

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ДИСБАЛАНС КРОВИ ПРИ СРАВНИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЕТЛЕВЫМИ ДИУРЕТИКАМИ

И.А. Загравская

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

Цель: сравнить частоту возникновения нарушений ритма сердца и электролитный дисбаланс крови на фоне приема различных петлевых диуретиков в период декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материалы и методы:** наблюдались 98 пациентов в период декомпенсации ХСН в течение 14 дней. Анализировались клиничко-демографические особенности, результаты УЗИ сердца, Холтеровское мониторирование ЭКГ и динамика содержания электролитов в сыворотке крови. **Результаты:** уменьшение концентрации калия в сыворотке крови на фоне диуретической терапии фуросемидом по сравнению с пациентами, получающими торасемид, может приводить к увеличению встречаемости желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций.

Ключевые слова: электролитный баланс крови, петлевые диуретики, хроническая сердечная недостаточность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - наиболее частый исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний – в развитых странах является одним из самых распространенных патологических состояний, частота которой в общей популяции составляет 1%, а среди пожилых лиц достигает 10%. Регулярная коррекция симптомов ХСН требуется более чем у 45% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у 46% больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) [7, 9, 5]. Годичная смертность больных ХСН I функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК NYHA) составляет порядка 10 %, при II ФК - 20 %, при III ФК - 40 %, при IV ФК - более 60 %. Несмотря на внедрение новых методов терапии, уровень смертности больных с ХСН не снижается, причем одной из трех основных причин смерти больных с ХСН являются желудочковые нарушения ритма сердца. А именно нарушения ритма сердца, возникающие на фоне электролитного дисбаланса, являются наиболее грозным осложнением массивной диуретической терапии. Внезапная "аритмическая" смерть регистрируется у 35–50% больных с ХСН [6, 5]. Особенно неблагоприятны высокие градации желудочковых аритмий, которые у большого числа пациентов с ХСН могут быть причиной смерти, даже при адекватном контроле за симптомами декомпенсации [8].

Прогрессирующее постарение населения, увеличение числа лиц, перенесших инфаркт миокарда, значительное число больных с неадекватным контролем АГ делают проблему оптимизации лечения ХСН важнейшей в современной клинической фармакологии. В связи с этим остается актуальным поиск новых, более эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения ХСН [1].

На протяжении последних десятилетий в России в качестве диуретической терапии в основном используется фуросемид. В последние 3 года в нашей стране зарегистрирован еще один петлевой диуретик – торасемид, который характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, чем обусловлен ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. Преимущества торасемида перед фуросемидом при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. в плане прогноза, были доказаны в крупных исследованиях. Фармакокинетические свойства торасемида практически не изменяются при хронической печеночной и почечной недостаточности. Побочные эффекты препарата

количественно и качественно сопоставимы с таковыми у других диуретиков. Все это делает торасемид достойным широкого применения в современной, клинической практике. При назначении препарата в дозе 2,5-100 мг/сут. объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы [3], однако экскреция калия при увеличении дозы торасемида практически не растет [9]. В сравнении со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут., торасемид в дозе 10 и 20 мг/сут. вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую калия [4]. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут. выражен слабо, однако его величина увеличивается линейно в зависимости от дозы. Так называемый «эффект рикошета» (rebound effect — смена повышения экскреции натрия его задержкой) более выражен для доз торасемида 10 и 20 мг/сут. Метаболизм торасемида на 75-80% происходит в печени с образованием активных метаболитов и на 20 % в почках. Период полувыведения метаболитов существенно не отличается от периода полувыведения основного препарата [3]. Главным положительным отличием являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2].

Но несмотря на достаточность данных по изучению применения торасемида при ХСН, сравнительных исследований с другими петлевыми диуретиками проведено крайне мало и, в первую очередь, по сравнению частоты нарушений ритма сердца и электролитного баланса, что и предопределило цель нашей работы.

Цель: сравнить частоту возникновения нарушений ритма сердца и электролитный дисбаланс крови на фоне приема различных петлевых диуретиков в период декомпенсации ХСН.

