

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»*

---

*Лечение отечного синдрома основано на выборе оптимального лекарственного средства с учетом этиологии и патогенеза основных клинических симптомов.*

**Ключевые слова:** *отечный синдром, диуретики, антагонисты альдостерона.*

**A.A. Bova, S.E. Tregubov**

### **APPROACHES TO THE TREATMENT OF EDEMATIC SYNDROME**

*Treatment of edematic syndrome is based on the selection of the optimal drug, taking into account the etiology and pathogenesis of the main clinical symptoms.*

**Key words:** *edema, diuretics, aldosterone antagonists.*

---

**О**снова лечения отечного синдрома – рациональная фармакотерапия, выбор оптимального лекарственного средства с учетом: этиологии заболевания, патогенеза основных клинических симптомов, особенностей клинической картины, стадии заболевания, активности патологического процесса и тяжести состояния пациента.

Современная фармакология располагает богатым арсеналом веществ, обладающих противоотечным действием. Эти вещества могут влиять на регулирующие механизмы транспорта натрия, в

частности на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), или непосредственно подавлять транспорт натрия в различных участках нефрона. Сведения о локализации и механизме действия веществ, обладающих прямым действием на транспортные системы почки, представлены в табл. 1.

#### **Общие принципы диуретического лечения.**

Несмотря на особенности лечения отечного синдрома в зависимости от его нозологической принадлежности существуют общие принципы терапии.

Таблица 1. Локализация и механизмы действия эндогенных и экзогенных диуретиков.

Место действия	Вещества	Механизм действия
Проксимальный каналец	Эндогенные дигиталис-подобные вещества: убаин, маринобуфагенин.* Этакриновая кислота. Диакарб. Осмотические диуретики (маннитол).	Угнетение Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы Угнетение транспорта натрия, калия, хлора. Угнетение карбоангидразы. Подавление реабсорбции бикарбоната натрия. Гипотонизация по Na <sup>+</sup> первичной мочи
Петля Генле, восходящее колено	Фуросемид, торасемид (диувер), буметамид, этакриновая кислота.	Угнетение котранспорта натрия, калия, хлора.
Дистальный извитой каналец	Тиазиды (гипотиазид, хлорталидон) Калий-сберегающие натрий уретики (амилорид, триамтерен). Верошпирон (калий-сберегающий натрийуретик)	Угнетение котранспорта натрия/хлора. Угнетение Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> обмена. Блокада рецепторов альдостерона
Собирательные трубки	Эндогенные натрийуретические пептиды (АНП, ПНП). Верошпирон (спиронолактон)	Блокада Na каналов Блокада рецепторов альдостерона.

\* Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы играют определенную роль в патогенезе развития отеков и солечувствительных форм артериальной гипертензии. Дигиталисподобные факторы могут вызвать натрийурез путем угнетения Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в почечных канальцах. У млекопитающих эндогенные ингибиторы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы относятся к классам карденолидов (эндогенный оубаин) и буфадиенолидов (маринобуфагенин). Действие эндогенных дигиталисподобных факторов (ЭДПФ) направлено на поддержание водно-солевого баланса. Адаптивный эффект ЭДПФ заключается в увеличении натрийуреза за счет угнетения реабсорбции натрия в почечных проксимальных канальцах.

■ Диуретическое лечение, цель которого дегидратация пациента – не следует форсировать.

■ Удаление избытка жидкости из организма должно занимать такой же отрезок времени, в течение которого она накапливалась.

■ Назначение ударных доз активных мочегонных препаратов приводит к активации различных компенсаторных систем и механизмов, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза.

Снижение концентрации натрия в нефроне активирует рецепторы «бледного пятна» приводящего сегмента петли Генле, вследствие чего стимулируется синтез ренина и запускается весь каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Это приводит к повышению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах с уменьшением диуреза и накоплением натрия и воды в организме. Активация нейрогормональной системы приводит к росту внутриклубочкового давления и продолжает стимулировать усиленный синтез ренина. Эти феномены в совокупности получили название «рикошетного» эффекта диуретического лечения.

**Клинически это проявляется:**

- ослаблением действия диуретиков;
- формированием рефрактерного к лечению отечного синдрома;
- поддержанию патогенетических механизмов, которые лежат в основе самого отечного синдрома и/или основного заболевания.

