

Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: комбинированная терапия фуросемидом и спиролактоном

Ена Л.М. Мудрук И.В. Христофорова А.М., Ярош В.А.

Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины

Диуретики - базисные препараты в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) вне зависимости от ее формы - с сохраненной (ХСНсохФВ) либо сниженной (ХСНснижФВ) фракцией выброса левого желудочка. Цель применения – достижение и поддержание эуволемии с помощью самых низких эффективных доз. Увеличение экскреции натрия и воды обеспечивает быстрое уменьшение клинических проявлений задержки жидкости. В отличие от антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) нет значимой доказательной базы в отношении влияния диуретиков на смертность и заболеваемость, при том, что в большинстве рекомендаций они отнесены к Классу I. Cochrane мета-анализ показал, при ХСН петлевые и тиазидные диуретики способны снижать риск смерти и ухудшения течения сердечной недостаточности, повышать переносимость физических нагрузок (Faris R et al. 2002, 2012). Учитывая ассоциацию приема диуретиков с ухудшением прогноза, важным условием диуретикотерапии является применение минимально эффективных доз - ключевым элементом реализации благоприятных эффектов ингибиторов РААС и СНС. На фоне необоснованно низких доз диуретиков дальнейшая задержка жидкости чревата уменьшением реакции на иАПФ и увеличением риска при применении β -блокаторов. Использование неадекватно высоких доз ведет к развитию гиповолемии, гипотензии, снижению функции почек при одновременном приеме ингибиторов РААС (рекомендации США по лечению ХСН 2005).

Диуретики требуются абсолютному большинству пациентов с клиническими проявлениями ХСН. Проблематичен вопрос профилактического назначения диуретиков: существуют исследования об эффективности малых доз диуретиков у бессимптомных пациентов с ХСН с точки зрения их влияния на прогноз и функцию почек (Zhang Y et al., 2015).

Ведение больных с отечным синдромом требует ограничения употребления поваренной соли (в пределах 3–4 г/сут.) и жидкости (до 1 л/сут.), пересмотра медикаментозной терапии (исключение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, препараты с нефротоксическим действием и др.).

Общие подходы к использованию диуретической терапии:

- назначение диуретиков осуществляется на фоне нейрогормональной блокады (иАПФ и β -блокаторов),
- рекомендуется режим ежедневного приема диуретиков,
- использование минимальных эффективных доз диуретиков, титрование доз диуретиков(с постепенным их повышением)

- назначение диуретиков идет от более слабых к более сильным препаратам, от монотерапии к комбинированной,
- стремительная дегидратация («ударный диурез») не является оправданной: она сопряжена с гиперактивацией нейрогормональных систем, гиповолемией, гипонатриемией с последующей рикошетной задержкой жидкости и натрия, ухудшается качество жизни, повышается риск госпитализация, прогрессирования ХСН,
- мочегонная терапия осуществляется в две фазы: 1) активную - период гипергидратации, и 2) поддерживающую,- для сохранения эволюционного состояния после достижения компенсации,
- снижение доз - титрация на понижение доз – осуществляется при уменьшение признаков задержки жидкости, увеличение толерантности к физнагрузкам,
- крайне нежелательно быстрое прекращения длительной диуретической терапии ввиду риска развития синдрома рикошета,
- контроль (самоконтроль с ведением дневников) уровней диуреза, массы тела, АД, ЧСС, электролитов крови. (Емелина Е.И. , 2015.)

Для длительного применения диуретиков в лечении ХСН применяются тизидные/ тиазидоподобные, петлевые и калийсберегающие диуретики - прямые и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Ингибиторы карбоангидразы (ацетазолamid) используется кратковременно для уменьшения развивающегося алкалоза и связанного с ним снижения эффективности диуретиков. Различия в механизмах действия определяют отличия в выраженности, скорости наступления, длительности действия, спектре побочных реакций.

Стартовая монотерапия предполагает использование петлевых либо тиазидных диуретиков. Тизидные диуретики имеют ограничения, связанные с функциональным состоянием почек (неэффективны при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), умеренная диуретическая активность (блокада 10-15% реабсорбции натрия) определяет необходимость использования достаточно высоких доз, сопряженных с метаболическими побочными реакциями. Длительное действие (более 12 часов) может вести к никтурии, нарушению сна. У пожилых полиморбидных пациентов высокий риск тиазид-ассоциированной гипонатриемии определяет предпочтительность петлевых диуретиков (Liamis G, et l., 2016).

