

# Застосування діуретиків при хронічній серцевій недостатності: сучасні докази та експертні висновки\*

## Серцева недостатність: ключові факти

Серцева недостатність (СН) — комплексний клінічний синдром, спричинений структурними чи функціональними порушеннями серця, який складається із симптомів та ознак, що свідчать про порушення ефективності роботи серця як насоса. СН визначають як неспроможність серця доставляти кисень зі швидкістю, що відповідає вимогам метаболізму тканин, незважаючи на нормальний тиск наповнення (або лише за рахунок підвищеного тиску наповнення) (Casu G., Merella P., 2015). Основними проявами синдрому є симптоми, що виникають внаслідок застою у судинах, такі як утруднене дихання, здуття живота, формування набряків та симптоми, спричинені низькою системною перфузією.

Захворюваність на СН різко зростає з віком; середній вік на момент встановлення діагнозу становить 77 років. Незважаючи на досягнення медикаментозної терапії протягом останніх кількох десятиліть, частота госпіталізацій з приводу СН продовжує зростати, це — найпоширеніша причина госпіталізації серед пацієнтів віком >65 років (Adams K.F.Jr. et al., 2005; Hunt S.A. et al., 2009; Pham D., Grodin J.L., 2017).

Перебіг СН характеризується гострими епізодами декомпенсації, які пов'язані з підвищенням захворюваності та смертності пацієнтів і становлять значне економічне навантаження на суспільство (Filippatos G., Zannad F., 2007; Mosterd A., Hoes A.W., 2007). Збільшення вираженості ознак та симптомів застою є основною причиною звернень пацієнтів за невідкладною медичною допомогою (Gheorghiane M., Pang P.S., 2009; Núñez J. et al., 2010; Chioncel O. et al., 2017). Застійні явища зазвичай розвиваються протягом тривалого часу до звернення; у багатьох пацієнтів може бути підвищений тиск наповнення лівого шлуночка (ЛШ) навіть за відсутності явищ застою (задишка, розтягнення яремних вен або набряки) (Gheorghiane M. et al., 2006). Застій при СН визначають як ознаки та симптоми накопичення позаклітинної рідини, що призводить до підвищення тиску наповнення серця (Martens P. et al., 2015). Тиск наповнення є інтегрованим результатом систолічної та діастолічної функції серця, об'єму плазми крові та венозної ємності/відповідності (Verbrugge F.H. et al., 2013; Nijst P. et al., 2015; Mullens W. et al., 2017). Термін «перевантаження об'ємом» та «застій» часто використовують як взаємозамінні. Проте виявлено, що більше половини пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої СН, набирають  $\leq 1$  кг протягом 1 міс до звернення, що може означати, що перевантаження об'ємом недостатньо характеризує патофізіологію гострої СН і перерозподіл об'єму також може призводити до розвитку ознак та симптомів застою (Chaudhry S.I. et al., 2007; Dovancescu S. et al., 2017). Крім того, СН часто пов'язана з кахексією, що ускладнює інтерпретацію маси тіла.

\*Із застосуванням матеріалів:

• *Позиційної заяви Асоціації з серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів щодо застосування діуретиків при хронічній серцевій недостатності з явищами застою: Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. (2019) The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur. J. Heart Fail., 21(2): 137–155;*

• *Настанови Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності: Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; ESC Scientific Document Group (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. Heart J., 37(27): 2129–2200;*

• *Настанови Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги з діагностики та ведення дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: NICE (2018) Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-6614541311685>).*

Кахексія також може призвести до втрати білків плазми крові, зниження онкотичного тиску плазми крові, перешкоджаючи наповненню плазми з інтерстицію (Loncar G. et al., 2015). Втрата маси тіла під час госпіталізації необов'язково пов'язана зі зниженням захворюваності або смертності у стаціонарі чи після виписки, однак її приріст асоційований з гіршим результатом (Ambrosy A.P. et al., 2017). Тому в Настанові Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 р. рекомендовано розрізняти гострий перерозподіл рідини від справжнього перевантаження об'ємом у пацієнтів із явищами застою.

## Менеджмент пацієнтів

Загальні рекомендації ESC (2016) щодо запобігання/уповільнення розвитку СН або запобігання смерті до початку симптоматики представлені у *табл. 1*.

Цілі лікування при СН динамічні й варіюють залежно від стадії захворювання. Необхідно докласти зусиль для зменшення реадмісії та поліпшення якості й тривалості життя пацієнтів. В амбулаторних пацієнтів слід зосередитися на титруванні лікарських засобів, що модифікують хворобу, оцінити необхідність застосування пристроїв, включати пацієнтів у мультидисциплінарні хворобо-модифікуючі програми, зосередитись на фізичній активності та дієтичних втручаннях. Так, при середньому споживанні кухонної солі в західному світі 6–8 г у Настанові ESC (2016) рекомендовано уникати надмірного вживання солі (>6 г NaCl дорівнює 2,4 г натрію на добу) та рідини (Ponikowski P. et al., 2016). Проте результати досліджень за участю тварин та епідеміологічні дані свідчать про те, що наднизьке вживання натрію (<2 г/добу) асоційоване з ремоделюванням серця та гіршим клінічним результатом (Gupta D. et al., 2012). У метааналізі щодо обмеження вживання рідини не вказано на її користь або шкоду у пацієнтів із СН (Li Y. et al., 2015). Тому дієтичні обмеження повинні бути адаптовані відповідно до клінічного контексту.

Загальний терапевтичний алгоритм для пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою ФВ ЛШ представлений на *рисунок*.

