

А. А. Бова, С. Е. Трегубов

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МОЧЕГОННЫХ ПРЕПАРАТОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»

Лечение отечного синдрома достаточно сложная проблема для практикующего врача любой специальности. Предлагаемый алгоритм применения диуретиков обозначает основные направления для поиска рациональных решений при ведении больных с синдромом задержки жидкости в амбулаторной практике.

Ключевые слова: *отечный синдром, диуретики, синдром задержки жидкости, алгоритм лечения.*

A. A. Bova, S. E. Tregubov

ALGORITHM USE DIURETICS IN AMBULATORY PRACTICE

Treatment of edema syndrome rather complicated problem for the practitioner of any specialty. The proposed algorithm diuretics represents the main directions to find rational solutions for the management of patients with the edema syndrome in outpatient practice.

Key words: *edema, diuretic, edema syndrome, treatment algorithm.*

В клинике внутренних болезней наиболее частыми причинами отечного синдрома являются отеки, связанные с хронической сердечной недостаточностью, нефротическим и нефритическим синдромом, печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Несмотря на то, что механизм их возникновения разный, наиболее частыми средствами медикаментозного воздействия на них являются диуретики. В настоящее время существует небольшое количество исследований, изучавших влияние диуретической терапии на прогноз пациентов с синдромом задержки жидкости (СЗЖ).

Тактические решения, связанные с назначением мочегонных препаратов, преимущественно применяются врачами на основании собственного клинического опыта. Применение диуретиков при наличии признаков задержки жидкости помимо пользы (уменьшения симптомов, улучшения качества жизни и т. п.) чревато рядом побочных эффектов (дегидратация, гипокалиемия, нарушения ритма сердца и т. п.). [1, 2]

Особенно сложным в этой ситуации является положение врачей амбулаторной практики, когда суще-

ственная часть ответственности за прием препаратов и контроль за результатами лечения вынужденно делегируется пациентам и их родственникам.

Предлагаемый алгоритм назначения диуретической терапии при СЗЖ создан на основании имеющихся исследований, рекомендаций, клинического опыта и призван оптимизировать ведение этой сложной категории больных в амбулаторных условиях.

Основные правила назначения мочегонных препаратов при синдроме задержки жидкости

Терапия мочегонными препаратами должна начинаться только при наличии *симптомов и признаков задержки жидкости*, к которым относятся:

- Появление или усиление одышки инспираторного характера, тахипноэ (ЧДД > 16 в минуту).
- Пароксизмальное ночное удушье.
- Пароксизмальный ночной кашель (в отсутствие ХОБЛ).
- Подъем изголовья как необходимое условие для сна, вплоть до ортопноэ.
- Появление периферических отеков.

- Скопление жидкости в полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард).
- Увеличение веса на 2 кг за 1 неделю.
- Набухание и пульсация шейных вен («венный пульс»).
- Влажные хрипы в легких.
- Увеличение прямого размера печени.
- Рентгенологические признаки застоя в малом кругу кровообращения (венозная гипертензия).
- Повышенное давление наполнения левого желудочка.

Если перечисленные признаки и симптомы развились в течение 1–3 дней, сопровождаются тахикардией, гипотонией, то подобное состояние должно быть расценено как острая декомпенсация сердечной деятельности. В этом случае предлагаемый алгоритм неприменим и, как правило, рациональное ведение больного в амбулаторных условиях не представляется возможным.

Если СЗЖ развился в результате хронической сердечной недостаточности, то назначение диуретиков должно происходить в комбинации с терапией иАПФ или, при их непереносимости с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). [4]

К основным правилам назначения диуретиков при СЗЖ относятся:

- Необходимость использования их в непрерывном режиме. Мочегонная терапия должна осуществляться ежедневно. Прерывистые курсы диуретиков приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и могут способствовать прогрессированию СЗЖ.
- Мочегонная терапия проводится под контролем ежедневного взвешивания. Максимум снижения веса до 1 кг/сут, указанный в рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, в амбулаторных условиях должен быть снижен до 0,5–0,7 кг/сут в целях безопасности. Дегидратация и избыточный диурез более опасны, чем сам отеочный синдром.
- Назначение и титрование дозы диуретиков на повышение требует обязательного контроля уровня электролитов крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), продолжительности интервала QT на ЭКГ не реже 1 раза в неделю. После стабилизации состояния контроль уровня калия и креатинина/СКФ может осуществляться 1 раз в 3–6 месяцев.
- При достижении клинического эффекта (уменьшение проявлений синдрома задержки жидкости, увеличение толерантности к физическим нагрузкам) необходимо начинать титрование дозы мочегонного «на понижение» под ежедневным контролем веса пациента. При стабилизации состояния пациента возможна полная отмена диуретика (при наличии возможности регулярного врачебного наблюдения за состоянием больного).
- При проведении активной диуретической терапии необходимо помнить об особенностях водно-

