

# Торасемид в терапията на сърдечната недостатъчност – клинични проучвания, сравняващи торасемид и фуросемид

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева, г-р Атанас Генев  
Национална кардиологична болница

Фармакологичният профил на торасемид показва потенциалните му предимства пред традиционния бримков диуретик фуросемид в терапията на застойната сърдечна недостатъчност. Той е проучен от различни гледни точки и от много изследователи и всички те потвърждават еднозначно, че торасемид има по-благоприятни ефекти върху клиничния изход при застойна сърдечна недостатъчност. Високата бионаличност и по-слабата вариабилност в бионаличността на торасемид в сравнение с фуросемид показват, че торасемид достига по-стабилни концентрации в организма и следователно по-ефективен и стабилен диуретичен ефект спрямо фуросемид. Това се отразява директно в разликата в телесното тегло и водното съдържание между групите на терапия с торасемид и фуросемид.<sup>1</sup> В посоченото мултицентрово проучване са включени 246 пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, преминали от терапия с фуросемид 40 mg на терапия с торасемид 5–20 mg по рандомизиран, двойнослеп принцип. Телесното тегло сигнификантно се е понижило след преминаване към торасемид (дори при терапия с най-ниската доза – 5 mg), основно през първата седмица, като ефектът се е запазил през целия период на проучването – 48 седмици. Понижението на телесното тегло е съпроводено и с благоприятно повлияване на отока и белодробния застой.

По-продължителният полуживот и по-дългият период на действие на торасемид в сравнение с фуросемид може да повиши качеството на живот, особено при очакването за повишена честота и спешност на уриниране, което може да засегне в особено голяма степен социалната активност на пациентите със сърдечна недостатъчност. Проучване, изследващо симптомите и медикаментозната терапия на сърдечната недостатъчност, потвърждава, че пациентите отлагат или прекъсват терапията си с диуретик, за да могат да излязат от дома си без необходимост да

посещават тоалетната.<sup>2</sup> Този аспект на терапията, често пренебрегван, е изследван в проучване на Mullet et al.<sup>3</sup> Изследователите съобщават, че пациентите, приемащи торасемид, посещават по-рядко тоалетната и по-рядко имат спешна необходимост от това в сравнение с пациентите на терапия с фуросемид. Следователно, терапията с торасемид е свързана с по-малко ограничения в ежедневния живот. Това води до по-добра съпричастност на пациентите към терапията, което е допълнителен фактор, допринасящ за по-ниската честота на случаите на декомпенсация и хоспитализации при пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност на терапия с торасемид.<sup>4–6</sup>

Освен споменатите вече благоприятни фармакокинетични ефекти, анти-алдостероновите ефекти на торасемид върху клиничния изход са обект на проучването Randomized Aldosterone Evaluation Study (RALES), което съобщава, че алдостероновият антагонизъм сигнификантно редуцира смъртността при пациентите с хронична болест на сърцето.<sup>7</sup> Алдостеронът играе важна роля в развитието на сърдечната недостатъчност чрез симпатикова активация, миокардна фиброза и барорецепторна дисфункция.<sup>8</sup> Потвърждаването на анти-алдостероновата активност на торасемид в клинични условия трябва да доведе до благоприятни ефекти върху симпатиковата активация, фиброзата и/или барорецепторната функция при терапия с торасемид. Kasama et al.<sup>9</sup> сравняват ефектите на торасемид и фуросемид върху сърдечната симпатикова активност при пациенти с не-исхемична конгестивна сърдечна недостатъчност. Авторите показват, че 6-месечната терапия с торасемид сигнификантно подобрява общия статус и ехокардиографските параметри на камерната геометрия. Такива промени не са установени при пациентите на терапия с фуросемид. Резултатите показват, че терапията с торасемид редуцира сърдечната симпатикова активност и левокамерното ремоделиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

Много проучвания подчертават ролята на натрупването на колаген за влошаването на левокамерната функция при конгестивна сърдечна недостатъчност<sup>10</sup> и предполагат, че алдостеронът има отношение към миокардната фиброза.<sup>11, 12</sup> Нови клинични проучвания показват, че добавката на спиронолактон – алдостеронов антагонист, към медикацията при сърдечна недостатъчност води до промяна на серумните маркери за реорганизация на колагена.<sup>13, 14</sup> Интересен е фактът, че торасемид, но не и фуросемид, сигнификантно понижава фракцията на миокардния обем, зает от колаген (т. нар. обемна колагенова фракция) и серумната концентрация на карбокси-терминален пептид на проколаген тип I и карбокси-терминален телопептид на колаген тип I – маркери на синтеза и разграждането на колаген тип I, при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност след 8-месечна терапия.<sup>15</sup>