## Застосування діуретиків при СН

Діуретичні препарати — одна з найчастіше призначуваних груп препаратів у кардіологічній практиці, насамперед у хворих на артеріальну гіпертензію та ХСН (Morozova T.E., Yudina I.Y., 2016). Діуретики є наріжним каменем терапії пацієнтів із явищами застою, особливо з об'ємним перевантаженням (Goldsmith S.R. et al., 2010; Ellison D.H., Felker G.M., 2017; NICE, 2018). Найчастіше застосовувані при СН діуретики — петльові, тiazидні та калійзберігаючі. Дані щодо їх фармакологічних властивостей представлені у *табл. 2* (Brater D.C., 1994). Загалом петльові діуретики викликають більш інтенсивний, але менш тривалий діурез, ніж тiazидні, хоча вони можуть діяти синергічно, і їх комбінація може застосовуватися при резистентних набряках. Проте, аби уникнути несприятливих ефектів, ці комбінації слід призначати з обережністю.

У разі застою чи перевантаження об'ємом хронічна затримка натрію та рідини додатково підвищує внутрішньосудинний об'єм, що призводить до надмірного зростання екстраваскулярної рідини. Окрім ультрафільтрації, єдиним шляхом позбавлення від натрію та рідини є посилення ниркового натрійурезу та діурезу. Діуретики збільшують виведення натрію та рідини нирками: ознаки, пов'язані з їх затримкою (наприклад периферичні набряки), зазвичай, швидко регресують на тлі діуретичної терапії. Тому в На-

**Таблиця 1.** Рекомендації ESC (2016) щодо запобігання/уповільнення розвитку СН або запобігання смерті до початку симптоматики (Ponikowski P. et al., 2016)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Лікування при артеріальній гіпертензії рекомендоване для запобігання або відстрочення розвитку СН та підвищення тривалості життя пацієнтів	I	A
Лікування статинами рекомендоване у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або високим ризиком її розвитку незалежно від того, чи є в них, чи ні систолічна дисфункція ЛШ, з метою запобігання або відстрочення розвитку СН та підвищення тривалості життя пацієнтів	I	A
Припинення тютюнопаління та зменшення вживання алкоголю рекомендоване пацієнтам, які зловживають цими шкідливими звичками, з метою запобігання або відстрочення початку СН	I	C
Лікування, спрямоване на інші фактори ризику СН (наприклад ожиріння, дисглікемія), слід розглядати з метою запобігання або відстрочення розвитку СН	IIa	C
Емпагліфлозин слід розглянути у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з метою запобігання або відстрочення розвитку СН	IIa	B
Застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) рекомендоване особам із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ та інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі з метою запобігання або відстрочення розвитку СН та підвищення тривалості життя пацієнтів	I	A
Застосування АПФ рекомендоване пацієнтам із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ без ІМ в анамнезі з метою запобігання або відстрочення розвитку СН	I	B
Застосування АПФ слід розглядати в осіб зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця, навіть при відсутності в них систолічної дисфункції ЛШ, з метою запобігання або відстрочення початку СН	IIa	A
Блокатори β-адренорецепторів рекомендовані пацієнтам із безсимптомною систолічною дисфункцією та ІМ в анамнезі з метою запобігання або відстрочення розвитку СН та підвищення тривалості життя пацієнтів	I	B
Імплантований кардіовертер-дефібрилятор рекомендований пацієнтам:	I	B
а) із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ (фракція викиду (ФВ) <30%) ішемічного походження, в яких пройшло не менше 40 днів після ІМ;		
б) із безсимптомною неішемічною дилатативною кардіоміопатією (ФВ <30%), які отримують оптимальну медикаментозну терапію, для запобігання раптової серцевої смерті та продовження життя		

