

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, Е.В. Щукина, к.м.н., кафедра внутренних болезней, общей практики – семейной медицины ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Применение диуретиков в кардиологии

Диуретики в кардиологии применяются широко, преимущественная сфера их использования – ведение пациентов с сердечной недостаточностью (СН), включая хроническую (ХСН) и острую, а также с артериальной гипертензией (АГ).

Несмотря на то что семейные врачи, терапевты и кардиологи назначают диуретики практически ежедневно и неоднократно в течение дня, не утрачивает актуальности обсуждение вопросов рационального применения указанных препаратов. Настоящее сообщение ставит целью еще раз обсудить основные вопросы применения диуретиков при стандартных кардиологических проблемах – ХСН и АГ. Информация изложена не совсем традиционно: мы сочли возможным представить основные разделы в виде текстовых таблиц, снабдив их

кратким общим комментарием, в надежде на то, что подобный подход облегчит читателю восприятие разноплановой информации.

Диуретики

Диуретики – дискретный класс лекарственных препаратов (табл. 1). У лиц с ХСН наибольшее распространение находят петлевые диуретики (ПД), в части случаев их комбинируют с тиазидными (ТД) либо тиазидоподобными диуретиками (ТПД); самостоятельное место при ХСН сейчас заняли антагонисты

альдостерона. В длительном лечении АГ доминируют ТД/ТПД; также могут использоваться ПД торасемид в небольших дозах и, преимущественно при резистентной АГ, антагонист альдостерона либо калийсберегающий диуретик.

Поваренная соль

Назначая диуретик, практикующий врач должен обязательно разъяснить больному необходимость значимого ограничения потребления поваренной соли (и обычно жидкости) в рационе (табл. 2). Лицам с ХСН следует указать, что длительное диуретическое лечение без подобного ограничения может не иметь успеха; нужно обсудить степень такого ограничения и способы сделать его менее дискомфортным.



А.Э. Багрий

Диуретики при стабильной ХСН

При стабильной ХСН диуретики (табл. 3) применяются у всех больных с признаками задержки жидкости в организме (в минимальных эффективных дозировках). Используются различные классы диуретиков; в части случаев оправданно применение их комбинаций.

Таблица 1. Классификация диуретиков

Класс / место действия / препараты	Применение при ХСН	Применение при АГ
Ингибиторы карбоангидразы / проксимальные извитые каналцы / ацетазоламид	Применяется крайне редко; ввиду риска развития метаболического ацидоза – не более 5 дней	
Петлевые / восходящий отдел петли Генле / фуросемид, торасемид, буметанид *	<ul style="list-style-type: none"> Основной класс при ХСН При декомпенсации СН 	<ul style="list-style-type: none"> Планово – преимущественно торасемид ≤5 мг/сут В лечении кризов
ТД и ТПД / дистальный извитой каналец / гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон*, метолазон*	<ul style="list-style-type: none"> Изолированно могут применяться на начальных этапах Преимущественно в добавление к петлевым 	Основной класс диуретиков для лечения АГ
Калийсберегающие / дистальный извитой каналец / триамтерен, амилорид	Применяются редко	В части случаев при резистентной АГ как 4-5-й препарат
Антагонисты альдостерона / дистальный извитой каналец / эплеренон, спиронолактон	Обычно при ХСН II и выше функционального класса (ФК) в небольших дозах – для улучшения прогноза	В части случаев при резистентной АГ как 4-й препарат
Антагонисты вазопрессина (акваретики) / V ₂ -рецепторы вазопрессина / толваптан*	<ul style="list-style-type: none"> При ХСН и гипонатриемии Прогноз не улучшают 	Не применяются при АГ

Примечание: * – отсутствуют в Украине.

Таблица 2. Важность ограничения поваренной соли в рационе при лечении больных ХСН диуретиками

- При использовании диуретиков обязательно настойчиво рекомендовать больному ХСН ограничение приема поваренной соли и жидкости.
- При отсутствии значительного ограничения поваренной соли в рационе диуретический эффект препаратов стремительно снижается, формируется резистентность к ним. Это одна из основных причин отсутствия результативности хронической диуретической терапии при ХСН.
- Длительное выраженное ограничение потребления соли сопряжено со значительным дискомфортом для больного. Врачу следует понимать самому и разъяснять пациенту, что этот дискомфорт не будет постоянным; для адаптации солевых рецепторов требуется около 6 нед, по истечении которых низкосолевая диета становится предпочтительной нормой.
- Создавать значимое ограничение потребления поваренной соли рекомендуют постепенно: сначала – отказываться от добавления соли в уже готовые блюда, затем – ограничивать применение соли при приготовлении пищи, потом – использовать бессолевой хлеб (ввиду отсутствия его в продаже возможно использовать хлебобулочные изделия для приготовления в домашних условиях).
- С учетом того что до 80% всего объема потребляемой жителями развитых стран поваренной соли поступает в организм с пищей, приобретаемой в супермаркете (колбасы, сыры и прочие готовые продукты, как правило, содержащие большое количество натрия), приема подобных продуктов следует избегать