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и бета-блокери се препоръчват в терапията на сърдечната недостатъчност и са свързани с подобрение на заболяемостта и смъртността.<sup>16</sup> Това подобрение обикновено се съпътства от подобрение и на камерната функция и неврохормоналния профил (напр. понижение на плазменото ниво на мозъчен натриуретичен пептид [BNP]). Yamato et al. изследват хипотезата за подобрението на камерната функция и неврохормоналния профил при терапия с торасемид.<sup>17</sup> В тяхното рандомизирано, 6-месечно, отворено проучване, включващо 50 пациенти с умерена застойна сърдечна недостатъчност (II-III клас по NYHA), заменяна на фуросемид с торасемид води до сигнификантно подобрение на левокамерната функция, понижение на плазмените нива на BNP и повишение на плазменото ниво на алдостерон. От интерес е фактът, че повишението на плазменото ниво на алдостерона след терапията с торасемид, дължащо се на алдостероновия антагонизъм, е в дозозависима корелация с понижението на плазменото ниво на BNP и подобрението на левокамерната геометрия и функция, което показва, че торасемид атенюира миокардното ремоделиране и подобрява левокамерната функция чрез блокиране на алдостероновите рецептори при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност. Тези резултати са в противоречие с посочените по-горе *in vitro* данни за инхибиция на алдостероновата секреция под действието на торасемид и показват, че *in vivo* антиалдостероновите ефекти на торасемид вероятно се медиат предимно чрез инхибиторното действие на медикамента върху свързването на алдостерона с неговия рецептор, а не толкова чрез инхибиция на алдостероновия синтез в надбъбречната жлеза.

Индуцираното от торасемид подобрение на левокамерната функция се свързва и с подобрение на физическия толеранс при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, съобщават Nagapita et al.<sup>18</sup> Тези изследователи демонстрират сигнификантно повише-

ние на работния праг на млечна киселина и на пиковото натоварване на 3 месеца след замяна на фуросемид с торасемид. Торасемид подобрява и левокамерната фракция на изтласкване и сигнификантно понижава средната 24-часова сърдечна честота без да засяга ежедневната активност.

Следователно, в сравнение с фуросемид, торасемид подобрява качеството на живот, левокамерната функция, хуморалния профил, физическия толеранс, сърдечната симпатикова активност, фиброзата и левокамерното ремоделиране при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност. Две проучвания търсят отговор на въпроса дали торасемид подобрява общия клиничен изход в по-голяма степен в сравнение с фуросемид. Отворено, рандомизирано проучване на Mirguy et al.<sup>5</sup>, включващо 234 пациенти, хоспитализирани по повод на конгестивна сърдечна недостатъчност, сравнява честотата на рехоспитализация, броят на болничните дни, свързаното със здравословното състояние качество на живот за 12-месечен период между група пациенти на терапия с торасемид и група на терапия с фуросемид. Изследователите установяват сигнификантна редуция в честотата и продължителността на хоспитализацията по повод на сърдечната недостатъчност, свързано с подобрение на индекса на уморяемост в групата на терапия с торасемид в сравнение с групата на терапия с фуросемид. Друго важно проучване – TORIC (Torasemide in Congestive Heart Failure), не само показва, че торасемид е много по-ефективен в подобрението на функционалния клас по NYHA, но понижава смъртността с повече от 50% в сравнение с фуросемид и други диуретици.<sup>6</sup> Това проучване показва понижение на честотата на хипокалиемия при терапия с торасемид в сравнение с фуросемид, което потвърждава неговия спасяващ калий ефект в клинични условия. Въпреки че проучването TORIC е отворено, с период на проследяване само 12 месеца, проследената популация е голяма (1377 пациенти) и включващите и изключващите критерии са добре дефинирани. Резултатите от проучването TORIC насърчават провеждането на други слепи, дългосрочни клинични проучвания, които да потвърдят ефектите на торасемид върху заболяемостта и смъртността при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност.

## Клинични проучвания с торасемид

### Проучването Torasemide in Congestive Heart Failure (TORIC)<sup>6</sup>

Диуретиците са често използвани за лечение на хронична сърдечна недостатъчност. Целта на проучването Torasemide in Congestive Heart Failure (TORIC) е да оцени безопасността, поносимостта и ефективността на терапията с торасемид при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност в сравнение с фуросемид и други диуретици в отворено, не-рандомизирано про-

учване. В анализа на резултатите от това проучване са включени 1377 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност II-III функционален клас по NYHA – 778 на терапия с торасемид 10 mg дневно, 527 на терапия с фуросемид и 72 на терапия с други диуретици за 12-месечен период. Сигурността, поносимостта и ефективността на терапевтичните режими е оценена чрез смъртността, заболяемостта, функционалния клас и серумното ниво на калия на всеки 3 месеца.

## РЕЗУЛТАТИ

### Диуретична терапия, клас по NYHA и рентгенографска находка

Изходните характеристики на пациентите – възраст, пол, височина, тегло, рентгенографска находка и клас по NYHA, са подобни за терапевтичните групи. Въпреки сигнификантната разлика между диуретичното лечение в началото на проучването (0.9% vs 7.4%,  $p < 0.001$ ), не са установени сигнификантни разлики по отношение на предходната терапия на сърдечната недостатъчност между двете групи.