**Таблиця 2.** Фармакологічні властивості діуретиків (Brater D.C., 1994)

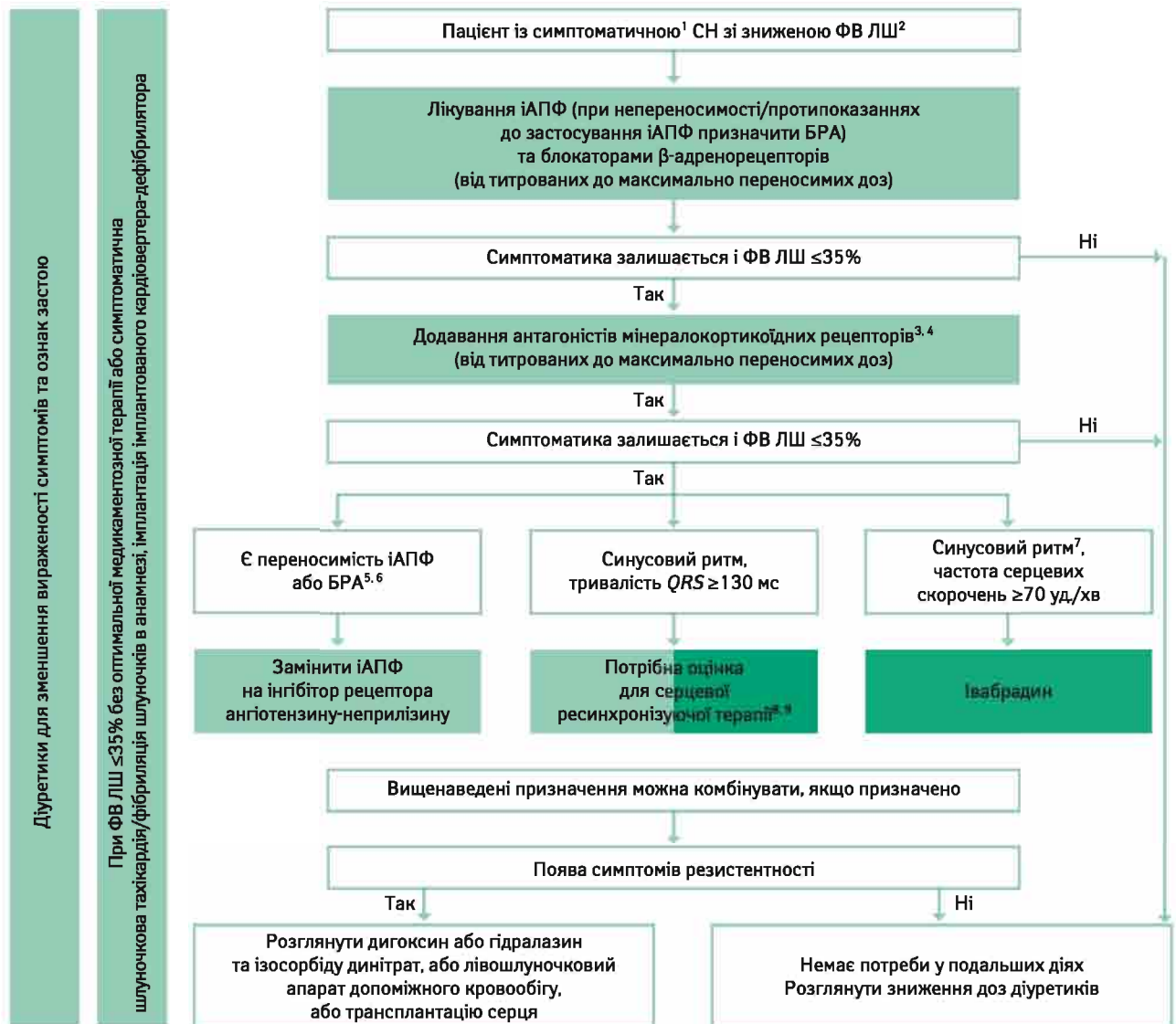
Показник	Ацетазоламід	Петльові діуретики	Тіазидоподібні діуретики	Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів <sup>1</sup>	Амілорид
Місце дії	Проксимальний нефрон	Висхідна частина петлі Генле	Початкова частина дистальних звивистих каналців	Кінцева частина дистальних звивистих каналців	Кінцева частина дистальних звивистих каналців
Початкова доза/звичайна доза для тривалого застосування	Перорально 250–375 мг Внутрішньовенно 500 мг	Фуросемід 20–40/40–240 мг <sup>2</sup> Буметанід 0,5–1,0/1–5 мг <sup>2</sup> Торасемід 5–10/10–20 мг <sup>2</sup>	Гідрохлоротіазид 25/12,5–10 мг <sup>3</sup> Метолозон 2,5/2,5–10 мг <sup>3</sup> Хлорталідон 25/25–200 мг <sup>3</sup> Хлоротіазид 500–1000 мг (наявна форма для внутрішньовенного введення)	Спіронолактон 25/25–50 мг Еплеренон 25/25–50 мг Канреноат калію 25–200 мг (не для тривалого застосування)	5/10 мг
Максимально рекомендована загальна добова доза	Перорально 500 мг 3 рази на добу Внутрішньовенно 500 мг 3 рази на добу	Фуросемід 400–600 мг Буметанід 10–15 мг Торасемід 200–300 мг	Гідрохлоротіазид 200 мг Метолозон 20 мг Хлорталідон 100 мг Хлоротіазид 1000 мг	50–100 мг (دوزи >400 мг застосовують у гепатології)	20 мг
Період напіврозпаду	2,4–5,4 год	Фуросемід 1,5–3,0 год Буметанід 1–1,5 год Торасемід 3–6 год	Гідрохлоротіазид 6–15 год Метолозон 6–20 год Хлорталідон 45–60 год	Канренон 16,5 год <sup>4</sup> Еплеренон 3–6 год	Нормальна швидкість клубочкової фільтрації: 6–9 год Швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> : 21–144 год
Початок дії	Перорально 1 год Внутрішньовенно 15–60 хв.	Перорально 0,5–1 год <sup>5</sup> Внутрішньовенно 5–10 хв <sup>5</sup> Підшкірно 0,5 год <sup>5</sup>	Перорально 1–2,5 год Внутрішньовенно хлоротіазид наявний у формі для внутрішньовенного введення, початок дії – 30 хв	Перорально 48–72 год <sup>4</sup> Внутрішньовенно (канреноат калію) 2,5 год	Перорально 2 год
Біодоступність при пероральному застосуванні	Абсорбція дозозалежна, доза >10 мг/кг маси тіла демонструє змінне поглинання	Фуросемід 10–100% Буметанід 80–100% Торасемід 80–100%	Гідрохлоротіазид 65–75% Метолозон 60–65% <sup>6</sup> Хлорталідон невідомо Хлоротіазид 9–56%	Спіронолактон ≈90% Еплеренон 69%	30–90%
Ентеральна абсорбція, пов'язана зі вживанням їжі	Можна застосовувати разом з їжею. Їжа зменшує вираженість симптомів гастроінтестинальних розладів	Фуросемід – так (сповільнена) Буметанід – так (сповільнена) Торасемід – ні	Гідрохлоротіазид – невідомо Метолозон – невідомо Хлорталідон – невідомо	Спіронолактон – біоактивність підвищується при вживанні жирної їжі Еплеренон – невідомо	Невідомо
Ефективність (ФЕН) <sup>7</sup>	4%	20–25% <sup>8</sup>	5–8%	2%	2%

