

Іванов В. П., д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Савіцька Ю. В., асп. кафедри терапії з курсом загальної практики –

сімейної медицини факультету післядипломної освіти

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Шляхи оптимізації діуретичної терапії торасемідом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

Резюме. Проведене дослідження спрямоване на порівняння впливу різних варіантів діуретичної терапії торасемідом на клініко-інструментальні параметри та показники якості життя в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

За результатами дослідження визначено перевагу щоденної терапії торасемідом, незалежно від форми вивільнення, над інтермітуючою терапією торасемідом негайного вивільнення на підставі більшої клінічної ефективності, кращого впливу на показники толерантності до фізичного навантаження, структурно-функціонального стану серця, функції нирок, нейрогуморального та електролітно-метаболічного статусів і на параметри якості життя. Доведено пріоритет щоденної терапії торасемідом модифікованого вивільнення порівняно з іншими варіантами діуретичної терапії торасемідом за індексом суб'єктивної комфортності лікування, нефропротекторним ефектом та впливом на показники якості життя.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, діуретична терапія, торасемід.

ВСТУП

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є закономірним наслідком прогресування багатьох серцево-судинних захворювань, особливо таких нозологічних одиниць, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) та їхнє поєднання [3]. Вона визнана як одна з пріоритетних проблем практичної охорони здоров'я з огляду на її глобальні та прогресуючі темпи поширення, вкрай несприятливий прогноз навіть у разі застосування стандартизованої фармакотерапії та значні соціально-економічні втрати [4].

Не менш драматичний вигляд має обставина, коли момент клінічної маніфестації ХСН стає відправною точкою до невпинного погіршення якості життя пацієнтів і невідворотного фатального фіналу [2, 3]. Так, смертність хворих упродовж 5 років від моменту появи клінічних симптомів ХСН, незалежно від її етіології, становить від 20 до 50 % [1].

Пошук шляхів оптимізації фармакотерапії синдрому ХСН є об'єктом багатьох наукових досліджень на сучасному етапі. Діуретична терапія, яка є незамінною складовою лікування набрякового синдрому в пацієнтів з ХСН, не є винятком із цього правила [11, 13].

Доведено більш позитивний вплив на якість життя та лабораторно-інструментальні параметри торасеміду порівняно з фуросемідом [6, 8, 18], пріоритет торасеміду модифікованого вивільнення (МВ) над його формою з негайним вивільненням (НВ) стосовно суб'єктивної переносимості на тлі постійного приймання [7, 9]. Однак є дуже мала кількість досліджень, які, крім різних форм, порівнювали б ще й вплив різних режимів діуретичної терапії

торасемідом на клініко-інструментальні параметри та показники якості життя пацієнтів із ХСН. З огляду на зазначене вище, проведене нами дослідження є актуальним і має науково-практичний інтерес.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняти клінічну ефективність і вплив на лабораторно-інструментальні показники й параметри якості життя пацієнтів із ХСН різних варіантів діуретичної терапії торасемідом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матрицю дослідження становили 113 пацієнтів із ХСН II та III функціонального класу (ФК) за NYHA ішемічного генезу віком від 45 до 74 (у середньому $60,2 \pm 0,74$) років.

Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були: 1) наявність ХСН II та III ФК за NYHA з маніфестованим набряковим синдромом і необхідністю застосування діуретичної терапії; 2) ішемічна етіологія ХСН; 3) вік ≤ 75 років; 4) відсутність протипоказань до призначення постійної діуретичної терапії; 5) інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Як критерії невключення та виключення розглядали: 1) вік – 75 років; 2) ХСН I або IV ФК за NYHA; 3) ХСН без постійного набрякового синдрому та потреби в застосуванні діуретичної терапії; 4) ХСН неішемічного генезу; 5) перенесений інфаркт міокарда або інсульт упродовж останніх 3 місяців; 6) синоатріальні й атріовентрикулярні блокади II та III ступенів, імплантований штучний водій ритму або потреба в його імплантації; 7) тяжкі коморбідні захворювання; 8) злоякісні новоутворення, психоневрологічні розлади, алкогольна та наркотична залежність; 9) протипоказання та резистентність до діуретичної терапії; 10) відмова пацієнта від участі в дослідженні на будь-якому етапі.

Ішемічний генез ХСН встановлювали відповідно до чинних Європейських (2013) рекомендацій щодо діагностики та лікування стабільних форм ІХС [14].

Аналіз клініко-демографічних характеристик контингенту обстежених пацієнтів із ХСН, включених у дослідження, виявив, що серед них переважали: особи чоловічої статі (70 %), хворі з ХСН II ФК порівняно із III ФК за NYHA (61,1 % проти 38,9 %) та проміжним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) порівняно зі зниженою ФВ ЛШ (70,8 % проти 29,2 %) ($p < 0,0001$). У структурі стабільних форм ІХС у 81 % випадків діагностовано стабільну стенокардію напруження II та III ФК і в 43 % – перенесений інфаркт міокарда в анамнезі. Стосовно коморбідних станів у 80,5 % осіб зафіксовано супутню АГ, у 28,3 % – постійну форму фібриляції передсердь, у 32,7 % – блокади ніжок пучка Гіса, у 20,4 % – цукровий діабет II типу та у 49,6 % – абдомінальний тип ожиріння.