солевого режима. Оптимальный диурез достигается, если диуретическую терапию проводят на фоне диеты с обычным количеством натрия при легком снижении объема выпиваемой жидкости (1–1,2 л в сутки). Т. е. на фоне активной диуретической терапии целесообразно не резко уменьшать потребление соли, а лишь ограничить употребление жидкости.

Алгоритм назначения мочегонных препаратов

Если СЗЖ приводит к незначительному ограничению физической активности пациента, что соответствует II ФК ХСН, для принятия решения о выборе диуретических средств необходимо оценить функцию почек и принимаемую базовую терапию (рис. 1). [3]

Диуретическую терапию предпочтительно назначать со стартовых доз петлевых диуретиков (ПД). Прием тиазидных диуретиков (ТД) можно продолжить при развитии СЗЖ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сохраненной функцией почек, если они назначались ранее. ТД могут считаться безопасными только в комбинации с иАПФ или АРА.

Различают:

- Собственно тиазидные диуретики: гидрохлортиазид (гипотиазид);
- Тиазидоподобные диуретики: хлорталидон (гигротон, оксодолин), клопамид (бринальдис), индапамид, ксипамид.

Тиазидные диуретики действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, блокируя активность натриево-хлорного транспортера. Их действие на диурез умеренное (до +30–50% от исходного и наблюдается лишь при сохраненной функции почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²). [5, 6]

Особое внимание при назначении ТД уделяется дозе. Для лечения ХСН рекомендованы дозы гидрохлортиазида (ГХТ) от 25 мг и выше. В этом диапазоне доз он может приводить к выраженным метаболическим нарушениям, в частности, к гипокалиемии, гипонатриемии, возникновению новых случаев сахарного диабета. Доза гидрохлортиазида 12,5 мг/сут, которая, как правило, назначается в комбинации с иАПФ/АРА в качестве антигипертензивного средства, обладает слабым мочегонным эффектом.

Кроме того, достижение положительного диуреза с помощью ТД сопряжено с более высокой вероятностью гипотонии, чем использование ПД. При этом известно, что снижение АД является независимым фактором негативного прогноза у больных с ХСН, основной причины СЗЖ.

Следует особо отметить, что даже при умеренно выраженной хронической болезни почек (ХБП) эффективность ТД уменьшается, а снижение СКФ менее 30 мл мин 1,73 м² является абсолютным противопоказанием к их назначению (табл. 1).

Все перечисленное в значительной степени снижает роль ТД в современных схемах лечения СЗЖ. Они могут быть включены в состав комбинированной диуретической терапии при неэффективности больших доз петлевых диуретиков.

