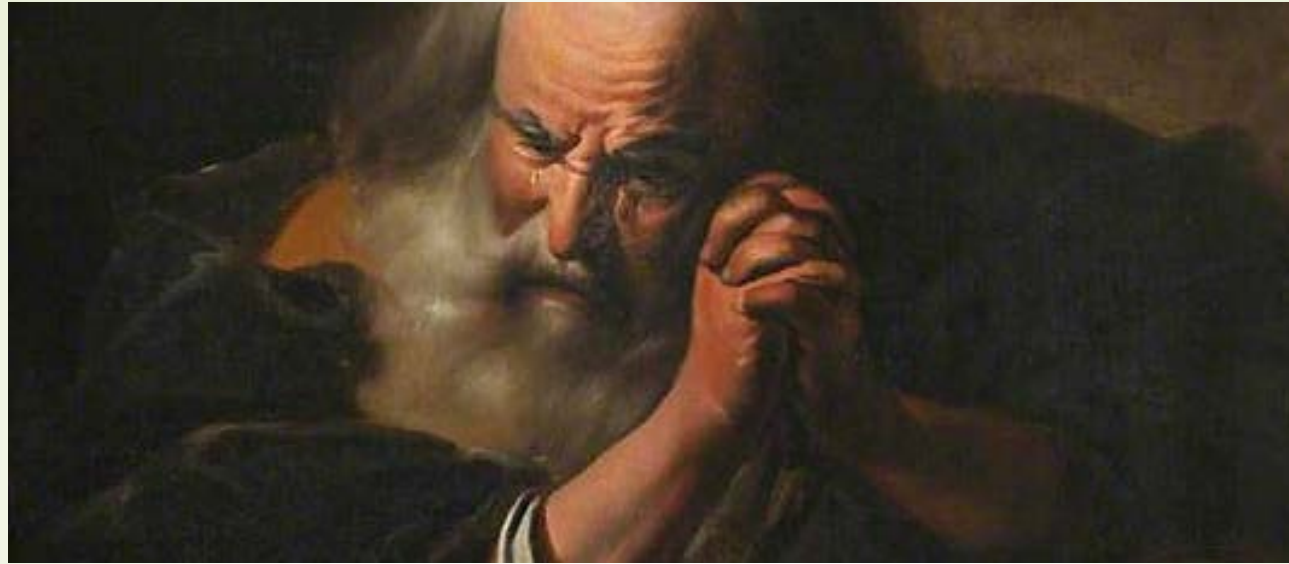


**➔ FUROSEMİD VƏ TOROSEMİD-
TƏYİNATDA VƏ TƏQİBDƏ NƏLƏRƏ
DİQQƏT EDƏK?**

**36.6 Med Referans klinikası Gəncə filialı,
Tibb üzrə fəlsəfə elmləri doktoru,
Həkim-kardioloq
Abbasov Vüqar Gəray oğlu**

BAKI 09-11 İYUN-2023

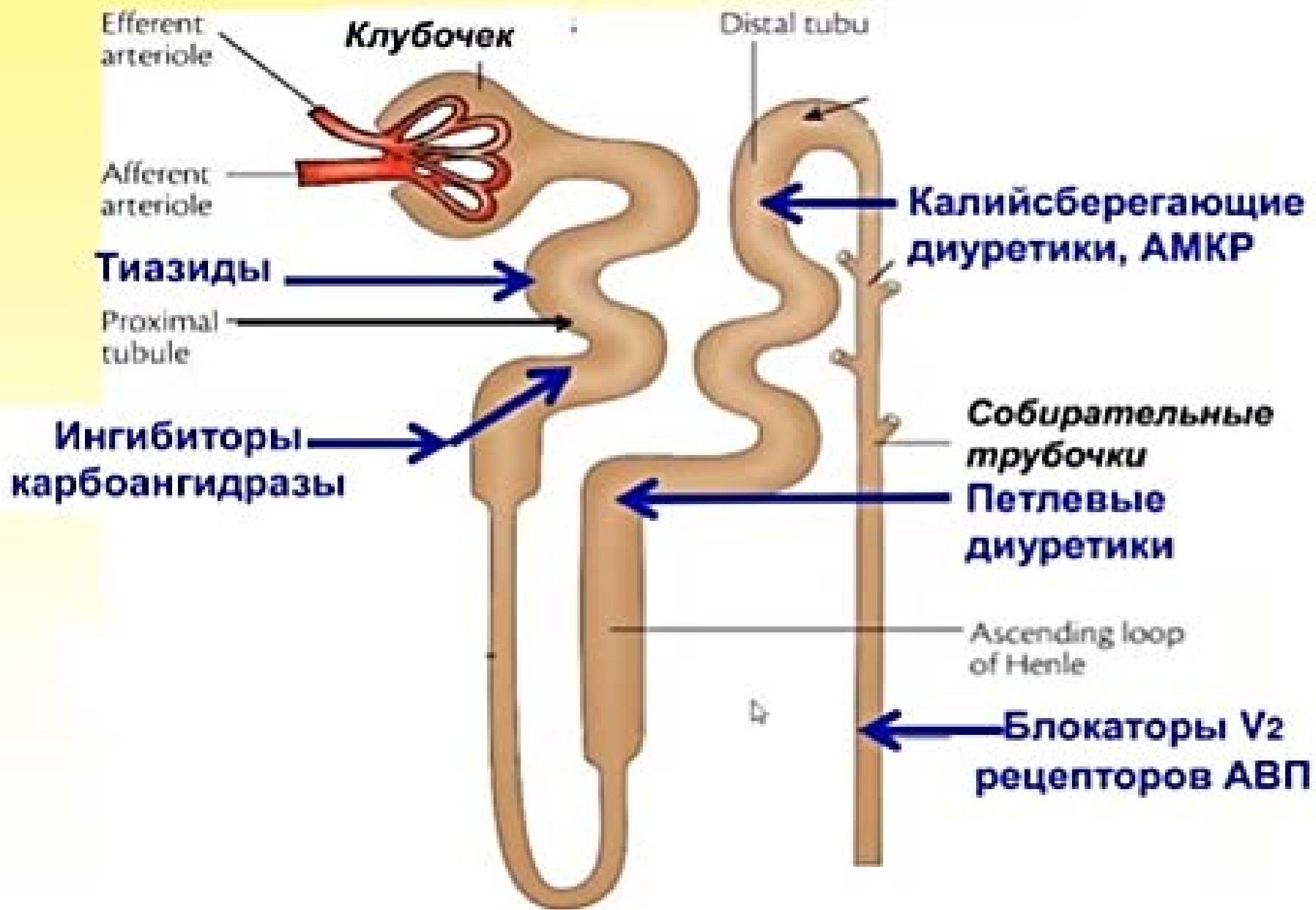
Efesli Heraklit (e.ə. 535 – 475-ci il)



