

ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. — 2007

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ. (СООБЩЕНИЕ 9)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, каф. пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф. Ю.А. Горяев, МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В лекции рассматриваются вопросы современных подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности, в частности применение диуретиков.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, отёки, лечение, диуретики.

Ключевые клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) в значительной мере определяются задержкой натрия и воды в организме. Одышка, периферические и полостные отёки, увеличение печени, цианоз, прибавка массы тела, хрипы в лёгких — это признаки, появляющиеся в результате застоя. Прежде всего, благодаря им происходит существенное ухудшение качества жизни больных. Накопление жидкости происходит за счёт активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпат-адреналовой системы, эндотелина и вазопрессина, выведению жидкости способствуют другие гормоны — NO, натрийуретический пептид, брадикинин и простагландин [1]. Диуретические препараты, основной целью применения которых является увеличение выведения почками натрия и воды [2], устраняют одышку и отёки, тем самым существенно улучшают качество жизни пациентов с ХСН.

История применения диуретиков. Первые упоминания о диуретиках восходят ещё к работам Парацельса, который в XVI веке ввёл в медицинскую практику применение каломели и хлорида ртути, эти препараты применялись вплоть до начала XX века, хотя и отличались очень слабым мочегонным эффектом. Только в 1920 г. случайно при лечении сифилитического больного было отмечено диуретическое действие препаратов органической ртути и в практику на многие годы введён препарат меркузал. Этот препарат позволял эффективно бороться с явлениями застоя, свойственными ХСН, но иногда вызывал симптомы ртутной интоксикации. Только во второй половине XX века были разработаны современные диуретики к числу которых относятся ингибиторы карбоангидразы, тиазидные, петлевые и калийсберегающие препараты [2, 9]. Однако с учётом современных знаний необходимо помнить, что патогенетическое лечение отёков у больных с ХСН без применения нейрогуморальных модуляторов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.) невозможно [1].

Механизмы увеличения диуреза. У больных с ХСН с выраженными застойными изменениями оптимальный диурез должен составлять около 0,5–1,0 кг/сут по ежедневно определяемой массе тела. В первые 2–3 дня допускается максимальный диурез, а позднее — не более 0,4–0,5 кг/сут, это позволяет избежать резкого снижения объёма циркулирующей крови (ОЦК), что иногда может привести к возникновению азотемии. Оптимальный диурез достигается за счёт использования внепочечных и почечных механизмов [9].

Внепочечные механизмы диуреза направлены на восстановление содержания альбумина в плазме крови путём его внутривенной инфузии, что ведёт к мобилизации жидкости из периферических тканей, этот механизм очень важен для ведения больных с ХСН с развитием синдрома сердечной кахексии [4]. Другой механизм — это увеличение сердечного выброса и почечного кровотока за счёт использования сердечных гликозидов. Третий внепочечный механизм — торможение выработки вазопрессина — менее значим при ХСН.

Почечные механизмы реализуются за счёт диуретических препаратов. Причём механизм действия каждого препарата зависит от его химической структуры. По месту наибольшего приложения диуретического эффекта все существующие на настоящее время средства разделены на группы (рис. 1):

1) Действующие на проксимальные каналы нефрона — это ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид — диакарб и бензоламид). В основе их эффекта торможение реабсорбции натрия, хлоридов и фосфатов. Однако мочеотделение на фоне этих препаратов увеличивается незначительно, т.к. неабсорбированный в проксимальном отделе нефрона натрий может реабсорбироваться в петле и дистальных отделах.

2) Действующие на восходящее колено петли Генле (петлевые диуретики, натрийуретики) — это производные сульфаниламида с незамещённой сульфаниламидной группой — фуросемид (лазикс) и буметанид, с замещённой сульфаниламидной группой — торасемид (диувер); производное феноксиацетиловой кислоты — этакриновая кислота. В основе их эффекта лежит активный натрийурез, сопровождающийся серьёзными потерями калия и хлора. Петлевые диуретики начинают действовать в течение 1–2 ч после введения, продолжительность действия дозы составляет 6–8 ч, позднее наблюдается синдром отмены, который характеризуется задержкой натрия после 12–24 ч.

3) Действующие на начальную часть дистальных извитых канальцев — тиазидные и тиазидоподобные диуретики: хлоротиазид (хлорталидон), метолазон, гидрохлортиазид (гипотиазид), индапамид (арифон, равел), ксипамид. Эти диуретики обладают довольно слабым натрийуретическим эффектом. Тиазидные диуретики начинают действовать в течение 2–4 ч, продолжительность их действия составляет 12–24 ч. (для хлортиазида — 48–72 ч.). Эти препараты перестают действовать при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин.