<sup>1</sup>Мінімальний діуретичний ефект. <sup>2</sup>Дози петльових діуретиків для внутрішньовенного та перорального застосування однакові. <sup>3</sup>Лише пероральне застосування при гострій СН; тіазидні діуретики не рекомендовані для повсякденного амбулаторного застосування при хронічній стабільній СН. <sup>4</sup>Канренон – активний метаболіт спіронолактону. Внутрішньовенний канреноат калію – форма для внутрішньовенного застосування, що метаболізується у канренон зі значними рівнями у плазмі крові через 2,5 год після застосування. <sup>5</sup>Загалом подібний для різних петльових діуретиків. <sup>6</sup>Наявні варіації між фармацевтичними брендами метолозону. <sup>7</sup>Визначена у пацієнтів без СН. ФЕН (фракційна екскреція натрію) – частка натрію, відфільтрована нирками, яка зрештою екскретується з сечею. Вимірюється на підставі показників плазми крові та натрію сечі. З клінічної точки зору ФЕН може бути розрахована як часткова оцінка ефективності діуретиків. Нормальний рівень залежить перш за все від швидкості клубочкової фільтрації, але зазвичай він становить <2% у пацієнтів із відносно непошкодженою нирковою функцією. Діуретики, особливо петльові, підвищують ФЕН. ФЕН = 100 · (натрій сечі · креатинін плазми крові) / (натрій плазми крові · креатинін сечі).

станові ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 р. наполегливо рекомендовано застосовувати петльові діуретики для полегшення ознак і симптомів переважання рідиною (клас рекомендацій I, рівень доказів B) (табл. 3) (Ponikowski P. et al., 2016).

Мета застосування діуретиків — досягнення і підтримання еуволемії за допомогою максимально низьких доз. При досягненні еуволемії ступінь переважання об'ємом і сечогінна відповідь визначатимуть успіх терапії (ter Maaten J.M. et al., 2015).





**Рисунок.** Терапевтичний алгоритм ESC (2016) для пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою ФВ ЛШ (Ponikowski P. et al., 2016)  
Зелений колір позначає I клас рекомендацій, темно-зелений – II клас рекомендацій. БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II. <sup>1</sup>Симптоматика, що відповідає II–IV класу за NYHA; <sup>2</sup>ФВ ЛШ < 40%; <sup>3</sup>при непереносимості/протипоказаннях до застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів призначити БРА; <sup>4</sup>при госпіталізації з приводу СН протягом останніх 6 міс або підвищенні рівня натрійуретичного пептиду (BNP > 250 пг/мл або NT-proBNP > 500 і 750 пг/мл у чоловіків та жінок відповідно); <sup>5</sup>при підвищеному рівні натрійуретичного пептиду (BNP > 150 пг/мл або NT-proBNP > 600 пг/мл, або при госпіталізації з приводу СН в останні 12 міс рівень BNP > 100 пг/мл або NT-proBNP > 400 пг/мл); <sup>6</sup>в дозі, еквівалентній еналаприлу 10 мг 2 рази на добу; <sup>7</sup>при госпіталізації з приводу СН протягом попереднього року; <sup>8</sup>серцева ресинхронізуюча терапія рекомендована при комплексі QRS > 130 мс і блокаді лівої ніжки пучка Гіса (при синусовому ритмі); <sup>9</sup>серцева ресинхронізуюча терапія може бути розглянута при QRS > 130 мс без блокади лівої ніжки пучка Гіса (при синусовому ритмі) або у пацієнтів із фібриляцією передсердь, забезпечуючи стратегію бівентрикулярного захоплення (індивідуалізований підхід)

**Інтерпретація діуретичної відповіді.  
Діуретична резистентність**

Здатність індукувати натрійурез або діурез після застосування діуретиків розцінюють як сечогінну відповідь. Діуретична резистентність — порушення чутливості до діуретиків, що призводить до зниження натрійурезу та діурезу й обмежує можливість досягнення еуволемії (Ellison D.H., 2001). Діуретична відповідь завжди має бути інтерпретована з урахуванням дози і типу введеного сечогінного засобу та ступеня переважання об’ємом, будови тіла та функції нирок. Необхідно проводити оцінку відповіді на ініційований сечогінний режим. З цією метою часто враховують коливання маси тіла, хоча вони можуть не відображати зміни перерозподілу обсягу. Крім того, існує погана кореляція між

втратою маси тіла і виходом рідини (Testani J.M. et al., 2015). Оскільки мета діуретичної терапії — позбавлення надмірного вмісту натрію (і супутньої рідини), визначення вмісту натрію в сечі становить інтерес як показник діуретичного відповіді. Зразки сечі через 1–2 год після введення петльового діуретика демонструють відмінну кореляцію із загальним виходом натрію у зразках сечі, отриманих через 6 год (Testani J.M. et al., 2016). Ця стратегія дає можливість систематично і своєчасно визначати діуретичну відповідь на застосування петльових діуретиків, дозволяючи вчасно коригувати терапію. Незважаючи на стійке підвищення діурезу, натрійурез з часом знижується (Verbrugge F.H. et al., 2014). Тому протягом наступних днів терапії петльовими діуретиками виробляється дедалі більш гіпотонічна сеча, що може бути пов’язано

