

P. Balsam, E. Bakula, G. Niewiński та співавт.

Порівняльна ефективність торасеміду та фуросеміду в симптоматичній терапії в пацієнтів із СН: попередні результати рандомізованого дослідження TORNADO

Серцева недостатність (СН) є однією з найпроблемніших серцево-судинних патологій; її поширеність серед дорослого населення економічно розвинених країн становить приблизно 2%, а серед осіб віком понад 70 років цей показник зростає до 10%. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні, СН продовжує залишатися захворюванням зі вкрай несприятливим прогнозом. Показник 5-річної смертності після встановлення діагнозу СН досягає 50%. Ці невтішні статистичні дані спонукають дослідників до пошуку оптимальних терапевтичних рішень, джерелом яких є дані клінічних випробувань. У цій статті ми розглянемо наявну доказову базу порівняльної ефективності сечогінних препаратів у лікуванні СН.

Затримка в організмі рідини, перевантаження об'ємом і формування набрякового синдрому є найтипівішими проявами СН. У більшості випадків саме вони виступають основною причиною пов'язаних із СН летальних випадків, тому дегідратаційна терапія є найважливішим компонентом успішного лікування хворих на СН. Наріжним каменем у лікуванні пацієнтів із СН, які мають ознаки перевантаження рідиною та застою крові, є петльові діуретики. Препарати цього класу здатні швидко купірувати симптоми в пацієнтів із гострою декомпенсованою СН, однак їх тривале використання спричиняє зростання ризику електролітних порушень, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи. А це, своєю чергою, може прискорити прогресування СН.

Найвідомішими представниками петльових діуретиків є торасемід і фуросемід. Ці препарати мають ідентичний механізм сечогінної дії, але є певні відмінності у фармакокінетиці та додаткових ефектах.

Торасемід після перорального прийому добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту (навіть у разі гіпергідратації, спричиненої захворюваннями серця, нирок і печінки). Порівняно з фуросемідом торасемід має кращу біодоступність, вищий ступінь зв'язування з білками та довший період напіврозпаду. У результаті торасемід діє швидше, триваліше та рідше зумовлює ургентні позиції до сечовипускання, ніж фуросемід. Торасемід має антиальдостеронову активність, здатний інгібувати фіброз і ремоделювання міокарда.

Результати попередніх клінічних досліджень свідчать, що торасемід ефективніше знижує частоту госпіталізацій хворих на СН та їх тривалість, покращує толерантність до фізичних вправ, якість життя, функцію лівого шлуночка, тонус симпатичних нервів серця, застій крові в легенях, фіброз міокарда, периферичні набряки, артеріальний тиск (порівняно з фуросемідом).

Зазначені сприятливі ефекти дають змогу припустити, що в лікуванні пацієнтів із СН доцільніше застосовувати саме торасемід. Для перевірки цієї гіпотези було сплановано мультицентрове рандомізоване дослідження TORNADO (TORasemide oN hemodynAmic and Neurohormonal Stress, and carDiac remOdeling in Heart Failure).

Дизайн дослідження

Основною метою цього дослідження було порівняння фуросеміду з торасемідом за впливом на симптоми СН, включаючи клас СН за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів

(New York Heart Association – NYHA), затримку рідини та толерантність до фізичних вправ у пацієнтів із СН.

До дослідження залучали пацієнтів із діагностованою СН II-IV функціональних класів за NYHA (незалежно від фракції викиду лівого шлуночка), котрі отримували належне лікування СН.

Діагноз СН установлювали відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Пацієнтів із СН, які отримували стабільну дозу фуросеміду, рандомізували на лікування торасемідом або на незмінне лікування фуросемідом. Після рандомізації фуросемід продовжували призначати в попередній фіксованій дозі чи замінювали еквівалентною дозою торасеміду (у співвідношенні 4:1, згідно з попередніми дослідженнями та рекомендаціями виробника).

Кінцеві точки

Під час основної госпіталізації та наступного контрольного візиту (через 3 міс після залучення до випробування) виконували ехокардіографічне дослідження та тест із 6-хвилинною ходьбою. Для визначення затримки рідини вимірювали імпульс основної грудної клітки за допомогою приладу ZOE Fluid Status Monitor. Робота цього пристрою ґрунтується на такому принципі: що меншим є опір проходження струму, вимірюваний в омах (Ом), то більша кількість рідини перебуває в грудній порожнині.