İmperator Marcus Aurelius xatirələrində Heraklitin xaya hidropsu xəstəliyindən öldüyünü və xəstəliyin müalicəsi üçün bədəninə peyin sürtməsi barədə yazırdı.

Diuretiklərin yaranma tarixindən

- ➔ 1956 Xlortiazid
- ➔ 1957 **Spironolakton**
- ➔ 1958 Hidroxlortiazid
- ➔ 1959 **Furosemid və xlortalidon**
- ➔ 1961 Triamteren
- ➔ 1966 **Amilorid**
- ➔ 1971 Bumetomid
- ➔ 1974 **İndapamid**
- ➔ 1988 Torasemid



XÜÇ-də diuretiklər (torasemidə qədərkilər) çox təyin edilir.

Nəyə görə?

- Neyrohumoral sistemi (RAAS, SAS) tənzimləyir?----**Xeyir, əksinə!**
- Elektrolit, lipid, karbohidrat mübadiləsini yaxşılaşdırır?---- **Yenə də xeyir!**
- Pleyotrop təsiri var, proqnozu yaxşılaşdırır?-**Xeyir, pisləşdirə bilir!**
- Trombozları, qəfləti ölümləri azaldır?— **Əsla yox, hələ artırır!**
- İrimiqyashlı tədqiqatlarda müsbət nəticələri sübut olunub?---**o da yoxdur!**

BƏS ONDA NƏYƏ GÖRƏ ???

Furasemid 1959 ildən istehsal olunsada 1966 ildən XÜÇ müalicəsində istifadə olunur

- **Torasemid-piridinsulfonil sidik cövhəri qrupundan olan, uzunmüddətli təsirə malik ilgək diuretikidir.**
- **1988-ci ildə istehsal edilmişdir.**
- **1990-cı ildən istifadə edilir, XÜÇ-nin müalicəsində istifadəsi 2005-ci il Avropa tövsiyələrinə daxil edilmişdir.**

Torasemidin farmakoloji xüsusiyyətləri

- - Çox tez sorulur qanda konsentrasiyası 1 saata pik nöqtəyə çatır;
- - Biomənimlənməsi 76%-96%-dir (Furasemid 10%-90%)
- - Yarımçıxılma müddəti 3-5 saatdır. Təsiri 6-8 saat davam edir, doza artdıqca təsir artır. Sutkada 1dəfə qəbul edildikdə “rikoşet effekt” (“rebound effect”, “Na reabsorbsiyanın postdiuretik güclənməsi”) çox az olur, aşağı dozalarda ümumiyyətlə olmur;
- -Metabolizmi qaraciyərdə gedir (80%), böyrəyin filtrasiya funksiyasından asılı olmayaraq təsir edir.
- Hətta YFS 5mq/dəq olduqda da təsir edir (digərləri 40mq/dəq olduqda təsir etmir);
- -K, Mg, Ca mübadiləsini pisləşdirmir, metabolik neytraldır;

Pleyotrop effektləri vardır.

исследование TORIC

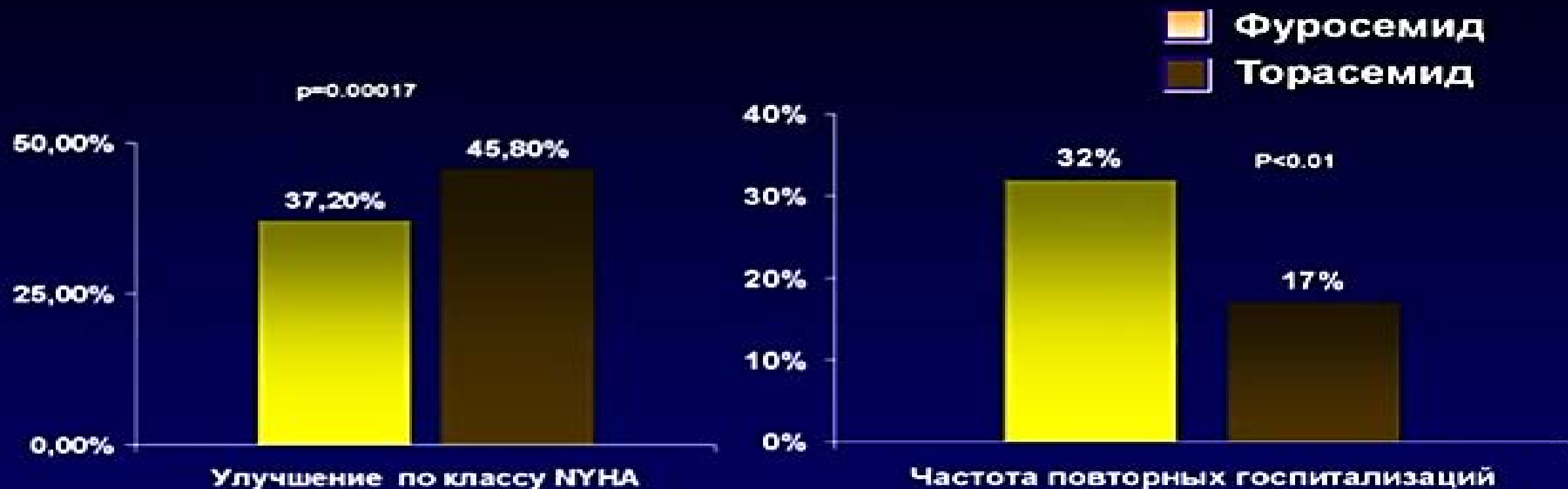
1350 б-х с ХСН II-IV ФК
на фоне ИАПФ, ББ, Диг. и т.д.