Петлевые диуретики отличает наиболее выраженная, быстрая и короткая реакция. Блокируют 20-30% фильтруемого натрия в восходящем отделе петли Генле. Для фуросемида начало действия составляет минуты при в\венном, 30 мин – при пероральном применении. Наиболее выраженное в группе влияние на системную гемодинамику при в\венном введении существенно в условиях отека легких и декомпенсированной острой сердечной недостаточности. Характерна рикошетная реакция в ответ на активацию РААС – резкий рост концентраций ангиотензина и альдостерона.

АМКР - спиронолактон, эплеренон – имеют двоякую цель применения при ХСН. В малых дозах рекомендованы как нейрогормональные блокаторы для улучшения прогноза при ХСНснижФВ. (Domenic A. Sica, M.D 2015). По-видимому, благоприятное влияние на прогноз они имеют и при ХСНсохФВ. Первоначально регистрируемое отсутствие влияния спиронолактона на прогноз у пациентов с ХСНсохФВ в исследовании TOPCAT, сменилось констатацией регионарных различий. Отсутствие положительного эффекта в России, в противоположность результатам медицинских центров Северной Америки, связывают не только с диагностическими огрехами, но и неприменением спиронолактона у большинства пациентов, что было установлено по основанию определения продукта его распада канренона в биопробах (de Denus S. et al. 2017).

Мочегонные дозы спиронолактона составляют 50 мг и выше. Развитие правожелудочковой сердечной недостаточности, вовлеченность в патологический процесс печени, формирование асцита характеризуется высоким уровнем циркулирующего альдостерона, что определяет необходимость в высоких дозах спиронолактона для обеспечения диуретического эффекта. (Vazir A., Cowie M., 2013)

Комбинация петлевого диуретика и антагониста альдостерона рассматривается как наиболее рациональная в лечении отечного синдрома, поскольку усиление диуретической реакции сочетается с уменьшением найрогормональной активации и снижением риска электролитных нарушений. В ряде исследований дозовое соотношение фуросемида и спиронолактона как 1:2 определено как оптимальное. Фиксированная комбинация, включающая 20 мг фуросемида и 50 мг спиронолактона, уже более 30 лет применяется в лечении отечного синдрома при ХСН, циррозе печени, любых отеков в условиях гиперальдостеронизма (Yasky J, et al., 1986). Так, в лечении асцита при циррозе печени препаратом 1-го выбора является спиронолактона 50-100 мг в с последующим титрованием дозы и добавлением петлевых диуретики. (Biesker E , 2011). Вместе с тем, сравнительное исследование монотерапии спиронолактона и комбинации фуросемид-спиронолактон показало меньшую частоту электролитных нарушений при большей клинической эффективности по таким параметрам как снижении массы тела, уменьшение объема талии при комбинированной терапии (Muslim Z . et al., 2016).

В лечении отечного синдрома при ХСН, напротив, препарат первой линии являются петлевые диуретики, к которым добавляется АМКР, когда речь идет о более продвинутых стадиях сердечной недостаточности. В реальной клинической практике комбинация петлевых диуретиков и АМКР назначается на ранних этапах. В мета-анализе (8 исследований трайлов, 3929 пациентов) дополнительное назначение антагонистов альдостерона при ХСН ФК NYHA I-II уменьшало смертность, регоспитализацию и улучшало функцию сердца на фоне его обратного ремоделирования (Hu L.-J. Et al., 2013).

Большинство исследований по изучение эффективности медикаментозной терапии относятся к ХСН с систолической

дисфункцией. Вместе с тем, в связи с прогрессирующим постарением населения, отмечается существенный рост ХСНсохФВ . В когорте пожилых и старых людей, где крайне высока частота артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца, она выступает превалирующей формой ХСН. Сравнительное исследование эффективности 3-х видов терапии у больных с ХСНсохФВ - 20 мг фуросемида, 20 мг фуросемид + 40 мг спиронолактона и 40 мг доза фуросемида + 100 мг спиронолактона - показало, что по таким показателям как снижение повторных госпитализаций, меньшая частота электролитных нарушений, уменьшение симптомов NYHA ФК, уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ – оптимальной является доза 20 мг фуросемида и 40 мг спиронолактона (Chen Z.et al,, 2016).

