

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н., кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Диуретические средства в лечении хронической сердечной недостаточности

Мочегонные средства считаются необходимым компонентом терапии у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в частности при наличии признаков задержки жидкости. Действительно, эти простые и недорогие препараты позволяют улучшить состояние пациентов с клиническими симптомами ХСН. Вместе с тем редко рассматриваются негативные последствия, связанные с приемом мочегонных препаратов. Знание преимуществ и потенциальных побочных эффектов этой группы лекарственных средств делает их применение более безопасным и эффективным в повседневной терапевтической практике, что является чрезвычайно важным в условиях высокой распространенности ХСН.

Диуретики противодействуют повышенной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и приводят к уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности (СН). Вместе с тем мочегонные препараты показаны лишь больным с ХСН, имеющим клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме. Следует отметить, что в развитии отеочного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости. Избыточная жидкость сначала должна быть переведена из внеклеточной жидкости в сосудистое русло, доставлена в почки, профильтроваться, и лишь затем диуретики блокируют ее реабсорбцию в канальцах. Только при выполнении этих условий развивается положительный диурез и начнется дегидратация.

В краткосрочных клинических исследованиях продемонстрировано, что терапия диуретиками приводила к эффективному снижению симптомов застоя (уменьшению набухания шейных вен, застоя в легких, периферических отеков и массы тела), наблюдавшегося в течение нескольких дней от начала терапии. В несколько более продолжительных исследованиях показано, что мочегонные средства оказывали благоприятное влияние на функцию сердца, клинические симптомы и толерантность к физической нагрузке у пациентов с СН. Однако длительные исследования по оценке эффективности терапии диуретиками при СН до настоящего времени не проводились.

Ретроспективный анализ исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) с участием 6797 больных с ХСН, которым назначали ингибитор АПФ эналаприл или плацебо, показал, что в группе пациентов, получавших лечение активными мочегонными средствами, уровень сердечно-сосудистой смертности был выше, чем в группе нелеченных (11,4 против 4,6%). Продemonстрирована связь между частотой аритмической смерти и применением диуретиков. Так, относительный риск аритмической смерти, связанный с применением петлевых и тиазидных диуретиков, составил 1,85 (95% ДИ 1,52-2,24; $p=0,0001$) по сравнению с больными, не получавшими диуретики. Не отмечено увеличение частоты аритмической смерти у больных, получавших калийсберегающие диуретики как в качестве монотерапии, так и в комбинации с калийуретическими мочегонными.

В метаанализе, проведенном R. Faris и соавт., продемонстрировано, что при

лечении диуретиками наблюдается значительное снижение как смертности (ОР 0,24; 95% ДИ 0,07-0,83, $p=0,02$), так и декомпенсации СН (ОР 0,07; 95% ДИ 0,01-0,52, $p=0,01$). Однако, учитывая ретроспективный характер этого исследования, этот анализ не может быть использован в качестве официальных доказательств для использования диуретиков с целью снижения риска смерти при ХСН.

Влияние диуретиков на сердечную деятельность

Различные гемодинамические, гормональные и вегетативные изменения, возникающие при снижении насосной функции сердца, прежде всего отражаются на работе почек. Конечный результат всех этих изменений — задержка натрия и воды, увеличение объема внеклеточной жидкости. Повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке приводит к сдвигу показателей функции сердца вверх по кривой Старлинга, что некоторое время позволяет поддерживать сердечный выброс, достаточный для кровоснабжения органов. Однако желудочек растягивается все сильнее, растет напряжение в его стенке, из-за чего дальнейшее повышение сердечного выброса со временем становится невозможным, возникают признаки задержки жидкости, что может проявляться ощущением увеличения и вздутия живота и появлением периферических отеков. В соответствии с этим могут наблюдаться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (возможно ухудшение абсорбции нутриентов и лекарственных средств), болезненность в ногах, которая может значительно ограничить подвижность. Венозный застой в легких сопровождается развитием одышки (вначале при физической нагрузке, а затем и в покое), что при прогрессировании СН может ухудшать оксигенацию.

Диуретики значительно улучшают эти симптомы благодаря увеличению экскреции соли и воды с мочой. И хотя такое действие проявляется без увеличения сердечного индекса, имеются данные об улучшении деятельности сердца в покое и при физической нагрузке под влиянием мочегонных препаратов. У диуретиков отсутствует прямой инотропный эффект, однако существующие на сегодняшний день теории объясняют, почему диурез может быстро улучшать сердечную деятельность. Предполагается, что ряд благоприятных свойств диуретиков вторичен по отношению к снижению системного сосудистого сопротивления. Индуцированное диуретиками снижение внесосудистого давления может непосредственно приводить к вазодилатации. Кроме того, увеличение емкости венозного русла в течение 5 мин после внутривенного введения фуросемида подтверждает быстрый механизм вазодилатации. У пациента регистрируется достоверное снижение давления заклинивания легочной артерии и сосудистого сопротивления. Следует особо отметить, что вследствие нейрогормональных сдвигов введение высоких доз (более 1 мг/кг) болюсом может приводить к парадоксальным — вазоконстрикторным — реакциям. Соответственно, возможно возрастание артериального давления в ответ на введение диуретиков, а затем — развитие благоприятных гемодинамических эффектов вследствие диуреза.

Уменьшение тяжести СН может сопровождаться снижением нейрогуморальной активации и уменьшением степени вазоконстрикции, которая опосредуется большинством нейрогормональных агентов, возрастающих при ХСН. Следует отметить, что у большинства пациентов длительный прием диуретиков вызывает уменьшение симптомов СН, улучшение функции сердца и вазодилатацию. Снижение постнагрузки объясняется отмеченным рядом исследователей улучшением сердечного индекса после диуреза. Важность снижения постнагрузки, как причины улучшения функциональной способности сердца, подтверждается данными о том, что увеличение ударного объема, часто отмечаемое при лечении диуретиками, существенно связано с уменьшением системного сосудистого сопротивления.

Сердечную деятельность также может улучшать благоприятное влияние диуретиков на преднагрузку. Дилатация левого желудочка способствует появлению нарушений функции митрального клапана и значительной регургитации. Кроме того, изменение геометрии левого предсердия также способствует митральной регургитации. Уменьшение размеров левого желудочка (и, возможно, предсердия) может таким образом улучшить внутрисердечную гемодинамику посредством снижения степени митральной регургитации. Вклад реверсирования митральной регургитации был четко продемонстрирован при применении вазодилататоров. По-видимому, вызванное мочегонными средствами уменьшение объема также снижает митральную регургитацию и тем самым увеличивает сердечный выброс. Эта концепция объясняет, почему диуретики улучшают сердечный выброс у больных с ХСН, но не у лиц с нормальными размерами и функцией сердца.

Наряду с этим более низкое давление наполнения, ассоциирующееся с приемом диуретиков, способно ограничивать ишемию. Нейрогормональная активация и, как следствие, положительный инотропный эффект может быть еще одним возможным объяснением улучшения сердечной деятельности, часто отмечаемого при назначении диуретиков пациентам с СН. Вместе с тем чрезмерное снижение давления наполнения левого желудочка под действием диуретиков может привести к снижению сердечного выброса. При этом у здоровых лиц нейрогормональная активация может минимизировать последствия феномена Старлинга, тогда как у пациентов с тяжелой СН избыточный диурез может приводить к неблагоприятным последствиям, в связи с чем его следует избегать.