Таблица 3. Применение диуретиков при ХСН

- Применение диуретиков – основной подход, применяемый для устранения задержки жидкости при ХСН.
- Диуретики в современных рекомендациях по ведению ХСН определены как препараты 1-й линии (класс рекомендации I, уровень доказательств A).
- Основное показание к их назначению – наличие признаков/угрозы задержки жидкости в организме. Диуретики не показаны больным с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, лицам с ХСН I ФК по NYHA.
- Лечение диуретиками при ХСН должно быть длительным (часто – постоянным).
- В процессе лечения диуретиками следует рекомендовать регулярный контроль массы тела (особенно часто – ежедневно – в начале лечения и при изменении дозировки) с ведением дневника.
- Среди групп диуретиков, применяемых при ХСН, доминируют ПД. В части случаев к ним могут добавляться ТД, антагонисты альдостерона (небольшие – недиуретические – дозы антагонистов альдостерона, например 25-50 мг/сут эплеренона, могут замедлить процесс фиброобразования миокарда и улучшить прогноз).
- ПД следует использовать в минимальных дозах, обеспечивающих поддержание баланса жидкости в организме больного.
- Основными ПД, применяемыми при ХСН, являются фуросемид и торасемид. По мнению ряда авторитетных экспертов (D.L. Mann, 2012), фармакокинетические параметры торасемида более оптимальны в сравнении с фуросемидом, что позволяет предпочесть данный препарат во многих случаях ХСН, даже несмотря на более высокую стоимость.
- Прием ПД следует согласовывать с социальными потребностями больного (здесь преимущество может получить препарат торасемида пролонгированного высвобождения, при использовании которого существенно меньше частота императивных позывов к мочеиспусканию при сохранении суммарного объема потери жидкости и натрия)

Таблица 4. Применение диуретиков при декомпенсации ХСН

- Внутривенное введение ПД – стандартный подход к лечению больных с декомпенсированной ХСН / острой СН (при наличии признаков задержки жидкости в организме и отсутствии противопоказаний).
- В нескольких недавних сообщениях (DOSE, 2011; L.A. Allen et al., 2010; M.R. Thomson et al., 2010) показаны сравнимые результаты применения постоянной инфузии (на протяжении 72 ч) и интермиттирующего болюсного введения ПД (каждые 12 ч) в отношении большинства клинических проявлений. В то же время постоянная инфузия оказалась более благоприятной в отношении увеличения количества мочи; имелась тенденция к более быстрому устранению легочного застоя.
- Постоянная инфузия в сравнении с болюсным введением ПД также ассоциировалась с меньшим риском развития ототоксичности (кохлеарной токсичности).
- В этих же исследованиях продемонстрирована достаточно высокая безопасность введения высоких доз ПД (примерно в 2,5 раза выше использовавшихся ранее для перорального приема, которые составляли около 130 мг/сут фуросемидового эквивалента) в сравнении с относительно низкими (равными исходной пероральной дозе). Суммарно эти данные интерпретируются как свидетельства достаточной безопасности длительной инфузии высоких доз ПД, которые, следовательно, и рассматриваются как подход выбора.
- Для снижения риска кохлеарной токсичности ПД не следует комбинировать с другими ототоксичными препаратами (например, с аминогликозидами).
- У больного с симптомами низкого выброса и низкой чувствительностью к введению ПД представляется маловероятным увеличить эффективность последних при наращивании дозы или при комбинации с ТД. Скорее окажутся эффективными подходы, увеличивающие сердечный выброс (например, добутамин).
- При значительно повышенном интраабдоминальном давлении (например, у больного с напряженным асцитом) удаление небольшого количества асцитической жидкости может восстановить сниженную ранее чувствительность к диуретикам

