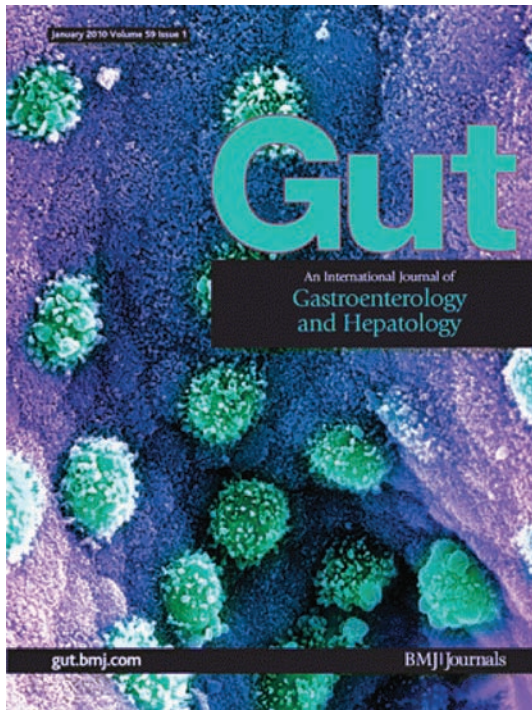




М. Бернарди, член правления Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), г. Болонья, Италия



Оптимальное использование диуретиков в ведении асцита у пациентов с циррозом

Примерно у половины пациентов с компенсированным циррозом печени на протяжении первых 5 лет после установления диагноза развивается асцит [1]. Поэтому ведение асцита является важной составляющей качественной медицинской помощи, предоставляемой таким больным.

Асцит развивается в результате взаимодействия местных и системных патогенетических факторов, прежде всего почечной задержки натрия и воды и портальной гипертензии. Задержка натрия и воды вызывается снижением эффективной волемии вследствие вазодилатации периферических артерий [2], приводящей к активации натрийудерживающей системы (ренин-ангиотензин-альдостероновой оси) и в конечном итоге — к снижению почечной перфузии. Задержка натрия почками направлена на увеличение объема внеклеточной жидкости, в том числе общего объема плазмы, что можно рассматривать как ключевой компенсаторный фактор против эффективной гиповолемии.

Первой линией терапии при массивном или рефрактерном асците является парацентез [3, 4]. Однако при умеренно выраженном асците ведущее значение принадлежит медикаментозной терапии диуретиками [3, 4]. Кроме того, эти препараты необходимы для профилактики или отсрочивания парацентеза у пациентов с массивным перитонеальным выпотом [5].

На ранних стадиях декомпенсации асцита почечная перфузия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достаточно хорошо сохранены, поэтому основным патогенетическим фактором является гиперальдостеронизм. При этом задержка натрия происходит преимущественно в дистальных отделах нефрона. На более поздних стадиях (при снижении СКФ) прогрессивно увеличивается реабсорбция натрия в проксимальных отделах нефрона, и этот фактор становится ведущим. На этих патогенетических механизмах и должен основываться рациональный выбор диуретика: антимицералокортикоиды, эффективность которых была давно доказана в клинических исследованиях [6], применяются на всех этапах, а необходимость в назначении петлевых диуретиков появляется при развитии выраженной реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. Убедительно доказано, что в условиях монотерапии спиронолактон значительно превосходит по эффективности фуросемид [6].

Клиницисты, занимающиеся лечением пациентов с циррозом и асцитом, должны помнить о том, что диуретики неизбежно проявляют гиповолемический эффект. Снижение общего объема крови у пациентов с сердечной недостаточностью улучшает сердечную функцию путем уменьшения преднагрузки, при этом эффективная волемиа сохраняется и даже может улучшаться, однако этого не происходит у больных циррозом. Гиповолемический эффект диуретиков у пациентов с сохраненной сосудистой реактивностью может полностью или частично уравниваться периферической вазоконстрикцией. Тем не менее потеря чувствительности сосудов к вазоконстрикторам, что является характерной особенностью пациентов с циррозом [2], не дает этому компенсаторному механизму проявиться. Поэтому у больных с асцитом, ассоциированным с циррозом печени, диуретики следует использовать с осторожностью, а суточная потеря веса в отсутствие отеков не должна превышать 500 г [3, 4].