**Таблиця 3.** Рекомендації ESC (2016) щодо лікування пацієнтів із СН зі збереженою та проміжною ФВ ЛШ (Ponikowski P. et al., 2016)

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Пацієнтів із СН зі збереженою або проміжною ФВ ЛШ рекомендовано обстежити щодо супутньої серцево-судинної та несерцево-судинної патології і за наявності такої їх необхідно лікувати безпечними та ефективними методами, що сприяють зменшенню вираженості симптомів, поліпшенню самопочуття та/чи прогнозу	I	C
Пацієнтам із СН зі збереженою або проміжною ФВ ЛШ та наявністю застійних явищ для зменшення вираженості симптомів рекомендовано застосування діуретиків	I	B

з численними факторами, включаючи змінену ниркову гемодинаміку, диференційну доставку субстрату (натрію та/чи діуретиків), нейрогормональні фактори і структурні зміни нирок. Хоча у декількох дослідженнях показано прогностичну цінність визначення натрію в сечі після першого введення петльового діуретика, його прогностичне значення протягом наступних днів залишається невивченим.

Патофізіологія діуретичної резистентності є мультифакторною і включає активацію симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ремоделювання нефрону, існуючі зміни ниркової функції, порушення фармакокінетики і фармакодинаміки діуретиків тощо (Filippatos G. et al., 2014; Damman K., Testani J.M., 2015; ter Maaten J.M. et al., 2015).

### Особливості призначення та корекція дози діуретиків

Призначення діуретиків має відповідати клінічному статусу пацієнта. При хронічній СН петльові діуретики рекомендовані для запобігання розвитку симптомів застою; ця рекомендація чинна щодо всього спектра ФВ ЛШ. Водночас немає доказів того, що блокатори β-адренорецепторів і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів зменшують вираженість симптомів СН у цих пацієнтів, а дані щодо ефективності ІАПФ та БРА суперечливі (Yusuf S. et al., 2003; Cleland J.G. et al., 2006; Massie B.M. et al., 2008). Дійсно, діуретики — єдина група препаратів класу рекомендації I у пацієнтів із СН зі зниженою, проміжною або збереженою ФВ ЛШ (Popikowski P. et al., 2016). Однак вплив діуретиків при хронічній СН на захворюваність та смертність не вивчали у великих проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях. У декількох обсерваційних дослідженнях пов'язували застосування петльових діуретиків із підвищенням смертності (Damman K. et al., 2016), проте потенційний ризик зазвичай залишається при застосуванні петльових діуретиків слабким пацієнтам у підвищених дозах. За даними Кокрейнівського систематичного огляду, у пацієнтів із хронічною СН, які застосовують петльові (фуросемід, торасемід) та тіазидні (гідрохлоротіазид) діуретики, знижується ризик смерті та погіршення СН порівняно з плацебо і групою контролю, а також підвищується здатність виконувати фізичні навантаження (Faris R.F. et al., 2012), хоча цей метааналіз включав лише невеликі дослідження з обмеженим спостереженням і згодом не був оновлений. Тому прогностичний ефект діуретичної терапії потребує подальшого вивчення. Зрозуміло, що пацієнти з високим ризиком розвитку явищ застою повинні отримати переваги від підтримувальної терапії петльовими діуретиками. Однак особам з низьким ризиком погіршення застійних явищ їх застосування може призвести до електролітичних порушень, додаткової нейрогормональної активації, прискороного зниження функції нирок і симптоматичної гіпотензії (Martens P. et al., 2017). Останнє може бути особливо актуальним у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (Maggioni A.P. et al., 2013). Тому в цілому рекомендовано застосовувати найнижчі можливі дози діуретиків, і дозу петльового діуретика необхідно коригувати відповідно до індивідуальних потреб (Grinstead W.C. et al., 1994; Galve E. et al., 2005; NICE, 2018).

Зазначимо, що індивідуальне застосування діуретиків потребує суттєвих змін з часом. Дозу діуретика слід коригувати у процесі лікування відповідно до потреб конкретного пацієнта. Це чітко продемонстровано у post-hoc-аналізі дослідження CHAM-

PION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in Class III Heart Failure), в якому зазначали на переважне підвищення, але також зниження дози петльового діуретика під час лікування (Costanzo M.R. et al., 2016). Проте існує невизначеність щодо оптимальної дози петльових діуретиків після виписки. Пацієнтам з гострим епізодом СН, які раніше приймали петльовий діуретик, може знадобитися вища доза. Крім того, у разі, якщо цей попередній петльовий діуретик був фуросемідом, може бути розглянутий перехід на буметанід або тора-семід, оскільки вони мають більш передбачувану картину абсорбції та біодоступності, особливо в умовах субклінічного застою. Однак визначення найбільш адекватної амбулаторної дози діуретика може бути складним і потребує ретельного контролю, особливо в ранній період після виписки. Слід за можливості уникати тривалого застосування тіазидних діуретиків у стабільному амбулаторному режимі, оскільки ця практика часто призводить до серйозних електролітичних порушень, які можуть бути непоміченими в амбулаторних умовах.

Додаткова оцінка амбулаторних показників може полегшити адаптацію терапії петльовими діуретиками. Дані реєстру свідчать, що пацієнти з легкими симптомами СН (I та II функціонального класу за Нью-Йоркською асоціацією серця (New York Heart Association — NYHA)), зазвичай, лікуються аналогічними дозами петльових діуретиків, як і більш симптомні пацієнти з СН III та IV класів за NYHA (Veugui F. et al., 2015). Це підкреслює важливість переоцінки застосування петльових діуретиків після ініціювання терапії, що покращує стан серця (наприклад ресинхронізація роботи серця або застосування сакубітрілу/валсартану) (Martens P. et al., 2017; 2018).