Следует отметить, что эффекты диуретиков на сердечную деятельность при длительном применении могут отличаться от первоначального быстрого действия. Так, имеются данные о том, что длительный прием фуросемида может приводить к снижению функциональной способности сердца. В эксперименте у крыс с кардиомиопатией, вызванной кардиостимуляцией, рандомизированных на введение фуросемида, наблюдалась большая дилатация сердца и снижение контрактильности, чем в группе плацебо. Также в группе фуросемида продемонстрирована активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.



А.Н. Беловол

Нейрогуморальные эффекты диуретиков

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обычно наблюдающаяся у больных с ХСН, ассоциируется с повышением смертности и может оказывать как положительное, так и неблагоприятное воздействие. Несмотря на то что стимуляция этой системы, как правило, считается вторичной к тяжести заболевания, увеличение концентрации ангиотензина II и активности ренина плазмы часто отражают интенсивность терапии диуретиками. Секретция ренина может быть следствием снижения объема циркулирующей крови и стимуляции барорецепторов и macula densa. Таким образом, неудивительно, что в ряде экспериментальных и клинических исследований наблюдалось увеличение активности ренина плазмы и концентрации ангиотензина II в плазме крови при СН после лечения мочегонными средствами. В то же время концентрация указанных биологически активных субстанций у пациентов с СН, не получающих диуретики, может не отличаться от нормальных значений.

Подобным образом под действием диуретиков изменяется и содержание альдостерона в плазме крови. Нормальные концентрации до лечения могут возрастать вслед за диурезом. При этом у пациентов с повышенной концентрацией альдостерона до лечения диуретиками возможно ее уменьшение после введения мочегонных средств. Изменяющийся ответ альдостерона может отражать различающиеся эффекты диуретиков в зависимости от тяжести заболевания и их влияния на выделение натрия в дистальных канальцах. Важность этих двух факторов подтверждается результатами исследования, в котором у пациентов с исходно повышенными концентрациями альдостерона продемонстрировано уменьшение этого показателя в начале терапии диуретиками, улучшение симптомов и последующий рост концентрации при снижении массы тела с уменьшением выделения натрия в почечных канальцах.

Увеличение концентрации ангиотензина II и альдостерона под действием мочегонных средств может иметь неблагоприятные последствия. Так, альдостерон стимулирует коллагенообразование, а для антагонистов альдостерона, по-видимому, характерны эффекты, не связанные с влиянием на электролиты и диурез. Более того, вполне вероятно, что влияние фуросемида на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему может объяснить снижение контрактильности, отмеченное у крыс с кардиомиопатией. Последствия влияния диуретиков на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему могут быть ослаблены ингибиторами АПФ и антагонистами альдостерона. Однако вполне возможно, что стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы даже в присутствии антагонистов может вызывать неблагоприятные эффекты.

Продолжение на стр. 54.

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальної терапії і клінічної фармакології Харківського
національного медичного університета

Диуретические средства в лечении хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 53.

Вазопрессин. В исследованиях отмечено, что после введения мочегонных средств может происходить как стимуляция, так и ингибирование секреции вазопрессина. Такие противоречивые данные являются следствием сложной регуляции антидиуретического гормона. Концентрация антидиуретического гормона находится под влиянием и осмотических, и барорецепторных стимулов, а диуретики потенциально могут увеличивать концентрацию вазопрессина, поскольку воздействуют на эти параметры. Однако физиологические эффекты диуретиков недостаточны, чтобы вызвать повышение уровня антидиуретического гормона. Так, при снижении объема циркулирующей крови и увеличении осмолярности плазмы под действием фуросемида можно было бы ожидать увеличения концентрации вазопрессина в крови, однако этого не происходит, как и после применения большинства других диуретиков. Поэтому не определено, могут ли диуретики непосредственно увеличивать концентрацию антидиуретического гормона, часто обнаруживаемую у лиц с дисфункцией левого желудочка. Вместе с тем непрямые эффекты диуретиков могут воздействовать на регуляцию вазопрессина, в частности изменения активности других нейрогормональных систем могут оказывать влияние на концентрацию антидиуретического гормона. Так, ангиотензин II может непосредственно изменять его секрецию; этот механизм может объяснить увеличение концентрации антидиуретического гормона, наблюдающееся при выраженном диурезе. При этом нормализация гемодинамического статуса с помощью диуреза может возвращать концентрацию вазопрессина в нормальный диапазон. Таким образом, более вероятно, что изменение секреции вазопрессина не относится к числу важных результатов терапии мочегонными средствами.

Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды. Известно, что предсердный и мозговой натрийуретические пептиды имеют важное значение в регуляции водного гомеостаза. Растяжение миокарда предсердий и желудочков стимулирует секрецию этих пептидов, что, в свою очередь, может вызывать натрийурез и вазодилатацию. Диуретики, как ожидалось, должны приводить к снижению концентрации и уменьшению мочегонного и вазодилатирующего эффектов пептидов. Однако после введения диуретиков снижение концентрации натрийуретических пептидов не происходит, а высокие концентрации, наблюдаемые при тяжелой СН, имеют небольшой клинический эффект, подтверждая тот факт, что уменьшение сайтов рецепторов для натрийуретических пептидов может предупреждать реализацию большинства их эффектов у этой категории пациентов. Несмотря на высокую прогностическую значимость натрийуретических пептидов при СН, толерантность гемодинамики к длительному существенному увеличению их концентрации подтверждает, что влияние диуреза на секрецию натрийуретических пептидов может быть клинически незначимым у этой категории пациентов. Кроме того, в исследовании ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) отмечена слабая корреляция между изменениями концентрации мозгового натрийуретичес-

кого пептида и давлением заклинивания легочных капилляров.

Простагландины. Хорошо известно действие простагландинов на периферические сосуды. Под влиянием мочегонных препаратов возможно изменение концентрации простагландинов как прямым, так и косвенным способом, что может иметь как благоприятные, так и негативные последствия. Так, петлевой диуретик фуросемид увеличивает емкость венозного русла, однако подобный эффект не отмечался в присутствии концентраций индометацина, ингибирующих продукцию простагландинов. Это свидетельствует о том, что прямые эффекты фуросемида на образование простагландинов, такие как стимуляция секреции почками простагландина E2 (PGE2), может иметь важные терапевтические последствия. Другие мочегонные средства также могут вызвать изменения образования простагландинов. Так, диуретики увеличивают образование простаглицина (PGI2) из арахидоновой кислоты в гладкомышечных клетках аорты. В этой связи можно предположить, что некоторые из благоприятных эффектов диуретиков могут развиваться вследствие увеличения концентрации простагландинов.

Одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов с диуретиками может изменять действие последних, особенно на функцию почек. Простагландины почек помогают поддерживать почечный кровоток наряду с другими компенсаторными реакциями организма. Таким образом, если диурез приводит к нейрогормональной активации, ограничивающей почечный плазмоток, то простагландины могут быть необходимы для поддержания функции почек. Сочетание диуретиков с нестероидными противовоспалительными препаратами будет приводить к снижению почечного плазмотока и клубочковой фильтрации. У здоровых лиц продемонстрировано, что диуретики и ацетилсалициловая кислота по отдельности не влияли на функцию почек, но в комбинации значительно снижали скорость клубочковой фильтрации. При ХСН и скомпрометированном почечном плазмотоке последствия могут быть еще более выраженными.

Влияние диуретиков на электролиты. Наряду с влиянием на механизмы нейрогормональной регуляции, мочегонные средства также оказывают важные метаболические эффекты. Уменьшение объема ведет к активной реабсорбции натрия, вторичной (кроме ингибиторов карбоангидразы и калийсберегающих агентов) реабсорбции бикарбонатов и метаболическому алкалозу. Экскреция мочевой кислоты ингибируется при приеме мочегонных препаратов, и это объясняет высокую распространенность подагры у больных с СН. Наиболее важной проблемой при лечении диуретиками является влияние на электролиты. Мочегонные препараты нарушают электролитный гомеостаз, наиболее сильно изменяя концентрацию калия, магния, натрия и кальция. Последствия большинства этих изменений остаются дискуссионными.

Калий. Большинство диуретиков (кроме калийсберегающих агентов) увеличивают выведение натрия в дистальных канальцах почек, где калий экскретируется, а натрий реабсорбируется, что может приводить к уменьшению калия. Хотя гипокалиемия может развиваться даже при быстром диурезе, снижение калия в орга-

низме ассоциируется с длительным применением диуретиков. Тем не менее гипокалиемия, часто наблюдаемая у больных с СН, не может быть связана только с приемом диуретиков, поскольку чаще отмечается у пациентов, получающих эти препараты при СН, чем у лиц, получающих их в связи с артериальной гипертензией. Метаболический алкалоз в результате интенсивного диуреза, уменьшение потребления натрия и нейрогуморальная активация могут способствовать развитию гипокалиемии при лечении диуретиками пациентов с СН. Так, активация симпатической нервной системы и возрастание концентрации альдостерона, также наблюдающиеся у пациентов с тяжелой СН, могут вести к гипокалиемии. Важно отметить, что эти факторы способны стимулировать калийуретические эффекты диуретиков, даже если последние непосредственно не увеличивают экскрецию калия. Так, диуретики могут потенцировать гипокалиемию, вызванную адреналином. Таким образом, хотя сами мочегонные средства не всегда вызывают значительную гипокалиемию, в комбинации с другими патофизиологическими механизмами ХСН большинство диуретиков могут индуцировать уменьшение калия в сыворотке крови.

Гипокалиемия проявляется появлением более в мышцах, но наибольшую обеспокоенность вызывает возможность развития аритмий. Общепризнано, что гипокалиемия увеличивает риск аритмий у больных с СН. Несмотря на то что беспокойство по поводу опасности гипокалиемии у пациентов с СН основано на косвенных доказательствах, оно является убедительным. Так, гипокалиемия увеличивает частоту ранних последеполяризаций, вызванных хинидином, и риск аритмий, связанных с приемом дигоксина. Низкие концентрации калия в сыворотке крови также связаны с повышенным риском аритмий после инфаркта миокарда. Однако, кроме степени гипокалиемии, более важной является скорость изменения содержания калия в сыворотке крови, поскольку гипокалиемия, ассоциированная с быстрым диурезом, может быть более тяжелой, чем при длительном применении диуретиков.

При обсуждении диуретиков риском гиперкалиемии часто пренебрегают. К гиперкалиемии может приводить не только применение калийсберегающих агентов, но и рутинное назначение препаратов калия с диуретиками, что также может вызывать это фатальное осложнение. Нарушение функции почек, сопутствующий прием ингибиторов АПФ и/или антагонистов альдостерона и чрезмерное употребление калия может приводить к гиперкалиемии, развитию желудочковых аритмий и внезапной смерти. Таким образом, концентрация калия в сыворотке крови должна тщательно контролироваться у всех пациентов, получающих диуретики.

Учитывая проблемы, возникающие в связи с изменениями концентрации калия, имеет смысл поддерживать концентрацию калия в сыворотке крови выше 4,0 мэкв/л, но в пределах нормального диапазона. Для достижения этой цели возможно применение калийсберегающих диуретиков или ингибиторов АПФ, однако при комбинации этих двух препаратов увеличивается риск гиперкалиемии. Заменители соли содержат калий и также должны рассматриваться в качестве одной из причин гиперкалиемии у пациентов, получающих калийсберегающие агенты. При назначении диуретиков следует поддерживать концентрацию калия в пределах нормального диапазона.

Магний. Распространенность дефицита магния у больных с ХСН составляет от 7 до 37% и выше, реальная распространенность является дискуссионной в силу многих причин. Во-первых, нет единого стандарта

установления дефицита магния. Концентрация магния в сыворотке крови определяется легко, но она не отражает общее содержание этого электролита в организме. Концентрации магния в сыворотке крови, миокарде, лимфоцитах и мышцах не коррелируют, и какая из них является наиболее клинически значимой, неизвестно. Существуют и другие факторы, которые также не позволяют определить истинную распространенность дефицита магния. Различия в определении нормальной концентрации магния, в потреблении его с пищей и результаты обследования больных с различной степенью тяжести заболевания привели к предположению о распространенности дефицита магния. Кроме того, исследования неизменно демонстрируют, что большой процент больных с СН имеют дефицит магния.

Довольно часто предполагается, что диуретики являются причиной уменьшения концентрации магния у пациентов с СН и длительное применение мочегонных средств, по-видимому, ведет к снижению содержания магния. При этом длительность терапии является важным фактором, определяющим степень дефицита магния. Однако другие факторы также влияют на экскрецию магния. Установлено, что низкая концентрация магния является обычной у пациентов с СН даже до лечения диуретиками, что, очевидно, связано с вызванной альдостероном экскрецией магния. Напротив, другие нейрогуморальные механизмы могут ограничивать экскрецию магния, вызываемую диуретиками. Продемонстрировано, что при почечной денервации введение диуретиков ведет к увеличению экскреции магния. Несмотря на эти факторы, вполне вероятно, что терапия диуретиками является основной причиной гипомagneмией у больных ХСН.

Клинические последствия дефицита магния у пациентов с ХСН спорны. Сообщают о различных симптомах, связанных с гипомagneмией, — от мышечной слабости до депрессии. Возможно также, что уменьшение содержания магния ухудшает сердечную деятельность посредством прямого снижения контрактильности миокарда или вследствие периферической вазоконстрикции. Однако наибольшее беспокойство при уменьшении концентрации магния вызывает вероятность развития желудочковой аритмии и внезапной смерти. Предполагается, что дефицит магния увеличивает частоту желудочковых аритмий. В эксперименте у здоровых собак на фоне терапии сердечными гликозидами отмечено, что низкая концентрация магния снижает порог развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Продемонстрировано, что гипомagneмия увеличивает риск развития аритмий, индуцированных сердечными гликозидами. Установлено, что внутривенное введение магния подавляет ранние последеполяризации и желудочковую тахикардию, индуцированную цезием. В клинических исследованиях показано, что введение этого лекарственного средства предупреждает развитие желудочковой тахикардии. Отмеченные эффекты магния могут быть связаны с его ролью как важнейшего кофактора клеточных функций, регулирующих внутриклеточные концентрации этого электролита [58]. Гипомagneмия также может усилить развитие гипокалиемии и таким образом вызывать аритмии [59].