Торасемид
n=778
(ср. 10 мг)

Фуросемид
n=527
(ср. 40 мг)

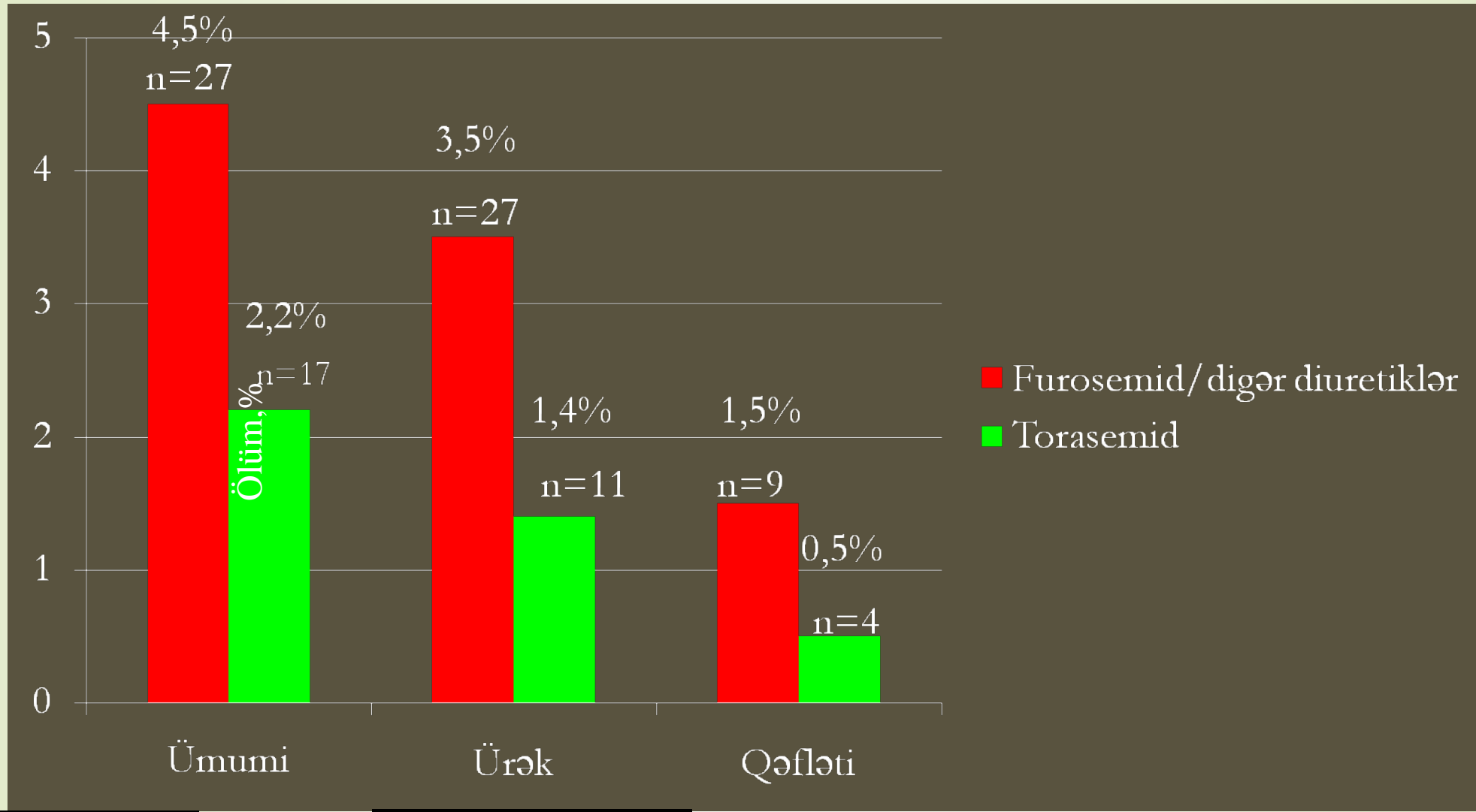
Длительность наблюдения – 9 месяцев

TORIC: Клинический эффект



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

TORIC – diuretiklərin ölümə təsiri



↓51,5% p=0,015

↓59,7% p=0,006

↓69,9% p=0,048

TORIC (TORasemide in Congestive Heart Failure)

Alınan nəticələr:

- **1. Ölüm hadisələri: I – Torasemid 2,2%**
- **II – Furosemid 4,5%**
- **p<0,05**
- **2. Fiziki gərginliyə dözümlülük, FS yaxşılaşması:**
- **I – Torasemid 45,8%**
- **II – Furosemid 37,2%**
- **P=0,00017 (yəni 20%)**
- **3.Hipokaliemiya:**
- **I – Torasemid 12,9%**
- **II – Furosemid 17,9%**

Bu nəticələri ən çox torasemidin pleotrop effektləri ilə əlaqələndirmək olar.