От 1377 пациенти, включени в този анализ, 778 пациенти са получавали торасемид в доза 10 mg дневно *per os*, 7 от тези пациенти (0.9%) са получавали допълнително диуретик. 527 пациенти са получавали фуросемид в доза 40 mg дневно, а 72 пациенти са получавали и друг диуретик – 46 пациенти са получавали спиронолактон в комбинация с тиазиден или друг диуретик, а 26 пациенти са получавали или монотерапия с тиазид, или комбинация с друг калий-съхраняващ диуретик.

Средната доза торасемид в това проучване е  $8.2 \pm 2.4$  mg, а средната доза на фуросемид –  $35 \pm 7.2$  mg.

### Смъртност

Средният период на проследяване на проучването е 9.2 месеца. Терапията с торасемид е свързана с понижение на риска за настъпване на смърт с 51.5% в сравнение с терапията с фуросемид или други диуретици ( $p < 0.05$ ) (фиг. 1). Смърт по време на проучването е

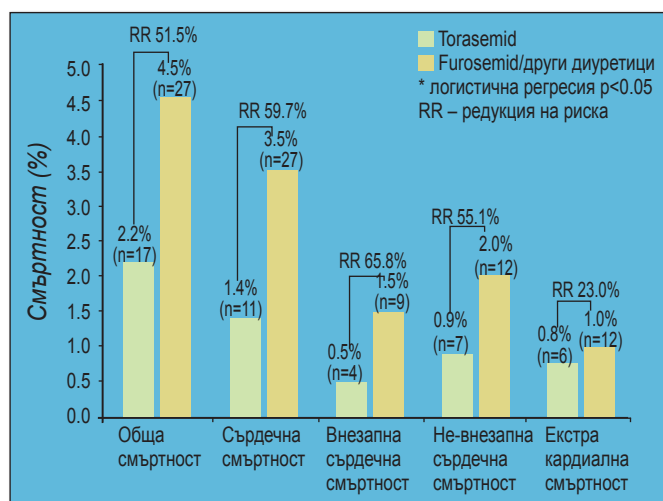
настъпила при 17 (2.2%) от пациентите в групата на торасемид и 27 (4.5%) от пациентите в групата на фуросемид или друг диуретик. Сигнификантно пониска честота на сърдечната смъртност е наблюдавана в групата на торасемид ( $n=11$ , 1.4%) в сравнение с групата на фуросемид/други диуретици ( $n=27$ , 3.5%) ( $p < 0.05$ ), което възлиза на понижение на сърдечната смъртност с 59.7% (фиг. 1). Няма сигнификантна разлика между двете групи по отношение на извънсърдечната смъртност.

### Промяна във функционалния клас

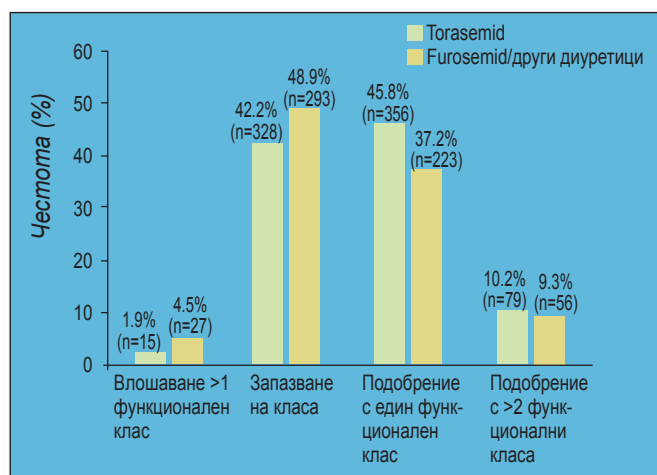
Промяната на функционалния клас е представена на фиг. 2. По отношение на подобрението на функционалния клас по NYHA торасемид е сигнификантно по-ефективен в сравнение с фуросемид/други диуретици. В групата на торасемид подобрението на функционалния клас по NYHA с поне една степен е наблюдавано при 356 пациенти (45.8%) в сравнение с 223 (37.2%) в групата на фуросемид. Торасемид е по-ефективен от фуросемид и в монотерапия.

### Серумно ниво на калия

Данни за серумните нива на електролитите са налични за 620 пациенти. Абнормно ниво на калия ( $< 3.5$  mEq/l или  $> 5$  mEq/l) е наблюдавано при значително по-малък процент пациенти от групата на торасемид (95, 12.9%) в сравнение с групата на фуросемид/други диуретици (102, 17.9%) ( $p = 0.013$ ). По време на лечението средното серумно ниво на калия е било по-високо в групата на торасемид в сравнение с групата на фуросемид/други диуретици (фиг. 3). В края на терапевтичния период обаче и в двете групи е установено сигнификантно понижение на калиевото ниво в сравнение с изходните стойности в началото на проучването. Отчитайки факта, че само 3% от пациентите на терапия с торасемид са получавали добавка на калий спрямо 30% от групата на фуросемид/други диуретици, терапията с торасемид е свързана с по-ниска честота на хипокалиемия.