4) Действующие на конечную часть дистальных извитых канальцев и кортикальный отдел собирательных трубочек — калийсберегающие диуретики: спиронолактон (верошпирон), амилорид, триамтерен. Оказывают очень слабый натрийуретический эффект, но способствуют задержке калия. Традиционно калийсберегающие диуретики комбинируются с петлевыми или тиазидными.

Эффекты диуретиков условно можно разделить на три большие группы: благоприятные, неблагоприятные и нейтральные. При назначении препаратов необходимо помнить обо всех этих группах эффектов:

1) Благоприятные эффекты: вызывают натрийурез и схождение отёков при ХСН, влияют на угрожающую жизни

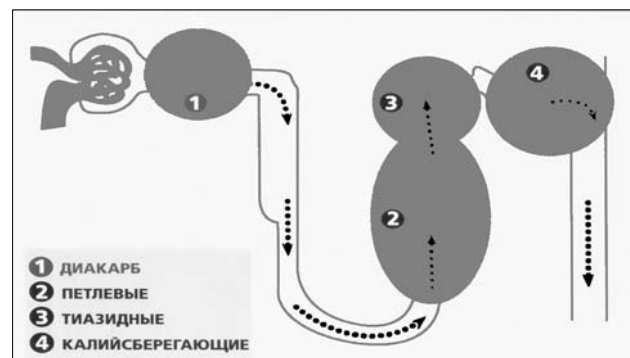


Рис. 1. Места действия основных групп диуретиков.

острую декомпенсацию ХСН, улучшают качество жизни больных за счёт уменьшения одышки, повышения толерантности к физической нагрузке, увеличения работоспособности.

2) Нейтральные эффекты: по данным многочисленных исследований диуретики практически не влияют на прогноз жизни больных с ХСН. Только два препарата — торасемид (в исследовании TORIC, 2000) и спиронолактон (в исследовании RALES, 1999) показали снижение смертности кардиологических больных.

3) Неблагоприятные эффекты:

- Гемодинамические: уменьшение ОЦК на фоне интенсивной диуретической терапии, значительное снижение ударного объёма и АД.

- Метаболические: вначале терапии снижение уровня катехоламинов, активация нейрогормонов в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счёт уменьшения ОЦК (снижение АД и почечной перфузии), водно-электролитные нарушения (а также связанные с ними проаритмические эффекты), изменения pH, нарушения углеводного обмена у больных сахарным диабетом, обмена мочевой кислоты у больных подагрой, обмена липидов у больных с дислипидемиями.

- Прочие: ототоксичность (при приёме петлевых диуретиков), гинекомастия (при приёме спиронолактона).

На сегодня в рекомендациях по ведению больных ХСН приводится такой алгоритм использования диуретиков [8]:

- 1 функциональный класс — не лечить мочегонными,
- 2 функциональный класс (без застоя) — не лечить мочегонными,
- 2 функциональный класс (с застоем) — тиазидные диуретики, только при неэффективности можно назначать петлевые мочегонные,
- 3 функциональный класс (декомпенсация) — петлевые (тиазидные) + антагонисты альдостерона в дозе 100-300 мг/сут.,
- 3 функциональный класс (поддерживающая терапия) — тиазидные (петлевые) + малые дозы спиронолактона + ацетазоламид (по 0,25 х 3 раза в сутки в течение 3-4 дней 1 раз в 2 недели).
- 4 функциональный класс — петлевые + тиазидные (иногда сочетание двух петлевых, например, фуросемида и этакриновой кислоты) + спиронолактон + ингибиторы карбоангидразы.

Стоит подчеркнуть, что только в последних Европейских рекомендациях по ведению больных ХСН (2005) появилось упоминание об использовании индапамида [13], но эффективность его в лечении данной категории больных требует дальнейшего изучения.

Очень серьёзной проблемой для клинициста является резистентная к диуретической терапии ХСН, условно её можно разделить на два состояния: 1) толерантность к диуретикам (псевдорезистентность) — когда отмечается снижение чувствительности к препаратам и не удаётся достичь оптимального диуретического эффекта; 2) рефрактерность к диуретикам (истинная резистентность) — когда отмечается прогрессирующая или полная необратимая устойчивость к применению этой группы лекарств, обусловленная какой-то органической причиной (табл. 1). Кроме того, резистентность может быть подразделена на: 1) раннюю — возникает в первые дни активной диуретической терапии за счёт резкой активации нейрогормонов (ангиотензин II, альдостерон, вазопрессин, катехоламины) и возникновения гиповолемии; 2) поздняя — развивается через несколько месяцев диуретической терапии в результате гипертрофии эпителиальных клеток в ответ на постоянную повышенную абсорбцию электролитов и органического изменения эпителиоцитов почечных канальцев.