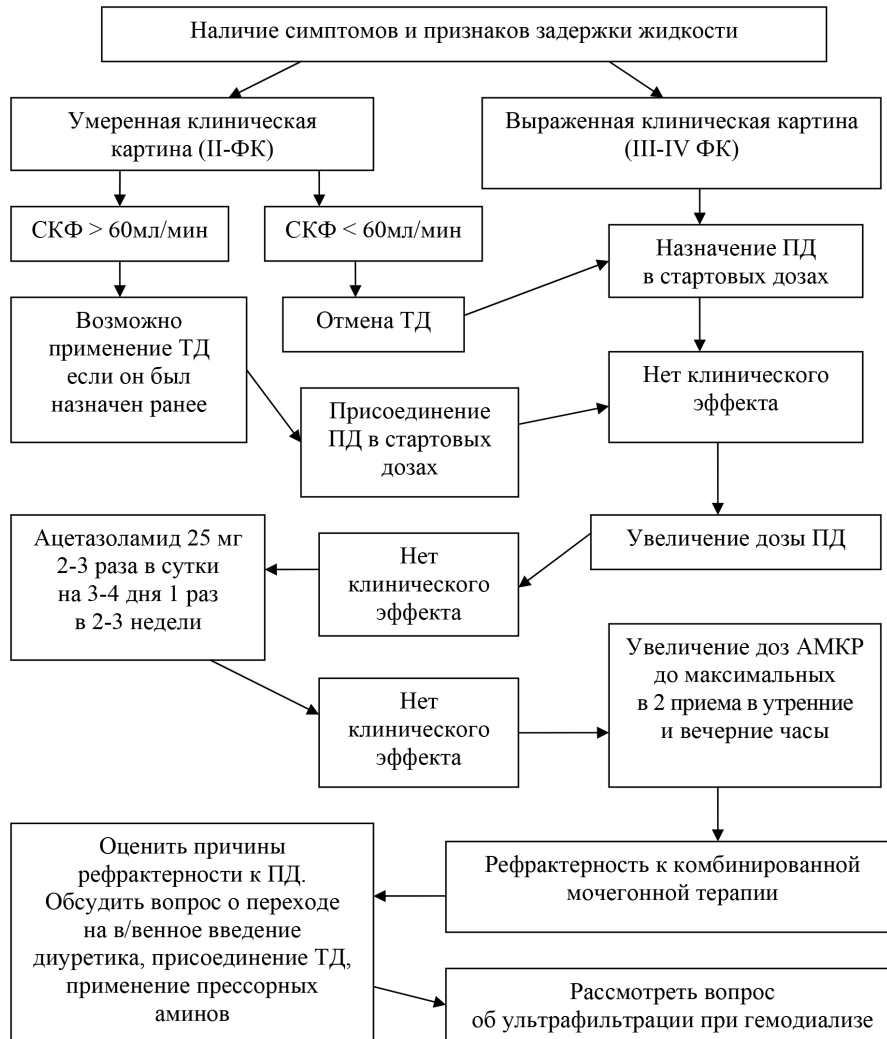


Рис. 1. Алгоритм назначения мочегонных препаратов

Таблица 1. Классификация ХБП

Стадия ХБП	Описание	СКФ (MDRD) 1 чл/мин/1,73 м ²
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	> 90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Терминальная ПН	< 15 или диализ

Особенности назначения тиазидных диуретиков:

- При выявлении клинически выраженного СЗЖ возможно продолжение приема тиазидов, если они были назначены в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациента с АГ при сохранении САД > 140 мм рт. ст.;

- и СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Однако, в этой ситуации, для устранения признаков задержки жидкости необходимо присоединить петлевые диуретики в стартовых дозах;

- СКФ рассчитывают по формуле MDRD. СКФ = 186 × (креатинин мкмоль/л/88) – 1,154 × (возраст,

годы) – 0,203 для женщин результат умножают на 0,742;

- Расчет клиренса эндогенного креатинина (КК) может быть проведен по формуле Кокрофта-Гоулта (Cocroft-Gault): КК = (140 – возраст) × вес (кг)/креатинин × 1,22 для мужчин;

- КК = (140 – возраст) × вес (кг)/креатинин × 1,03 для женщин.

Терапия ТД требует на первых этапах ежедневного контроля электролитов из-за высокого риска развития гипокалиемии, что сложно организовать в амбулаторных условиях.

Если у пациента имеются значительные ограничения физической активности или клиническая картина СЗЖ проявляется в покое (III–IV ФК), то необходимо начать мочегонную терапию со стартовых доз ПД (стандартная среднетерапевтическая доза), которую затем титруют до достижения оптимального диуреза: при активной терапии – от +800 до +1000 мл к объему потребляемой жидкости в сутки, при поддерживающей терапии и стабильной массе пациента – +200 мл. (табл. 2).

Таблица 2. Дозы и характеристики петлевых диуретиков

Препарат	Стартовая доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	Период полувыведения, мин	Биодоступность, %	Время достижения пиковой концентрации препарата в крови, мин	Время до развития максимального диуретического эффекта, ч
Фуросемид	20–40	600	90	50–70	При пероральном приеме варьирует в широких пределах в зависимости от дозы	1–2
Торасемид немедленного высвобождения	5–10	200	180–240	80	4513	2–3
Торасемид замедленного высвобождения	5–10	200	240	81,6	9013	3–6

Петлевые диуретики: фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буфетамид (буфенокс), торасемид – действуют на протяжении всего восходящего отдела петли Генле. Диуретическое действие этих препаратов наиболее сильное. При адекватной их дозе диурез увеличивается более чем в 2 раза даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин).

Преимущество стоит отдавать петлевым диуретикам с большим периодом полувыведения и предсказуемой абсорбцией из ЖКТ.