Фиг. 1. Смъртност при пациенти на терапия с торасемид или фуросемид/други диуретици



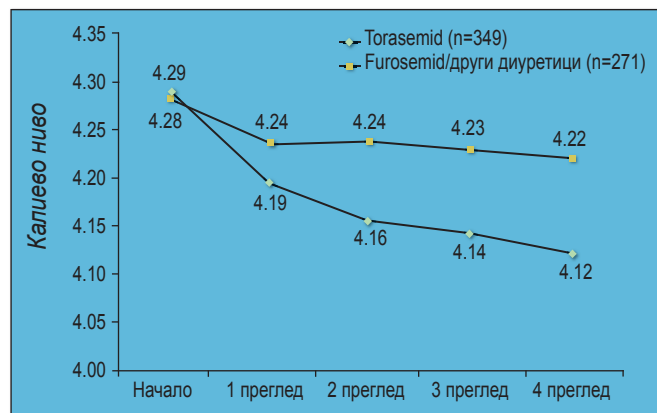
Фиг. 2. Промяна във функционалния клас по NYHA спрямо изходните параметри в края на терапията с торасемид или фуросемид/други диуретици

### Обсъждане на резултатите от TORIC

Резултатите от това отворено, кохортно проучване показват, че торасемид е сигурен, добре поносим и ефективен медикамент за терапия на хроничната сърдечна недостатъчност и потвърждават резултатите от по-ранни проучвания.<sup>1, 19</sup> Въпреки че няма за цел да изследва смъртността, проучването показва, че терапията с торасемид е свързана със сигнификантно понижение на общата и сърдечната смъртност. Сигнификантно по-висок е процентът на пациентите, постигнали подобрене на функционалния клас по NYHA, в групата на терапия с торасемид в сравнение с групата на фуросемид/други диуретици. Тези данни показват, че торасемид предлага допълнителни благоприятни ефекти по отношение на смъртността, заболяемостта и подобрието на функционалния клас в сравнение с фуросемид и другите диуретици. Рандомизирано, отворено проучване на Murray et al.<sup>5</sup> показва понижение на честотата на хоспитализациите в групата на торасемид в сравнение с фуросемид при 234 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. В сравнение с терапията с фуросемид и други диуретици, терапията с торасемид се асоциира с понижена честота на рехоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност (32% vs 17%,  $p < 0.01$ ) и по всички сърдечно-съдови причини (59% vs. 44%,  $p = 0.03$ ).

Досега се смяташе, че диуретиците имат благоприятен ефект само върху симптоматиката на хроничната сърдечна недостатъчност, но не и върху смъртността. Резултатите от проучването RALES показват, че алдостероновият антагонист спиронолактон, първоначално смятан за калий-съхраняващ диуретик, подобрява сигнификантно преживяемостта, редуцира честотата на хоспитализациите и подобрява симптоматиката на хроничната сърдечна недостатъчност чрез взаимодействието си с неврорхормоналните системи.<sup>7</sup> Резултатите от проучването TORIC потвърждават тези данни и предоставят допълнителна информация за фармакологичните характеристики на някои диуретици и благоприятния им ефект при хронична сърдечна недостатъчност, който надхвърля чистия им диуретичен ефект.

Торасемид се различава от другите бримкови диуретици, като фуросемид, по по-дългия си полуживот и по-продължителния си ефект на действие.<sup>20-23</sup> Проучванията *in vivo*, в които са използвани торасемид и фуросемид във фармакологични концентрации, показват, че торасемид, но не и фуросемид, инхибира ангиотензин II-индуцираната вазоконстрикция<sup>24</sup> и активността на растежните промотори в съдовете.<sup>24</sup> Торасемид е асоцииран с по-слаба калиева екскреция в сравнение с фуросемид,<sup>22, 23</sup> вероятно защото торасемид, но не и фуросемид, може да инхибира свързването на алдостерона с неговия рецептор в бъбрек (експериментален модел). Алдостероновата активност стимулира фиброзата на миокарда, изчерпването на калиевите



Фиг. 3. Средно калиево ниво по време на терапевтичния период

и магнезиевите йони, симпатиковата активация, парасимпатиковата инхибиция и барорецепторната дисфункция.<sup>25, 26</sup> Антиалдостероновата терапия се препоръчва за лечението на напреднала сърдечна недостатъчност (III-IV клас по NYHA). Антиалдостероновият ефект на торасемид може да има отношение към ефекта му върху смъртността при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Въпреки че представените данни са получени от отворено кохортно проучване, анализиранията популация е голяма и пациентите са селектирани чрез добре дефинирани включващи и изключващи критерии. Няма сигнификантни разлики между двете терапевтични групи в разпределението на пациентите по функционален клас по NYHA. Смъртността е относително ниска и в двете терапевтични групи, което вероятно се дължи на факта, че около половината от пациентите в двете групи са имали сърдечна недостатъчност I и II клас по NYHA.