Несмотря на многочисленные предположения о клинической важности гипомagneмией эта гипотеза остается недоказанной. В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь гипомagneмией и аритмий, тогда как в других она не подтверждается. В настоящее время отсутствуют большие проспективные контролируемые исследования по оценке значимости

магния и доказательства благоприятного влияния дополнительного назначения магния при ХСН. Поэтому остается открытым вопрос о необходимости восполнения магния при приеме диуретиков, вызывающих экскрецию этого электролита. Тем не менее назначение магния должно рассматриваться в случае тяжелых желудочковых аритмий или рефрактерной гипокалиемии с сопутствующей гипомагниемией.

Натрий. При ХСН может выявляться гипонатриемия, которую часто связывают с приемом диуретиков. Несмотря на то что у пациентов с СН, не получающих диуретики, может развиваться гипонатриемия, вторичная к общей перегрузке организма жидкостью (не уменьшение натрия), диуретики, несомненно, могут усиливать гипонатриемию. Прямые почечные эффекты ведут к экскреции натрия, который в присутствии повышенной концентрации вазопрессина (возможно, частично вызванной самим диуретиком) может приводить к гипонатриемии. Но обычно диурез, связанный с применением мощных диуретиков, не приводит к гипонатриемии. При этом только у пациентов, получающих диуретики, будет наблюдаться реверсирование гипонатриемии при применении ингибиторов АПФ. Подобным образом петлевые диуретики ингибируют концентрационную способность меулярного интерстиция и таким образом могут корректировать гипонатриемию, связанную с синдромом несоответствия секреции антидиуретического гормона.

Таким образом, мочегонные средства могут не только стимулировать гипонатриемию, но и корректировать гипонатриемию, индуцированную тяжелой СН.

Гипонатриемия обычно симптоматически не проявляется у пациентов с СН. Ей свойственно постепенное развитие. Отсутствуют доказательства того, что длительная гипонатриемия опасна и требует лечения. Вместе с тем гипонатриемия отражает стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и имеет прогностическое значение. Она также может отражать избыточный диурез, что сопровождается признаками почечной дисфункции, артериальной гипотензией или другими клиническими проблемами и при необходимости корректируется изменением режима лечения. В отличие от длительно развивающейся гипонатриемии острая гипонатриемия может быть опасной.

Кальций. Мочегонные препараты изменяют экскрецию кальция с мочой различными способами. Некоторые мочегонные средства, такие как фуросемид, увеличивают экскрецию кальция, в то время как другие диуретики (в частности тиазидные) ее снижают. Комбинация этих препаратов может минимизировать указанные нарушения (например, метолазон уменьшает индуцированную фуросемидом кальцийурию). Будут ли эти изменения в моче отражать важные физиологические нарушения, не известно, поскольку компенсаторные механизмы, такие как изменение секреции гормона паращитовидных желез, могут предупреждать появление неблагоприятных последствий. В связи с тем что выявление низких концентраций кальция в сыворотке крови не может адекватно отражать ионизированный кальций или внутриклеточные концентрации, трудно определить значимость изменений экскреции кальция. Однако причиной для беспокойства может быть вызываемое мочегонными средствами изменение концентрации кальция, имеющее важное физиологическое значение. Контрактильность миокарда зависит от кальция, хотя его общая концентрация в сыворотке крови не коррелирует с работой сердца,

возможно влияние концентрации ионизированного кальция на функциональную активность миокарда. Предполагается, что сократительная функция миокарда при тяжелой СН особенно зависит от концентрации кальция вследствие снижения регуляции β_1 -рецепторов. Тем не менее в настоящее время остается неясным, могут ли эффекты диуретиков на экскрецию кальция изменять контрактильную функцию миокарда.

Почечные эффекты. Изменения клубочковой фильтрации, обычно наблюдаемые после введения мочегонных средств, часто требуют коррекции режима лечения. Наиболее частым объяснением непрямого действия диуретиков на почки является уменьшение внутрисосудистой концентрации натрия и объема жидкости. При выраженном или довольно длительном снижении объема циркулирующей крови физиологические изменения, поддерживающие артериальное давление, могут обуславливать уменьшение клубочковой фильтрации и, в конечном счете, почечную дисфункцию. Наиболее вероятной причиной почечной дисфункции является нейрогормональная активация. Увеличивающаяся скорость клубочковой фильтрации и экскреция натрия, калия и объема у пациентов с форсированным диурезом (в отличие от длительного приема) ассоциируется с меньшей стимуляцией симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

Недостаточный диурез не приводит к снижению внутрисосудистого объема. Объем плазмы может фактически увеличиваться, возможно, вторично по отношению к увеличению емкости венозного русла, снижению гидростатического давления капилляров и увеличению коллоидного давления. У таких больных влияние диуретиков на клубочковую фильтрацию может быть вторичным по отношению к прямым эффектам на сопротивление сосудов почек и почечный плазматок. Так, отмечено, что сосудистое сопротивление почек увеличивается после приема гидрохлоротиазида. Вместе с тем сопротивление сосудов почек также может снижаться после введения диуретиков. Почечная артериальная вазодилатация при введении фуросемида и этакриновой кислоты, по-видимому, объясняет быстрое увеличение и почечного плазматока, и клубочковой фильтрации, вызываемых этими агентами. Повышенное образование простагландинов, о чем свидетельствует увеличение экскреции PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ с мочой, может быть причиной этих быстрых почечных эффектов. Изучается возможное влияние введения мочегонных средств на внутрисосудистый аденозин, концентрация которого, как известно, увеличивается у пациентов с СН.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что длительное применение диуретиков приводит к снижению их эффективности. Хотя снижение абсорбции в желудочно-кишечном тракте или доставки к нефрону может быть объяснением развития толерантности, более важными могут быть физиологические эффекты диуретиков. Так, почечные эффекты диуретиков могут ограничиваться вследствие прямой нейрогормональной активации в почках. Эта концепция является обоснованием для применения альтернативных способов удаления жидкости.

Таким образом, мочегонные препараты, несмотря на положительное клиническое действие и способность к объемной разгрузке сердца, обладают двумя основными негативными свойствами — они активируют нейрогормоны, способствующие прогрессированию ХСН (прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) и вызывают электролитные нарушения, чреватые развитием нарушений ритма сердца. Поэтому мочегонные

препараты не относятся к патогенетическим обоснованным средствам лечения, но они остаются необходимым компонентом в лечении ХСН.

Практическое применение диуретиков

Мочегонные препараты показаны пациентам с острой СН, декомпенсированной СН при наличии симптомов, обусловленных задержкой жидкости (класс I, уровень доказательности В).