***TORIC* tədqiqatının yekun rəyi**

- ***TORIC* tədqiqatında həm kliniki əlamətlərin aradan qaldırılması və həm də proqnozun yaxşılaşmasında torasemidin furosemiddən xeyli yüksək olduğu sübut edilmişdir. Bunu isə ən çox onun pleotrop effektləri ilə əlaqələndirmək olar.**
- **Torasemid içən xəstələrdə 3% furasemid içən xəstələrdə isə 30% hipokalemiya olduğu üçün kalium preparatları istifadə edilmişdir**
- **Torasemid XÜÇ-ün müalicəsində birinci seçim diuretik preparat hesab edilir(tövsiyə səviyyəsi B)**
- *(Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 4). – P. 507–513)*

ДУЭЛЬ- ХСН (ДиУретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности)

Ev şəraitində II-III FS XÜÇ-a görə AÇFİ (ARB), β -adrenoblokatorlar, **diuretiklər**, aldosteron antaqonistləri, diqoxin müalicə aparılmasına baxmayaraq xəstəliyi kəskinləşmiş 470 xəstə cəlb edilmiş, 2 qrupa ayrılmışlar:

A. Torasemid (orta 21,6 mq/sut) qəbul edənlər 317 nəfər;

B. Furosemid (orta 75,6 mq/sut) qəbul edənlər 154 nəfər.

ДУЭЛЬ- XCH tədqiqatı

Məqsəd--Xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə **furosemid** və **torasemidin** ən minimal dozasının effekti və təhlükəsizliyinin öyrənilməsi

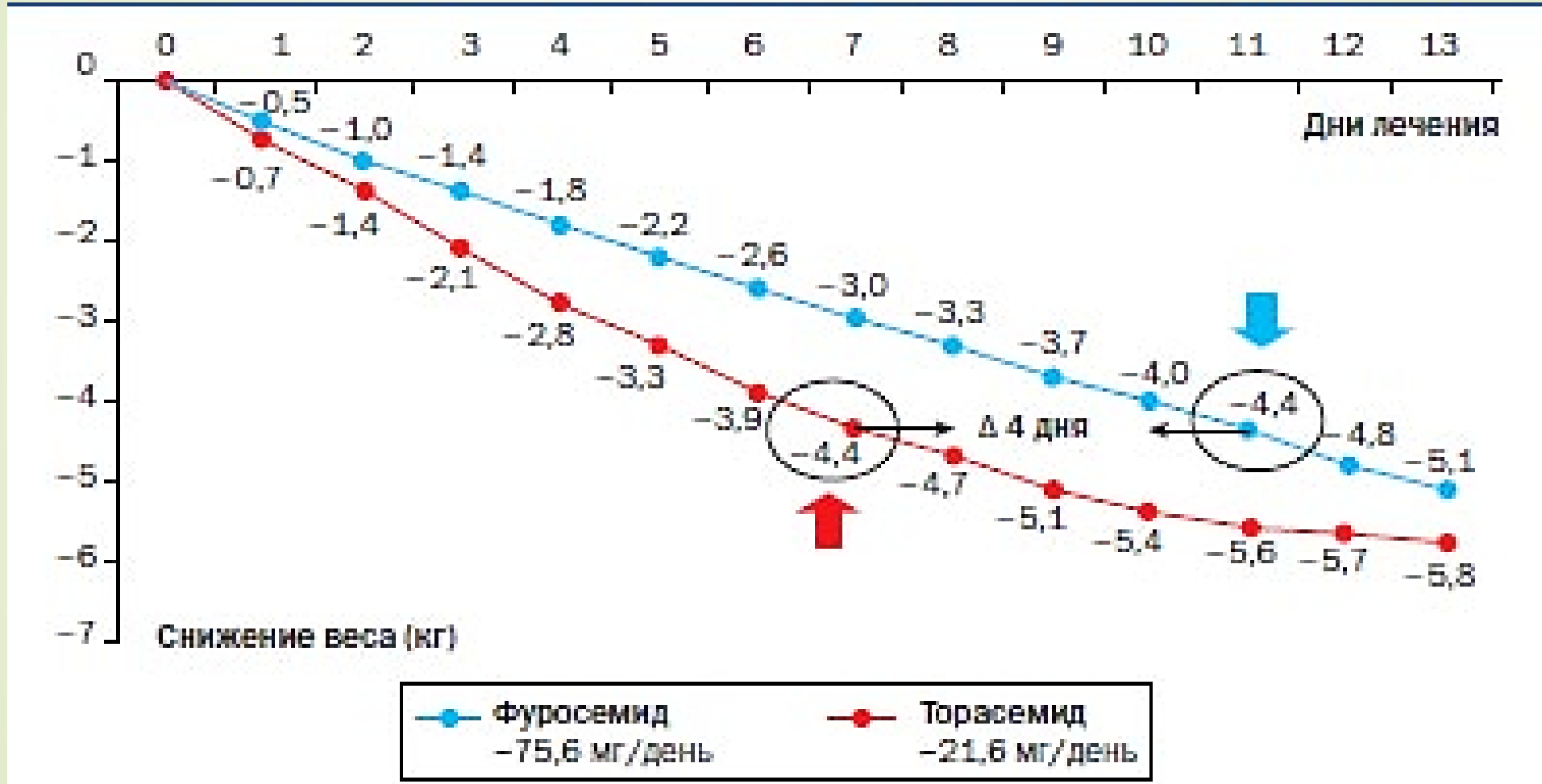
Araşdırılanlar :

- Kompensasiyanın başvermə müddəti və xəstəliyin gedişi (bədən çəkisinin azalması və kliniki əlamətlərin azalma dərəcəsinə görə);
- Elektrolit mübadiləsinin vəziyyəti;
- Böyrəklərin funksiyası göstəriciləri .

Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ–XCH). Сердечная недостаточность. 2011; 1 (63): 3–10.

ДУЭЛЬ- ХСН

(Kompensasiyanın baş vermə vaxtı)



Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н.
Сердечная недостаточность. 2011; 1 (63): 3–10.