Пацієнти можуть навчитися самостійно коригувати дозу діуретика на основі моніторингу симптомів/ознак застою і щоденного вимірювання маси тіла.

### Рекомендації щодо припинення діуретичної терапії

У пацієнтів з еуволемією/гіповолемією без симптоматики діуретики можуть бути тимчасово скасовані.

Незважаючи на рекомендації щодо застосування діуретиків у найнижчій клінічно ефективній дозі, за можливості, припинення діуретичної терапії, існує обмежена кількість відповідної доступної інформації (Kapellios C.J. et al., 2014; Martens P. et al., 2018). У проспективному інтервенційному дослідженні за участю 50 стаціонарних амбулаторних пацієнтів із СН оцінювали доцільність зниження дози та припинення лікування петльовими діуретиками. Через 30 днів тактика зниження дози залишалася успішною у 62% пацієнтів, однак базові дослідження, включаючи медичне обстеження, ехокардіографію та визначення рівня натрійуретичного пептиду, не давали змоги передбачити, в яких пацієнтів зниження дози петльового діуретика буде успішним (Martens P. et al., 2018).

### Результати порівняльних досліджень і подальші перспективи

Ні Європейська настанова (Popikowski P. et al., 2016), ані поточні клінічні рекомендації Американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця/Американського товариства з серцевої недостатності (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America — ACC/AHA/HFSA) (Yancy C.W. et al., 2017) не підкреслюють переваг жодного з діуретиків.

В Україні зареєстрований новий препарат з діючою речовиною торасемід — **ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ** від вітчизняної фармацевтичної компанії року\* — «Фармацевтичної фірми «Дарниця».  
\*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017.

**ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ (TORASEMIDE-DARNITSA)**. Р.п. № UA/16245/01/01 від 16.08.2017 р.

**Склад:** діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) з розчином для ін'єкцій містить торасемід безводного у перерахуванні на 100% суху речовину — 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні лікарські препарати. Високоактивні діуретики. **Код АТХ.** С03С A04. **Показання.** Лікування при набряках та/чи випотах, спричинених серцевою недостатністю, у разі необхідності внутрішньовенного застосування лікарського засобу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини та однієї з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування починають із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця. При недостатньому ефекті разову дозу можна підвищити до 4 мл лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: множинні розлади травної системи. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці за температури не вище 25 °С. **Упаковка.** По 4 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів.**



www.choice-of-the-year.com.ua  
\*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017



тиків при лікуванні пацієнтів із СН. Однак існуючі фармакологічні та інші відмінності, ймовірно, свідчать про користь застосування торасеміду, і на сьогодні є досить обнадійливі свідчення цьому. Встановлено, що порівняно з фуросемідом торасемід покращує сурогатні маркери тяжкості СН, такі як функція ЛШ, рівні мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові та функціональний клас СН за NYHA, а також може зменшувати кількість госпіталізацій, реадмісій та знижувати смертність. Дані свідчать, що ці переваги можуть бути опосередковані здатністю торасеміду знижувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшувати вираженість фіброзу міокарда, відсутністю негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін та рівні сечової кислоти та електролітів у крові (Buggey J. et al., 2015; Morozova T.E., Yudin I.Y., 2016).

Проведено порівняння впливу торасеміду і фуросеміду на віддалені результати і зміну класу хронічної СН за критеріями NYHA (Ozierafski K. et al., 2019). Петльові діуретики отримували 1440 пацієнтів із 2019 осіб, внесених до польського реєстру СН ESC. Через 12 міс лікування клас хронічної СН за NYHA був вищим у пацієнтів групи фуросеміду, застосування якого було пов'язане з вищим ризиком погіршення  $\geq 1$  класу за NYHA (20,0 та 12,9% у групі фуросеміду та торасеміду відповідно;  $p=0,03$ ). Зроблено висновок, що торасемід може сприятливо впливати на функціональний клас за NYHA і віддалені результати у пацієнтів із хронічною СН, особливо молодшого віку (<65 років) та осіб із дилатційною кардіоміопатією.

Згідно з результатами дослідження TORIC, смертність пацієнтів із хронічною СН II–III класу за NYHA, які отримували протягом 12 міс торасемід (10 мг/добу перорально), була значно нижчою, ніж у групі застосування фуросеміду (40 мг/добу перорально) та інших діуретиків (2,2 і 4,5% відповідно) ( $p<0,05$ ). Функціональне поліпшення, відповідно до класифікації NYHA, відзначено у достовірно більшій кількості пацієнтів, які застосовували фуросемід і торасемід, ніж фуросемід та інші діуретики (45,8 і 37,2% відповідно). Аномально низький рівень калію у плазмі крові наприкінці дослідження з нижчою ймовірністю виявлений у пацієнтів, які отримували торасемід (12,9 і 17,9% відповідно) (Cosin J. et al., 2002).

У систематичному огляді та метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень порівнювали торасемід і фуросемід у пацієнтів із систолічною СН. Торасемід достовірно знижував кількість реадмісій СН порівняно із фуросемідом і, окрім того, — зумовив зниження смертності від усіх причин на 14% (відносний ризик 0,86, 95% довірчий інтервал 0,53–1,39;  $p=0,54$ ) (DiNicolantonio J.J., 2012).