Відповідно до поставленої мети всі пацієнти у вибірці були розподілені на 3 паралельні, зіставлені за основними клініко-демографічними показниками групи лікування. До 1-ї групи лікування увійшло 38 хворих, яким була призначена інтермітуюча терапія торасемідом негайного вивільнення (ІТ ТНВ) (приймання препарату через 1–2 дні або 2–3 дні поспіль із наступною перервою на 1–2 дні, тривалість перерви на власний розсуд пацієнтів), до 2-ї – 37 пацієнтів, які отримували щоденну терапію торасемідом негайного вивільнення (ЩТ ТНВ), до 3-ї – 38 осіб, яким призначили щоденну терапію торасемідом модифікованого

вивільнення (ЦТ ТМВ). Ефективну дозу й оптимальний режим застосування діуретика обирали індивідуально в кожному конкретному випадку. Як підтримувальну розглядали мінімальну ефективну дозу препарату, яка б дозволяла зберегти стан еуволемії.

Окрім діуретичної, всім пацієнтам була призначена базисна терапія ІХС, ускладненої ХСН відповідно до сучасних протоколів лікування з урахуванням наявності в них коморбідних станів (АГ, фібриляції передсердь та цукрового діабету) [11, 13, 14].

З метою зменшення можливого конфаундингу результатів дослідження використання препаратів інших груп у схемі лікування пацієнтів намагались максимально стандартизувати: як пріоритетний β -блокатор був обраний бісопролол, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту – раміприл, блокатор рецепторів ангіотензину II – валсартан, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактон, статин – аторвастатин, антитромботичний засіб – ацетилсаліцилова кислота.

Клініко-інструментальне дослідження пацієнтів, окрім загальноклінічного, передбачало оцінювання толерантності до фізичного навантаження за пробою з 6-хвилинною ходьбою (ПШХ) [17]; визначення структурно-функціонального стану серця за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) у М-, В- та Д-режимах на ультразвуковому діагностичному сканері «HI VISION AVINS» («HITACHI», Японія) за загальноприйнятою методикою [5, 16]; дослідження показників функціонального стану нирок – плазмової концентрації креатиніну з використанням колориметра фотоелектричного концентраційного (КФК-2, Росія) і набору реактивів PLIVA-Lachema (Чеська Республіка), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою СКД-ЕПІ [15], а також наявності та рівня добової альбумінурії імуноферментним методом за допомогою аналізатора-фотометра «Labline O20» (Австрія) та набору «Альбумін-ІФА» (НВЛ «Гранум», Україна); оцінювання маркера нейрогуморального статусу пацієнтів з ХСН – плазмової концентрації NT-proBNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide) на імуноферментному аналізаторі-фотометрі «Labline O20» з використанням діагностичного набору «Biomedica» (Австрія); визначення показників електролітно-метаболического профілю – плазмових рівнів сечової кислоти (набір реактивів «Мочевая кислота-АГАТ» («АГАТ-Мед», Росія), прилад КФК-2), а також K^+ і Na^+ колориметричним методом.

Індекс комфортності запропонованого варіанта діуретичної терапії визначали за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою самооцінки. Відмітка «0» на шкалі демонструвала, що варіант діуретичної терапії спричиняє суттєвий дискомфорт у звичному способі життя пацієнта з різних причин, а відмітка «100», відповідно, вказувала, що запропонований варіант діуретичної терапії переноситься пацієнтом абсолютно комфортно.

Оцінювання показників якості життя проводили шляхом анкетування за адаптованою для української популяції скороченою формою опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey). Він розрахований на диференційоване оцінювання фізичного та психічного компонентів здоров'я (ФКЗ та ПКЗ). Розраховані показники опитувальника мають прямий зв'язок з рівнем якості життя, тобто вищим показником за результатами опитування відповідає вищий рівень якості життя і навпаки [12].

Моніторинг стану пацієнтів та ефективності лікування проводили кожні 3–4 тижні протягом 6 місяців спостереження.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм для обробки біологічної та медичної інформації в системі «STATISTICA 7.0» (StatSoft Inc., США). Опрацювання результатів здійснювали за допомогою програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 7.0» (StatSoft Inc.) відповідно до рекомендацій [10].

Показники, які визначали частоту ознаки у вибірці, відображались у вигляді відсотків, кількісні показники представлені як медіана (інтерквартильний розмах). Нормальність розподілу визначали за допомогою критеріїв Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова. Викладення результатів виконували за допомогою методики параметричної та непараметричної статистики.

Визначення достовірності зміни кількісних показників у групах лікування впродовж усього терміну спостереження здійснювали за Wilcoxon matched pairs test, а міжгрупове порівняння динаміки кількісних показників під час лікування – за критерієм Краскела – Уолліса для медіан вибірок (Kruskal – Wallis ANOVA & Median test for all groups).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз впливу на клініко-інструментальні характеристики пацієнтів з ХСН різних варіантів діуретичної терапії торасемідом упродовж 6 місяців спостереження дозволив з'ясувати, що на тлі ІТ ТНВ не відзначалося суттєвої динаміки зниження середньодобових доз діуретика на 1-му, 3-му та 6-му місяцях лікування (33,7 проти 30,5 проти 28,7 мг/добу відповідно, $p > 0,05$, $\Delta > -14\%$). На противагу групи ЩТ ТНВ і ЩТ ТМВ характеризувалися прогресуючим зниженням середньодобових доз препарату на заданих часових проміжках (24,6 проти 20,0 проти 18,2 мг/добу та 15,8 проти 23,9 проти 21 мг/добу відповідно, $p < 0,05$, $\Delta < -18,0\%$).