Первинна кінцева точка була комбінованою та включала покращення функціонального класу СН за NYHA, збільшення дистанції щонайменше на 50 м під час виконання

тесту з 6-хвилинною ходьбою, зниження об'єму рідини в грудній клітці (опір – щонайменше 0,5 Ом) через 3 міс після залучення до випробування.

До поточного аналізу дослідження TORNADO було залучено 40 пацієнтів. Під час госпіталізації 60% із них (n=24) рандомізували на подальше лікування фуросемідом і 40% (n=16) – торасемідом. Середній вік учасників дослідження становив 66 років; 77,5% із них – чоловіки. Найпоширенішою причиною СН була ішемічна хвороба серця (50% випадків). Пацієнти груп торасеміду та фуросеміду були зіставними за віком, статтю, хронічними захворюваннями, класом СН за NYHA, фракцією викиду лівого шлуночка, частотою серцевих скорочень, систолічним тиском, лабораторними показниками (концентрація в сироватці крові гемоглобіну, креатиніну, натрію, калію, натрійуретичного пептиду – NT-proBNP), застосовуваною фармакотерапією (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, β -блокатори, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів) і серцевими імплантованими пристроями (кардіостимулятор, серцева ресинхронізаційна терапія, кардіовертер-дефібрилятор).

Щодо пацієнтів було завершено спостереження тривалістю 3 міс. Під час цього спостереження 7 пацієнтів були госпіталізовані внаслідок погіршення перебігу СН (3 хворі в групі торасеміду та 4 хворі в групі фуросеміду). Первинної кінцевої точки досягли 94% (n=15) пацієнтів із групи торасеміду та 58% (n=14) пацієнтів із групи фуросеміду (p=0,03). Через 3 міс лікування однакова частка пацієнтів (25%) у групах торасеміду

та фуросеміду досягла покращення функціонального класу СН за NYHA.

У групі торасеміду спостерігалися значно кращі показники в тесті з 6-хвилинною ходьбою та зниження об'єму рідини в грудній клітці (рис. 1, 2).

Обговорення

Попередні результати дослідження TORNADO показали, що пацієнти, рандомізовані на прийом торасеміду, мають вищу ймовірність досягнення первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з хворими, рандомізованими на лікування фуросемідом. Можливим поясненням таких розбіжностей є вираженіший сечогінний ефект торасеміду. Посилена втрата зайвої рідини зумовлює значнішу втрату ваги, що, своєю чергою, може полегшити ходу.

У сучасних настановах щодо лікування СН рекомендоване використання петльових діуретиків як препаратів першої лінії терапії для покращення симптомів у пацієнтів як зі збереженою, так і зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Наразі немає чіткої відповіді на запитання щодо того, який із петльових діуретиків є кращим. Прихильність лікарів до призначення фуросеміду можна пояснити більш раннім його впровадженням у клінічну практику (в 1960-х роках) порівняно з торасемідом, який почали широко застосовувати лише на початку XXI ст.

Утім, деякі дослідники припускають, що торасемід має певні переваги над фуросемідом за клінічними й економічними показниками. Насамперед це стосується зниження частоти госпіталізацій і скорочення термінів стаціонарного лікування.

Фуросемід є петльовим діуретиком, який активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та симпатичну нервову систему, а це може прискорювати прогресування СН. На відміну від фуросеміду торасемід здатен гальмувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через блокаду альдостеронових рецепторів.