ДУЭЛЬ- XCH

yanası təsirlər

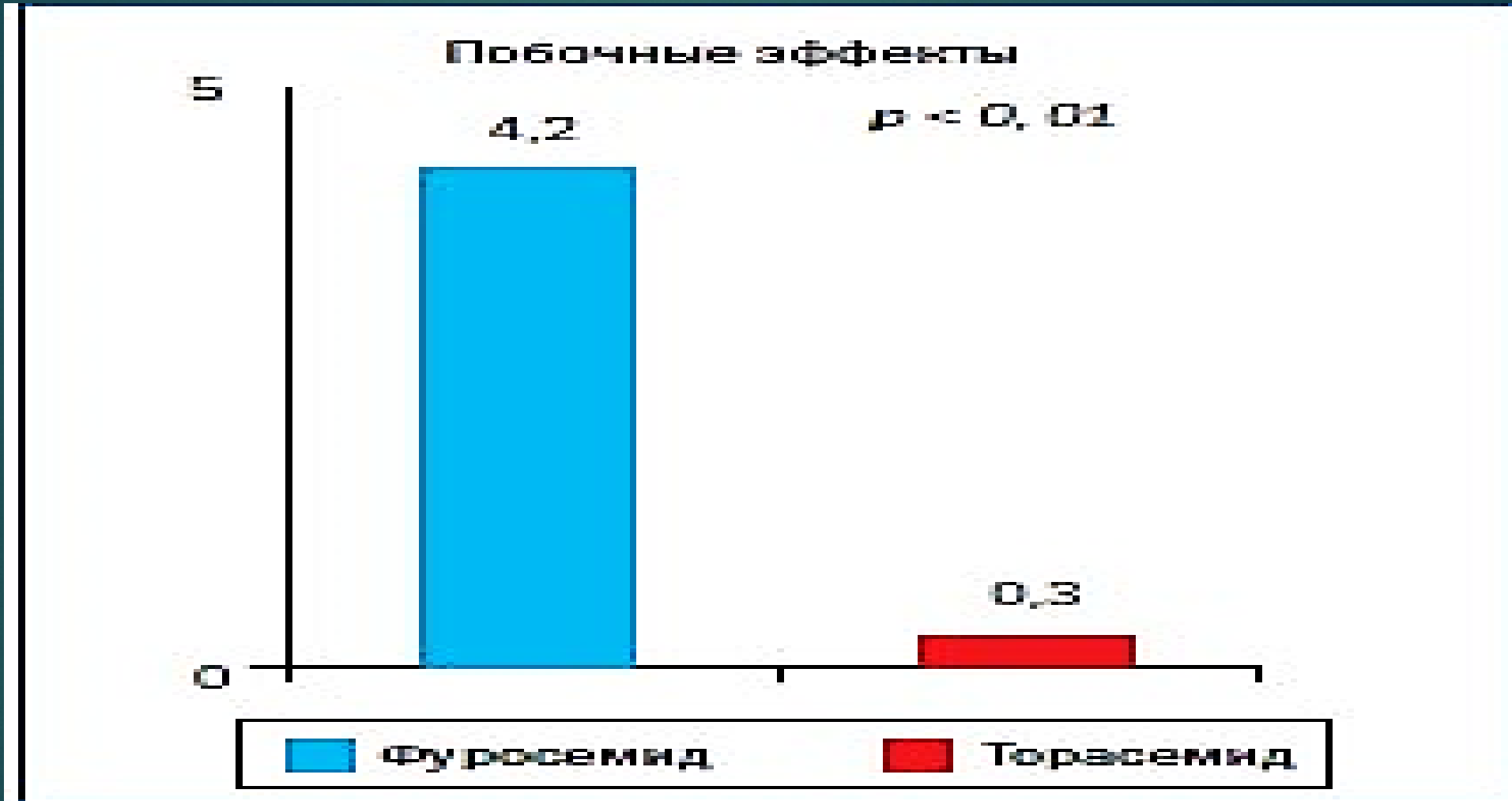


Рисунок 4. Частота развития побочных эффектов на фоне лечения торасемидом и фуросемидом

Torasemidin RAAS-ə təsir mexanizmləri

- **Torasemidin molekulu ilə ATII reseptorlarını blokada edən preparatların (sartanların) molekulu arasında oxşarlığın olması hesabına ATII reseptorlarının blokadası baş verir, ATII vazospastik təsiri, miokard və damar divarının remodelləşmə prosesi zəifləyir.**

- *(Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension.– 1999.– Vol. 34 (1).– P. 138–143).*

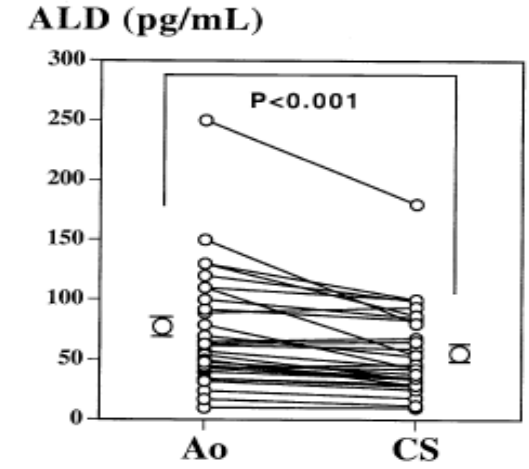
Torasemidin aldosteronun transkardial ekskresiyasına təsiri

XÜÇ (AF <45%) müalicə alan 60 xəstə (spironolakton almayan) 2 qrupa (n=30) bölünmüşlər;

I qrup **Furosemidlə (40 mq)** müalicəni davam edənlər;
II qrup Furosemidi **Torasemidlə (8 mq)** əvəz edənlər);

Müalicə müddəti 1 ay;

Araşdırılıb-müalicənin əvvəli və sonunda eyni vaxtda Aorta konusu və koronar sinusda **ALDOSTERONUN** miqdarı.