Целью исследования, проведенного на базе Отдела клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины, была оценка клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации 20 мг фуросемида и 50 мг спиронолактона (Фуристим, Alvogen, США) у больных гипертонической болезнью (20 пациентов) пожилого и старческого возраста с ХСНсохФВ (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая/клиническая характеристика пациентов

Возраст	73 \pm 4 лет
ФК NYHA II	13 пациентов
ФК NYHA III	7 пациентов
Мужчины/женщины	6/14
АГ	20 пациентов
Длительность АГ	9,7 \pm 3,2
Сахарный диабет 2 типа , ст. компенсации	5 пациентов
Хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ФК	3 пациента
ФВ ЛЖ	57,3 \pm 2,1
Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ по СКD-EPI)	62,1 \pm 2,4 мл/мин/ 1,73 м ²

В исследование не включались пациенты с миокардиопатиями клапанными поражениями сердца, перенесенным инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, онкозаболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и другой клинически значимой соматической патологией. Перед включением в исследование все пациенты длительно (не менее 3-х месяцев) находились на антигипертензивной терапии (иАПФ, сартаны, кальциевые антагонисты, β -блокаторы , индапамид), по показаниям принимали гипогликемические

препараты, статины, антиагреганты. 12 пациентов самостоятельно эпизодически принимали фуросемид в дозе 20-40 мг в сутки.

Общеклиническое исследование включало физикальный осмотр, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи. ЭХОкардиографическое исследование, проводимое на аппарате Xario SSA-660A (Toshiba, Япония) позволило на основе параметра ФВ ЛЖ исключить ХСНснизФВ и установить наличие и выраженность диастолической дисфункции согласно регламентированным диагностическим критериям: функциональным – соотношение $E/E' \geq 13$ усл.ед. либо среднее значение септально – латеральной скорости движения митрального кольца $E' < 9$ см/с по данным тканевой доплерографии, дополнительных структурных критериев - либо наличие гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда > 115 г/м² для мужчин, > 95 г/м² для женщин), либо увеличенное левое предсердие (индекс объема > 34 мл/м²) (Ponikowski P. 2016).

Фуростим назначали в дозе 1 капсулу в день на протяжении 3-х недель. Оценивалась динамика симптомов, ФК сердечной недостаточности, толерантность к физическим нагрузкам по результатам теста 6-минутной ходьбы, качество жизни согласно Миннесотскому опроснику для больных с сердечной недостаточностью, баланс жидкости по разнице между диурезом и потребленной жидкостью, суточный диурез как среднее данных первых трех дней диуретической терапии.

Под влиянием лечения наблюдалась положительная динамика симптомов - уменьшение одышки, отчетливая регрессия признаков задержки жидкости, что нашло отражение в уменьшении баллов Миннесотского опросника (табл. 2).

Таблица 2. Динамика качества жизни, функционального состояния, массы тела и диуреза под влиянием лечения препаратом Фуростим

Показатели	Исходные	Δ через 3 недели
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	332,1±13,5	29,3±10,4*
Качество жизни, баллы	49,5±2,7	-19,9±2,9*
Суточный диурез, мл	920±66	+446±67*
Масса тела, кг	76,5±5,7	-2,2±0,9*

Примечание: * - достоверность различий для связанных выборок $p < 0.05$

Состояние эуволемии достигнуто у 80 % больных. Формирование отрицательного баланса жидкости в организме, на что указывало увеличение суточного диуреза, привело к снижению массы тела к концу наблюдения. Обычно акцентируется, что избыточный диурез не желателен, и потеря веса не должна превышать 1 кг/сутки в условиях стационара и 0,7 кг/сутки - дома (Емелина Е.И., 2015). В условиях нарушения наполнения ЛЖ в диастолу при ХСНсохФВ у престарелых пациентов эти цифры должны быть еще меньше, поскольку снижение резерва функциональных возможностей почек сопряжено с повышенным

риском гиповолемии вследствие избыточного диуреза, а это, в свою очередь, с усугублением недостаточности гемодинамического обеспечения организма.

Об адекватности диуретической терапии в режиме 1 капсула фуростима в сутки свидетельствовало улучшение функционального состояния – отчетливо увеличилась дистанция пути, пройденная в процессе выполнения теста 6-минутной ходьбы. В то же время в анализируемой группе нами не установлено достоверных сдвигов со стороны ФК NYHA, что в значительной степени связано с малочисленностью исследуемой выборки и диапазоном различий в функциональном состоянии в пределах каждого класса.