Быстрые клинические эффекты, вызываемые этими лекарственными средствами, делают правомерным их назначение. Необходимость назначения диуретиков и схема лечения (выбор препарата, пути введения, скорость выведения жидкости) определяются клинической ситуацией. Применение мочегонных средств у пациентов без признаков застойной ХСН не оправдано. При острой левожелудочковой недостаточности показано внутривенное введение петлевых диуретиков, поскольку такой путь введения является более эффективным и гарантирует быстрое наступление клинического эффекта. Пациентам с признаками перегрузки объемом или с анамнезом задержки жидкости назначают мочегонные средства для улучшения клинического состояния. Пациентам с симптомами умеренной и тяжелой СН или почечной недостаточностью требуются петлевые диуретики (табл.).

Таблица. Дозировки мочегонных средств для лечения отеочного синдрома при ХСН				
Препарат	Начальная доза, мг	Среднетерапевтическая ежедневная доза, мг	Максимальная суточная доза, мг	Длительность действия, ч
Петлевые диуретики ¹				
Фуросемид	20 - 40	40 - 240	500	6 - 8
Буметанид	0,5 - 1,0	1-5	10	4 - 6
Торасемид	5-10	10-20	200	12 - 16
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики ²				
Гидрохлоротиазид	25	25 - 100	200	6-12
Хлорталидон	12,5-25	25 - 100	100	24 - 72
Индапамид	2,5	2,5 - 5	5	36
Метолазон	2,5 - 5	2,5 - 10	20	12-24
Ингибиторы карбоангидразы				
Ацетазоламид ³	250	250 - 500	750	12
Калийсберегающие диуретики ⁴				
Амилорид	2,5 - 5	10-20	40	24
Триамтерен	25 - 50	100 - 200	300	7-9
Спиринолактон ⁵	25	50 - 150	200	До 72
Эплеренон ⁶	25	50	200	

¹ Дозировки петлевых диуретиков должны соответствовать массе тела пациента и водному балансу. При передозировке препараты могут оказывать нефро- и ототоксичное действие.
² Тиазидные диуретики не назначаются при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, за исключением случаев, когда они используются в комбинации с петлевыми.
³ При выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250-500 мг ежедневно за час до сна.
⁴ При выборе калийсберегающих диуретиков предпочтение должно отдаваться антагонистам альдостерона.
⁵ Имеется в виду применение спинолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика.
⁶ У пациентов с признаками левожелудочковой недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда в стабильном состоянии.

При ХСН, сопровождающейся незначительным венозным застоем в малом и большом круге кровообращения, петлевые диуретики лучше назначать внутрь, осторожно повышая дозу. У пациентов с умеренной ХСН в стабильном состоянии могут использоваться тиазидные диуретики (в первую очередь гидрохлоротиазид). Прогрессия симптомов ХСН, увеличение массы тела пациента за счет отеков требует перехода на петлевые диуретики. При неэффективности стартовых доз петлевых диуретиков всегда рассматривается вопрос о комбинации петлевого и тиазидного диуретиков.

Обычно стартовая дозировка фуросемида для пациентов с систолической сердечной СН и нормальной функцией почек составляет 40 мг, хотя для достижения адекватного диуреза часто необходимы дозировки от 80 до 240 мг. Очень важно подобрать адекватные дозы петлевых диуретиков, вызывающие отчетливый

диуретический ответ. Широко используемый метод подбора адекватной дозы мочегонного средства заключается в удвоении дозы до тех пор, пока не достигается желаемый эффект или максимальная дозировка препарата. После достижения достаточного диуреза важно документировать сухой вес пациента и далее проводить ежедневный контроль (с помощью весов) и поддерживать его на одном уровне.

Симптоматическое улучшение, наблюдаемое при правильном назначении диуретиков, требует внимательной оценки пользы и риска. Анализ многочисленных эффектов диуретиков на нейрогормоны, электролиты, функцию почек и сердца требует изменения нашего представления о назначении этих препаратов с сопутствующей терапией. Хотя не на все вопросы получены ответы, все больше данных свидетельствует о том, что мы можем добиться оптимального уровня диуреза при одновременном сведении к минимуму нежелательных последствий. Нейрогормональные эффекты диуретиков, по-видимому, очень важны. Так, при назначении диуретиков неблагоприятной является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вместе с тем ее блокада улучшает симптомы и выживаемость при ХСН. Это позволяет предположить, что на ранних стадиях СН

следует начинать лечение с ингибиторов АПФ, когда инициирование терапии диуретиками повышает активность ренина плазмы. В отличие от влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему диуретики ингибируют симпатическую нервную систему у пациентов с легкой формой СН. Отсюда могут вытекать предполагаемые преимущества β_1 -блокады на ранних стадиях СН. У пациентов с симптоматической СН диуретики предпочтительно применять в комбинации с нейрогормональными антагонистами, которые, как известно, предупреждают или замедляют прогрессирование СН.

Измерение активности нейрогормональных систем может быть показателем оптимального уровня диуреза. Несмотря на то что в настоящее время исчезновение периферических отеков является

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальної терапії і клінічної фармакології Харківського
 національного медичного університета

Диуретические средства в лечении хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 53.

наиболее широко используемой мерой оценки адекватности диуреза, более чувствительной может быть оценка физиологических параметров, отражаемых нейrogормонами. С инициацией диуреза концентрация катехоламинов и альдостерона в плазме крови снижается, что совпадает с отмечаемым улучшением симптомов. Однако концентрация этих нейrogормонов возрастает при увеличении сухого веса. По-видимому, низкий уровень нейrogормональной активации является лучшим показателем оптимального объемного статуса. Даже при отсутствии уверенности в оптимальной величине диуреза клинический опыт в некоторой степени позволяет оценить водный статус. Наличие хрипов в легких недостаточно для анализа оптимального водного баланса, поскольку их отсутствие не обязательно указывает на достаточный диурез, который может не влиять на появление хрипов. Скорее, оценка общего объема жидкости организма является простым способом и может указывать на необходимость назначения диуретиков. Тем не менее недостаточный диурез — самая распространенная ошибка при лечении ХСН. В ряде случаев агрессивная терапия мочегонными средствами неохотно используется в стационаре. Так, в период госпитализации пациентов часто применяют диуретики для купирования симптомов отека легких, но при выписке из стационара еще сохраняются признаки задержки жидкости в организме. При неадекватных дозах мочегонных препаратов в амбулаторных условиях нарастает отечный синдром и быстро возвращается тяжелая симптоматика.

Задачей активной фазы лечения является устранение избыточного количества жидкости в организме, проявляющегося в виде отеков. В этой фазе необходимо создать форсированный диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью на 800 мл — 1 л в сутки. Параллельно масса тела должна ежедневно снижаться на 750 г — 1 кг. Фуросемид является наиболее часто используемым петлевым диуретиком, однако при пероральном приеме его биодоступность составляет от 40 до 79%. Таким образом, буметанид и торасемид могут быть более предпочтительными, поскольку имеют большую биодоступность при приеме внутрь. В отличие от торасемида, широко используемые петлевые диуретики (фуросемид, буметанид) имеют короткий период действия (при внутривенном введении меньше 3 ч). По этой причине петлевые диуретики при необходимости могут назначаться и дважды в день. Может понадобиться внутривенное введение диуретиков для быстрого устранения симптомов перегрузки объемом.