На нашу думку, більш переконливий вигляд мала динаміка сумарних тижневих доз торасеміду в групах лікування. Так, групи зі щоденним режимом діуретичної терапії відзначалися чіткою тенденцією до зниження сумарних тижневих доз діуретика від 1-го до 6-го місяця лікування (із 172 до 127 мг/тиж. та із 168 до 111 мг/тиж., $p < 0,007$, $\Delta > -25\%$), тоді як на тлі ІТ ТНВ доза препарату суттєво збільшилась (із 94 до 201 мг/тиж., $p < 0,0001$, $\Delta = +1,1$ раза). Крім того, міжгрупове порівняння динаміки сумарних тижневих доз вказувало на перевагу груп зі щоденним режимом терапії над групою ІТ ТНВ ($p < 0,002$).

Отже, загалом результати аналізу клінічної ефективності різних варіантів діуретичної терапії торасемідом свідчили на користь щоденного режиму приймання препарату, незалежно від форми його вивільнення порівняно з ІТ, на підставі забезпечення ним більш стабільного стану пацієнтів з ХСН, що дозволяло скорочувати дози препаратів упродовж усього терміну спостереження.

Оцінювання індексу комфортності діуретичної терапії на 6-му місяці лікування (рисунок 1) виявило його найвищі значення у групі ЩТ ТМВ (54 проти 34 у групі ІТ ТНВ, $p = 0,0004$), що характеризувало цей варіант діуретичної терапії як «найкомфортніший» для пацієнта з ХСН. На користь кращої суб'єктивної переносимості діуретичної терапії ТМВ порівняно з ТНВ свідчать і результати дослідження КОМФОРТ-СН [7], однак, на відміну від нашого дослідження, у ньому зставляли лише різні форми вивільнення діуретика на тлі постійного приймання і не порівнювали комфортність різних режимів дозування препарату.

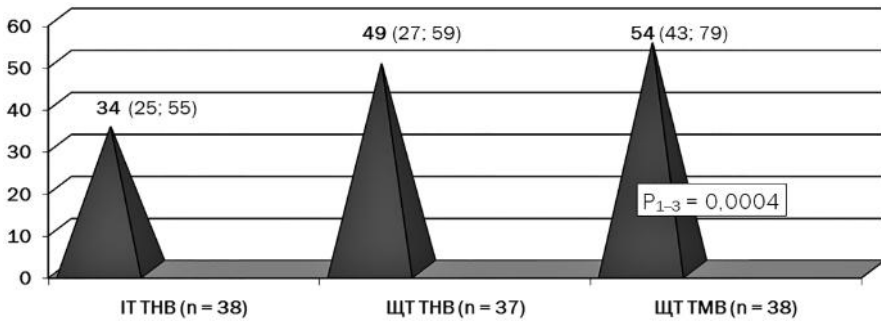
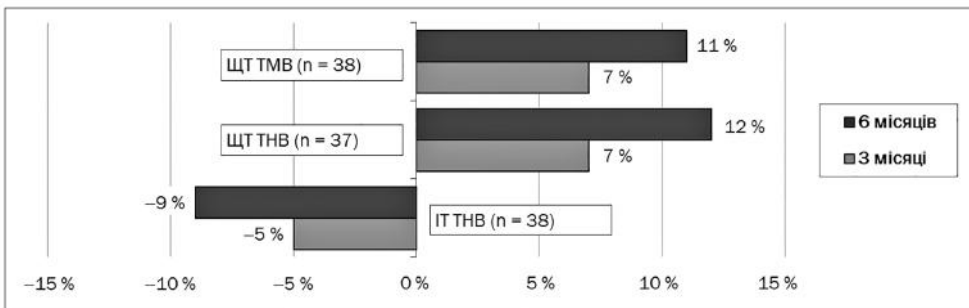


Рисунок 1. Величина індексу комфортності різних варіантів діуретичної терапії торасемідом на 6-му місяці лікування

Порівняльний аналіз динаміки показників толерантності до фізичного навантаження за ПШХ (рисунок 2) свідчив про негативну тенденцію до зменшення подоланої пацієнтами дистанції на тлі IT THB як на 3-му, так і на 6-му місяці спостереження (313 проти 301 та 289 м відповідно, $p < 0,005$, $\Delta < -4\%$). Натомість у групах щоденної терапії відзначався приріст дистанції стрес-тесту в заданих часових межах (348 проти 373 проти 396 м і 352 проти 376 проти 397 м відповідно, $p < 0,0001$, $\Delta > 4\%$). Крім того, група з IT THB лідувала порівняно з групами ЩТ THB та ЩТ ТМВ за частотою реєстрації випадків зі зменшенням дистанції стрес-тесту на 3-му та 6-му місяцях лікування (57,9% проти 8,1 і 5,3% та 65,8% проти 13,5 і 2,6% відповідно, $p < 0,0001$).