### Проучване на K. Muller и B. Hess (2003)<sup>3</sup>

За набиране на популацията на проучването при 295 пациенти от двата пола е проведен скрининг за застойна сърдечна недостатъчност II-IV клас (фиг. 4). След изключване на 15 пациенти поради несъвпадение с включващите критерии, в проучването встъпват 280 пациенти, 43 от които са изключени от проучването поради нарушаване на протокола или оттегляне на съгласието. От останалите 237 пациенти 122 са рандомизирани към терапия с торасемид, а 115 – към терапия с фуросемид за период от 9 месеца.

Общо 194 са приключили проучването.

Между пациентите от двете групи няма сигнификантни разлики в демографско отношение, а така също и по отношение на функционалния клас по NYHA и съпътстващите заболявания, с изключение на по-високата честота на бъбречната недостатъчност в групата на фуросемид (серумни ниво на креатинина  $> 120 \mu\text{mol}$ ,  $p < 0.007$ ). Преобладаващата част от пациентите в двете групи страдат от клапна недостатъчност, сърдечни аритмии, диабет и бъбречна недостатъчност. Двете групи са сходни по отношение на

симптоматиката на сърдечната недостатъчност. По отношение на кумулативната оценка на симптоматиката е наблюдавана статистически несигнификантна тенденция за повишение на стойността в групата на торасемид ( $4.98 \pm 2.59$  и  $4.74 \pm 2.84$ ). По отношение на предходната терапия на сърдечната недостатъчност 87.7% от пациентите в групата на торасемид и 90.5% от пациентите в групата на фуросемид са получавали АСЕ-инхибитор (несигнификантна разлика), а съответните проценти за диуретиците са 64.8% и 65.2% (несигнификантна разлика).

**Проследяване**

194 пациенти са завършили проучването, а 43 пациенти са го прекъснали предварително. Средната продължителност на проучването е  $239.0 \pm 83.9$  дни (23–333 дни) в групата на торасемид и  $250.6 \pm 77.7$  дни (27–387 дни) в групата на фуросемид. Контролни прегледи са проведени на 1., 3., 6 и 9 месец от началото на проучването.

Средната доза за целия период на проучването е  $11.36 \pm 11.79$  mg за торасемид и  $40.04 \pm 21.78$  mg за фуросемид. По време на проследяването средните дози на торасемид и фуросемид са се запазили относително постоянни, с тенденция за понижаване при фуросемид и повишение при торасемид; последната тенденция е сигнификантна само към 1. месец от началото на проучването, когато дозата на торасемид се повишава

от  $10.8 \pm 10.4$  mg в началото до  $11.2 \pm 10.4$  mg,  $p=0.019$ ).

Употребата на АСЕ-инхибитори остава стабилна по време на проучването и в двете терапевтични групи. Част от пациентите са получавали комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор + втори диуретик: хидрохлоротиазид при 9.1% от пациентите, индапамид при 5.2% от пациентите. Средните дози на допълнителните диуретици също са останали стабилни в двете терапевтични групи по време на проучването.