Аналіз дослідження TORNADO продемонстрував: пацієнти, рандомізовані на прийом

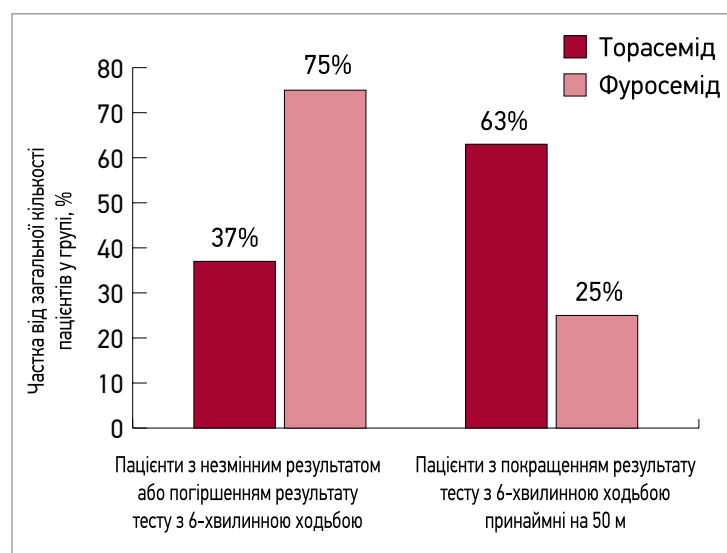


Рис. 1. Частка пацієнтів із покращенням (≥ 50 м) і без покращення пройденої відстані в тесті з 6-хвилинною ходьбою від початкового рівня та наприкінці 3-місячного спостереження серед хворих, які отримували лікування торасемідом, порівняно з пацієнтами, котрі отримували фуросемід (p=0,09)

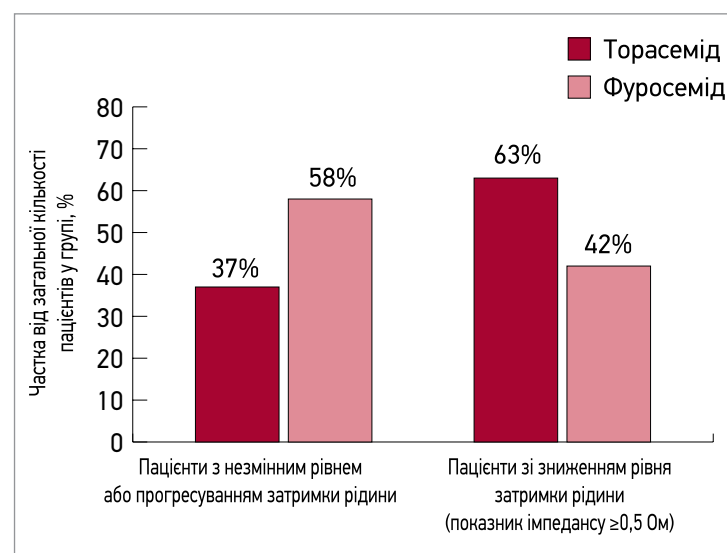


Рис. 2. Частка пацієнтів зі зниженням (показник імпульсу $\geq 0,5$ Ом) або без зниження затримки рідини від початкового рівня наприкінці 3-місячного спостереження після лікування торасемідом порівняно з терапією фуросемідом (p=0,51)

торасеміду, зазвичай отримували більше переваг у симптоматичному лікуванні СН порівняно з фуросемідом. Отримані дані свідчать про важливість інших аспектів порівняння цих двох петльових діуретиків. Наразі відсутні дослідження щодо прямого впливу торасеміду та фуросеміду на затримку рідини в пацієнтів із СН. Дослідження TORNADO вказує на можливість значнішого зниження об'єму надлишкової рідини в разі призначення торасеміду, про що свідчить покращення функціонального класу СН за NYHA та збільшення дистанції при виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Водночас існують й інші дані, що вказують на переваги торасеміду. Останній аналіз реєстрів СН Європейського товариства кардіологів виявив: використання торасеміду пов'язане зі значнішим зниженням функціонального класу СН за класифікацією NYHA порівняно з терапією фуросемідом ($p=0,04$). Окрім того, подальше застосування торасеміду асоціювалося з порівняно меншим ризиком погіршення ≥ 1 функціонального класу СН (12,9 проти 20,0%; $p=0,03$).

Вивченню ефектів торасеміду, фуросеміду й інших діуретиків у пацієнтів із СН було присвячене дослідження TORIC (TORasemide In Congestive heart failure). При лікуванні торасемідом у 45,8% хворих покращився функціональний клас СН за NYHA, тоді як у групі пацієнтів, які приймали фуросемід та інші діуретики, функціональний клас СН покращився в 37,2% хворих ($p=0,00017$). Отримані дані збігаються з результатами метааналізу K. Kido та співавт., який показав, що застосування торасеміду пов'язане зі статистично значущим покращенням функціонального класу NYHA в пацієнтів із СН порівняно з фуросемідом ($p=0,0004$).

