

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА И ТОРАСЕМИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х.Х. Шугушев, А.А. Гаева

Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование

Х.Х. Шугушев*, А.А. Гаева

Кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет Кабардино-Балкарского Государственного Университета. 360000, Нальчик, ул. Головки, д. 7 (ГКБ №1)

Цель. Изучить влияние диуретической терапии фуросемидом и торасемидом на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) и частоту нарушений ритма у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 107 больных ХСН III-IV функционального класса (NYHA), осложнившей течение ИБС. В качестве диуретической терапии одна группа больных получала фуросемид 20-60 мг/сут (n=52), вторая группа – торасемид 5-20 мг/сут (n=55). Оценку характера нарушений ритма сердца и анализ стандартных показателей ВСР проводили с помощью 10-минутных записей ЭКГ исходно и на 10-й день терапии.

Результаты. Выявлено снижение временных и спектральных показателей ВСР и увеличение суточного количества желудочковых экстрасистол на фоне приема фуросемида. На фоне терапии торасемидом отмечено значительное улучшение показателей ВСР, снижение частоты желудочковых аритмий.

Заключение. Терапия торасемидом улучшает вегетативную регуляцию ритма сердца у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, в связи с чем наблюдается снижение частоты желудочковых нарушений ритма сердца у этих больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фуросемид, торасемид, вариабельность сердечного ритма.

РФК 2010;6(4):513-517

Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study

H.H. Shugushev*, A.A. Gaeva

Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty of Kabardino-Balkaria State University. Golovko ul. 7 (Municipal Hospital №1), Nalchik, 360000 Russia

Aim. To study effect of diuretic therapy with furosemide and torasemide on heart rate variability (HRV) and frequency of ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure (CHF) complicating ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. Patients (n=107) with CHF III-IV functional class (NYHA) complicating IHD were examined. The first group of patients received furosemide, 20-60 mg QD (n=52), the second group received torasemide, 5-20 mg QD (n=55). Analysis of heart rhythm disorders and the basic HRV indicators was performed by ECG 10-minute recordings initially and after 10 days of therapy.

Results. Decrease in time and spectral HRV parameters and increase in daily number of ventricular extrasystoles was found in furosemide treated patients. Improvement of HRV parameters and reduction of daily number of ventricular rhythm disorders was found torasemide treated patients.

Conclusion. Torasemide therapy improves an autonomic regulation of heart rhythm and leads to the reduction of ventricular heart rhythm disorders in patients with CHF complicating IHD.

Key words: chronic heart failure, furosemide, torasemide, heart rate variability.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):513-517

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): muna1947@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной развития ХСН. Несмотря на применение современных лекарственных препаратов, направленных на продление жизни больных ХСН, около 60% мужчин и 45% женщин умирают в течение 5 лет после появле-

ния первых клинических симптомов ХСН. Проблема лечения больных ИБС, осложненной ХСН, превратилась из медицинской в медико-социальную [1]. Одним из основных клинических проявлений сердечной недостаточности является задержка воды в организме, или отечный синдром. Диуретики, в частности петлевые, занимают важное место в лечении больных ХСН. Однако лечение петлевыми диуретиками, в частности фуросемидом, ассоциировано с нарушениями баланса электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), глюкозы (гипергликемия), влиянием на нейрогормональные системы (повышение активности ренин-ангиотензиновой системы – РААС), что находит свое отражение в изменении показателей вегетативной ре-

Сведения об авторах:

Шугушев Хасан Хаталович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, медицинский факультет КБГУ

Гаева Алена Азретовна, аспирант той же кафедры

гуляции. Клиническими проявлениями данных нарушений могут стать аритмии и внезапная сердечная смерть [1-3]. В связи с этим большое внимание уделяется внедрению в клиническую практику эффективных диуретических препаратов с минимальными негативными воздействиями на нейрогормональные механизмы и электролитный обмен. К данным препаратам относится недавно появившийся в российской клинической практике торасемид. В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, однако его влияние на вегетативную регуляцию и нарушения ритма сердца изучено недостаточно [4,5].

Цель настоящего исследования заключается в изучении влияния диуретической терапии фуросемидом и торасемидом на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца (ВСР), а также частоту нарушений ритма сердца у больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Материал и методы исследования