Загалом доказові дані щодо лікування діуретичними препаратами при СН досі залишаються складними у зв'язку з обмеженою кількістю проведених невеликих проспективних досліджень. Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної діуретичної стратегії та оцінки досягнення еуволемії при СН. Необхідні рандомізовані контрольні дослідження щодо оцінки протинабрякових властивостей інших діуретиків, окрім петльових та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Потрібні нові ефективні та безпечні фармакологічні чи механічні методи усунення ознак застою без пошкодження органів-мішеней. N.A. Gilotra та співавтори (2018) у своєму дослідженні перевіряють ефект підшкірного введення фуросеміду порівняно з пероральним. Крім того, декілька майбутніх досліджень вивчатимуть оптимальне використання поточних варіантів лікування діуретиками. Зокрема, дослідження з інноваційним дизайном TRANSFORM-HF, що триває, напряму оцінює переваги двох найширше застосовуваних діуретиків — торасеміду та фуросеміду — щодо зниження смертності від усіх причин (первинна кінцева точка) та якості життя пацієнтів і частоти госпіталізацій (вторинна кінцева точка) у близько 6 тис. пацієнтів як зі зниженою, так і з нормальною ФВ ЛШ (Yale Center for Clinical Investigation (YCCI)/Duke Clinical Research Institute (DCRI), 2019).

### Список використаної літератури

Adams K.F.Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators (2005) Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.*, 149(2): 209–216.

Ambrosy A.P., Cerbin L.P., Armstrong P.W. et al. (2017) Body Weight Change During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Patient Characteristics, Markers of Congestion, and Outcomes: Findings From the ASCEND-HF Trial. *JACC Heart Fail.*, 5(1): 1–13.

Beygui F., Anguita M., Tebbe U. et al. (2015) A real-world perspective on the prevalence and treatment of heart failure with a reduced ejection fraction but no specific or only mild symptoms. *Heart Fail. Rev.*, 20(5): 545–552.

Brater D.C. (1994) Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br. Heart J.*, 72(2 Suppl.): S40–S43.

Buggey J., Mentz R.J., Pitt B. et al. (2015) A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am. Heart J.*, 169(3): 323–333.

Casu G., Merella P. (2015) Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur. Cardiol. Rev.*, 10(1): 42–47.

Chaudhry S.I., Wang Y., Concato J. et al. (2007) Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*, 116(14): 1549–1554.

Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V.P. et al.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators (2017) Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.*, 19(10): 1242–1254.

Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al.; PEP-CHF Investigators (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.*, 27(19): 2338–2345.

Cosin J., Díez J.; TORIC investigators (2002) Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.*, 4(4): 507–513.

Costanzo M.R., Stevenson L.W., Adamson P.B. et al. (2016) Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart Fail.*, 4(5): 333–344.

Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J. et al. (2016) Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 18(3): 328–336.

Damman K., Testani J.M. (2015) The kidney in heart failure: an update. *Eur. Heart J.*, 36(23): 1437–1444.

DiNicolantonio J.J. (2012) Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol.*, 8(5): 707–728.

Dovancescu S., Pellicori P., Mabote T. et al. (2017) The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 19(5): 643–649.

Ellison D.H. (2001) Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*, 96(3–4): 132–143.

Ellison D.H., Felker G.M. (2017) Diuretic Treatment in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.*, 377(20): 1964–1975.

Faris R.F., Flather M., Purcell H. et al. (2012) Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD003838.

Filippatos G., Farmakis D., Parissis J. (2014) Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur. Heart J.*, 35(7): 416–418.

Filippatos G., Zannad F. (2007) An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail. Rev.*, 12(2): 87–90.

Galve E., Mallol A., Catalan R. et al. (2005) Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.*, 7(5): 892–898.

Gheorghide M., Filippatos G., De Luca L., Burnett J. (2006) Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am. J. Med.*, 119(12 Suppl. 1): S3–S10.

Gheorghide M., Pang P.S. (2009) Acute heart failure syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(7): 557–573.

Gilotra N.A., Princewill O., Marino B. et al. (2018) Efficacy of Intravenous Furosemide Versus a Novel, pH-Neutral Furosemide Formulation Administered Subcutaneously in Outpatients With Worsening Heart Failure. *JACC Heart Fail.*, 6(1): 65–70.

Goldsmith S.R., Brandimarte F., Gheorghide M. (2010) Congestion as a therapeutic target in acute heart failure syndromes. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 52(5): 383–392.

Grinstead W.C., Francis M.J., Marks G.F. et al. (1994) Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 73(12): 881–886.

Gupta D., Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P. et al. (2012) Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation*, 126(4): 479–485.

Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association (2009) 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(15): e1–e90.

Kapellios C.J., Kaldara E., Ntalianis A. et al. (2014) Lowering furosemide dose in stable chronic heart failure patients with reduced ejection fraction is not accompanied by decompensation: a randomized study. *Int. J. Cardiol.*, 177(2): 690–692.