Удлинение интервала высвобождения молекул мочегонного препарата, достигаемое за счет использования особой матрицы, приводит к уменьшению пика концентрации препарата в крови и удлиняет время достижения максимальной концентрации препарата. В связи с этим при применении таких препаратов (торасемид замедленного высвобождения) развивается более мягкий и предсказуемый диуретический эффект, в меньшей степени снижающий качество жизни пациента. Кроме того, торасемид замедленного высвобождения снижает риск развития у пациента пикообразного натрийуреза, который может привести к поражению почечных канальцев, а также компенсаторной активации САС и РААС, что снижает эффективность диуретической терапии. Торасемид – первый диуретик способный не только влиять на симптоматику пациентов ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце.

При неэффективности стартовых доз ПД, дозы препаратов должны быть удвоены, не превышая максимально допустимых. Если в качестве стартового препарата был выбран фуросемид, то предпочтительно перейти на торасемид из-за более высокой биодоступности у больных с отечным синдромом (соотношение доз торасемида к фуросемиду составляет примерно 1:4).

Кроме высокой биодоступности к преимуществам торасемида можно отнести:

- Всегда предсказуемый диурез, не снижающий качество жизни пациента;
- Длительный период полувыведения;
- Независимость фармакокинетики от приема пищи;

- Двойной путь выведения;
- Отсутствие эмпирических позывов к мочеиспусканию;
- Сниженный риск развития гипокалиемии;
- Низкая стартовая доза (2,5–5,0 мг), которая при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг в сутки.

Если высокие дозы ПД не приводят к купированию проявлений СЗЖ, то рекомендовано присоединить ингибитор карбоангидразы ацетазоламид (диакарб). Фермент карбоангидраза играет основную роль в метаболизме угольной кислоты в эпителии проксимальных канальцев и поддерживает равновесие между содержанием угольной кислоты, с одной стороны, ионами бикарбоната и водорода – с другой. Диуретическое действие ингибиторов карбоангидразы усиливается при метаболическом ацидозе, когда имеется переизбыток бикарбонатных ионов, в подобных случаях они становятся важным подспорьем в диуретическом лечении декомпенсированных больных. Ацетазоламид, помимо мочегонного действия, обладает способностью изменять pH мочи в кислую сторону и может привести к восстановлению чувствительности к ПД. Обычно соблюдается следующая схема: ацетазоламид 250 мг 2–3 раза в сутки 3–4 дня 1 раз в 2–3 недели.

Если проводимая терапия не привела к значительному улучшению состояния пациента и у него сохраняется ограничение физической активности на уровне II–IV ФК, требуется назначение или увеличение доз АМКР, спиронолактона или эплеренона, вплоть до максимальных:

- Увеличение доз АМКР при СЗЖ возможно до 200–300 мг/сут для спиронолактона
- Доза препарата должна быть разделена на 2 приема: утром и в обед.
- Увеличение доз АМКР возможно только в ситуации, когда ХБП не тяжелее 3 стадии, а уровень калия нормальный или пониженный.
- Строго обязателен лабораторный контроль калия и креатинина (СКФ). При уровне калия более 5,0–5,5 ммоль/л доза АМКР уменьшается вдвое. При снижении СКФ < 10 мл/мин/1,73 м² требуется отмена АМКР.
- При более значимом отклонении уровня калия от нормы – более 5,5 ммоль/л – проводится коррек-

ция дозы вплоть до отмены препарата, назначается диета с низким содержанием калия.

- После снижения дозы на 50% повторное увеличение дозы АМКР возможно спустя 1 месяц при условии стойкой нормокалиемии.

- При стабильном состоянии и отсутствии колебаний уровня креатинина контроль уровня калия должен осуществляться 1 раз в 3–6 месяца.

- Необходимо помнить, что сочетание иАПФ и АМКР всегда должно рассматриваться как потенциально приводящее к гиперкалиемии.

Неэффективность всех перечисленных мероприятий требует оценки возможных причин рефрактерности к диуретической терапии.

Причинами отечного синдрома, рефрактерного к комбинированной диуретической терапии могут быть:

- Замедление всасывания диуретиков (преимущественно фуросемида) в ЖКТ у пациентов с асцитом и анасаркой.

- Неконтролируемая полидипсия.
- Неконтролируемый прием NaCl.
- Выраженная гипотония.
- Текущая терапия НПВС.
- Прогрессирование почечной недостаточности.
- Гипоальбуминемия.

Следующий этап лечения СЗЖ должен включать внутривенное болюсное или капельное введение диуретиков (фуросемида), а при необходимости комбинацию ПД и ГХТ.