В открытое нерандомизированное исследование были включены 107 пациентов с ХСН 3-4 ФК (NYHA), осложнившей течение ИБС. Среди пациентов было 69 мужчин (средний возраст $59 \pm 2,8$ года) и 38 женщин (средний возраст $65 \pm 4,3$ года). Все пациенты находились на лечении в ГУЗ «Кардиологический центр» Кабардино-Балкарской Республики. В исследование не включались больные с острым коронарным синдромом, эндокринными, инфекционными и нервно-психическими заболеваниями. Для сравнения исходных показателей вариабельности использовалась контрольная группа, которую составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых с группой больных по возрастному и половому признакам.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование, включающее оценку жалоб, данных объективного состояния, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, 24-часовое мониторирование ЭКГ) исходно и через 10 дней после начала диуретической терапии. Для оценки состояния вегетативной регуляции применялось исследование вариабельности ритма сердца (ВСР) по 10-минутной записи ЭКГ, регистрировавшейся в состоянии покоя в горизонтальном положении. Анализировались SDNN — стандартное отклонение всех RR интервалов; RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов; PNN50% — процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс; VLF — спектральная мощность очень низких частот; LF — спектральная мощность низких частот; HF — спектральная мощность высоких частот; LF/HF — от-

ношение низкочастотной к высокочастотной составляющей [6]. Исследование показателей ВСР проводилось с использованием компьютерного электрокардиографа "KARDi" (МКС, Россия).

Больные ХСН были разделены на две группы: 52 пациента первой группы в качестве петлевого диуретика получали фуросемид в суточной дозе 20-60 мг (Биосинтез, Россия), 55 пациентов второй группы — торасемид в суточной дозе 5-20 мг (Диувер; Pliva, Хорватия). Увеличение дозы диуретика проводили ежедневно (фуросемид — на 20 мг, торасемид — на 5 мг) до достижения адекватного диуреза.

Все больные получали терапию ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. В группе фуросемида 27 (51,9%) больных получали бисопролол от 2,5 до 5 мг в сутки, 20 (38,5%) больных — карведилол от 12,5 мг до 25 мг в сутки, 5 (9,6%) больных — небиволол в дозе от 2,5 мг до 5 мг/сут. В группе торасемида аналогичные бета-блокаторы получали 28 (50,9%), 19 (34,5%) и 8 (14,5%) больных, соответственно. Из ингибиторов АПФ в группе приема фуросемида 15 (28,8%) больных получали квинаприл от 10 до 20 мг в сутки, 18 (34,6%) больных — зофеноприл от 15 мг до 30 мг в сутки, 19 (36,5%) больных — периндоприл в дозе от 2,5 мг до 10 мг/сут. В группе приема торасемида аналогичные ингибиторы АПФ получали 20 (36,4%), 15 (27,3%) и 20 (36,4%) больных, соответственно. Таким образом, обследуемые группы больных не отличались по фоновой терапии. Больные не получали антиаритмические препараты 1 и 3 классов.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Пациенты, участвующие в исследовании, были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки значений параметров использовали средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$). После проверки на нормальность распределения достоверность различий средних значений между группами оценивалась с помощью непарного t-критерия Стьюдента, достоверность динамики средних значений в группах — с помощью парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления клинических признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Динамика временных и частотных показателей ВСР приведена в таблицах 2 и 3. Исходные значения показателей ВСР больных ИБС, осложненной ХСН, существенно отличались от аналогичных показателей в

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	Контрольная группа	Пациенты	
		Группа фуросемида	Группа торасемида
Количество пациентов, n	30	52	55
Возраст, лет	58,1±4,0	61,1±3,4	62,4±3,9
Пол (мужчин/женщин)	18/12	34/18 (65,4%/34,6%)	35/20 (63,6%/36,4%)
Стенокардия напряжения III ф.к., n (%)	-	12 (23,1%)	14 (25,5%)
Стенокардия напряжения IV ф.к., n (%)	-	12 (23,1%)	11 (25,5%)
ПИКС, n (%)	-	28 (53,8%)	30 (54,5%)
АГ, n (%)	-	32 (61,5%)	34 (61,8%)
ХСН 2А, n (%)	-	29 (55,8%)	31 (56,4%)
ХСН 2Б, n (%)	-	23 (44,2%)	24 (43,6%)
III NYHA, n (%)	-	41 (78,8%)	43 (78,2%)
IV NYHA, n (%)	-	11 (21,2%)	12 (21,8%)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	51,5±8,2	62,7±9,6	67,3±10,4
Фракция выброса ЛЖ, %	64,2±14,7	50,2±18,4	51,6±20
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца			

Таблица 2. Временные показатели ВРС у больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
RR средний, мс	875,6±34,2	838,9±78,6	871,1±88,4	786,2±93	793,6±43,4
RR минимальный, мс	669,7±29,2	705,2±56,9	701,3±58,3	745,2±73,7	756,3±89,6
RR максимальный, мс	976,6±24,9	846,9±93	891,1±102,8	925,6±63,9	943,1±82
SDNN, мс	84,6±12,3	37,3±2,7 ^a	27,9±1,6 ^{ab}	23,0±3,7 ^a	37,8±1,6 ^{ab}
RMSSD, мс	44,5±2,6	28,1±1,1 ^a	21,2±0,9 ^{ab}	18,3±1,9 ^a	32,5±3,8 ^{ab}
PNN50%, %	19,1±2,1	8,9±3,6	3,8±0,4 ^{ab}	3,3±0,4 ^a	10,9±1,4 ^{ab}
SDNN – отклонение интервалов RR, RMSSD – среднеквадратичное отклонение, PNN50% – процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс;					
^a – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, ^b – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю					