Р для динаміки фактичної дистанції	3-й місяць	6-й місяць	3-6-й місяці
IT THB – ЩТ THB	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IT THB – ЩТ ТМВ	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ЩТ THB – ЩТ ТМВ	1,00	1,00	0,85

Рисунок 2. Динаміка величини фактичної дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою на 3-му та 6-му місяцях порівняно з вихідним показником і між 3-м та 6-м місяцями у групах лікування

Отже, беручи до уваги результати аналізу, слід зазначити, що лише щоденний режим діуретичної терапії торасемідом, незалежно від форми його вивільнення, асоціювався з поліпшенням фізичного функціонування пацієнтів з ХСН.

Характер змін ЕхоКГ-показників у групах лікування (таблиця 1) свідчив, що на тлі ІТ ТНВ спостерігалася достовірне зниження лише величини кінцево-систоличного розміру ЛШ на 2,1 % (із 47 до 46 мм) та зростання ФВ_{глоб} на 6,2 % (із 41 до 44 %) ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка ехокардіографічних показників упродовж 6 місяців у групах лікування

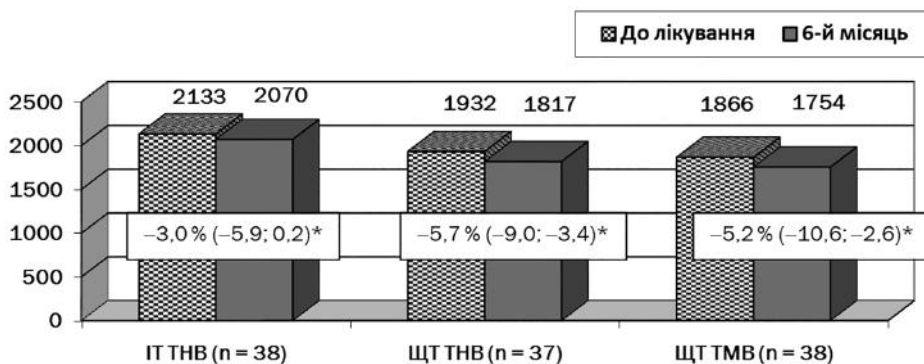
ЕхоКГ-показники	ІТ ТНВ (n = 38)	ЩТ ТНВ (n = 37)	ЩТ ТМВ (n = 38)	P
ҚДР, мм				
Динаміка, %	0 (-1,7; 1,6)	-2,7 (-5,6; 0)	-2,5 (-5,1; 0)	$P_{1-2} = 0,001$; $P_{1-3} = 0,003$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,87	< 0,0001	< 0,0001	-
КСР, мм				
Динаміка, %	-2,1 (-3,9; 0)	-3,8 (-6,8; 0)	-4,2 (-7,4; 0)	$P_{1-2} = 0,0007$; $P_{1-3} = 0,0004$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,04	0,0002	< 0,0001	-
ФВ_{глоб}, %				
Динаміка, %	6,2 (2,8; 9,4)	13,5 (9,9; 18,3)	18,6 (13,0; 22,0)	$P_{1-2} = 0,004$; $P_{1-3} < 0,0001$; $P_{2-3} = 0,02$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,03	< 0,0001	< 0,0001	-
ЛП, мм				
Динаміка, %	0 (-2,4; 3,7)	-2,2 (-5,7; 0)	-3,9 (-6,7; 0)	$P_{1-2} = 0,005$; $P_{1-3} = 0,0003$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,92	0,002	< 0,0001	-
ПШ, мм				
Динаміка, %	2,7 (-3,4; 4,5)	-4,1 (-10,3; 0)	-3,6 (-8,6; 0)	$P_{1-2} < 0,0001$; $P_{1-3} = 0,0002$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,29	0,0003	0,0004	-
іММЛШ, г/м²				
Динаміка, %	-1,7 (-4,8; 3,0)	-5,3 (-9,2; 2,4)	-6,7 (-10,7; 1,5)	$P_{1-2} = 0,04$; $P_{1-3} = 0,005$
$P_{\text{ВВ-6}}$	0,83	0,02	0,008	-

Примітка. ҚДР і КСР – кінцево-діастолічний та кінцево-систоличний розміри лівого шлуночка; ФВ – фракція викиду; ЛП – ліве передсердя; ПШ – правий шлуночок; іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка.

Натомість у групах ЩТ ТНВ та ЩТ ТМВ порівняно з вихідними параметрами було відзначено достовірне ($p < 0,05$) зменшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ – на 2,7 та 2,5 % відповідно (з 60 до 58 мм в обох випадках), зменшення кінцево-систоличного розміру ЛШ – на 3,8 та 4,2 % (з 47 до 45 мм в обох випадках), лівого передсердя – на 2,2 та 3,9 % (з 46 до 45 мм та з 45 до 43 мм відповідно), правого шлуночка – на 4,1 та 3,6 % (з 31 до 29 мм та з 32 до 31 мм відповідно), індексу маси міокарда ЛШ – на 5,3 та 6,7 % (з 166 до 154 г/м² та з 149 до 140 г/м² відповідно), а також зростання ФВ_{глоб} – на 13,5 та 18,6 % (із 42 до 48 % та з 42 до 50 % відповідно).