Преодоление толерантности к диуретикам (псевдорезистентности) возможно путём выяснения причины и активного воздействия на неё:

1) Наиболее часто причиной толерантности является низкая комплаентность больного в отношении соблюдения гипонатриемической диеты, которая подробно описана нами ранее [5]. Больные могут недопонимать её значимость с одной стороны или недостаточно полно представлять перечень продуктов и блюд, в которых может иметься избыток натрия. Особенно необходимо обращать внимание на продукты «быстрого питания». В то же время необходимо адекватное восполнение затрат калия, которые в быстропрогрессирующем темпе возникают у больных, находящихся

на диуретической терапии и являются одной из причин формирования толерантности. У недекомпенсированных больных, которые требуют умеренного ограничения натрия могут успешно применяться специальные солевые смеси с пониженным содержанием натрия «Валетек», а для остальных — калийные солевые смеси «Сонасол».

2) Не менее важен учёт объёма принимаемой жидкости. По мнению В.А. Люсова и соавт. (2006) у больных при ХСН ПА стадии суточный диурез в дни без приёма диуретиков составляет в среднем 1000-1400 мл, при ПБ — 700-850 мл, а при выраженной декомпенсации у тех же больных — 500-600 мл, при III — 450-550 мл. В связи с этим в дни без приёма диуретиков количество потребляемой жидкости должно быть равно количеству выделяемой мочи + примерно 400 мл, необходимых для потоотделения и дыхания. Потому расчёт потребляемой жидкости должен вестись индивидуально, а в дни диуретической терапии — увеличиваться [6].

3) При изолированном использовании диуретиков активируются нейрогормоны, в связи с этим всегда необходимо сочетать их приём с ингибиторами этих гормонов — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами АТ₁-рецепторов ангиотензина. На сегодня на фармацевтическом рынке имеется большое число комбинированных препаратов такого состава — «Капозид», «Энап Н», «Энап НЛ», «Ко-ренитек», «Лозап+» и др. Использование их позволяет повысить комплаентность больного и добиться рационализации терапии. Необходимо стараться применять в сочетании с диуретиками даже крайне низкие дозы этих препаратов, что помогает преодолевать резистентность, особенно «позднюю».

4) Медикаментозная терапия в ряде случаев может являться одним из факторов развития толерантности, особенно это касается приёма нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследовании E.R. Heerdink и соавт. (1998) с участием 10519 чел. в возрасте 55 лет и старше было показано увеличение относительного риска госпитализаций у больных получающих НПВП и диуретики в 1,8 раза [14]. Аналогичные данные по увеличению госпитализаций в 2,1 раза на фоне приёма НПВП были получены в работе Page (2000), факторами риска этого являлся приём препаратов с длительным периодом полувыведения и высокая доза препаратов. В этой же публикации продемонстрировано, что кардиологический анамнез увеличивает риск госпитализации в 10,5 раз [15]. Таким образом, сам по себе напрашивается вывод о недопустимости применения НПВП даже на фоне диуретиков у больных с декомпенсацией ХСН. Для них необходимо искать альтернативные анальгетические препараты.

5) Больных с ХСН требуется обязательно отслеживать уровень альбуминов крови, при значениях менее 35 г/л, показана адекватная коррекция. По нашим данным, полученным при наблюдении за больными с ХСН на фоне ревматических пороков сердца, адекватная коррекция нутритивной недостаточности способствует повышению чувствительности к диуретикам, уменьшению симптомов и улучшению качества жизни больных [4].

Таблица 1

Основные причины резистентности к диуретикам

Псевдорезистентность (толерантность к диуретикам)	Истинная резистентность (рефрактерность к диуретикам)
• Невыполнение больным указаний врача по ограничению избыточного потребления натрия, • Развитие декомпенсации ХСН, • Нарушения электролитного обмена (чаще при гипокалиемии), • Нарушения кислотно-основного равновесия при ХСН (метаболический алкалоз из-за дефицита калия и хлора), • Гипоальбуминемия, • Снижение почечной перфузии (интенсивная диуретическая терапия, снижение сердечного выброса и АД, неадекватное лечение ИАПФ), • Приём медикаментов, препятствующих действию диуретиков (НПВП), • Нерациональное применение диуретиков.	• Холестериновые эмболы и стенозы почечных артерий, • Лекарственный тубуло-интерстициальный нефрит и другие заболевания почек с развитием хронической почечной недостаточности, • Обструктивные поражения мочевых путей.