Таблица 5. Резистентность к ПД

Механизм	Пути преодоления
Отсутствие ограничения в рационе поваренной соли и жидкости	Значительно ограничить
Снижение сердечного выброса	При синдроме малого выброса – добутамин
Снижение функции почек	Увеличить дозу ПД
Повышение интраабдоминального давления	При напряженном асците – удаление небольшого количества асцитической жидкости
Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Добавить ингибитор АПФ / сартан, антагонист альдостерона
Краткосрочная адаптация (постдиуретическая задержка натрия)	Использовать длительнодействующий ПД (торасемид) либо фуросемид 2-3 р/день
Хроническая адаптация (феномен breaking)	Использовать ежедневный прием ПД
Гипертрофия клеток дистальных каналцев (при длительном и бесконтрольном приеме ПД)	Комбинация ПД с ТД/ТПД
Комбинация ПД с ТД/ТПД	
<ul style="list-style-type: none"> ТПД – подгруппа ТД, не имеющая в структуре молекулы бензотиадиазинового группы. Механизм действия ТПД подобен таковому ТД в целом. Для комбинации с ПД могут применяться различные ТД (и ТПД в частности). Комбинация ПД с ТД преимущественно используется для преодоления такого типа резистентности к ПД, который связан с их длительным (особенно бесконтрольным) применением. Безопасность применения и влияние на прогноз комбинации ПД + ТД в масштабных рандомизированных исследованиях (в т.ч. при ХСН) не изучалась. Применение этой комбинации может ослабить проявления легочного и системного застоя у лиц, длительно принимающих ПД изолированно и резистентных к ним; увеличить диурез у лиц со сниженной функцией почек. При использовании комбинации ПД + ТД требуется тщательный контроль электролитов и уровня креатинина крови. Имеется риск развития гипокалиемии (и аритмий), гипонатриемии, гиповолемии и гипотензии, гипохолемического метаболического алкалоза, снижения функции почек (обычно транзиторного), гипомagneмии, гиперурикемии, ухудшения клинических проявлений печеночной энцефалопатии. Дозы ПД для такой комбинации – 10-20 мг/сут торасемида; дозы ТД – 25-100 мг/сут гидрохлортиазид. Если больной до начала использования комбинации получал очень высокую дозу ПД, то в день начала приема ТД дозировку ПД следует снизить в 2 раза (во избежание чрезмерного увеличения диуреза) 	

Таблиця 6. Применение диуретиков при АГ

- Диуретики – один из базисных классов антигипертензивных препаратов. Рекомендации по лечению АГ, составленные экспертами всех ведущих мировых кардиологических ассоциаций, признают диуретики необходимым элементом стратегии ведения многих больных с АГ (как эссенциальной, так и с различного рода симптоматическими АГ).
- Диуретики в лечении АГ могут использоваться в качестве монотерапии; в последнее время чаще – в составе различных комбинаций (лучшие варианты двойной комбинации – с ингибитором АПФ / сартаном, тройной – еще и с блокатором кальциевых каналов).
- Наиболее часто среди диуретиков в лечении АГ используются ТД/ТПД. Длительное применение гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут) или хлорталидона (12,5-25 мг/сут) либо индапамида (1,5-2,5 мг/сут) позволяет улучшить контроль артериального давления, что определяет существенные благоприятные прогностические эффекты. Пролонгированный прием этих доз ТД рассматривается как достаточно безопасный (в т. ч. у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом при отсутствии декомпенсации заболевания).
- Среди ПД единственным пригодным для длительной антигипертензивной терапии у лиц с сохранной функцией почек является торасемид (благодаря длительному периоду действия и лучшим в сравнении с фуросемидом фармакокинетике и переносимости). Обычно в лечении АГ используются небольшие (недиуретические) дозы торасемида (5 мг/сут). У лиц со сниженной функцией почек (при уровнях скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин) ПД – необходимый элемент тактики антигипертензивного лечения (дозы могут быть большими, например торасемид – до 80-100 мг/сут и более).
- Комбинация ТД с ПД в лечении АГ обычно не применяется.
- Внутривенное введение ПД – стандартный подход к лечению различных вариантов гипертензивных кризов.
- У лиц с резистентной АГ в составе многокомпонентной лечебной программы в качестве 4-5-го препарата возможно использование антагонистов альдостерона (например, эплеренона 50-100 мг/сут, реже – триамтерена, амилорида).