Міжгруповий аналіз виявив переважання груп із ЩТ торасемідом над групою ІТ ТНВ стосовно впливу на динаміку зазначених вище ЕхоКГ параметрів ($p < 0,05$). Крім того, у групі ЩТ ТМВ виявлено певну перевагу над групою ЩТ ТНВ стосовно динаміки показника скоротливої здатності ЛШ ($p = 0,02$).

Порівняння показника плазмової концентрації Nt-proBNP на 6-му місяці з вихідним (рисунок 3) демонструвало його зниження в усіх групах лікування – на 3, 5,7 та 5,2 % відповідно ($p < 0,0001$). Однак ЩТ торасемідом характеризувалась більш позитивним впливом на показник нейрогуморального статусу порівняно з ІТ ТНВ ($p < 0,05$). Крім того, група з інтермітуючим режимом лідувала над іншими групами за частотою випадків зростання рівня біомаркера (10 проти 1 і 0 відповідно, $p < 0,05$). Отже, слід зазначити, що ЩТ торасемідом незалежно від форми вивільнення відзначалася найбільш позитивним впливом щодо зниження рівня біомеханічного стресу в пацієнтів із ХСН.



Р для динаміки рівня Nt-proBNP	6-й місяць
ІТ ТНВ – ЩТ ТНВ	0,006
ІТ ТНВ – ЩТ ТМВ	0,02
ЩТ ТНВ – ЩТ ТМВ	1,00

Рисунок 3. Динаміка плазмового рівня Nt-proBNP (у пг/мл) упродовж 6 місяців спостереження у групах лікування, порівняння динаміки рівня Nt-proBNP на тлі різних варіантів діуретичної терапії
Примітка. *Достовірність різниці вихідного рівня біомаркера та на 6-му місяці терапії, $p < 0,0001$.

Щодо впливу на електролітно-метаболічний профіль обидвох форм торасеміду під час ЩТ, то був виявлений зіставний ефект ($p \geq 0,2$). Водночас зміни рівня K^+ та Na^+ на тлі ЩТ ТНВ та ЩТ ТМВ були достовірно ($p < 0,02$) меншими, ніж при ІТ ТНВ (4, 6 та 4,3 % проти 6,3 % і 2,8 та 1,5 % проти 7,3 %), а зниження рівня сечової кислоти впродовж 6 місяців спостереження було більшим (2,3 та 3,4 % проти 0,4 % відповідно, $p < 0,02$), що свідчило про високий профіль безпеки щоденної діуретичної терапії торасемідом незалежно від форми його вивільнення (таблиця 2).

Аналіз динаміки показників ренальної функції виявив, що в жодній з груп лікування не відзначалося достовірної зміни частоти реєстрації випад-

ків протеїнурії та мікроальбумінурії ($p > 0,1$). Натомість усі три групи лікування характеризувалися зростанням показників ШКФ (рисунок 4). Так, на тлі ІТ ТНВ приріст ШКФ становив 3 % (з 62 до 64 мл/(хв·1,73 м²), $p = 0,03$), ЩТ ТНВ – 11,1 % (з 66 до 76 мл/(хв·1,73 м²), $p < 0,0001$), ЩТ ТМВ – 10,8 % (з 66 до 73 мл/(хв·1,73 м²), $p < 0,0001$). Міжгруповий аналіз виявив достовірно вищі показники ШКФ на 6-му місяці та вищу динаміку цього показника впродовж усього терміну спостереження у групах щоденної діуретичної терапії торасемідом порівняно з групою ІТ ТНВ ($p < 0,002$).

Таблиця 2. Динаміка показників електролітно-метаболических показників у групах лікування впродовж 6 місяців спостереження

ЕхоКГ-показники	ІТ ТНВ (n = 38)	ЩТ ТНВ (n = 37)	ЩТ ТМВ (n = 38)	P
Na⁺, ммоль/л				
Вихідна величина	144 (143; 147)	145 (143; 149)	145 (143; 148)	НД*
6-й місяць	136 (129; 141)	144 (139; 147)	141 (136; 144)	$P_{1-2} < 0,0001$; $P_{1-3} = 0,01$
Динаміка, %	-6,3 (-9,3; -3,4)	-1,5 (-2,3; 0,7)	-2,8 (-5,0; -0,6)	$P_{1-2} < 0,0001$; $P_{1-3} = 0,001$
$P_{\text{вв-6}}$	$< 0,0001$	0,15	0,004	-
K⁺, ммоль/л				
Вихідна величина	4,35 (4,00; 4,70)	4,30 (4,00; 4,80)	4,45 (4,30; 4,80)	НД
6-й місяць	4,00 (3,60; 4,50)	4,10 (3,80; 4,50)	4,30 (4,00; 4,70)	$P_{1-3} = 0,04$
Динаміка, %	-7,6 (-11,3; -2,5)	-4,6 (-7,1; -2,5)	-4,3 (-7,3; -2,0)	$P_{1-2} = 0,04$; $P_{1-3} = 0,01$
$P_{\text{вв-6}}$	$< 0,0001$	0,002	0,004	-
Сечова кислота, ммоль/л				
Вихідна величина	365 (318; 415)	378 (343; 420)	358 (314; 400)	НД
6-й місяць	360 (314; 410)	374 (332; 417)	349 (302; 390)	НД
Динаміка, %	-0,4 (-1,9; 1,7)	-2,3 (-4,5; 0)	-3,1 (-5,0; -1,1)	$P_{1-2} = 0,01$; $P_{1-3} = 0,0007$
$P_{\text{вв-6}}$	0,50	0,004	$< 0,0001$	-

Примітка. *Не достовірна міжгрупова різниця.