B

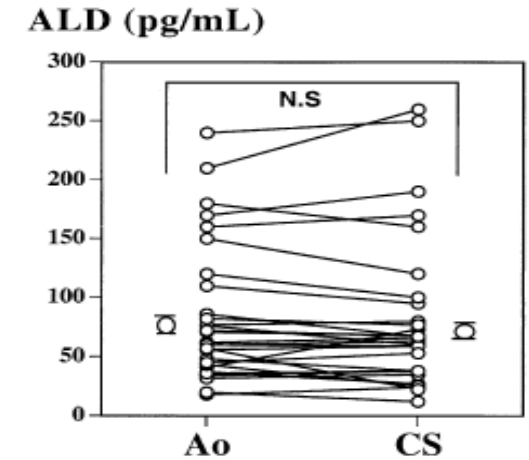
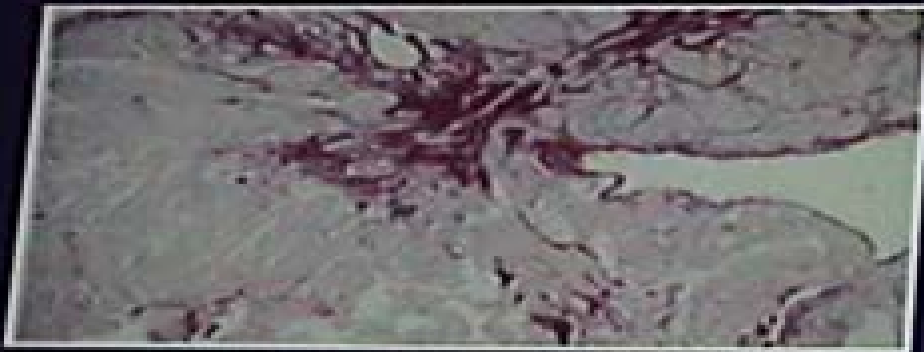


Figure 1. Plasma aldosterone (ALD) concentrations in the aortic root (AO) and coronary sinus (CS) in patients with congestive heart failure. (A) furosemide group; (B) torasemide group.

Влияние диуретиков на содержание коллагена в миокарде

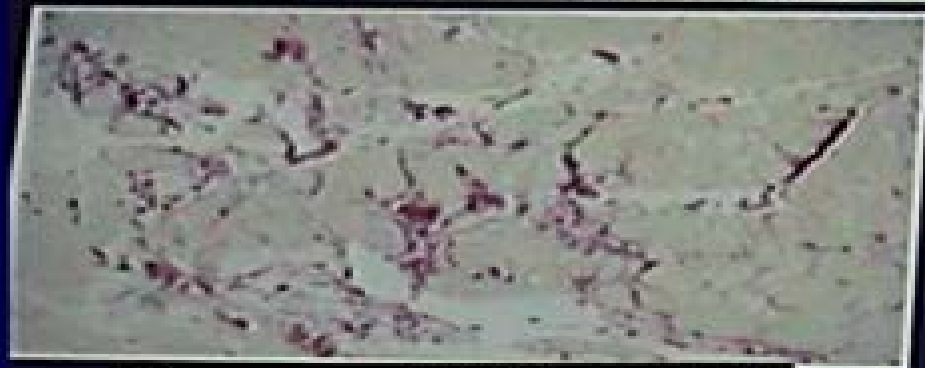
L

Исходно (ФКМ= 8,2%)



Торасемид

На терапии (ФКМ= 3.15%)



Фуросемид

Исходно (ФКМ= 7,58%)



На терапии (ФКМ= 6.15%)

(López B et al, *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2028-2035)

Torasemidin SAS-ə təsiri

Уровень ЧСС

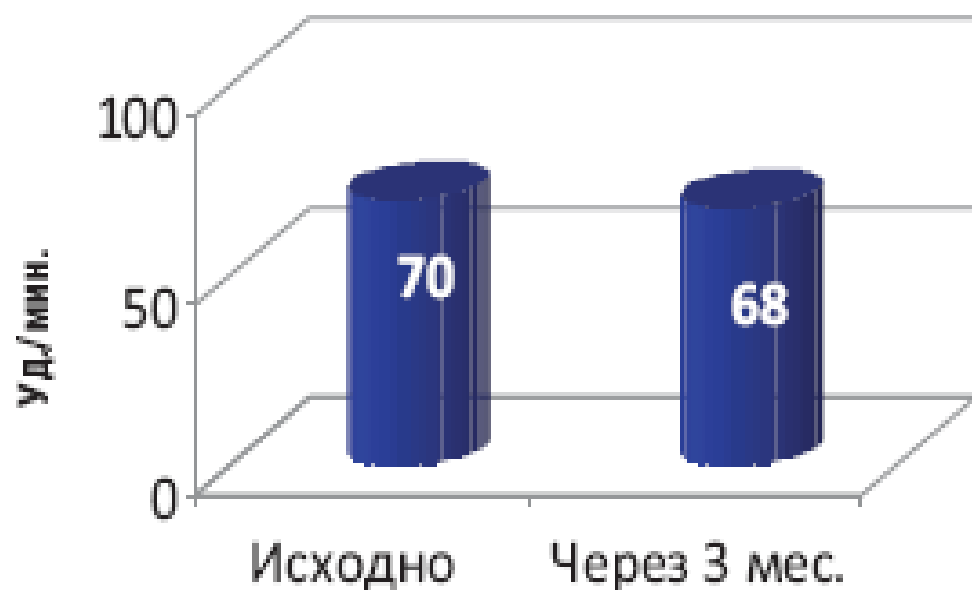


Рис. 1. Динамика ЧСС при использовании торасемида в течение 3 мес.