контрольной группе. Пациенты с ХСН имели достоверно более низкие значения стандартного отклонения интервалов RR (SDNN), квадратного корня из длительности интервалов RR (RMSSD), мощности в диапазонах низких и высоких частот, что является неблагоприятным признаком и отражает снижение активности парасимпатического звена и централизации вегетативной регуляции сердечной деятельности.

На фоне проведенной 10-дневной диуретической терапии отмечена сходная положительная динамика клинических показателей в обеих группах. Уменьшение одышки отмечено у 48 (92%) больных в группе фуросемида и у 50 (91%) больных в группе торасемида; уменьшение отеков нижних конечностей – у 25 (48%) и 26 (47%) больных; застойных явлений в малом круге кровообращения – у 34 (65%) и 35 (64%) больных; уменьшение размеров печени – у 18 (35%) и у 20 (36%) больных, соответственно. При повторном проведении теста 6-минутной ходьбы у 13 (25%) пациентов группы фуросемида и у 11 (20%) пациентов груп-

пы торасемида отмечено увеличение функционального резерва, что сопровождалось снижением функционального класса ХСН. У 5 пациентов (9,6%), получавших фуросемид, функциональный класс по NYHA снизился с IV до III, у 8 (15,4%) – с III до II. Среди пациентов, получавших торасемид, аналогичное снижение функционального класса отмечено у 6 (11,5%) и 5 (9%) пациентов, соответственно.

Однако при анализе динамики показателей ВРС выявлены существенные ее отличия в группах. Так, на фоне лечения фуросемидом достоверно уменьшились значения временных показателей, характеризующих общую вариабельность и активность парасимпатического звена регуляции: SDNN снизился с 37,3±2,7 мс до 27,9±1,6 мс, RMSSD – с 28,1±1,1 мс до 21,2±0,9 мс, процентное соотношение соседних пар RR интервалов, различающихся более чем на 50 мс (PNN50%), снизилось с 8,9±3,6 % до 3,8±0,4%. Значение высокочастотного спектрального показателя HF достоверно снизилось с 294,3±45,8 до 190,4±13,6 мс². При

Таблица 3. Спектральные показатели ВРС у больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
VLF, мс ²	1404,4±276,1	1349,4±132,8	922,3±145,9	628,2±143,7	1425,6±321,8
LF, мс ²	1207,9±77,7	457,5±57,1 ^a	358,7±23,6 ^a	456,7±76,9 ^a	836,7±134,1 ^b
HF, мс ²	1063,5±68,1	294,3±45,8 ^a	190,4±13,6 ^{ab}	220,5±34,8 ^a	488,2±96,7 ^b
LF/HF	1,1±0,1	1,6±0,1 ^a	2,5±0,2 ^{ab}	2,0±0,3 ^a	1,86,0±0,1

^a – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, ^b – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю; VLF – спектральная мощность очень низких частот; LF – спектральная мощность низких частот; HF – спектральная мощность высоких частот; LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей

Таблица 4. Количество нарушений ритма у всех больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом (эпизоды в сутки)

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Одиочная ЖЭ, n в сутки	24,5±1,1	717,9±52,5 ^a	2144,9±215,6 ^{ab}	1763,6±238,6 ^a	638,1±22,5 ^{ab}
Одиочная политопная ЖЭ, n в сутки	12,1±01	58,7±10,6 ^a	453,5±23,5 ^{ab}	624,5±12,4 ^a	186,3±7,2 ^{ab}
Парная ЖЭ, n в сутки	1,1±0,2	45,2±5,1 ^a	98,8±15,4 ^{ab}	114,1±23 ^a	36,0±5,3 ^{ab}
Групповая ЖЭ, n в сутки		0,4±0,2	1,0±0,0 ^a	1,0±0,1	0,2±0,0 ^a
Желудочковая тахикардия, n в сутки				0,1±0,0 ^a	

^a – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, ^b – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

этом соотношении LF/HF, характеризующее вегетативный баланс, увеличилось от 1,6±0,1 до 2,5±0,2. В группе торасемида, напротив, выявлено достоверное увеличение значений временных показателей: SDNN с 23,0±3,7 до 37,8±1,6 мс, RMMSD – с 18,3±1,9 до 32,5±3,8 мс, PNN50% – с 3,3±0,4 до 10,9±1,4%. Достоверно увеличились также значения мощности спектральных показателей в диапазоне низких частот LF (в 1,8 раз) и в большей степени высоких частот HF (в 2,2 раза).