6) Анализ необходимости применения вазодилаторов может принести существенную пользу. Часто больным назначаются нитроглицерины по поводу ИБС, слабый диуретик с вазодилатирующим эффектом индапамид по поводу артериальной гипертензии. На фоне такой активной вазодилатирующей терапии снижается АД и нарушается почечная перфузия. Если гипотония обусловлена другими причинами, то возможно назначение стероидных гормонов (преднизолон в/в до 180-240 мг, внутрь — до 30 мг), кордиамина. В особо тяжелых ситуациях назначается в/в инфузия допамина с «почечной» скоростью 0,5-2,0 мг/кг/мин сроком до 1 суток. Такая инфузия позволяет изолированно увеличить почечную фракцию кровотока, клубочковую фильтрацию и несколько уменьшает проксимальную реабсорбцию.

7) При долговременной терапии петлевыми и/или тиазидными диуретиками развивается метаболический алкалоз, который нарушает механизмы мочеотделения, создаёт явление толерантности. Для его преодоления рекомендуется добавлять на короткое время ингибитор карбоангидразы ацетацетамид (диакارب) в средней дозе 500 мг/сут на 3-4 дня с последующим перерывом в 2-3 дня. Этот препарат подкисляет кровь и в результате нарушения реабсорбции натрия в проксимальных отделах канальцев сохраняет высокую концентрацию этого иона в первичной моче, тем самым

потенцируя эффекты тиазидных и петлевых диуретиков [1]. Особенно показано применение этого препарата при ХСН в сочетании с лёгочной патологией.

8) Применение препаратов, которые улучшают почечную фильтрацию при систолическом АД более 100 мм рт.ст. — в/в инфузия эуфиллина, а также использование сердечных гликозидов [8].

9) Возможно нерациональное назначение диуретиков, когда долгое время применяется один, пусть даже и высокоэффективный препарат. Особенно это касается петлевых диуретиков, которые вызывают электролитный дисбаланс. Для его предотвращения необходимо присоединять небольшие дозы калийсберегающих диуретиков. Для потенцирования эффекта рациональным является при 3 функциональном классе ХСН использовать одновременно 2-3 диуретика разных групп, а при 4 — уже до 4 диуретиков. Это позволяет преодолевать «раннюю» резистентность к диуретикам. Стоит предпочитать при развитии рефрактерности более мощные диуретики, например, среди петлевых отдавать предпочтение торасемиду (диуверу) [3].

Таким образом, рациональная диуретическая терапия у больных ХСН является одним из важнейших механизмов повышения качества жизни больных, предотвращения повторных госпитализаций и, в ряде случаев, продления жизни больного.

CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. DIURETICS (THE MESSAGE 9)

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the modern methods of treatment of diuretics of chronic heart failure are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.
2. Глезер Г.А. Диуретики. — М.: Интэрбук, 1993. — 352 с.
3. Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид — петлевой диуретик с особыми свойствами. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т.5. №5. — С.
4. Калягин А.Н., Зимица И.А., Горбачёва М.В. и др. Подходы к терапии синдрома сердечной кахексии при ревматических пороках сердца. // Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии и реанимации. / Под ред. Г.В. Гвака. — Иркутск, 2003. — С. 71.
5. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность современное понимание проблемы. Методы немедикаментозной терапии (сообщение 7). // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — №1. — С. 91-95.
6. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Современные проблемы профилактики и восполнения дефицита калия в организме больных хронической недостаточностью кровообращения с позиции собственного научного и клинического опыта (ч. 1). // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 6. — С. 6-19.
7. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). // Журнал сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 8. №2. — С. 1-35.

9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — 3-е изд. — М.: МИА, 2005. — 1528 с.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Диагностика и терапия хронической сердечной недостаточности. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. № 11. — С. 602-614.
11. Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Клинические эффекты блокады альдостерона. // Журнал сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3. № 5. — С. 234-236.
12. Сидоренко Б.А. Лечение больных хронической сердечной недостаточностью: стратегия и тактика. // Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии: Избранные лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 3-7 апреля 2006 г. — М., 2007. — С. 264-275.
13. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
14. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C., et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol.158. — P.1108-1112.
15. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol.27. — P.777-784.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© Е.В. ОНУЧИНА, И.А. ПОШКАЙТЕ — 2007

СЕДЬМАЯ ВОСТОЧНО-СИБИРСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭТНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, 3-4 МАЯ 2007 ГОДА, КРАСНОЯРСК

Е.В. Онучина, И.А. Пошкайте

(Иркутский государственный медицинский университет,

ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней,
зав. кафедрой — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска,
гл. врач — Л.А. Павлюк, гастроэнтерологическое отделение, зав. — А.А. Рожанский)