Терапия диуретиками в соответствующих дозировках должна назначаться до тех пор, пока у пациентов имеются признаки отечного синдрома или же развиваются другие осложнения. Снижение функции почек после активного диуреза обычно отражает темпы диуреза, а не степень. У некоторых пациентов может развиться артериальная гипотензия или азотемия в период дегидратационной терапии. Это требует снижения скорости диуреза и поддержания терапии мочегонными средствами на низком уровне до достижения эуволемического состояния,

поскольку сохраняющаяся перегрузка объемом может изменять эффективность некоторых нейrogормональных антагонистов.

Повышенный креатинин в сыворотке крови у больных, госпитализированных с СН, является предиктором худшего клинического прогноза. С его помощью можно прогнозировать длительную госпитализацию и увеличение смертности. Вместе с тем не известно, является ли нарушение функции почек причиной ухудшения результата или отражает тяжесть СН. То же касается и азота мочевины крови, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза. Окончательно не определено, отражает ли этот показатель тяжесть СН или является следствием активного диуреза. Как правило, может допускаться незначительно повышенная концентрация креатинина в сыворотке крови. При стабилизации массы тела пациента индексы почечной функции в целом будут улучшаться. Повышенное содержание азота мочевины и креатинина в сыворотке крови, сохраняющееся стабильным в течение терапии, как правило, допускается, если в результате изменения водного обмена наблюдается улучшение симптоматики.

После диуретического эффекта, достигаемого с помощью петлевых диуретиков короткого действия, увеличение частоты приема до двух или даже трех раз в день обеспечит больший диурез с меньшими физиологическими нарушениями, чем при однократном приеме большой дозы препарата. После уменьшения признаков застоя жидкости лечение диуретиками продолжается для предупреждения рецидива задержки соли и воды и поддержания идеального сухого веса, но показан переход на более низкие дозы диуретиков.

Профилактика осложнений. Несмотря на то что почечная дисфункция обычно не возникает при использовании мочегонных средств, существенное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение клубочковой фильтрации могут вызывать беспокойство. При появлении таких изменений достаточно уменьшить темпы диуреза. У пациентов, получающих мощную диуретическую терапию, может быть целесообразным ограничение применения ингибиторов АПФ. Развитие почечной недостаточности у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, обычно наблюдается при снижении концентрации натрия и внутрисосудистого объема. Иницирование терапии ингибиторами АПФ после достижения эуволемического состояния может предупредить почечную недостаточность, которая иногда развивается при сочетании этих препаратов с диуретиками. Различные электролитные нарушения, которые могут развиваться при лечении мочегонными препаратами, обсуждались выше.

В соответствии с общим мнением в первую очередь необходимо поддерживать концентрацию калия в пределах нормального диапазона (обычно более 4,0 ммоль/л). Даже при форсированном диурезе это достигается благодаря частому измерению концентрации калия в сыворотке крови и при необходимости соответствующей коррекции. Методы, направленные на предупреждение потери калия, могут более эффективно и безопасно предупреждать гипокалиемию. Это касается и других потенциально важных электролитных нарушений. Калийсберегающие диуретики оказывают

слабое диуретическое действие, но потенциально полезны для поддержания концентрации калия в сыворотке крови. Для предупреждения снижения содержания калия в сыворотке крови, связанного с применением большинства мочегонных средств, могут быть применены ингибиторы АПФ. Тем не менее эффекты от совместного применения этих двух классов препаратов могут быть непредсказуемы, что требует в этой ситуации тщательного мониторингирования гемодинамических и лабораторных показателей у пациентов. И хотя такая комбинация может быть полезна для поддержания нормальной концентрации калия в сыворотке крови у пациентов с рефрактерной гипокалиемией, ее назначение другим больным может вести к развитию гиперкалиемии.

Антагонисты альдостерона (спиронолактон или эплеренон) в настоящее время широко используются в малых дозах для реализации кардиальных эффектов. Более высокие дозы этих препаратов могут быть использованы для синергетического (взаимно усиливающего) диуретического действия, при этом особое внимание следует уделять концентрации калия в сыворотке крови.

Лучшим средством поддержания эуволемического состояния у больных является предупреждение причин задержки натрия и жидкости. Уменьшение потребления натрия может снизить необходимость в высоких дозах диуретиков и должно поощряться у всех пациентов, но ограничение жидкости редко приносит пользу. Во-первых, жажда воды бывает настолько сильной, что делает фактически невозможным ограничение употребления жидкости пациентом. Во-вторых, диурез может быть достаточным без ограничения жидкости. В-третьих, гипонатриемия редко вызывает проблемы, а чрезмерная гипонатриемия успешно лечится изменением режима введения мочегонных средств.

Сравнение диуретиков

Эффективность конкретного лекарственного средства зависит от его фармакокинетики, которая может значительно изменяться при ХСН. Так, при ХСН может изменяться абсорбция в желудочно-кишечном тракте, объем распределения и доставка лекарственного средства к месту действия. Следует также иметь в виду, что эффективность любого препарата может ограничиваться тяжестью СН. Диурез не может превышать уровень фильтрующегося натрия почками, а функция последних часто ограничивается многочисленными патофизиологическими изменениями, происходящими при СН. Знание свойств диуретиков необходимо для эффективного применения этой группы лекарственных средств у пациентов с ХСН.

Петлевые диуретики наиболее часто используются у больных с СН благодаря высокой эффективности и выраженному действию. Отмечены минимальные клинически значимые различия между фуросемидом, буметанидом и торасемидом. Однако пациентам часто назначают неадекватные дозировки этих лекарственных средств. Поскольку петлевые диуретики секретируются в проксимальные канальцы и действуют со стороны просвета канальца петли Генле, при снижении скорости клубочковой фильтрации необходимо увеличение дозировки этих препаратов. Эффективные дозировки этих препаратов, отмеченные у здоровых лиц, часто не соответствуют таковым у пациентов с СН, у которых нередко функция почек снижена. При рефрактерности пациентов к низкой дозировке препаратов ее следует увеличивать до верхней терапевтической.

Имеются и другие причины, по которым высокие дозы петлевых диуретиков могут потребоваться больным с ХСН.

Вопреки распространенному мнению о том, что общая биодоступность препаратов у пациентов такая же, как у здоровых людей, абсорбция при приеме внутрь может варьировать в широких пределах. Поэтому низкая абсорбция не является механизмом снижения активности мочегонного средства при СН. Скорее всего, увеличение времени абсорбции может вести к снижению пиковых концентраций петлевых диуретиков в плазме крови у некоторых пациентов, и для достижения терапевтического эффекта им могут потребоваться более высокие дозировки принимаемых внутрь препаратов. Более низкая пиковая концентрация в сыворотке крови, однако, указывает, что риск ототоксичности большой пероральной дозы петлевых диуретиков, назначаемых пациентам с СН, не выше, чем при более низкой дозировке препарата, назначенного здоровому человеку. Напротив, внутривенное введение большой дозы приводит к более высоким пиковым концентрациям, как и увеличению эффективности, а также повышению риска токсичности. Изменение фармакокинетики петлевых диуретиков у пациентов с перегрузкой объемом, по-видимому, встречается реже, чем предполагается. Установлено, что фармакокинетика фуросемида и торасемида изменяется лишь у небольшого процента пациентов. Вместе с тем у пациентов с отечным синдромом применение адекватных дозировок пероральных диуретиков может быть успешным в амбулаторных условиях, что снижает расходы на лечение, в частности уменьшает частоту госпитализаций.