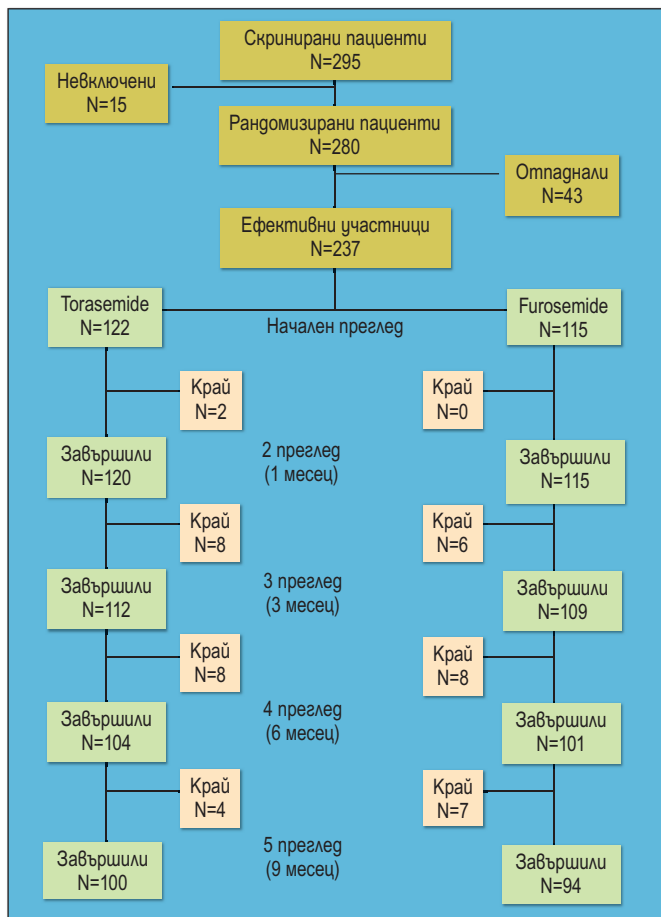
**Терапевтична ефективност**

Функционалният клас по NYHA се е подобрил и в двете терапевтични групи по време на проучването. Процентът на пациентите от I и II функционален клас се повишава в двете терапевтични групи, а процентът на пациентите от III и IV клас се понижава. В групата на торасемид средният клас по NYHA се понижава с  $0.48 \pm 0.73$  (от  $2.47 \pm 0.54$  до  $1.99 \pm 0.58$ ), а в групата на фуросемид с  $0.39 \pm 0.68$  (от  $2.37 \pm 0.49$  до  $2.01 \pm 0.61$ , несигнификантна разлика спрямо торасемид). В групата на торасемид 40.2% от пациентите подобряват класа си с поне една степен, 38.5% от пациентите не го променят, а при 21.3% настъпва влошаване (съответните проценти за групата на фуросемид са 30.7%, 46.5% и 22.8%). Общата тенденция към подобрене е сигнификантна в групата на торасемид ( $p=0.014$ ) и несигнификантна в групата на фуросемид ( $p=0.269$ ).

Средните стойности за оценка на диспнеята, белодробните хрипове, едема, никтурията и ортопнеята се подобряват в сходна степен за периода на проучването без сигнификантни разлики между двете групи. Общата терапевтична ефективност по оценка на лекуващите лекари е сходна за торасемид ( $2.40 \pm 0.62$ ) и фуросемид ( $2.39 \pm 0.61$ ). От началото до края на проучването средното телесно тегло се понижава от  $77.9 \pm 17.1$  kg до  $76.5 \pm 16.9$  kg в групата на торасемид и от  $76.2 \pm 18.7$  kg до  $75.6 \pm 16.3$  kg в групата на фуросемид ( $p=0.267$ ). Средното систолно и диастолно артериално налягане се понижават от  $142 \pm 21 / 82 \pm 11$  до  $137 \pm 20 / 80 \pm 12$  mmHg в групата на торасемид и от  $143 \pm 24 / 84 \pm 12$  до  $138 \pm 19 / 80 \pm 10$  mmHg в групата на фуросемид ( $p=0.431$  за систолното и  $p=0.187$  за диастолното артериално налягане между групата на торасемид и фуросемид). Не са наблюдавани сигнификантни промени в средната сърдечна честота между двете групи.

**Качество на живот и поносимост**

Общата поносимост на торасемид е оценена от лекуващите лекари като сигнификантно по-добра ( $2.56 \pm 0.64$ ) от тази на фуросемид ( $2.22 \pm 0.79$ ,  $p=0.0004$ ). С помощта на въпросник е оценена честотата и времето на микция след прием на диуретика и тя е по-висока за фуросемид в сравнение с торасемид за целия период на проучването. На фиг. 5 е представено разпределението на микциите през първите 6 часа след приема на диуретика; данните към 3. и 12. час са по-



Фиг. 4. Профил на проучването

добни. Броят на микциите се понижава в групата на фуросемид към 9. месец от проучването.

Спешността на уриниране пациентите са оценявали със стойности от 3 (висока спешност) до 1 (липса на спешност); спешността на уриниране е  $2.00 \pm 0.66$  за групата на фуросемид и  $1.66 \pm 0.60$  за групата на торасемид ( $p < 0.0001$ ). Както се вижда от фиг. 6, пациентите на терапия с торасемид имат по-малко ограничения в ежедневието си живот в сравнение с пациентите на терапия с фуросемид ( $p = 0.0005$ ). Пациентите в групата на торасемид оценяват подобрието в качеството на живота си по-високо ( $0.88 \pm 0.74$ ) в сравнение с пациентите на терапия с фуросемид ( $0.43 \pm 0.47$ ,  $p = 0.0002$ ).

### Безопасност

Нито терапията с торасемид, нито с фуросемид е довела до значителни промени в серумните нива на калия, магнезия или уреята за периода на наблюдение за пациентите, за които са налични такива данни (72 пациенти от групата на торасемид и 67 пациенти от групата на фуросемид).