Материалы и методы

Это проспективное одноцентровое рандомизированное исследование. Под наблюдением находились 98 пациентов. Критерии включения: 1. Мужчины и женщины в возрасте 18-75 лет с декомпенсированной ХСН II-IV ФК по NYHA, и подписавшие информированное согласие; 2. Рентгенологические признаки застоя в малом и/или большом круге кровообращения.

Критерии исключения: 1. Нестабильная стенокардия; 2. Хроническое легочное сердце; 3. Выраженная почечная недостаточность (уровень креатинина в плазме > 223 мкмоль/л); 4. Гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.); 5. Сердечная астма или отек легких, требующие немедленного начала диуретической терапии; 6. Врожденные пороки сердца.

Длительность наблюдения составила 14 дней. За время исследования проводились 2 визита (День 1 – до начала диуретической терапии, День 14), во время которых происходил сбор анамнеза, физикальное, лабораторное и инструментальное обследование пациента, тест 6-минутной ходьбы, оценка клинического состояния больных с ХСН по шкале В.Ю.Мареева (ШОКС), 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру, проводилась оценка качества жизни.

Стартовая доза фуросемида – от 40 мг, диурера – от 10 мг. Начальная доза фуросемида могла быть увеличена с учетом предыдущей терапии пациента. Коррекция дозировок препарата производилась в зависимости от диуретического ответа. Максимальная доза фуросемида per os 200 мг, диурера – 80 мг. При неэффективности применения мочегонных препаратов per os больные переводились на в/в введение фуросемида (в/в введение фуросемида могло быть добавлено к терапии диурером по решению врача).

Все пациенты были рандомизированы в 2 группы: первая группа (58 человек) в качестве диуретической терапии получала торасемид (диурер), вторая (40 человек) – фуросемид. На момент включения группы были сопоставимы по возрастно-половому составу (доля мужчин в группе диурера 44,8%, в группе фуросемида 52,5 %, $p>0,05$, средний возраст в группе диурера $65,2\pm 7,9$ лет, в группе фуросемида $62,5\pm 9,7$ лет, $p=0,148991$), основным заболеваниями, приведшим к развитию ХСН (табл.1), показателям УЗИ сердца (табл. 2),

Таблица 1.

Сопутствующая патология

	Группа диурера,	Группа	p
--	-----------------	--------	---

	кол-во человек/ %	фуросемида, кол-во человек/ %	
Гипертоническая болезнь	54 (93,1%)	35 (87,5%)	>0,05
ИБС	51 (87,9%)	33 (82,5%)	>0,05
Инфаркт миокарда	27 (46,6%)	17 (42,5%)	>0,05
ДКМП	3 (5,2%)	1 (2,5%)	>0,05
Перманентная форма ФП	20 (34,5%)	17 (42,5%)	>0,05
Клапанные пороки при ХРБС	5 (8,6%)	5 (12,5%)	>0,05

Таблица 2.

Результаты УЗИ сердца

Параметры УЗИ сердца	Группа диурера	Группа фуросемида	р
Левое предсердие, мл ($M_{\text{сред}} \pm 2m$)	44,4±9,4	48,2±3,5	>0,05
КДО, мл ($M_{\text{сред}} \pm 2m$)	176,9±71,9	190,4±68,9	>0,05
КСО, мл ($M_{\text{сред}} \pm 2m$)	84,9±66,7	111,9±66,6	>0,05
ФВ, % ($M_{\text{сред}} \pm 2m$)	53,7±13,6	48,9±11,5	>0,05
Диастолическая дисфункция миокарда, кол-во человек/ %	15 (25,9%)	9 (22,5%)	>0,05
Систолическая дисфункция миокарда, кол-во человек/ %	18 (31,0%)	16 (40%)	>0,05

медикаментозной терапии (табл. 3) и среднему функциональному классу ХСН (табл. 4).

Таблица 3.