При проведении 24-часового мониторингирования ЭКГ у больных ХСН выявлены различные желудочковые нарушения ритма (таблица 4).

Исходная частота нарушений ритма сердца у больных ХСН отличалась от контрольной группы. У пациентов с ХСН отмечена более высокая частота обнаружения желудочковой экстрасистолии, в том числе высоких градаций. При повторном обследовании в группе пациентов, получавших фуросемид, количество одиночных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол достоверно увеличилось, отмечен рост желудочковых аритмий высоких градаций. Так, среднее количество политопных желудочковых экстрасистол возросло от 58,7±10,6/сут до 453,5±23,5/сут, парных – от 45,2±5,1/сут до 98,8±15,4/сут. В группе больных, принимавших торасемид, напротив, выявлено снижение среднего числа наджелудочковых нарушений ритма и желудочковой эктопии, в том числе и высоких градаций. Так, среднее количество монотопных желудочковых экстрасистол снизилось от 1763,6±238,56/сут, до

638,1±22,5/сут, политопных – от 624,5±12,4/сут до 186,3±7,2/сут, парных – от 114,1±23,0/сут до 36,0±5,3/сут.

Обсуждение результатов

Торасемид в отличие от других диуретиков обладает дополнительным положительным эффектом в виде одномоментной блокады РААС [7,8]. Значительная положительная динамика показателей временной и спектральной ВРС в нашем исследовании может быть обусловлена данным эффектом. Снижение показателей ВРС и смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний при лечении фуросемидом, по-видимому, связано с его побочным эффектом, проявляющимся активацией РААС [8].

Tomiyama H. с соавторами в аналогичном исследовании сравнивали влияния фуросемида и азосемида на показатели вариабельности ритма сердца. Они показали, что короткодействующий петлевой диуретик фуросемид оказывал более выраженное негативное влияние на показатели вариабельности ритма сердца: SDNN и RMSSD были достоверно ниже в группе пациентов, получавших фуросемид. Авторы объясняют эти изменения более выраженными изменениями гематокрита, объема циркулирующей крови и уровней ренина плазмы у пациентов группы фуросемида [9].

Как известно, снижение показателей ВРС является мощным и независимым фактором, ассоциированным с повышением летальности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 10]. В связи с этим, при оди-

наковой клинической эффективности фуросемида и торасемида в лечении ХСН положительное влияние торасемида на временные и частотные показатели ВСР делает его более предпочтительным препаратом, позволяя наряду с улучшением качества жизни пациентов с ХСН модифицировать один из неблагоприятных факторов. Полученные нами ранее данные показывают влияние и других классов препаратов на показатели ВСР [11].

Указанную динамику частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов, получавших фуросемид, можно объяснить как возможными электролитными нарушениями [3,8], так и вышеописанным негативным влиянием на вегетативную регуляцию ритма сердца. Уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов, получавших торасемид, вероятно, связано с отсутствием неблагоприятного влияния на электролитный состав [7], а также с улучшением временных и частотных параметров ВСР. При одинаковой клинической эффектив-

ности с фуросемидом указанные особенности торасемида делают его более предпочтительным препаратом в лечении пациентов ХСН, осложнившей течение ИБС.

Заключение

У больных ИБС, осложненной ХСН с проявлениями декомпенсации кровообращения, снижены временные и спектральные показатели ВСР со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической нервной системы. Диуретическая терапия фуросемидом приводит к изменению временных и спектральных показателей ВСР у больных ХСН со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний на сердце. Диуретическая терапия торасемидом приводит к улучшению временных и спектральных показателей ВСР. Указанные изменения вегетативной регуляции у пациентов, получавших фуросемид, сопровождались возрастанием эктопической активности желудочков, а у пациентов, принимавших торасемид, — ее снижением.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
2. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. М.: Медицина; 1985.
3. Bratter D.C. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339(6): 387-95.
4. Cosín J., Díez J.; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure results of the TORIC study. Eur J Heart Failure 2002; 4 (4): 507-13.
5. Brater D. Torasemide: pharmacokinetic and clinical efficacy. — Eur J Heart Fail 2001; 3 (Suppl G): 19-24.
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17 (3): 354-381.
7. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J 2003; 67(5): 384-390.
8. Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003;5(6): 793-801.
9. Tomiyama H., Nakayama T., Watanabe G. et al. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics on heart rate variability in patients with chronic compensated congestive heart failure. Am Heart J 1999; 137 (3): 543-8.
10. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. et al Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. Am J Cardiol 2009; 103(7):1003-10.
11. Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 4: 51-54.

Поступила 02.02.2010
Принята в печать 07.04.2010