- Li Y., Fu B., Qian X.** (2015) Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int. Heart J.*, 56(2): 192–195.
- Loncar G., Springer J., Anker M. et al.** (2015) Cardiac cachexia: hic et nunc: «hic et nunc» – here and now. *Int. J. Cardiol.*, 201: e1–e12.
- Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA)** (2013) EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.*, 15(7): 808–817.
- Martens P., Bellén H., Dupont M., Mullens W.** (2018) Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Fail.*, 5(3): 275–283.
- Martens P., Mathieu C., Verbrugge F.H.** (2017) Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 19(3): 23.
- Martens P., Nijst P., Mullens W.** (2015) Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 12(6): 367–378.
- Martens P., Verbrugge F.H., Boonen L. et al.** (2018) Value of routine investigations to predict loop diuretic down-titration success in stable heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 250: 171–175.
- Martens P., Verbrugge F.H., Nijst P. et al.** (2017) Changes in Loop Diuretic Dose and Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *Am. J. Cardiol.*, 120(2): 267–273.
- Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al.; I-PRESERVE Investigators** (2008) Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 359(23): 2456–2467.
- Morozova T.E., Yudina I.Y.** (2016) Selection of Diuretic Therapy in Cardiology Practice. *Kardiologija*, 56(9): 80–83.
- Mosterd A., Hoes A.W.** (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9): 1137–1146.
- Mullens W., Verbrugge F.H., Nijst P., Tang W.H.W.** (2017) Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur. Heart J.*, 38(24): 1872–1882.
- Nijst P., Verbrugge F.H., Grieten L. et al.** (2015) The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65(4): 378–388.
- Núñez J., Núñez E., Fonarow G.C. et al.** (2010) Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 12(1): 38–44.
- Ozierański K., Balsam P., Kapłon-Cieślicka A. et al.** (2019) Comparative Analysis of Long-Term Outcomes of Torasemide and Furosemide in Heart Failure Patients in Heart Failure Registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, Jan. 16 [Epub ahead of print].
- Pham D., Grodin J.L.** (2017) Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card. Fail. Rev.*, 3(2): 108–112.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; ESC Scientific Document Group** (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. Heart J.*, 37(27): 2129–2200.
- ter Maaten J.M., Valente M.A., Damman K. et al.** (2015) Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat. Rev. Cardiol.*, 12(3): 184–192.
- Testani J.M., Brisco M.A., Kociol R.D. et al.** (2015) Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am. J. Med.*, 128(7): 776–783.
- Testani J.M., Hanberg J.S., Cheng S. et al.** (2016) Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ. Heart Fail.*, 9(1): e002370.
- Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P. et al.** (2013) Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(6): 485–495.
- Verbrugge F.H., Nijst P., Dupont M. et al.** (2014) Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.*, 7(5): 766–772.
- Yale Center for Clinical Investigation (YCCI)/Duke Clinical Research Institute (DCRI)** (2019) TRANSFORM-HF team pioneers new type of clinical trial (<http://dcri.org/transform-hf-team-pioneers-new-type-of-clinical-trial/>).
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.** (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.*, 23(8): 628–651.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al.; CHARM Investigators and Committees** (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362(9386): 777–781.

□

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

**1. Згідно з Настановою ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 р., пацієнтам із СН зі збереженою або проміжною ФВ ЛШ та наявністю застійних явищ для зменшення вираженості симптомів рекомендовано застосування:**

- іАПФ
- блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів
- діуретиків
- антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів
- БРА
- імплантованого кардіовертера-дефібрилятора

**2. Мета застосування діуретиків у пацієнтів із СН:**

- досягнення еуволемії
- досягнення і підтримання еуволемії
- досягнення і підтримання еуволемії за допомогою максимально низьких доз

**3. Початкова/звичайна доза для тривалого застосування торасеміду становить:**

- 5–10/10–20 мг
- 20–40/40–240 мг
- 200–300 мг
- 400–600 мг

**4. Максимально рекомендована загальна добова доза торасеміду становить:**

- 10–15 мг
- 200–300 мг
- 400–600 мг

**5. Вкажіть місце дії петльових діуретиків:**

- проксимальний нефрон
- висхідна частина петлі Генле
- початкова частина дистальних звивистих каналців
- кінцева частина дистальних звивистих каналців

**6. Період напіврозпаду торасеміду становить:**

- 1–1,5 год
- 1,5–3,0 год
- 3–6 год

**7. Діуретична резистентність — це:**

- здатність індукувати натрійурез або діурез після застосування діуретиків
- порушення чутливості до діуретиків, що призводить до зниження натрійурезу та діурезу й обмежує можливість досягнення еуволемії
- здатність досягнення і підтримання еуволемії за допомогою діуретиків у максимально низьких дозах

**8. Препарати якої групи рекомендовані у пацієнтів із СН зі зниженою, проміжною та збереженою ФВ ЛШ, згідно з Настановою ESC 2016 р.?**

- іАПФ
- блокатори  $\beta$ -адренорецепторів
- діуретики
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
- БРА

**9. Загальні рекомендації щодо діуретичної терапії включають:**

- застосовування діуретиків у найнижчій клінічно ефективній дозі
- застосування за можливості діуретиків у найвищих дозах
- коригування дози петльового діуретика у процесі лікування відповідно до індивідуальних потреб конкретного пацієнта
- за можливості уникнення тривалого застосування тіазидних діуретиків у стабільному амбулаторному режимі
- можливість скасування діуретичної терапії у пацієнтів з еуволемією/гіповолемією без симптоматики

**10. Якому діуретику, згідно з даними клінічних досліджень щодо більш сприятливого впливу на функціональний клас за NYHA і віддалені результати у пацієнтів із хронічною СН, можна надати перевагу?**

- фуросеміду
- гідрохлоротіазиду
- буметаніду
- хлорталідону
- торасеміду

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі on-line на сайті журналу [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОПІОН»

## КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ \_\_\_\_\_

Поштова адреса: індекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

місто \_\_\_\_\_

вулиця \_\_\_\_\_

будинок \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_