Уровень адреналина

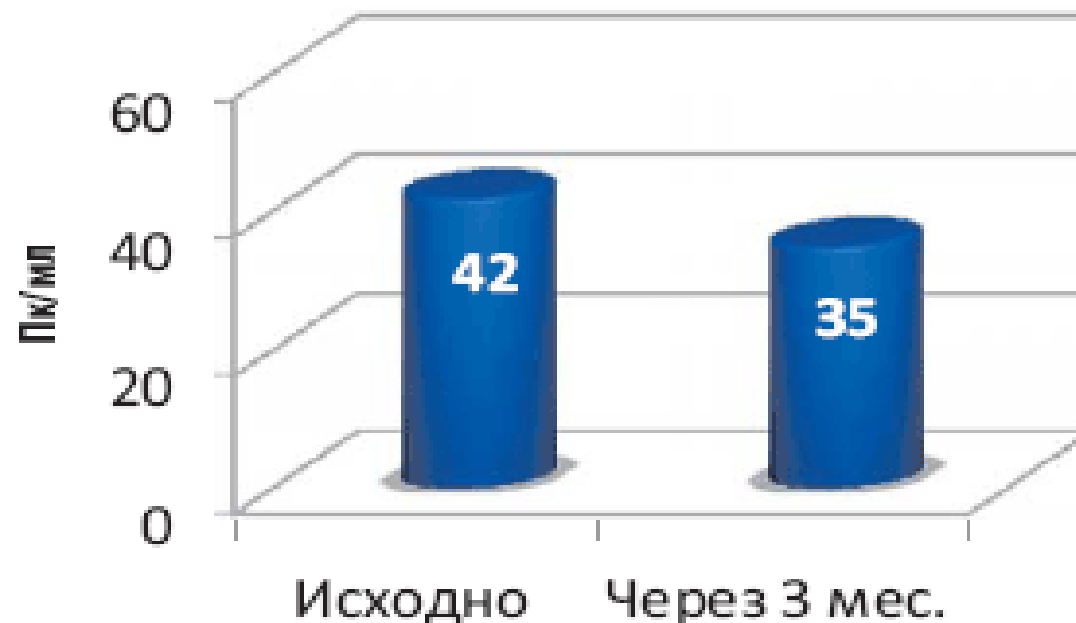


Рис. 2. Динамика концентрации адреналина в крови при использовании торасемида в течение 3 мес.

Torasemid simpatik sinir sistemin fəallığını artırmır (adrenalin, noradrenalin səviyyəsin yüksəltmir), ürək vurğularının sayını artırmır.

Torasemidin vazodilatator təsiri

Torasemid damar divarının sayə əzələlərində kalsiumun hüceyrə daxilinə keçməsinə zəiflədir;

Damar divarında Na⁺ miqdarını azaldır;

Damardaraldıcı amillər, o cümlədən katexolaminlərə qarşı həssaslığı azaldır;

Nəticə: Vazodilatator effekt yaranır!

Torasemidin Furosemidlə müqayisədə üstünlükləri

Təsirlər	Torasemid	Furosemid
Na⁺ və suyun reabsorbsiyasını azaldır	Bəli	Bəli
Na⁺, Ca²⁺ nasosun fəallaşdırır, damar divarının saya əzələlərində Ca⁺ azaldır, damar divarının endogen katexolaminlərə həssaslığı azaldır (vazodilatasiya)	Bəli	Xeyr
RAAS fəallığı	Azaldır	Artırır
ATII vazospastik təsirini blokada edir	Bəli	Xeyr
Aldosteron sintezini azaldır	Bəli	Xeyr

XÜÇ-də diuretiklərin istifadəsinə aid şərtlər (1)

✓ **Diuretik optimal dozada verilməlidir.**

Diuretin optimal dozası elə ən kiçik doza hesab edilir ki, xəstədə euvolemiya halı, yəni həmin dozanı gündəlik qəbul etməklə balanslı diurez və stabil bədən çəkisi saxlanılmasını təmin edir.

XÜC-də diuretiklərin istifadəsinə aid şərtlər (2)

➔ Hər gün çəkiyə nəzarət etməklə qəbul etmək.

Qəbulda fasilələr neyrohumoral sistemin hiperaktivliyinə və rikoşet olaraq, maye ləngiməsinə səbəb olur.

➔ Ödemlərin aradan qaldırılma sürəti 0,7-1 kq/sutkadan çox olmamalıdır.

Dehidratasiya və həddən çox diurez ödemlərdən daha təhlükəlidir.

➔ Ödemlər aradan qaldırıldıqdan sonra, xəstənin çəkisinə nəzarət etməklə dozanın azaldılması aparılmalıdır.

XÜC-də diuretiklərin istifadəsinə aid şərtlər (3)

- Diuretiklərin "zərbə dozasında" istifadəsi yolverilməzdir;
- Ödemlərin qısa müddət ərzində bütünlüklə aradan qaldırılmasına çalışmayın;
- XÜÇ olan xəstələrdə diuretiklər β -adrenoblokatorlar, AÇFİ/ARB, aldosteron antaqonistləri ilə kombinasiyada (onlara qarşı əks göstəriş olmadıqda) işlədilməlidir.
- Xəstəyə diuretikləri fasilələrlə 3-5-7 gündən bir yüksək dozada vermək yolverilməzdir, **kiçik doza olsa da, hər gün vermək lazımdır.**

Xroniki ürək çatışmazlığının ağırlıq dərəcəsinə müvafiq diuretiklərin təyini

ALQORİTMİ

- I FS - sidikqovucu ilə müalicə lazım deyil;
- II FS (durğunluq yoxdur) - **torasemid** kiçik dozada (2,5-5 mq);
- II FS (durğunluq var) - tiazid (ilgək) diuretikləri +spironolakton 100-150 mq;
- III FS (saxlayıcı müalicə) - ilgək (**torasemid daha yaxşı**) diuretikləri balanslı diurezi təmin etməyə kifayət edən gündəlik dozada + spironolakton (kiçik doza) + asetazolamid (0,25 mq gündə 3 dəfə 3-4 gün, 2 həftədən bir);
- III FS (dekompensasiya) - ilgək diuretikləri (**torasemid daha yaxşı**) + tiazidlər + spironolakton (100-300mq/sutka) + asetazolamid;
- IV FS - ilgək diuretikləri (bəzən sutkada 2 dəfə bolyus venaya və ya infuziya) tiazidlər + spironolakton+ asetazolamid + zəruri hallarda ultrafiltrasiya və ya mayenin boşluqlardan mexaniki çıxarılması.