Осознание важной патогенетической роли вторичного гиперальдостеронизма и необходимости избежать быстрого натрийуреза сделало популярным так

называемый поэтапный подход к лечению асцита. Он подразумевает назначение антимицералокортикоида в стартовой суточной дозе 100 мг с последующим повышением до максимальной рекомендованной (400 мг), если натрийурез не достигнут [3, 4]. Фуросемид или другой петлевой диуретик назначается только пациентам, не ответившим на антимицералокортикоид. Этот подход позволяет эффективно разрешить асцит у 90-95% пациентов с сохраненной СКФ, притом что 60-80% таких больных отвечают на монотерапию антимицералокортикоидом [6, 7]. Однако, учитывая отсроченность эффекта этих препаратов, на достижение высоких доз может уходить много времени, что, в свою очередь, способствует проявлению побочных эффектов, прежде всего болезненной гинекомастии и гиперкалиемии.

Вероятно, поэтому некоторые руководства начиная с 1994 г. рекомендуют применять терапевтический режим, состоящий из комбинации перорального приема спиронолактона и фуросемида (стартовая доза 100 и 40 мг соответственно). Следует, однако, отметить, что эта достаточно прямолинейная рекомендация не была обоснована результатами контролируемых исследований. На то время было опубликовано только одно относительно небольшое исследование с участием пациентов без азотемии: больных рандомизировали для получения фуросемида, спиронолактона с последующим назначением фуросемида при необходимости или комбинации этих препаратов [8]. Во всех трех группах эффективность лечения была одинаковой, однако монотерапия фуросемидом требовала повторной титрации дозы в сторону увеличения и введения больших объемов хлорида калия. Общая частота диуретикиндуцированных осложнений между группами также не различалась, несмотря на то что у пациентов, получавших комбинированную терапию, чаще развивалась тяжелая гиперкалиемия. Авторы исследования пришли к выводу, что использования фуросемида в монотерапии лучше избегать; вместо этого рекомендуется последовательная или комбинированная терапия, обладающая одинаковой эффективностью.

В настоящее время мы располагаем данными двух проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности поэтапного (последовательного) и комбинированного лечения [9, 10]. Любопытно, что в них были сделаны полностью противоположные выводы.

Santos и соавт. [9] установили, что частота ответа, быстрота разрешения асцита и риск диуретикиндуцированных осложнений были одинаковыми при использовании обеих стратегий, однако считают, что последовательное лечение лучше подходит для применения в амбулаторных условиях с учетом меньшей необходимости в титрации дозы. Angeli и соавт. [10] пришли к заключению, что комбинированная терапия является более предпочтительной, так как сокращает время, требуемое для достижения эффективного диуреза (15 vs 21 день), и к тому же ассоциируется с более низкой частотой побочных эффектов, прежде всего гиперкалиемии. Такие противоречащие результаты

связаны с различиями в популяциях пациентов. Почти у 60% участников первого исследования [9] асцит развился впервые, у 40% был нормальный уровень альдостерона плазмы и у 100% — нормальный уровень креатинина сыворотки. Следовательно, в этой популяции можно с высокой степенью вероятности ожидать хорошего ответа на монотерапию спиронолактоном; так, у 91% пациентов развился натрийурез, причем у 72% — на низкой дозе (200 мг/сут). По этой же причине понятна высокая частота развития избыточного диуреза при комбинированной терапии, который у 70% таких больных требовал снижения дозы. Напротив, у большинства (почти у 70%) участников исследования Angeli и соавт. был рецидивный асцит и выраженный гиперальдостеронизм; кроме того, в исследование включали также пациентов со значительно сниженной СКФ (хотя и без азотемии) [10]. Поэтому неудивительно, что в такой популяции больных монотерапия канреноатом калия требовала либо применения высоких доз (400 мг/сут; 41% случаев), либо добавления фуросемида (26%) для достижения натрийуреза.

Таким образом, пациентам с впервые манифестировавшим асцитом можно с уверенностью назначать монотерапию антимицералокортикоидом; с большей вероятностью у них будет получен удовлетворительный ответ при использовании низких доз и с низкой частотой побочных эффектов. Больным с длительно существующим, рецидивным асцитом показана комбинированная терапия, которая позволяет сократить время до достижения натрийуреза и снизить риск развития гиперкалиемии.

Литература

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
2. Schrier R.W., Arroyo V., Bernardi M. et al. «Peripheral vasodilation hypothesis»: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
3. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
4. Runyon B.A. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 30: 337-342.
5. Fernandez-Esparrach G., Guevara M., Sort P. et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26: 614-620.
6. Perez-Ayuso R.M., Arroyo V., Planas R. et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968.
7. Bernardi M., Laffi G., Salvagnini M. et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13: 156-162.
8. Fogel M.R., Sawhney V.K., Neal E.A. et al. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3(suppl 1): 73-80.
9. Santos J., Planas R., Pardo A. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 39: 187-192.
10. Angeli P., Fasolato S., Mazza E. et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; 59: 98-104.

M. Bernardi. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut*, 2010; 59: 10-11

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