Лечение у анализируемых групп пациентов

	Группа диурера	Группа фуросемида	р
Ингибиторы АПФ, %	93,1	85,5	>0,05
Бета-адреноблокаторы, %	62,1	60,0	>0,05
Верошпирон, %	68,6	74,5	>0,05
Сердечные гликозиды, %	82,8	75,0	>0,05
Антагонисты Са каналов, %	21,4	17,5	>0,05
Статины, %	68,9	62,5	>0,05
Нитраты, %	46,6	40,0	>0,05
Антиагреганты, %	81,0	75,0	>0,05

Таблица 4.

Динамика ФК ХСН

	День 1			День 14		
	Группа диурера, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	Группа фуросемида, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	р	Группа диурера, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	Группа фуросемида, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	р
Средний ФК ХСН	3,38±0,11	3,45±0,15	>0,05	2,45±0,11	2,62±0,15	>0,05

Статистическая обработка данных проводилась при помощи использования пакетов программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. С целью сравнения средних значений непрерывных величин с нормальным распределением использовался t-тест, значения переменных представлялись как $M \pm SD$.

Результаты и их обсуждение

В результате лечения через 14 дней отмечается статистически значимое снижение концентрации калия в сыворотке крови в группе больных, получающих фуросемид по сравнению с группой, получающих диурер. Отмечается тенденция к уменьшению концентрации натрия в сыворотке крови на фоне лечения фуросемидом, но незначительно. В группе диурера через 14 дней наблюдалась тенденция к увеличению концентрации магния (табл. 5, 6, рис. 1, 2).

Таблица 5.

Динамика концентрации электролитов в сыворотке крови

	День 1			День 14		
	Группа диурера, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	Группа фуросемида, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	p	Группа диурера, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	Группа фуросемида, $M_{\text{сред}} \pm 2m$	p
Калий, ммоль/л	4,50±0,49	4,30±0,54	0,12	4,39±0,62	3,80±0,64	0,0002*
Натрий, ммоль/л	144,77±7,97	147,38±11,16	0,25	141,04±7,00	139,20±9,49	0,36
Магний, ммоль/л	0,90±0,070	0,92±0,081	0,31	1,03±0,52	0,89±0,10	0,22

* Здесь, а также в табл. 6, 7, 8 показатели, имеющие статистически значимые различия, выделены жирным курсивом

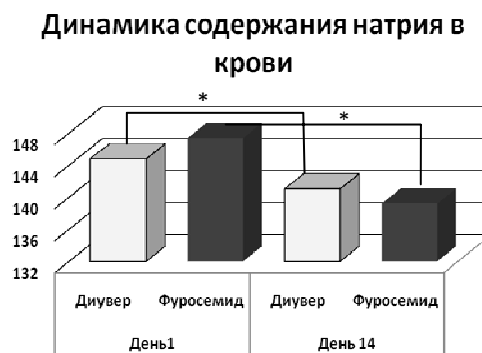
Таблица 6.

Динамика концентрации электролитов в сыворотке крови по группам

	Группа диурера, $M_{\text{сред}} \pm 2m$			Группа фуросемида, $M_{\text{сред}} \pm 2m$		
	День 1	День 14	p	День 1	День 14	p
Калий, ммоль/л	4,50±0,49	4,39±0,62	0,55	4,30±0,54	3,80±0,64	0,014
Натрий, ммоль/л	144,77±7,97	141,04±7,00	0,038	147,38±11,16	139,20±9,49	0,015
Магний, ммоль/л	0,90±0,070	1,03±0,52	0,29	0,92±0,081	0,89±0,10	0,26

Рисунок 1.

Рисунок 2.



* - статистически значимые различия

Так как исходно частота встречаемости желудочковых аритмий в группе фуросемида была выше (табл. 7), целесообразнее анализировать изменение частоты встречаемости аритмий отдельно в первой и во второй группе пациентов.

Таблица 7.

