению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желу-

- дочка // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 31–38.
2. Диуретики в современной клинической практике: Метод. рекомендации. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 41 с.
 3. Иванов В.П. Диуретики: аспекты клинического использования // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – № 3. – С. 50–67.
 4. Перепеч Н.Б., Кутузова А.Э., Недошивин А.О. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью // Клин. мед. – 2000. – № 12. – С. 31–33.
 5. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение // Артериальная гипертензия. – 2004. – Vol. 10(2). – P. 1–11.
 6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
 7. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М.Коваленка, М.І. Лутая. – К.: МОРІОН, 2011. – 408 с.
 8. Современные достижения и перспективы в лечении сердечной недостаточности. II Науч.-практ. конф. Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности (резюме) // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 68–72.
 9. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: Учебн. пособ. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 208 с.
 10. Auchus R.A. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2003. – Vol. 12. – P. 153–158.
 11. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 36(5–6). – P. 469–477.
 12. Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoa R.M. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 23. – P. 115–125.
 13. Barbanoja M.J., Ballester M.R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fund. Clin. Pharmacology. – 2009. – Vol. 23. – P. 115–125.
 14. Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C. et al. Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94(4). – P. 1125–1130.
 15. Brown N.J. Aldosterone and end-organ damage // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2005. – Vol. 14(3). – P. 235–241.
 16. Cody R.J. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80(9B). – P. 9–14.
 17. Cosin J., Diez J.; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4. – P. 507–513.
 18. De Berrazueta J.R., Gonzalez J.P., de Mier I., et al. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2007. – Vol. 49. – P. 90–95.
 19. 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 / The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics. – 2011. – Vol. 33(9). – P. 1204–1213.
 20. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 138–143.
 21. Fortuno A., Muniz P., Zalba G., et al. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 18–21.
 22. Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53(6). – P. 468–473.
 23. Ishido H., Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2008. – Vol. 8. – P. 127–132.
 24. Liguori A., Casini A., Di Loreto M., et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 55. – P. 117–124.
 25. Lyseng-Williamson K.A. Torasemide prolonged release // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – P. 1363–1372.
 26. Matsumura K., Fujii K., Oniki H. et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19(1). – P. 13–18.
 27. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45(8). – P. 1243–1248.
 28. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // Hypertension. – 2008. – Vol. 52(3). – P. 529–534.
 29. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. 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. – Vol. 5(6). – P. 793–801.
 30. Muniz P., Fortuno A., Zalba G. et al. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 14–17.
 31. Murray M., Deer M., Ferguson J. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 111(7). – P. 513–520.
 32. Negishi K., Kasama S., Araki Y. et al. Torasemide treatment improves cardiac sympathetic nerve activity as well as combined furosemide and spironolactone treatment in patients with heart failure // Circ. J. – 2008. – Vol. 72. – Abstr. PJ-155.
 33. Nishimura M., Uzu T., Fujii T. et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 33(2). – P. 261–266.
 34. Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Gomez C. et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release // Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol. 26. – P. 91–100.
 35. Spannheimer A., Muller K., Falkenstem P. et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2002. – Vol. 91(37). – P. 1467–1475.
 36. Tanabe A., Naruse M., Naruse K. et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension // Hypertens. Res. – 1997. – Vol. 20(2). – P. 85–90.
 37. Tanaka H., Watanabe K., Harima M. et al. Effects of various diuretics on cardiac function in rats with heart failure // Yakugaku Zasshi. – 2009. – Vol. 129. – P. 871–879.
 38. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 581. – P. 121–131.
 39. 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. – Vol. 67(5). – P. 384–390.

Надійшла 30.11.2012 г.

Influence of different modes of diuretic therapy on exercise tolerance, structural and functional heart status and quality of life in patients with chronic systolic heart failure

V.P. Ivanov

In this study the influence of different modes of diuretic therapy on exercise tolerance, structural and functional heart status and quality of life in hypertensive patients with chronic systolic heart failure II–III functional class NYHA are reviewed.