При изменении общего состояния и водного статуса пациента необходимо часто проводить оценку клинико-биохимических показателей и корректировать дозировку диуретиков. При назначении тиазидных диуретиков пациентам с СН следует учитывать следующие обстоятельства. Во-первых, они не столь мощные, как петлевые диуретики, и поэтому нежелательны при необходимости мощного диуреза. Во-вторых, у больных с ХСН почечный клиренс снижается, а тиазидные диуретики не эффективны при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл в минуту. В-третьих, тиазидные диуретики вызывают большее снижение калия, чем петлевые при одном и том же объеме диуреза.

Спиронолактон — слабый мочегонный препарат, частично потому что его эффект противостоит компенсаторное увеличение концентрации альдостерона. Часто применяются другие более мощные калийсберегающие препараты. Однако эффекты антагониста альдостерона спиронолактона имеют важное значение по многим причинам. Спиронолактон позволяет поддерживать концентрацию калия в сыворотке в нормальном диапазоне у пациентов с большой экскрецией этого электролита. Как и другие калийсберегающие агенты, он часто используется в сочетании с другими мочегонными средствами для получения синергических эффектов. Важное значение имеют прямые кардиальные эффекты, которые, по-видимому, привели к снижению смертности в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study).

Выделяют следующие токсические эффекты наиболее часто используемых мочегонных средств:

- Реакции гиперчувствительности.
- Кожная сыпь (большинство препаратов).
- Интерстициальный нефрит (фуросемид, тиазидные диуретики).
- Панкреатит (тиазидные диуретики).
- Глухота (петлевые диуретики).
- Камнеобразование в почках (ацетазоламид, триамтерен).
- Гиперурикемия, подагра (тиазидные диуретики, петлевые диуретики).

- Гинекомастия (спиронолактон).
- Нарушения толерантности к глюкозе (тиазидные диуретики, фуросемид, буметанид).
- Гипокалиемия (петлевые диуретики, тиазидные диуретики).
- Гиперкалиемия (спиронолактон, эп-леренон, триамтерен, амилорид).
- Нарушения кислотно-щелочного состояния:
 - ацидоз (ацетазоламид, спиронолактон, триамтерен, амилорид);
 - алкалоз (петлевые диуретики, тиазидные диуретики).

Некоторые токсические эффекты, такие как влияние на кислотно-щелочное состояние и уровень калия, можно предупредить при тщательном наблюдении за этими показателями и если дозировка мочегонного средства корректируется по мере необходимости. Другие — являются более редкими, но о потенциальной возможности их развития при лечении диуретиками необходимо помнить.

Рефрактерность к диуретикам и пути ее преодоления

Если отеки не уменьшаются при приеме диуретика, говорят о рефрактерности (устойчивости) к нему. Выделяют раннюю и позднюю рефрактерность к лечению мочегонными, связанную с изменениями в нефроне в ответ на активный диурез. Ранняя рефрактерность развивается буквально через несколько дней активной диуретической терапии. Ее причиной является резкая активация нейрогормонов (ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов, вазопрессина) и реакция на острую гиповолемию. В этом случае происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма. Диурез с превышением количества мочи над выпитой жидкостью 2,5 литра и более в сутки часто сопровождается развитием «рикошетной» устойчивости к лечению. Для преодоления ранней рефрактерности необходимо сочетать мочегонные с ингибиторами АПФ. Специальные исследования показали, что даже крайне малые дозы ингибиторов АПФ (например, 1,56 мг каптоприла) позволяют преодолевать рефрактерность к мочегонным и постепенно выводить пациентов из критического состояния. Поздняя рефрактерность к лечению диуретиками развивается через несколько месяцев непрерывного лечения и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов.

К наиболее частым причинам рефрактерности к диуретикам относятся следующие:

- Несоблюдение режима приема препаратов и избыточное потребление поваренной соли.
 - Снижение кровотока в почках и скорости клубочковой фильтрации:
 - выраженная гиповolemия и артериальная гипотония из-за активного лечения диуретиками или вазодилататорами;
 - снижение сердечного выброса из-за прогрессирующей СН, аритмий и других заболеваний сердца;
 - снижение фильтрационного давления в клубочках после начала приема (или повышения дозы) ингибиторов АПФ.
 - Прием нестероидных противовоспалительных препаратов.
 - Поражение почек (атероземболия, стеноз почечной артерии, лекарственный интерстициальный нефрит, обструкция мочевых путей).
 - Нарушение всасывания диуретиков из-за отека стенки кишечника и снижения кровоснабжения внутренних органов.
- Нередко по одним лишь клиническим данным трудно определить, с чем связана

рефрактерность к диуретикам: с выраженной гиповolemией и артериальной гипотензией вследствие активного лечения диуретиками и вазодилататорами; со снижением сердечного выброса из-за прогрессирующей СН; со снижением фильтрационного давления в клубочках после начала приема (или повышения дозы) ингибиторов АПФ. Однако если клиренс мочевины снижается больше, чем клиренс креатинина, то более вероятно снижение объема циркулирующей крови. Вазодилататоры, обычно используемые при СН для снижения посленагрузки, хотя и повышают сердечный выброс, могут уменьшать почечный кровоток и тем самым снижать эффективность диуретиков. У больных с атеросклеротическим стенозом почечных артерий на фоне приема вазодилататоров почечное перфузионное давление может снизиться настолько, что уменьшается скорость клубочковой фильтрации. Подобным недостатком должны обладать ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако благодаря уникальной роли ангиотензина II в работе почек эти препараты могут в одних случаях усиливать действие диуретиков посредством механизмов, не связанных с расширением сосудов, а в других — ослаблять его, снижая фильтрационное давление в клубочках до уровня, при котором резко уменьшается скорость клубочковой фильтрации. Последнее обычно бывает, когда почечное перфузионное давление исходно снижено из-за стеноза почечных артерий или уменьшения сердечного выброса. При этом высокий тонус выносящих артериол, необходимый для поддержания клубочковой фильтрации, обусловлен именно действием ангиотензина II. В таких случаях скорость клубочковой фильтрации под действием ингибиторов АПФ значительно уменьшается. Однако следует помнить, что у многих больных в начале приема этих препаратов наблюдается некоторое снижение скорости клубочковой фильтрации.

При резистентности к диуретикам для оптимизации нейрогормонального профиля рекомендовано назначение ингибиторов АПФ и антагонистов альдостерона. Спиронолактон лучше назначать утром, во время максимального циркадного подъема уровня альдостерона в дозе 200–300 мг в сутки.