Адекватное диуретическое лечение в фазу активной терапии отеков – диурез от +800 до +1000 мл к общему объему жидкости, поступающей в организм (внутри и парентерально).

Диурез с превышением количества мочи над посту-

пающей жидкостью на 2.5 л и более в сутки приводит к рефрактерности диуретического лечения.

Адекватное диуретическое лечение в поддерживающую фазу лечения отеков – диурез не более чем на 200 мл превышает объем потребляемой жидкости, а масса тела пациента остается стабильной при условии адекватного питания.

Отрицательная сторона избыточного диуреза определяется серьезными изменениями центральной гемодинамики.

При патологии почек любое неоправданное уменьшение объема циркулирующей крови сопровождается снижением почечного кровотока и уменьшением клубочковой фильтрации, что еще более усугубляет тяжесть клинической картины.

При патологии печени ведущим симптомом у больных чаще является асцит, а не периферические отеки. Так как параллелизм между степенью усиления диуреза и выделением именно асцитической жидкости отсутствует (в основном выделяется внутрисосудистая жидкость), происходит резкое уменьшение объема циркулирующей крови с развитием неблагоприятных изменений гемодинамики: ухудшение почечного, церебрального, печеночного и сердечного кровотока.

Диуретический препарат выбирают по определенному правилу – назначают слабейший из эффективных препаратов в данной клинической ситуации. Первый шаг в выборе конкретного препарата врач, как правило, делает интуитивно, ориентируясь на:

- степень выраженности отеков;
- этиологию и патогенез отечного синдрома;
- возраст пациента (после 40 лет в силу естественных инволютивных процессов происходит ежегодное снижение скорости клубочковой фильтрации на 1%,

что в сочетании с сопутствующей патологией почек может значительно повлиять на результаты лечения).

■ наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего артериальной гипертонии, сахарного диабета, системных заболеваний, которые могут оказывать независимое неблагоприятное влияние на почки и лимитировать клиническую эффективность диуретических препаратов.

**Для достижения эффективности диуретиков необходимо соблюдать следующие условия:**

■ Диуретики должны приниматься в дозах, необходимых для их проникновения в каналцы, которое достигается посредством секреции. При тяжелой патологии почек секреция может существенно снижаться, что потребует назначения больших доз.

■ Применение диуретиков оказывается успешным лишь в тех случаях, когда к месту их действия сохраняется достаточный приток жидкости. Так, при усиленной проксимальной реабсорбции, что может наблюдаться при тяжелой форме недостаточности кровообращения, к восходящему колену петли Генле и тем более к дистальному каналцу доставка жидкости может быть резко снижена.

#### Диуретические препараты

Диуретики, или мочегонные средства, представ-

ляют собой группу лекарственных препаратов, обладающих способностью увеличивать мочеотделение, усиливать выведение солей и воды почкой.

Из-за свойства диуретиков уменьшать реабсорбцию солей и тем самым усиливать выведение солей и осмотически связанной с ними воды, их часто называют салуретиками.

Основной механизм действия диуретиков связан с ингибированием реабсорбции натрия и воды клетками почечных каналцев.

В настоящее время не создано единой классификации диуретиков. Наиболее часто в клинической практике используется классификация, основанная на выделении места действия диуретика в нефроне.

В зависимости от места ингибирования реабсорбции натрия в нефроне различают диуретики, действующие в проксимальном каналце, области петли Генле, дистальном каналце и кортикальном отделе собирательных трубок (рис. 1).

**Осмотические диуретики.** В области проксимальных каналцев действуют осмотические диуретики (мочевина, маннитол, глицерол, сорбитол). В действии осмотических диуретиков можно выделить три фазы:

■ При попадании в кровоток они увеличивают осмотическое давление, по типу «губки» забирают жидкость из тканей в сосуды.

■ После увеличения ОЦК наступает вторая фаза действия, связанная с увеличением фильтрации в почечных клубочках, причем осмотические диуретики свободно фильтруются, попадая в первичную мочу.

■ Поддерживая высокое осмотическое давление первичной мочи, они обеспечивают связывание эквивалентного количества растворенных электролитов и блокируют степень реабсорбции. В итоге достигается значительное увеличение диуреза.