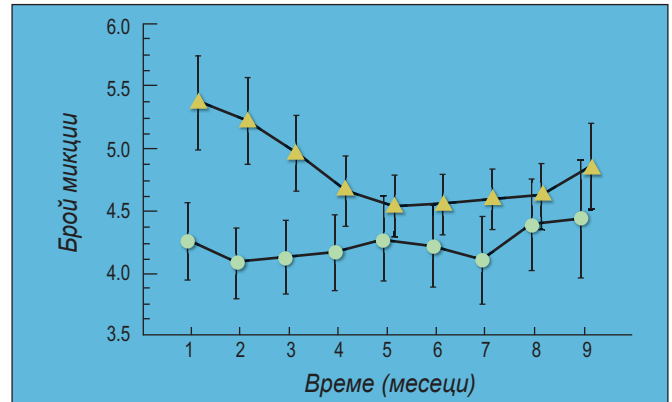
### Хоспитализации и смъртност

Декомпенсация на сърдечната недостатъчност е била причина за хоспитализация при 5 случая – 2 в групата на торасемид и 3 в групата на фуросемид ( $p = 0.678$ ). Общият брой на болничните дни по повод на декомпенсация на сърдечната недостатъчност възлиза на 31 за групата на торасемид и на 35 за групата на фуросемид (несигнификантна разлика). 16 пациенти (по 8 от всяка група) са хоспитализирани по повод на сърдечно-съдова болест. При комбиниране на декомпенсация на сърдечната недостатъчност и сърдечно-съдовата болест по-малко болнични дни имат пациентите от групата на торасемид за целия наблюдаван период (95 спрямо 146 за фуросемид,  $p = 0.0006$ ); тази разлика обаче се дължи основно на един от пациентите на терапия с фуросемид, който е имал нужда от продължителна хоспитализация.

### Обсъждане на резултатите на проучването на K. Muller и V. Hess

Това проспективно, рандомизирано проучване потвърждава по-ранни проучвания, според които торасемид има повече предимства от фуросемид по отношение на подобрието на функционалния клас при хронична сърдечна недостатъчност.<sup>5, 6, 27</sup> Най-важната информация от това проучване е, че диуретичната терапия с торасемид оптимизира качеството на живот на пациентите със застойна сърдечна недостатъчност.

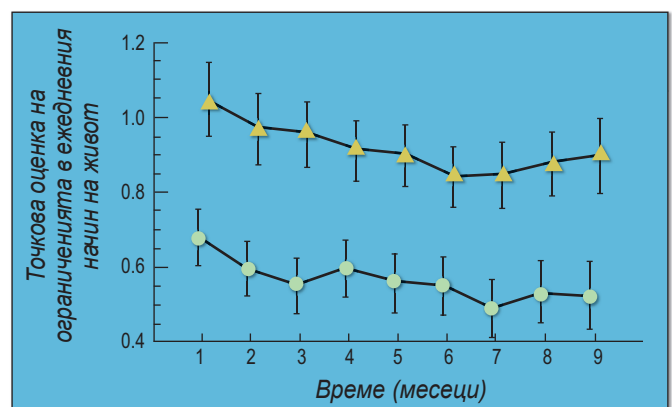
Нов систематичен обзор показва,<sup>28</sup> че данните за качеството на живот при терапия на хроничната сърдечна недостатъчност все още не са окончателни. Наличните данни подчертават важността на диуретичната терапия в повлияването на основните патофизиологични механизми на хроничната сърдечна недостатъчност,<sup>29</sup> които се съпровождат с благо-



Фиг. 5. Среден брой микции в периода до 6 часа след приема на диуретик ● Torasemide ▲ Furosemide  $P < 0.000001$  (обща стойност за 9-месечния период)

приятно повлияване на функционалните параметри – важен аспект от терапията на хроничната сърдечна недостатъчност.<sup>30</sup> Не е известно много за влиянието на диуретичната терапия върху други фактори, имащи отношение към качеството на живот, като психологични проблеми и социални ограничения.<sup>30</sup> Правилната диуретична терапия оказва ефект и върху броя и спешността на микциите и директно повлиява качеството на живота.<sup>30</sup>

Едно проучване показва, че фармакологичните разлики между фуросемид и торасемид имат директен ефект върху два важни аспекта на качеството на живот при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност – функционалните и социалните ограничения.<sup>30</sup> Поради повишената си и по-постоянна бионаличност и по-продължителния си период на действие, торасемид има по-продължително действие и по-мошен диуретичен ефект спрямо фуросемид.<sup>31</sup> Настоящото проучване потвърждава тези ефекти чрез понижението на телесното тегло и серумното ниво на креатинина – индикатори за диуретичното действие, които са по-високи в групата на торасемид в сравнение



Фиг. 6. Еволюция на ограниченията в ежедневието начин на живот, дължащи се на терапията с диуретици за периода на проучването, оценени от самите пациенти (0 – не, 1 – малко, 2 – умерено, 3 – тежко ограничение). ● Torasemide ▲ Furosemide  $P < 0.001$  (обща стойност за 9-месечния период)

с фуросемид. Клиничната ефективност на торасемид е по-висока, тъй като по-висок процент пациенти подобряват функционалния си клас по NYHA в групата на торасемид в сравнение с фуросемид.