Встречаемость желудочковых нарушений ритма исходно и через 14 дней

	День 1			День 14		
	Группа диурера	Группа фуросемида	р	Группа диурера	Группа фуросемида	р
ОЖЭ, %	88,9	100	<0,01	83,9	100	<0,001
ПМЖЭ, %	40	52,6	<0,01	29,0	45,5	<0,01
ППЖЭ, %	13,3	31,6	<0,01	3,2	45,5	<0,001
ЖТ, %	13,3	26,3	<0,05	6,5	18,2	<0,05

В результате массивной диуретической терапии через 14 дней в группе пациентов, получающих диурет, частота встречаемости одиночной желудочковой экстрасистолии незначительно уменьшилась, а в группе, получающей фуросемид, не изменилась. На фоне терапии диуретом статистически значимо уменьшилась частота встречаемости таких прогностически неблагоприятных видов желудочковых аритмий, как парная мономорфная желудочковая экстрасистолия (ППЖЭ) (встречается в 1,4 раза реже по сравнению с исходным уровнем), парная полиморфная желудочковая экстрасистолия (ПМЖЭ) (в 4 раза реже), желудочковая тахикардия (ЖТ) (в 2 раза реже). В то время, как в группе больных, получавших фуросемид, имелась тенденция к снижению частоты встречаемости ПМЖЭ и ЖТ, а встречаемость ППЖЭ возросла в 1,4 раза (табл. 8).

Таблица 8.

Встречаемость желудочковых нарушений ритма по группам

	Группа диурера			Группа фуросемида		
	День 1	День 14	р	День 1	День 14	р
ОЖЭ, %	88,9	83,9	>0,05	100	100	-
ПМЖЭ, %	40	29,0	<0,001	52,6	45,5	>0,05
ППЖЭ, %	13,3	3,2	<0,01	31,6	45,5	<0,001
ЖТ, %	13,3	6,5	<0,05	26,3	18,2	<0,05

Выводы

1. Применение фуросемида в качестве диуретической терапии при декомпенсации ХСН приводит к статистически более значимому выведению калия по сравнению с тораसेмидом;

2. На фоне терапии фуросемидом отмечается увеличение частоты встречаемости желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций (в отличие от группы пациентов, принимающих торасемид), несмотря на сопоставимое снижение среднего ФК ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В. Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1996. - №12. – с. 4-12.
2. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, №1. – С.1-36.
3. Bolke T. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use / T. Bolke, I. Achhammer // Drugs of today. – 1994. – Vol. 8. – P. 1-28.
4. Brater D. C. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic / D. C. Brater, J. Leinfelder, S. A. Anderson // Clin Pharmacol Ther. - 1987. – Vol. 42. – P. 187-192.
5. Clinical significance and management of ventricular arrhythmias in heart failure / H. Kottkamp [et al] // Eur Heart J. – 1994. – Vol. 15 (Suppl.D). – P. 155-163.
6. Greene H.L. Clinical significance management of arrhythmias in the heart failure patient / H. L. Greene // Clin Cardiol. – 1992. – Vol. 15 (Suppl.1). – P. 113-121.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology / W. J. Remme [et al.] // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
8. Podrid P. J. Ventricular arrhythmia in congestive heart failure / J. Podrid, R.I. Fogel, T.T. Fuchs // Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 82G-96G.
9. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosin [et al.] // Eur J Heart Fail. - 2002. – Vol. 4, №4. – P. 507-513.

CARDIAC ARRHYTHMIAS, AND ELECTROLYTE IMBALANCE BLOOD WITH A RELATIVELY CHRONIC HEART FAILURE LOOP DIURETIC

I.A. Zagravskaya

To compare the heart rhythm frequency during the heart failure treatment with loop diuretics. Materials and methods: 98 patients with heart failure decompensation were observed. Clinicodemographic peculiarities, results of ultrasonic of heart, Holter monitoring of an electrocardiogram and dynamics of the concentration of electrolits in blood were analyzed. Results: decrease serum concentration of potassium during furosemide therapy leads to of high gradation ventricular arrhythmias increase.

Key words: electrolyte balance of blood, loop diuretics, chronic heart failure

Загравская И.А. – аспирант кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава; root@rvazgmu.ryazan.ru