**Ингибиторы карбоангидразы.** Также, в зоне проксимальных каналцев, действуют ингибиторы карбоангидразы. Из препаратов этой группы обычно используют ацетазоламид (диакарб).

Фермент карбоангидраза играет основную роль в метаболизме угольной кислоты в эпителии проксимальных каналцев и поддерживает равновесие между содержанием угольной кислоты, с одной стороны, ионами бикарбоната и водорода – с другой.

Диуретическое действие ингибиторов карбоангидразы усиливается при метаболическом алкалозе, когда имеется переизбыток бикарбонатных ионов, в подобных случаях они становятся важным подспорьем в диуретическом лечении декомпенсированных больных.

Восходящая часть петли Генле проницаема для ионов натрия и именно здесь возможно максимальное влияние на его реабсорбцию. На протяжении восходящей части петли Генле реабсорбируется до 30% натрия. Нисходящая часть петли Генле для ионов натрия непроницаема. По осмотическому градиенту благодаря ионам натрия диффундирует свободная вода.

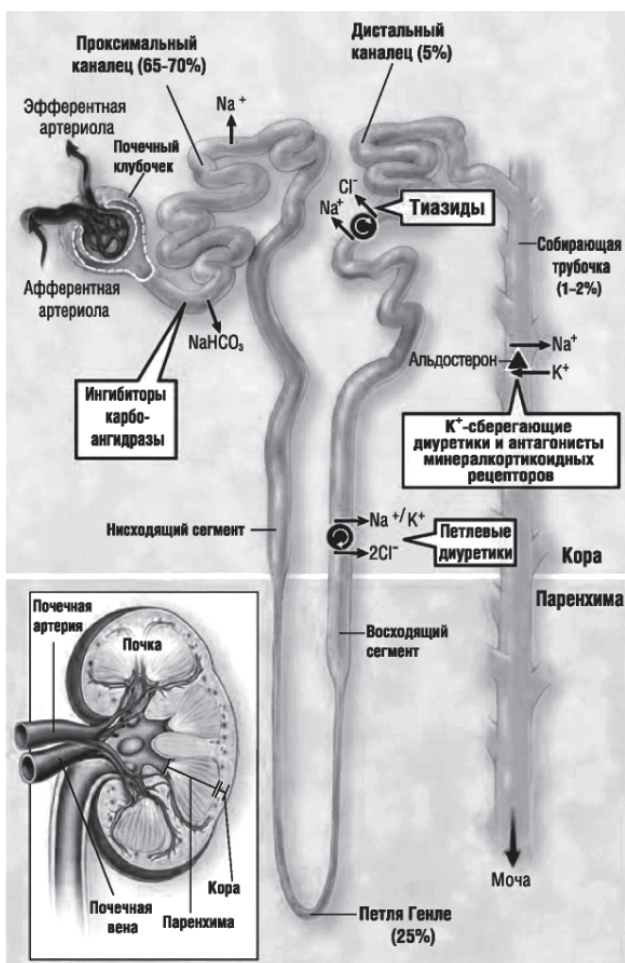


Рисунок 1. Точки приложения диуретиков.

**Тиазидные диуретики:**

■ Собственно тиазидные: гидрохлортиазид (гипо-тиазид);

■ Тиазидоподобные: хлорталидон (гигротон, оксодолин), клопамид (бринальдикс), индапамид, ксипамид.

Тиазидные диуретики действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, блокируя активность натриево-хлорного транспортера.

Их действие на реабсорбцию натрия, следовательно на диурез умеренное (до +30-50% от исходного и наблюдается лишь при сохраненной функции почек (клиренс креатинина более 30-50 мл/мин).

Петлевые диуретики: фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буфетамид (буфенокс), тора-семид (диувер) – 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) [3, 4].

Калийсберегающий диуретики. В области дистальных канальцев происходит активный ионообмен, в основном ионов натрия на ионы калия, который регулируется влиянием альдостерона на специфические рецепторы, расположенные в этой зоне. Калийсберегающие диуретики, влияющие на дистальные канальцы, оказывают слабое увеличение диуреза (+20% к исходному), к ним относятся:

■ Конкурентный антагонист альдостерона – верошпирон;

■ Прямые блокаторы натриевых каналов дистальных почечных канальцев – триамтерен.