Важным аспектом диуретикотерапии у гериатрического контингента больных является ее безопасность. Назначение Фуростима сопровождалось дополнительным статистически значимым снижением артериального давления: систолического с $151,4 \pm 2,8$ до $140,7 \pm 2,4$ мм рт.ст. и диастолического - с $92,3 \pm 1,8$ до $83,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. Развития ортостатической гипотензии не зарегистрировано. Не выявлено появлений ЭКГ-признаков электролитных нарушений. У 2-х пациентов (10 %) к концу лечения регистрировалось небольшое превышение верхней границы нормативных значений уровня калия в крови (5,5 -5,6 ммоль/л). Аналогичные данные приводят другие исследователи: частота электролитных нарушений (гиперкалиемии/гипокалиемии) у пациентов с начальными стадиями ХСНсохФВ при использовании сходной комбинации (фуросемид 20 мг и спиронолактон 40 мг) составила 8,3 %. В то же время как при монотерапии фуросемидом (20 мг), так при использовании в комбинированной терапии более высоких доз препаратов (40 мг фуросемида и 100 мг спиронолактона) частота электролитных нарушений была существенно выше – соответственно 14,8 % и 13,3 %. (Chen Z.et al,, 2016). Тенденция к уменьшению расчетной СКФ (- $2,4 \pm 1,1$ мл/мин/1,73 м²) в обследуемой группе была статистически незначимой.

Таким, образом фиксированная комбинация фуросемид 20 мг и спиронолактон 50 мг (препарат Фуростим, Alvogen, США) является оптимальной как стартовая комбинированная диуретическая терапия исходя из принципа применения минимально низких эффективных доз . 3-недельная терапия в дозе 1 капсула фуростима в день у больных пожилого и старческого возраста с «гипертензивным фенотипом» ХСНсохФВ, ФК NYHA II-III, сопровождалась адекватной диуретической реакцией, выраженным, быстрым уменьшением е симптомов застойной ХСН, улучшением качества жизни, повышением толерантности к физическим нагрузкам. Изученная комбинация отличается благоприятным профилем безопасности.

Список литературы

1. Емелина Е.И. Ведение больных с отечным синдромом // РМЖ. 2015. №5. С. 259
2. Biecker E Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis//World J Gastroenterol. 2011 Mar 14; 17(10): 1237–1248.

3. Chen ZH, Jiang YR, Peng JQ, Ding JW, Li S, Yang J, Wu H, Yang J. Clinical effects of combined treatment by optimal dose f furosemide and spironolactone on diastolic heart failure in elderly patients. //Exp Ther Med. 2016 Mar;11(3):890-899
4. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, Jutras M, Lavoie J, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Rouleau JL.//N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1690-1692.
5. Domenic A. Sica, M.D. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure// Methodist Debaquey Cardiovasc J. 2015 Oct-Dec; 11(4): 235–239.
6. Faris RF, Flather M Purcell H Poole-Wilson PA Coats AJ. Diuretics for heart failure// Cochrane Database Syst Rev?2012;2CD003838
7. Faris R Flather M Purcell H Henein M Poole-Wilson P Coats A Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials// Int J Cardiol 2002 82? 149 - 158
8. Jeong EM, Dudley SC., New diagnostic and therapeutic possibilities for diastolic heart failure.// R I Med J.2014;97:35–43.
9. Hu L.-J., Chen Y.-Q., Deng S.-B., Du J.-L., She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;75(5):1202–1212
10. Liamis G , Filippatos TD, Elisaf MS Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. //J Geriatr Cardiol. 2016 Feb;13(2):175-82..
11. Muslim Z., YHelmi A. Zubir N. ,Comparative effect of spironolactone and combination with furosemide of ascites fluid and blood electrolytes in cirrhosis ?? Inty J Pharmacy and Pharmaceutical Sciences et al., 2016
12. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). P. Ponikowski A. A. Voors, St. D. Anker et al. / Heart J. – 2016.- 37 (27). P. 2129-2200.
13. Vazir A., Cowie M., The use of diuretics in acute heart failure: Evidence based therapy? - Word J Cardiovascular Dis/ - 2013. 3 – 25-34.
14. Yasky J, Ledesma GA, Tutera A, Collia LF. The treatment of non-digitalized congestive heart failure patients with a fixed-dose combination of furosemide and spironolactone// Pharmatherapeutica. 1986;4(8):480-485.
15. Zhang Y, Li Y, Cheng G. Effect of low-dose diuretics on the level of serum cystatin C and prognosis in patients with asymptomatic chronic heart failure// Exp Ther Med. 2015 Dec;10(6):2345-2350