Если причина рефрактерности к диуретикам — недостаточная насосная функция сердца, то такая рефрактерность обычно устраняется при повышении сердечного выброса на фоне инотропных средств (например, добутамина). Применяется внутривенная капельная инфузия допамина с «почечной» скоростью 0,5–2,0 мг/кг/мин длительностью до суток. В этом случае препарат изолированно увеличивает почечную фракцию кровотока, клубочковую фильтрацию и несколько уменьшает проксимальную реабсорбцию. При увеличении длительности введения допамина, как и при повышении скорости инфузии, начинают преобладать другие эффекты препарата (стимуляция β_1 - и затем α_1 -рецепторов), сопровождающиеся повышением артериального давления и положительным инотропным эффектом, которые позволяют поддерживать приемлемый уровень клубочковой фильтрации.

Для преодоления рефрактерности к диуретикам в амбулаторных условиях назначают одновременно два класса мочегонных средств. Добавление к петлевым диуретикам мочегонного средства, действующего на проксимальный каналец, или лекарственного средства, действующего на дистальный каналец, часто значительно увеличивает эффективность. Как правило, при добавлении второго класса мочегонных средств дозы

петлевых диуретиков не следует изменять, поскольку форма кривой «доза-ответ» не изменяется при добавлении других мочегонных средств и петлевые диуретики должны назначаться в эффективной дозе внутривенно для получения ответа. Выбор мочегонного средства, действующего на дистальный каналец, в качестве второго мочегонного средства является вопросом выбора. Многие клиницисты предпочитают метолазон, (прим. ред. — в Украине не зарегистрирован) поскольку его период полувыведения больше, чем у некоторых других мочегонных средств, действующих на дистальный каналец, а также потому, что, как сообщается, он остается эффективным даже при низкой скорости клубочковой фильтрации. Однако прямое сравнение метолазона и нескольких традиционных тиазидных диуретиков показало небольшие различия во влиянии на натрийурез, когда эти препараты добавлялись к петлевым диуретикам у пациентов с СН. В случае необходимости быстрого ответа диуретики, действующие на дистальный каналец, можно добавлять в полной дозе (гидрохлоротиазид — 50–100 мг/сут или метолазон 2,5–10 мг/сут, см. таблицу). Но такой подход может привести к чрезмерному снижению жидкости и электролитов, если за пациентом тщательно не наблюдать. Примером может быть следующий режим терапии. К петлевому диуретику добавляется вначале ежедневно полная доза диуретика, действующего на дистальный каналец, а затем доза последнего снижается до трех раз в неделю, чтобы избежать чрезмерного диуреза. В ряде случаев рекомендовано сочетание активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы. Альтернативная стратегия у госпитализированных пациентов с рефрактерностью к диуретикам заключается в ежедневном парентеральном введении дозы петлевого диуретика путем непрерывной внутривенной инфузии, которая приводит к устойчивому натрийурезу из-за постоянного присутствия высоких уровней лекарственного средства в просвете канальцев. Такой подход требует наличия инфузата и позволяет более точно контролировать натрийуретический эффект, но при этом необходимо особенно тщательно мониторировать клинико-биохимические показатели пациентов. При этом снижается возможность слишком быстрого уменьшения внутрисосудистого объема и артериальной гипотензии, а также риск ототоксичности в сравнении с пациентами, получающими большие дозы мочегонных средств при внутривенном болюсном введении препарата. Стандартная схема непрерывного режима введения фуросемида: начинается с 20–40 мг внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией со скоростью 5–10 мг/ч в течение 48 ч для пациентов, которые получали фуросемид внутрь в общей дозе 200 мг/сут. Имеются сообщения о применении более высоких дозировок фуросемида.

Еще одной распространенной причиной рефрактерности к диуретикам при тяжелой СН является развитие кардиоренального синдрома, который устанавливается клинически как ухудшение функции почек, в результате чего снижается диурез у пациентов с очевидными клиническими признаками перегрузки объемом. Как правило, кардиоренальный синдром манифестирует у пациентов, повторно госпитализируемых в связи с декомпенсацией СН и трудностями в обеспечении адекватного диуреза вследствие ухудшения почечной функции. Важно отметить, что ухудшение функции почек способствует удлинению госпитализации и является предикторами быстрой повторной госпитализации и смерти. Механизмы развития кардиоренального

синдрома окончательно не изучены, а методы лечения остаются предметом исследований.

Комбинация диуретиков

Очень часто трудно добиться эффективного диуреза у пациентов с СН. Физиологические стимулы задержки жидкости могут быть достаточно прочными для подавления мочегонного действия какого-либо одного агента. Таким образом, петлевые диуретики могут оказаться неэффективными вследствие дистальной реабсорбции. Напротив, лекарственные средства, которые действуют дистально, такие как калийсберегающие диуретики, не являются столь же мощными, как петлевые диуретики, и не приводят к желаемым результатам. Комбинация этих диуретиков дает синергический эффект с благоприятными последствиями.

Выгодной является комбинация петлевых диуретиков с тиазидными, которые блокируют реабсорбцию натрия на различных участках нефрона. Эта комбинация более оправдана, чем применение сочетания двух петлевых диуретиков. Конечно, комбинация двух петлевых диуретиков может позволить преодолеть толерантность к длительному приему одного из них, но тиазидные диуретики действуют на более дистальные отделы нефрона и в комбинации петлевого диуретика с тиазидным зона блокады реабсорбции натрия в канальцах расширяется. Кроме того, такая комбинация влияет на два различных механизма транспорта электролитов в клетках канальцев. Комбинация петлевых диуретиков и метолазона является особенно мощной. Комбинированное применение этих препаратов может вызывать эффективный диурез у пациентов, резистентных к другим вмешательствам. Однако, чтобы увидеть результаты добавления метолазона в соответствии с фармакокинетикой препарата, возможно, потребуются несколько дней. Вместе с тем следует отметить, что при комбинированном применении петлевых диуретиков и метолазона может развиваться тяжелая гипокалиемия. В связи с этим необходим тщательный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови. Другим методом является добавление калийсберегающего диуретика к режиму дегидратационной терапии. Благодаря этому возможно не только потенцирование мочегонного эффекта первоначального режима терапии диуретиками, но и профилактика гипокалиемии и упрощение контроля электролитов.

Оптимальный принцип комбинированной дегидратационной терапии при рефрактерном отеке у больных с ХСН подразумевает сочетание высоких доз петлевого диуретика, вводимого внутривенно, с тиазидным диуретиком и спиронолактоном, а раз в две недели к терапии должен добавляться на 3–4 дня ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид). При невозможности преодолеть резистентность к дегидратационной терапии приходится прибегать к механическому удалению избыточной жидкости из полостей (плевральная, перикардальная пункция и парацентез) или экстракорпоральным методам дегидратации (изолированная ультрафильтрация, гемодиализ).

Таким образом, диуретики являются важным классом лекарственных средств в лечении ХСН. Они быстро улучшают симптоматику и деятельность сердца. Тем не менее последствия длительной терапии диуретиками недостаточно изучены. Увеличение количества исследований и применение их результатов в клинической практике будет способствовать более рациональному подходу к выбору мочегонных средств при СН.