По клинической эффективности можно выделить:

■ «Сильные» диуретики, вызывающие экскрецию 15-25% профильтрованного натрия: фуросемид (лазикс), буметанид (буфенокс), торасемид, этакриновая кислота (урегит), осмотические диуретики;

■ Диуретики средней силы, вызывающие экскрецию 5-10 % натрия: гидрохлортиазид, клопамид (бринальдикс), хлорталидон;

■ «Слабые» диуретики, экскреция до 5% натрия: ацетазоламид (диакарб), калийсберегающие диуретики (верошпирон).

После выбора диуретика необходимо определить эффективную минимальную дозу препарата для постоянного длительного приема.

Лечение начинают со стандартной среднетерапевтической дозы диуретика, 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.

При активном диуретическом лечении требуется клинический и лабораторный контроль:

**Еженедельно:**

■ ЭКГ;

■ Электролитный состав крови (калий, натрий, кальций, магний);

■ Уровень белка и альбумина плазмы крови;

■ Уровень азотемии (мочевина, креатинин);

**На этапе поддерживающего диуретического лечения необходимо контролировать:**

■ Суточный диурез;

■ Массу тела, которая должна быть стабильной при условии полноценного питания;

■ Клинические признаки возможных электролитных нарушений (сухость во рту, жажда, тахикардия, аритмия, общая и мышечная слабость, судороги мышц), требующие лабораторного подтверждения и медикаментозного лечения.

**Побочные действия диуретиков**

Длительное употребление диуретиков нередко сопровождается появлением ряда нежелательных последствий. Некоторые из них непосредственно вытекают из механизма действия этих препаратов. Сюда относится гипокалиемия, чаще вызываемая диуретиками тиазидной группы, а также гипонатриемия. Последнюю могут вызвать любые диуретики при длительном их употреблении. Гипонатриемия чаще возникает при сочетании диуретиков с верошпироном, сердечными гликозидами и метилксантинами.

К нежелательным последствиям действия диуретиков относятся ацидоз и гиперкалиемия. Ацидоз развивается при использовании диакарба у больных с ХПН. Гиперкалиемия у пациентов при употреблении калий-сберегающих препаратов.

Одновременное употребление фуросемида и НПВП может привести к острому отеку почечного интерстиция с развитием острой почечной недостаточности.

Существует много указаний на гипергликемический эффект тиазидов. В последние годы стало известно, что данный контринсулярный эффект тиазидов развивается лишь при гипокалиемии. Предупреждение и устранение гипокалиемии позволяет избежать развитие этого осложнения.

Нередким побочным действием петлевых и тиазидных диуретиков является гиперурикемия. Предполагается, что снижение секреции уратов в проксимальном канальце связано с уменьшением ОЦК вызванного диуретиками.

К числу осложнений, вызываемых тиазидными диуретиками, относятся также гипомагниемия и гиперкальциемия. Гипокалиемия и гипомагниемия могут осложниться развитием аритмий, особенно у больных получающих сердечные гликозиды. Быстрое внутривенное введение мощных диуретиков чаще, чем прием их внутрь, может привести к развитию различных нарушений слуха и даже глухоте, которые в большинстве случаев обратимы.

Все тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны проникать через плаценту, но они не оказывают прямого повреждающего действия на плод. Тем не менее применение диуретиков этой группы нежелательно во время беременности из-за риска транзиторного понижения объема циркулирующей жидкости, что может вызвать плацентарную гипоперфузию [2, 5].

Основные побочные эффекты диуретической терапии представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Побочные эффекты диуретической терапии**

Электролитные	Истощение запасов внеклеточной жидкости. Артериальная гипотония. Гипонатриемия. Гипокалиемия. Гипохлоремия. Метаболический алкалоз. Гипомагниемия. Гиперкальцемия. Гиперурикемия.
Нарушения ЦНС	Головокружение. Головная боль. Слабость. Парестезии.
Желудочно-кишечные	Анорексия. Тошнота. Рвота, колика. Диарея. Запоры. Холецистит. Панкреатит.
Сексуальные	Импотенция. Снижение либидо.
Гематологические	Тромбоцитопения. Тромбоцитопеническая пурпура. Агранулоцитоз.
Дерматологические	Кожная сыпь. Фотосенсибилизация.
Прочие	Гипергликемия. Повышение уровня общего холестерина. Повышение уровня триглицеридов. Повышение уровня липопротеидов низкой плотности.