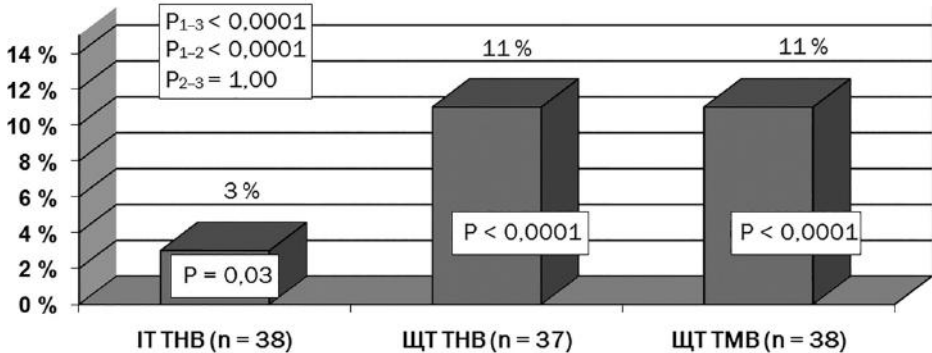


Рисунок 4. Динаміка показників ШКФ упродовж 6 місяців у групах лікування

Крім того, було відзначено, що лише в групі із ЩТ ТМВ на 6-му місяці спостерігалось достовірне зниження частоти реєстрації випадків із ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м²) (з 34,2 до 10,5 %, $p = 0,01$).

Таким чином, отримані нами дані вказують на більш позитивний вплив щоденного режиму діуретичної терапії торасемідом незалежно від форми його вивільнення на показники фільтраційної функції нирок порівняно з ІТ ТНВ і перевагу ЩТ ТМВ щодо зменшення частоти виявлення епізодів зниженої ниркової функції.

Оцінювання динаміки змін параметрів якості життя впродовж 6 місяців лікування (рисунк 5) показало їх позитивний характер лише на тлі ЩТ торасемідом. Так, у групах ЩТ ТНВ та ЩТ ТМВ спостерігалось зростання показника ФКЗ – на 14,6 та 22,9 % (з 31 до 36 та з 32 до 42 відповідно), а також ПКЗ за анкетю MOS SF-36 – на 15 та 19,5 % (з 44 до 52 та з 54 до 66 відповідно) ($p < 0,0001$). Крім того, обидві групи із ЩТ торасемідом переважали групу з ІТ ТНВ за динамікою та величиною показників якості життя визначених за анкетю MOS SF-36 на 6-му місяці спостереження ($p \leq 0,05$). Міжгруповий аналіз також виявив вищий показник ПКЗ за анкетю MOS SF-36 на 6-му місяці в групі ЩТ ТМВ порівняно з групою ЩТ ТНВ ($p = 0,01$).

Отже, загалом результати аналізу вказують на позитивний вплив на показники якості життя пацієнтів з ХСН лише ЩТ торасемідом і більш пріоритетною в цьому відношенні є ЩТ ТМВ.

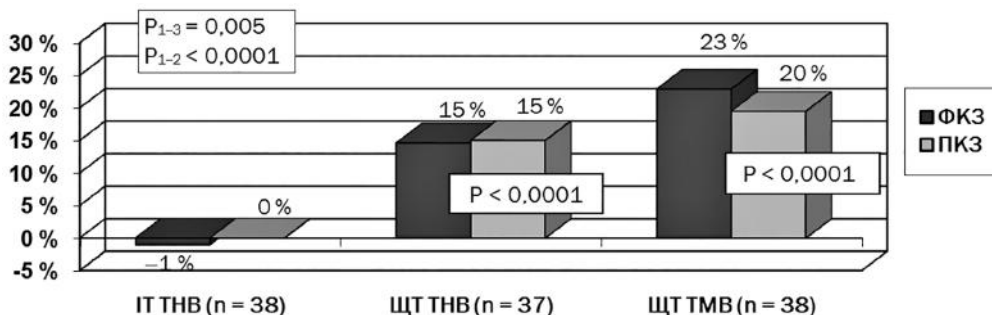


Рисунок 5. Динаміка показників фізичного та психічного компонентів здоров'я за анкетю MOS SF-36 упродовж 6 місяців у групах лікування (у %)

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що в пацієнтів із ХСН тривала підтримувальна щоденна діуретична терапія торасемідом, незалежно від форми його вивільнення, має переваги над інтермітуючою терапією торасемідом негайного вивільнення за параметрами клінічної ефективності та позитивним впливом на показники фізичного функціонування пацієнтів, структурно-функціонального стану серця, функціонального стану нирок, нейрогуморального та електролітно-метаболічного статусів, а також параметрів якості життя, визначених за анкетю MOS SF-36.