Пациентите на терапия с торасемид са имали по-малко позиви за уриниране, както и по-малко спешни позиви, в сравнение с пациентите на терапия с фуросемид – т. е., по-малко ограничения в ежедневието живот (т. нар. социални ограничения). Следователно, терапията с торасемид предлага двойно предимство на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност по отношение на качеството на живот – по-малко функционални и социални ограничения. Това води до общо подобрене на качеството на живот и допринася за съпричастността на пациентите към терапията. Известно е, че пациентите с хронична сърдечна недостатъчност често не съблюдават дозовия режим, ако настъпи влошаване на качеството им на живот поради предписаните медикаменти.<sup>2</sup> По-добрата съпричастност на пациентите е допълнителен фактор за понижаване на честотата на декомпенсациите и хоспитализациите, каквито са наблюденията и при терапия на сърдечната недостатъчност с торасемид.<sup>5, 6, 27</sup>

Важни ограничения на настоящото проучване са, че липсва сигнификантна разлика между групите на торасемид и фуросемид по отношение на честотата на хоспитализация за сърдечна недостатъчност и смъртността, която е демонстрирана от две други проучвания.<sup>5, 6</sup> Това се дължи на дизайна на проучването. Продължителността му е само 9 месеца (а продължителността на другите две проучвания<sup>5, 6</sup> – 12 месеца). Настоящото проучване включва и малък брой пациенти – недостатъчен за установяване на разликата в смъртността, което е постигнато в проучването TORIC при популация от 1377 пациенти.<sup>6</sup> Сигнификантно понижаване на честотата на рехоспитализацията по повод на сърдечна недостатъчност при терапия с торасемид спрямо фуросемид е установена и от Murray et al.<sup>5</sup> при 234 пациенти с по-висок клас по NYHA в началото на проучването (2.8 спрямо 2.5 за групата на торасемид и 2.6 спрямо 2.4 за групата на фуросемид) и по-висока средна терапевтична доза (72 спрямо 11 mg за торасемид и 136 спрямо 40 mg за фуросемид). Селекцията на пациентите води до по-висока честота на рехоспитализациите за сърдечна недостатъчност в проучването на Murray et al. в сравнение с настоящото проучване (17% спрямо 2% за групата на торасемид и 32% спрямо 3% за групата на фуросемид). Всички пациенти в настоящото проучване са на терапия с ACE-инхибитори. В

проучването на Murray et al.<sup>5</sup> 81% от пациентите на терапия с торасемид и 77% от пациентите на терапия с фуросемид получават и ACE-инхибитори; съответните стойности за проучването TORIC<sup>6</sup> са 32% и 29%. Тези разлики в дизайна обясняват защо резултатите от настоящото проучване се различават от резултатите на другите две проучвания по отношение на рехоспитализацията<sup>5</sup> и смъртността.<sup>6</sup>

Настоящото проучване е проведено в условията на ежедневната първична медицинска помощ и потвърждава, че торасемид в комбинация с ACE-инхибитор е по-ефективен в редуцията на функционалните ограничения в сравнение с фуросемид при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA. Подобрената клинична ефективност е свързана и с подобрене на социалните ограничения. Торасемид подобрява в по-висока степен качеството на живот в сравнение с фуросемид при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA поради двойно въздействие върху функционалните и социалните ограничения, свързани с това заболяване.

## Нежелани ефекти на торасемид

Безопасността на торасемид е изследвана заедно с неговата ефективност в няколко проучвания. Най-често съобщаваните нежелан странични ефекти на торасемид в тези проучвания са ефектите, общи за класа на бримковите диуретици.<sup>3, 5, 6, 32</sup> Тук се отнасят преходни електролитни нарушения, хиперурикемия, главоболие, замаяност, гастро-интестинални нарушения, ортостатична хипотония и уморемост.<sup>3, 5, 6, 32</sup> Нежеланите ефекти на торасемид са съпоставими с тези на други диуретици и рядко налагат преустановяване на терапията. Следователно, торасемид може да бъде използван като сигурен и ефективен диуретик при внимателно проследяване за обичайните за класа нежелани ефекти.

В заключение, поради предвидимия фармакокинетичен профил, който води до последващо уриниране, и благодарение на допълнителните си анти-алдостеронови ефекти, които повлияват благоприятно патофизиологията на сърдечната недостатъчност, торасемид може да бъде използван като по-добра алтернатива спрямо фуросемид за терапията на застойната сърдечна недостатъчност. Необходимо е голямо, проспективно, двойно-сляпо клинично проучване, което да потвърди дългосрочната ефективност и сигурност на торасемид.

## Книгопис

1. Achhammer, I.; Hacker, W.; Glocke, M. Efficacy and safety of torasemide in patients with chronic heart failure. *Arzneimittelforschung* 1988; 38, 184–7.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.