**Лечение отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности**

Когда мы говорим о двух системах, которые усиливают задержку жидкости в организме, мы в первую очередь имеем в виду ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатoadреналовую (САС) системы. В норме существует баланс между гидростатическим давлением, «выдавливающим» жидкость из сосудистого русла в перисосудистое межклеточное пространство, и онкотическим и осмотическим давлением, «удерживающим» жидкость в русле. При ХСН этот баланс нарушается. Гидростатическое давление резко возрастает из-за активности РААС и САС, а противостоящие им онко- и осмотическое давление падают. Поэтому жидкость уходит на периферию и задерживается в межклеточном пространстве, и образуются отеки. Для того чтобы устранить отеки, мы должны восстановить баланс этих сил. Этого можно добиться тремя путями:

- нормализовать баланс нейрогормонов,
- снизить гидростатическое давление,
- повысить онкотическое давление.

Диуретические препараты за счет уменьшения реабсорбции увеличивают выделение натрия и воды из организма, что снижает гидростатическое давление в капиллярах и постепенно прекращает протекание жидкости из капилляров в ткани.

Диуретики необходимы для симптоматического лечения ХСН, при задержке жидкости в организме – для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики больных с ХСН: уменьшении застойных явлений в легких и периферических отеков.

При использовании диуретической терапии наблюдается уменьшение одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке (класс рекомендации I, уровень доказательности А).

Увеличение выживаемости и замедление прогрессирования ХСН при использовании диуретической терапии в крупных контролируемых исследованиях доказаны не были. Диуретики всегда назначают в комбинации с ингибиторами АПФ и БАБ, при их переносимости (класс рекомендации I, уровень доказательности С).

Лечение мочегонными препаратами следует начинать лишь при клинических признаках застоя жидкости. Применение диуретиков при отсутствии застойных явлений или с профилактической целью противопоказано.

Терапия мочегонными препаратами больных с ХСН проводится в две стадии – активную и поддерживающую.

Задача активной фазы лечения – удаление накопленной в организме жидкости, проявляющейся в виде отеков. В этой фазе необходимо создать форсированный диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью, но не более 0.8-1.0 л/сутки. Параллельно масса тела должна снижаться на 0.75-1.0 кг в сутки. Терапия начинается с малых доз диуретиков (до 50 мг гипотиазида или 20-40 мг фуросемида, до 50 мг урегита или до 5-10 мг торасемида), которые потом, при необходимости, могут быть увеличены.

Необходимо помнить, что мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне ингибиторов АПФ. Такая комбинация (примером является препарат Ко-Диротон) очень эффективна, причем оба компонента потенцируют и усиливают действие друг друга, и безопасна, так как позволяет избежать многих побочных реакций, свойственных диуретической терапии. Исследования показали, что применение Ко-Диротона (20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида в одной таблетке) эффективно и, самое главное, безопасно даже при лечении наиболее неблагоприятной группы пожилых больных, в том числе и с клинически выраженной ХСН. Также могут применяться антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) в комбинации с диуретиками. На нашем рынке представлен Ко-Сентор (50 мг лозартана и 12,5 мг гипотиазида или 100 мг лозартана и 25 мг гипотиазида) Применение этих препаратов при начальных стадиях декомпенсации может стать разумной альтернативой подбору других диуретиков.

После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально пациент должен выделять на 200 мл больше) и масса тела оставаться стабильной. Главным в этой фазе лечения является ежедневное применение подобранных мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный диурез и массу тела больного.

Практика назначения «ударных» доз мочегонных раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле: день приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На второй день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На третий день пациент начинает восстанавливаться. На четвертый он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие три дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и одышку, что потребует на утро пятого дня повторения ударного диуреза. О каком высоком «качестве жизни» можно говорить при таком режиме диуретической терапии?