Таблиця 7. Использование лекарственной формы торасемида с пролонгированным высвобождением (препарата Бритомар) в клинической практике

Торасемид в сравнении с фуросемидом

- Лучшая биодоступность (80-100%) по сравнению с таковой фуросемида (10-90%), что определяет более высокую прогнозируемость эффекта.
- Низкая вариабельность всасывания в желудочно-кишечном тракте, не зависящая от приема пищи.
- Наибольшая среди ПД продолжительность действия (24 ч), что обеспечивает возможность приема 1 р/сут при более низком риске развития краткосрочной и хронической адаптации.
- Меньшая выраженность калийуретического эффекта (и сопряженного с ним риска развития аритмий).
- Меньшая выраженность калийуретического эффекта, что делает препарат предпочтительным для длительного применения у лиц с факторами риска развития остеопороза, в т. ч. у пожилых лиц.
- Антиальдостероновые эффекты (в отношении почек, миокарда, сосудов).
- Доказанные благоприятные эффекты на фиброз миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у больных ХСН.
- В открытом проспективном наблюдательном исследовании TORIC торасемид в сравнении с фуросемидом показал более выраженное благоприятное влияние на клинические проявления ХСН, снижение риска кардиальной (на 60%) и общей (на 51%) смертности, снижение риска гипокалиемии.

Особенности формы с пролонгированным высвобождением

- Благодаря наличию специального гидроколлоидного матрикса обеспечивается постепенное высвобождение действующего вещества (торасемида) в кишечнике.
- Это сопровождается дополнительными преимуществами в фармакокинетике: в сравнении с формой с немедленным высвобождением максимальная концентрация препарата в крови примерно на 30% меньше, для ее достижения требуется на 45% больше времени. Клинически уменьшается количество императивных позывов к мочеиспусканию, увеличение диуреза является более постепенным и комфортным (суточный объем мочи при использовании форм с немедленным и пролонгированным высвобождением одинаков).
- Диуретический эффект длится не более 12 ч (обеспечивается возможность полноценного сна). Антигипертензивный эффект продолжается до 24 ч.
- В нескольких сообщениях, представленных в авторитетных изданиях (K.A. Lyseng-Williamson, 2009; M.J. Barbanoj et al., 2009), показано, что при одинаково высокой биодоступности и сравнимой суточной эффективности в отношении потерь натрия и воды форма с пролонгированным высвобождением обеспечивала значимо меньшую выраженность позывов к мочеиспусканию и, по мнению больных, характеризовалась большим удобством применения.

Диуретики при декомпенсации ХСН

В данном случае диуретики (табл. 4) входят самое широкое применение, в первую очередь в виде длительной внутривенной инфузии относительно более высоких доз, которые в нескольких недавних исследованиях показали хорошую переносимость и более высокую эффективность в сравнении с таковыми болюсного введения и применения низкодозовых режимов.

Резистентность к ПД

Резистентность к ПД может составлять серьезную проблему у значительной части больных ХСН. Механизмы формирования резистентности к ПД разнообразны, что требует использования различных превентивных мер. При длительном и бесконтрольном приеме ПД вероятно формирование особого механизма резистентности к ним (с гипертрофией клеток дистальных канальцев), преодоление которого может требовать применения комбинации ПД и ТД. Применение этой комбинации требует большой осторожности врача, тщательного контроля уровней электролитов и креатинина сыворотки крови. Резистентность к ПД у больных с ХСН проявляется неадекватным ответом отеочного синдрома на использование адекватной (полной) дозы диуретика. Это гетерогенный феномен,

основные механизмы развития которого представлены в таблице 5.

Диуретики при АГ

Диуретики при АГ (табл. 6) являются базисным классом; для постоянного антигипертензивного лечения преимущественно используются ТД/ТПД. Вместе с тем ПД торасемид в небольших дозах также может с успехом использоваться для длительной антигипертензивной терапии.

Использование торасемида в кардиологии

Торасемид, в т. ч. его лекарственная форма с пролонгированным высвобождением (Бритомар), имеет ряд важных преимуществ в сравнении с другим широко применяемым ПД фуросемидом (табл. 7). В силу этих преимуществ (включая как фармакокинетические, так и связанные с более высокой безопасностью) данный препарат в ряде ситуаций оказывается явно предпочтительным, несмотря на его более высокую стоимость. По уровням суточного натрийуреза и водного диуреза форма препарата с пролонгированным высвобождением сравнима с формой с немедленным высвобождением, но превосходит ее по фармакокинетическому профилю и комфортности для пациента.