XÜÇ-ün fəal dehidratasiya müalicəsində torasemidin istifadəsi

- Fəal mərhələdə diuretiklərin verilməsi elə olmalıdır ki, gün ərzində xaric edilən sidiyin miqdarı qəbul edilən mayenin miqdarından 0,8-1 litr artıq olsun və bədən çəkisi sutkada 0,5-1 kq azalsın.
- XÜÇ-nin ağır hallarında torasemidin başlanğıc dozası vena daxilinə 2ml (10 mq) yavaş-yavaş vurulur, effekt az olarsa, 20-40 mq istifadə edilə bilər. Vena daxilinə vurulduqda təsiri tez başlayır və effekti 15 dəqiqəyə maksimuma çatır. Vena daxilinə bolyus vurulmasına nisbətən uzun müddətli infuziya, 10-20 mq/saat daha effektiv natriurez yaradır.
- Torasemid venaya ancaq izotonik natrium xlorid və ya 5% qlükozada vurula bilər, infuziyayı perfuzorla köçürmək daha yaxşıdır. Vena daxilinə torasemidin 40 mq dozası 3 gündən çox istifadə edilməməli, torasemidin daxilə qəbuluna keçilməlidir.
- Ağ ciyər ödemində venaya 20 mq (4 ml) vurulur, effekt az olarsa, lazımi nəticə alınana qədər hər 30 dəqiqədən bir təkrar edilməlidir (sutkada 100 mq qədər).

Diuretik terapiyada hipovolemiya diqqət tələb edir

- Diuretik müalicə alan xəstələrdə AT-i oturaq vəziyyətdə və ayaqüstə durduqdan 3 dəqiqə sonra ölçmək. Bu zaman AT 10 mm.c.st aşağı düşərsə, hətta xəstə şikayət etməsə də, bu hipovolemiyanın əlaməti hesab edilir.
- **Hb** və **Hemotokrit** yoxlanmalıdır.
- Dərinin və selikli qişanın quruluğuna diqqət edilməlidir.
- Bu hallar diuretiklərin dozasının nizamlanması və daxilə maye qəbulu ilə aradan qaldırılmalıdır.

Assitin qısa müddətli müalicəsində torasemid furosemidin alternatividir

Prospektiv RKT 22 xəstə

- I qrup– torasemid 20-40 mq/sut
- II qrup – spironolakton 200 mq/sut + furosemid 40 mq/sut

Qruplarda 4 gün ərzində uyğun diurez (1,6 kq/sut)

- I qrupda ən çox hipokaliemiya,
- II qrupda hiperkaliemiya müşahidə edilmişdir

Nəticə:

Torasemid qrupunda yanaşı təsirlər- qanda elektrolitlərin tərkibi, böyrək, qaraciyər funksiyasının və hemostazın pozulması az müşahidə edilmişdir

- *Knauf H1, Mutschler E. Cardiology. 1994;84 Suppl 2:87-98.*

Assitlərin uzun müddətli müalicəsi üçün torasemid furosemiddən üstündür

RKT 46 xəstə

- I qrup –furosemid 40 mq/sut +spironolakton 200 mq/sut
- II qrup– torasemid 20 mq/sut +spironolakton 200 mq/sut
- Əgər çəkinin azalması 300 q/sut və ya natriurez <50 mq/sut olsa start doza hər 3 gündən bir artırılıb

Nəticə:

- Torasemid furosemiddən 24 saat ərzində daha yaxşı diurez yaratmışdır.
- Natriurez daha yüksək olmuşdur, dozanın artırılması torasemid qrupunda 2 xəstədə, furosemid qrupunda 9 xəstədə baş vermişdir ($p < 0.05$).
- *Abecasis R1, Guevara M, Miguez C, Cobas S, Terg R. Scand J Gastroenterol. 2001 Mar;36(3):309-13*

Assit zamanı diuretiklərin istifadəsinə aid yekun rəy

- Sirrozlarda ödem-assit sindromunun müalicəsi üçün **torasemid** monoterapiya və spironolaktonla kombinasiyada işlədilə bilər.
- **Torasemidlə** müalicə həm assitin dekompensasiya halının müalicəsi, həm də profilaktikası üçün göstərişdir.
- Hətta **Torasemid** uzun müddət işlədildikdə də hipokalemiya baş vermir.

Knauf H., Mutschler E. Liver cirrhosis with ascites: pathogenesis of resistance to diuretics and long-term efficacy and safety of torasemide // Cardiology. 1994; 84 Suppl 2: 87–98.

➤ *Мехтиев С. Н., Кравчук Ю. А., Субботина И. В. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита у больных циррозом печени // Лечащий Врач. 2008; 6: 15–21.*

TRANSFORM-HF TƏDQIQATI

AHA 2022 8 NOYABR

Tədqiqat ABŞ-ın 60 tibb mərkəzində 2859 xəstə üzərində 17 ay ərzində aparılmışdır. Bu tədqiqat Amerika Milli Səhiyyə İnstitutu tərəfindən maliyyələşdirilmişdir.

- ❖ Orta yaş-65
- ❖ 36%- qadın
- ❖ 34%-afroamerikalı
- ❖ 1428 xəstə furosemid
- ❖ 1431 xəstə torosemid



TRANSFORM-HF-in NƏTİCƏLƏRİ

17 ay ərzində atım fraksiyasında asılı olmayaraq Furosemid qəbul edən qrupda bütün səbəblərdən ölüm 26,2%, Torosemid qəbul edən qrupda isə bütün səbəblərdən ölüm 26% təşkil etmişdir.

12 ay ərzində bütün səbəblərdən ölüm və ya hospitalizasiya Furosemid qəbul edənlərdə 49%, Torosemid qəbul edənlərdə 47% olmuşdur.

Diqqətiniz üçün təşəkkür edirəm!