2. Виявлена перевага щоденної терапії торасемідом модифікованого вивільнення над іншими варіантами діуретичної терапії торасемідом щодо величини індексу комфортності лікування, зниження частоти випадків із

ШКФ ≤ 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²) та поліпшення окремих параметрів якості життя. Тому ЩТ ТМВ може розглядатися як пріоритетна на етапі тривалої підтримувальної діуретичної терапії в пацієнтів із ХСН та низьким комплаєнсом до діуретичної терапії, супутньою нирковою дисфункцією або початковим низьким рівнем якості життя.

Ivanov V. P., Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Internal Medicine no. 3
Savitska Yu. V., Post-graduate Student of Internal Medicine with a Course of General Practice and Family Medicine Faculty of Postgraduate Education
 National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Ways of diuretic therapy optimization with torasemide in patients with chronic heart failure

AIM is to compare the clinical efficacy of different diuretic therapy variations with torasemide and the impact of the medication on laboratory, instrumental indices and quality of life (QOL) parameters in patients with chronic heart failure (CHF).

MATERIALS AND METHODS. There was a comprehensive clinical and instrumental examination of 113 patients with NYHA functional class II/III chronic heart failure (CHF) of ischemic aetiology aged 45 to 74 (average 60.2 ± 0.74) years.

Patients were divided into 3 comparable treatment groups: the 1st group (38 patients) received intermittent therapy with immediate release torasemide (IT IRT); the 2nd group (37 patients) – daily therapy with immediate release torasemide (DT IRT); and the 3rd group (38 patients) – daily treatment with modified release torasemide (DT MRT).

In addition to diuretics, and according to the current recommendations, all patients received baseline therapy of stable coronary artery disease complicated by CHF.

The term of patient monitoring was 6 months.

RESULTS. DT with torasemide, regardless of its release form, to a greater degree than IT IRT, showed positive dynamics in reducing doses of diuretics during long-term supportive care, improved the results of the 6 minute walking test, structural and functional state of the heart according to echocardiography results, reduced the level of Nt-proBNP, increased the level of GFR, and improved quality of life indicators determined by MOS SF-36 questionnaire.

DT MRT showed some advantages over the other diuretic therapy variants with torasemide, based on diuretic comfort index, decrease in the incidence of $GFR \leq 60$ ml/(min \cdot 1.73 м²) and improvement of certain quality of life indicators.

CONCLUSION. In patients with CHF, daily treatment with torasemide, regardless of the release form, has a better effect on the clinical, laboratory, instrumental and quality of life indicators, comparing to the intermittent therapy with immediate release torasemide.

In patients with CHF and low tolerance to diuretic therapy, concomitant renal dysfunction or initial low quality of life, daily treatment with modified release torasemide is considered to be a priority dimension in diuretic therapy.

KEYWORDS: chronic heart failure, quality of life, diuretic therapy, torasemide.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амбросова Т. Н. Нейрогуморальные антагонисты в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка / Т. Н. Амбросова, Т. В. Ащеулова, В. И. Смирнова // Український медичний часопис. – 2015. – № 3 (107). – С. 65–68.

2. Березин А. Е. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы / А. Е. Березин // Украинський медичний часопис. – 2014. – № 3 (101). – С. 91–96.
3. Воронков Л. Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
4. Воронков Л. Г. «Шлях» пацієнта з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 7–10.
5. Денисюк В. И. Клиническая фоно- и эхокардиография : практическое руководство / В. И. Денисюк, В. П. Иванов. – Винница : Логос, 2001. – 206 с.
6. Мареев В. Ю. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН) / В. Ю. Мареев, В. А. Выгодин, Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 1 (63). – С. 3–10.
7. Обґрунтування, протокол та результати українського мультицентрового дослідження КОМФОРТ-СН (Кооперативне випробування звичайної та з модифікованим вивільненням форм торасеміду при хронічній серцевій недостатності) / Л. Г. Воронков, А. Е. Багрій, О. А. Коваль [та ін.] // Серцева недостатність. – 2014. – № 2. – С. 17–22.
8. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности / А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко, М. В. Ложкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (1). – С. 32–37.
9. Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН / Д. О. Драгунов, А. В. Соколова, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 9. – С. 555–559.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
11. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк [та ін.] // Серцева недостатність і коморбідні стани. – 2017. – № 1, Дод. № 1. – 68 с.
12. Фещенко Ю. І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою / Ю. І. Фещенко, Ю. М. Мостовой, Ю. В. Бабійчук // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 3. – С. 9–11.
13. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
14. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296.
15. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney Disease Improving Global Outcomes // Kidney Int Supplements. – 2013. – Vol. 3. – P. 136–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.72.
16. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 19 (7). – P. 1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
17. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. Gualen, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2004. – Vol. 6 (6). – P. 687–691. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.11.024.
18. 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, B. Hess // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 793–801. DOI: 10.1016/s1388-9842(03)00150-8.

REFERENCES

1. Ambrosova T. N., Ascheulova T. V., Smirnova V. I. (2015) Neyrogumoralnye antagonisty v lechenii serdechnoy nedostatochnosti s nizkoy fraktsiyey vybrosa levogo zheludochka [Neurohumoral antagonists in therapy of heart failure with low left ventricular ejection fraction]. Ukrainskyi medychnyi chasopys, vol. 3 (107), pp. 65–68. (in Russ.)