Вполне вероятно, что в данной ситуации на первый план выходит низкое системное АД. В этом случае важно не дальнейшее наращивание диуретической терапии, а усиление плазмотока через почку, что достигается введением прерсорных аминов. Также высока вероятность потребности в немедикаментозных методах борьбы с СЗЖ – гемодиализ, ультрафильтрация и др. На этом этапе невозможно продолжение амбулаторного ведения больного, и тактика его дальнейшего лечения выходит за рамки настоящего алгоритма.

Для пациентов с ХСН в зависимости от степени тяжести (ФК) предлагается следующий алгоритм диуретической терапии (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ 2012 г.):

- I ФК – не назначать мочегонные;
- II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида 2,5–5 мг;
- II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг;
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР 25–50 мг + ИКАГ (ацетазоламид 0,25 мг x 3 раза в сутки в течение 3–4 дней один раз в две недели);
- III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики + тиазидные + спиронолактон 100–300 мг + ИКАГ;

- IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или в/венно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ + при необходимости механическое удаление жидкости.

Необходимо обратить внимание, что при патологии печени ведущим симптомом у больных чаще является асцит, а не периферические отеки. Асцит – изолированный сектор внеклеточной жидкости и диуретические препараты не оказывают на него выраженного прямого действия. Препаратом первой линии является верошпирон, в случае недостаточности эффекта которого назначаются петлевые диуретики. Подбор дозы диуретиков основывается на выраженности асцита и контролируется диурезом и уровнем электролитов [7, 8]:

- У пациентов с асцитом без периферических отеков уменьшение массы тела не более 1,5 кг за 3 суток активного лечения на фоне максимального суточного диуреза: +500 мл к объему поступающей жидкости.

- У пациентов с асцитом и периферическими отеками допустимо уменьшение массы тела на 3,0 кг за 3 суток активного лечения на фоне максимального суточного диуреза: от +700 до +1000 мл к объему поступающей жидкости.

Базовой терапией является верошпирон 75–100 мг/сут. При необходимости дозу верошпирина увеличивают по 100 мг каждые 4–5 дней до максимальной, которая составляет 400 мг/сут.

При неэффективности или недостаточной эффективности лечения одним верошпирином на фоне соблюдения низкосолевой диеты и постельного режима следует перейти к комбинированному диуретическому лечению.

На фоне базовой терапии верошпирином в суточной дозе 150–400 мг могут быть назначены:

- Фуросемид по 40–80 мг/сут с последующим увеличением дозы до 160–240 мг/сут (примерное соотношение: на 100 мг верошпирина – 40 мг фуросемида);

- Этакриновая кислота (урегит) по 25–100 мг/сут;
- Гидрохлортиазид по 50–100 мг/сут;
- Триампур-композиум по 2–4 таблетки в сутки.

В ряде исследований была продемонстрирована высокая эффективность торасемида при выраженном отечно-асцитическом синдроме у больных циррозом печени. В этой связи торасемид можно рассматривать в качестве оптимальной альтернативы фуросемиду.

Очевидно, что в представленном алгоритме не могут быть рассмотрены все возможные клинические ситуации. Он не отменяет необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом основного и сопутствующего заболеваний, условий его проживания и опыта лечащего врача. Однако он обозначает основные направления для поиска рациональных решений при ведении больных с синдромом задержки жидкости в амбулаторной практике.

★ В помощь войсковому врачу

Литература

1. *Внутренние болезни*. Учебное пособие. Часть-2. Под общей редакцией профессора Бова А. А. Минск, 2013.

2. Бова, А. А., Трегубов С. Е. / Отечный синдром: подходы к диагностике и лечению. // Минск, 2013.

3. *Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН 2012 г.* (четвертый пересмотр).

4. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности*. Национальные рекомендации. Минск, 2010.

5. *Напалков, Д. А.* Патогенез и возможности современного лечения отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности. Кардиология Коллоквиум 07/09.

6. *Полунина, Т. Е., Маев И. В.* Асцит и его осложнения. Консилиум медикум. Гастроэнтерология. № 2. – 2008.

7. *Силивончик, Н. Н.* Ведение больных с циррозом печени в стационаре. Мн. «Компи». 2010.

8. *Суворова, Г. Ю.* Дифференциальный диагноз отеочного синдрома и асцита в клинике внутренних болезней. – М. МГМСУ, 2004. – 92 с.

9. *Суворова, Г. Ю., Мартынов А. И.* Отечный синдром, клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение. – М. «ГЭОТАР-Медиа». 2009. – 224 с.

10. *Архив* внутренней медицины «Специальный выпуск». Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. Назначение мочегонных препаратов при СЗЖ в амбулаторной практике. 2013.

Поступила 21.03.2014 г.