Масштабне міжнародне дослідження ASCEND-HF демонструє, що клініцисти зазвичай віддають перевагу торасеміду у веденні хворих із тяжкими формами СН, зокрема в разі рефрактерного до лікування перевантаження об'ємом.

Переважне використання торасеміду за цих обставин може бути пов'язане з меншим впливом на його біодоступність, тривалішою дією та збереженням абсорбції препарату в умовах набряку кишечника. Заміна фуросеміду на торасемід покращує якість повсякденного життя пацієнтів із СН за рахунок зменшення кількості сечовипускань через 3, 6, 12 год після прийому препарату та гострих позивів до сечовипускання.

Інші дослідження також продемонстрували зменшення активності симпатичної нервової системи, зменшення об'єму лівого шлуночка та рівня мозкового NT-proBNP при лікуванні торасемідом порівняно з фуросемідом (Kasama S. et al., 2006; Yamato M. et al., 2003). Додаткові переваги переходу з фуросеміду на торасемід – нижча втрата калію із сечею та зменшення ризику аритмій.

Di Nicolantonio та співавт. провели метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, у яких узяли участь пацієнти із систолічною СН ($n=471$). У хворих, які приймали торасемід, було продемонстровано зниження смертності від усіх причин на 14% (порівняно з фуросемідом).

Нижчі показники смертності в пацієнтів із СН на тлі прийому торасеміду (порівняно з фуросемідом) також відзначені в дослідженні TORIC ($n=17$; 2,2% vs $n=27$; 4,5%; $p<0,05$).

Висновки

Сучасні рекомендації з ведення пацієнтів із СН не віддають переваги конкретному петльовому діуретику, проте дані доказової медицини свідчать про деякі переваги торасеміду. Зокрема, попередні результати дослідження TORNADO вказують на те, що лікування торасемідом збільшує ймовірність покращення функціонального класу СН за NYHA, підвищує фізичні можливості пацієнтів (подовження відстані в тесті з 6-хвилинною ходьбою) й ефективніше знижує об'єм

надлишкової рідини порівняно з фуросемідом. Остаточні висновки щодо впливу терапії торасемідом на комбіновану кінцеву точку можна буде зробити наприкінці 2020 року (після оприлюднення кінцевих результатів дослідження TORNADO). Впровадження даних доказової медицини в клінічну практику зможе покращити результати лікування СН і зменшити видатки системи охорони здоров'я на таких пацієнтів.

Стаття друкується в скороченні.

Balsam P., Ozierański K., Marchel M. et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiology Journal*. 2019; 26 (6): 661-668. DOI: 10.5603/cj.a.2019.0114.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному ринку торасемід представлений препаратом **Торарен** фармацевтичної компанії **«Київський вітамінний завод»**. Це якісний і, що важливо, доступний препарат, адже це має неабияке значення в умовах складних економічних реалій сьогодення.

Прийом **Торарену** забезпечує швидкий сечогінний ефект, який досягає максимуму через 2-3 год і залишається постійним майже впродовж 12 год. Збільшення діурезу спостерігається навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби вже не чинять потрібної дії, тому препарат ефективно усуває набряки. Як і в разі призначення будь-яких діуретиків, необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електrolітного балансу й гіповолемії. Для запобігання гіпокаліємії та метаболічному ацидозу **Торарен** слід призначати з антагоністами альдостерону чи препаратами, що зумовлюють затримку калію в організмі.

Торарен

високоактивний діуретик



Знижує АТ

Відводить зайве



Торасемід 10 мг №30, №80



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить торасемід 10 мг; Таблетка плоскоциліндричної форми з фаскою та риском, білого або майже білого кольору. Фармакотерапевтична група. Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. Показання. Лікування та профілактика набряків за злоякісними, серцевими недостатностями. Спосіб застосування та дози. Лікування розпочати із застосування добової дози 5 мг торасеміду, що становить 1/2 таблетки лікарського засобу Торарен. Значної ці дози вказується підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то слід застосувати добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначити лікар щоденно. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №104/11608/01/01 з 19.05.2017. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.