2. Berezin A. E. (2013) Sistolicheskaya i diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost: dve storony odnogo protsessa? Obzor literatury [Systolic and diastolic heart failure: two sides of the process? Review]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, vol. 3 (101), pp. 91–96. (in Russ.)
3. Voronkov L. G. (2012) Patsient iz KhSN v Ukraini: analiz usiiei populiatsii patsientiv, obstezhenykh u ramkakh pershoho natsionalnogo zrizovoho doslidzhennia UNIVERS [The patient with CHF in Ukraine: analysis of the entire patient population surveyed as part of the first national research slice UNIVERS]. *Sertseva nedostatnist*, vol. 1, pp. 8–13. (in Ukr.)
4. Voronkov L. G. (2014) “Shliakh” patsienta z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu: yakomoha dovshyi, yakomoha komfortnishi [“Path” of a patient with chronic heart failure: as long as possible, as comfortable as possible]. *Sertseva nedostatnist*, vol. 1, pp. 7–10. (in Ukr.)
5. Denisyuk V. I., Ivanov V. P. (2001) *Klinicheskaya fono- i ekhokardiografiya: prakticheskoe rukovodstvo* [Clinical fon- and echocardiography: a practical guide]. Vinnitsa, Logos, 206 p. (in Russ.)
6. Mareev V. Yu., Vygodin V. A., Belenkov Yu. N. (2011) Diureticheskaya terapiya effektivnymi dozami peroralnykh diuretikov torasemida (Diuver®) i furosemida v lechenii bolnykh s obostreniem khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (DUEL–KhSN) [Diuretic therapy the effective doses of oral diuretics torasemide (Diuver®) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL–CHF)]. *Serdechnaya nedostatochnost*, vol. 12, pp. 3–10. (in Russ.)
7. Voronkov L. G., Bahrii A. E., Koval O. A., Tashchuk V. K., Tseluiko V. Y. (2014) Obgruntuvannia, protokol ta rezultaty ukrainskoho multysentrovoho doslidzhennia KOMFORT–SN (Kooperatyvne vyprobuvannia zvychainoi ta z modyfikovanyim vyvinnenniam form torasemidu pry khronichnii sertsevi nedostatnosti) [Substantiation, protocol and results of the Ukrainian multicenter study COMFORT–HF (Cooperative trial of normal and modified release forms of torasemide in chronic heart failure)]. *Sertseva nedostatnist*, vol. 2, pp. 17–22. (in Ukr.)
8. Yevdokimova A. G., Kovalenko Ye. V., Lozhkina M. V., Yevdokimov V. V., Voronina G. V. (2016) Osobennosti diureticheskoy terapii pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Features of diuretic therapy in chronic heart failure]. *Consilium Medicum*, vol. 18 (1), pp. 32–37. (in Russ.)
9. Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov A. G., Simbirtseva A. S., Kurmanov M. S. (2016) Preimushchestva naznacheniya diuretikov prolongirovannogo vyvedeniya u patsientov s KhSN [The advantages of long-acting diuretics in congestive heart failure]. *Russian Medical Journal*, no. 9, pp. 555–559. (in Russ.)
10. Rebrova O. Yu. (2006) *Statisticheskiiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software package]. Moscow, 312 p. (in Russ.)
11. Voronkov L. G., Amosova K. M., Dziak H. V., Zharinov O. Y., Kovalenko V. M., Korkushko O. V., Nesukai O. H., Sychov O. S., Rudyk Yu. S., Parkhomenko O. M. (2017) Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Ukrainian Association of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Heart Failure and Comorbidities*, vol. 1, app. 1, 64 p. (in Ukr.)
12. Feshchenko Yu. I., Mostovoy Yu. M., Babychuk Yu. V. (2002) Protседura adaptatsii mizhnarodnogo opituvalnyka otsinky yakosti zhyttia MOS SF–36 v Ukraini. Dosvid zastosuvannia u khvorykh bronkhialnoiu astmoiu [The procedure of adaptation of international quality of life questionnaire MOS SF–36 in Ukraine. The experience of administration in asthma patients]. *Ukrainian Pulmonology Journal*, vol. 3, pp. 9–11. (in Ukr.)
13. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González–Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P. (2016) 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 37, pp. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
14. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J. R., Gersh B. J., Gitt A. K., Hulot J. S., Marx N., Opie L. H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D. P., van der Wall E. E., Vrints C. J., Zamorano J. L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J. J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A. W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M. F., Ponikowski P., Sirnes P. A., Tamargo J. L., Tendera M.,

-
- Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M. J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J. R., HAMILIOS M., Hasdai D., Husted S., James S. K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S. D., Lancellotti P., Maggioni A. P., Piepoli M. F., Pries A. R., Romeo F., Rydén L., Simoons-Selinger M. L., Sirnes P. A., Steg P. G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J. L. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*, vol. 34 (38), pp. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296
15. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements.*, vol. 3, pp. 136–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.72
16. Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J., de Simone G., Pickering T. G., Saba P. S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J. H. (1992) Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 19, no. 7, pp. 1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
17. Faggiano P., D'Aloia A., Gualeni A., Brentana L., Dei Cas L. (2004) The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 6 (6), pp. 687–691. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.11.024
18. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. (2003) Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 5, no. 6, pp. 793–801. DOI: 10.1016/s1388-9842(03)00150-8

Стаття надійшла в редакцію 14.07.2017 р.