Оперативно
Хроника ключевых событий
в
голове

Новости ВОЗ

Детская смертность: существующие тенденции

В сентябре на официальном сайте ВОЗ был опубликован информационный бюллетень, посвященный вопросам детской смертности. По данным ВОЗ, в 2011 г. зарегистрировано 6,9 млн случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. Более половины этих летальных исходов детей раннего возраста произошли вследствие состояний, которые можно было предотвратить или лечить простыми и доступными по стоимости мероприятиями. Основными причинами смерти детей младше 5 лет являются пневмония, осложнения, связанные с преждевременными родами, диарея, асфиксия при рождении и малярия. Около трети всех случаев смерти детей связаны с недостаточностью питания. В течение неонатального периода происходит около 43% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. Вероятность смерти в указанной педиатрической популяции в странах Африки к югу от Сахары примерно в 16 раз превышает аналогичный показатель в развитых странах. Для предотвращения этих случаев смерти необходимо обеспечить безопасные роды и эффективный неонатальный уход.

В рамках реализации Целей тысячелетия в области развития (ЦТР) в целом достигнут значительный прогресс. Глобальная смертность детей в возрасте до 5 лет уменьшилась с 87 случаев в 1990 г. до 51 случая на 1 тыс. рожденных живыми в 2011 г. Однако темпы снижения смертности в популяции до 5 лет все еще не достаточны для выполнения задачи в рамках ЦТР по снижению смертности к 2015 г. на две трети по сравнению с уровнем 1990 г.

Полное содержание бюллетеня доступно по адресу:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru/index.html>
Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Новости FDA

FDA отклонило заявку на одобрение ликсиваптана для лечения гипонатриемии у пациентов с сердечной недостаточностью и синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона

13 сентября Консультативный комитет Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) по средствам, влияющим на сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы, проголосовал против регистрации ликсиваптана (Lixar) производства компании Cornerstone Therapeutics для лечения гипонатриемии у пациентов с сердечной недостаточностью, а также с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Ликсиваптан – пептидный высокоселективный антагонист V₂-рецепторов вазопрессина. Аффинность ликсиваптана к V₂-рецепторам в 100 раз больше таковой к V₁-рецепторам. Члены Консультативного комитета FDA посчитали необходимым получение дополнительных доказательств эффективности препарата. Хотя все клинические испытания показали статистически значимые результаты, лечение несущественно увеличивало количество сывороточного натрия в крови пациентов. Так, в одном испытании III фазы с участием 652 больных применение ликсиваптана привело к повышению сывороточного уровня натрия только на 1,2 мЭкв/л по сравнению с терапией плацебо.

В другом исследовании было отмечено несоответствие показателей смертности пациентов группы, которая получала ликсиваптан, и участников группы плацебо. По оценкам FDA, в течение первых 10 дней после первой дозы умерли 15 пациентов группы ликсиваптана, в то время как в группе плацебо – 4 участника. Большое количество необъяснимых случаев преждевременной смерти вследствие сердечной недостаточности послужило ключевой причиной отклонения заявки на регистрацию препарата для лечения этой группы пациентов. Вопросы безопасности побудили Комитет по мониторингу данных и безопасности досрочно завершить начатые испытания.

Окончательное решение FDA об одобрении ликсиваптана будет принято 29 октября.

Новости NICE

Руководство NICE по диагностике и терапии головной боли у взрослых и детей старше 12 лет

В сентябре на официальном сайте Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) было опубликовано клиническое руководство по диагностике и терапии головной боли у лиц старше 12 лет. В руководстве NICE содержатся рекомендации относительно установления диагноза и лечения наиболее распространенных разновидностей головной боли, а именно:

- головной боли напряжения;
- мигрени, в том числе с аурой и связанной с менструацией;
- кластерной головной боли;
- головной боли вследствие чрезмерного использования лекарственных препаратов (абузусной, или медикаментозной, головной боли).

Головная боль является одной из наиболее распространенных неврологических проблем, с которой встречаются врачи общей практики и неврологи. Головная боль может быть первичной или вторичной. Этиология первичной головной боли до конца не изучена. Наиболее распространенными типами первичной головной боли являются головная боль напряжения, мигрень и кластерная головная боль. Вторичная головная боль возникает на фоне основного нарушения, например при использовании чрезмерного количества лекарственных препаратов, наличии гигантоклеточного артериита, повышенного внутричерепного давления или инфекций. Многие люди, страдающие головной болью, не имеют точно установленного диагноза. Более точный диагноз первичной головной боли поможет врачам в выборе терапии и, возможно, улучшит качество жизни таких пациентов.

Руководство на английском языке доступно по адресу: <http://guidance.nice.org.uk/CG150>

Подготовила **Ольга Татаренко**