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН:

I ФК – не назначать мочегонные;

II ФК (без застойных проявлений) – не назначать мочегонные;

III ФК (с признаками застоя) – назначать тиазидные диуретики;

III ФК (декомпенсация) – назначать петлевые (тиазидные) + антагонисты альдостерона, в больших дозах;

III ФК (поддерживающее лечение) – назначать тиазидные (петлевые) + верошпирон (малые дозы);

IV ФК – назначать петлевые + тиазидные + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (диакарб по 0,5 г 3 раза/сут в течение 2–3 дней, раз в 3 недели, для подкисления среды и повышения чувствительности к активным диуретикам).

При использовании в максимальных дозах петлевые диуретики могут привести к экскреции 20–25% реабсорбированного натрия.

Короткодействующие диуретики, такие как фуросемид, приводят к выраженному натрийурезу в течение 6 часов после назначения. Экскреция натрия в остальные 18 часов дня снижается до очень низкого уровня, поскольку потеря жидкости, вызванная фуросемидом, приводит к активации натрийсберегающих механизмов (феномен «рикошета»). Для предупреждения подобного эффекта необходимо жесткое соблюдение гипосолевой диеты (не более 2–3 г/сутки), прием диуретиков дважды в день или увеличение дозы диуретиков. Совместное применение диуретиков и ингибиторов АПФ (АРА) позволяет уменьшить ответную активацию РААС и, как следствие, усилить диуретический эффект.

У пациентов с поздними стадиями ХСН и гиперсекрецией ренина внутривенное введение петлевых диуретиков может привести к резкому возрастанию уровня ренина и норадреналина в плазме и, следовательно,

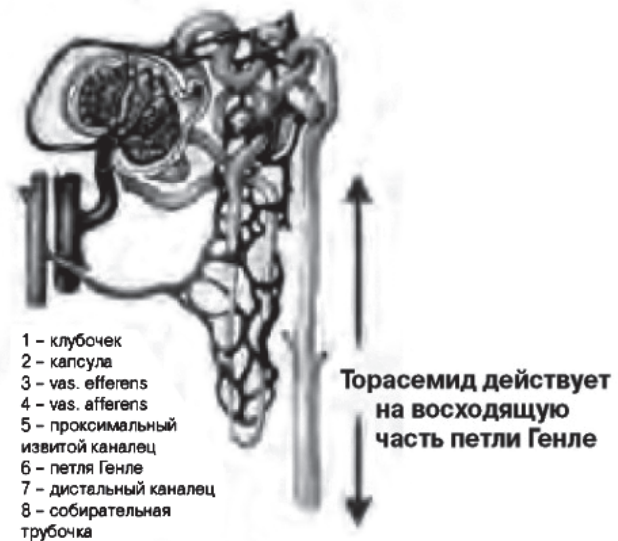


Рисунок 2. Место действия торасемида в нефроне

к спазму артериол и подъему АД.

Нарушения электролитного баланса, в частности гипокалиемия, являются наиболее частым побочным эффектом петлевых диуретиков. Из-за чего на фоне терапии этим классом препаратов может увеличиваться смертность за счет жизнеопасных аритмий.

Биодоступность фуросемида, принятого перорально, составляет только 50%, при этом существует большая вариабельность данного показателя у разных пациентов. В основном, доза перорально назначаемого фуросемида должна быть в два раза больше, чем назначавшаяся до этого внутривенная доза.

В этой связи особый интерес вызывают новые петлевые диуретики, такие как торасемид (рис. 2), которые имеют ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками.

В отличие от фуросемида, параметры, характеризующие распределение торасемида в организме, практически не изменяются в зависимости от приема пищи и уровня альбумина в плазме (рисунок 3) [1].

В настоящее время торасемид следует рассматривать в качестве оптимальной альтернативы фуросемиду в сложных клинических ситуациях, связанных с более тяжелым отеочным синдромом или необходимостью избежать побочных эффектов, характерных для петлевых диуретиков.

Торасемид (в РБ диувер) после приема внутрь быстро всасывается: максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час. Биодоступность его намного выше, чем у фуросемида (80% против 53%), причем она остается высокой при серьезной сопутствующей патологии и у лиц пожилого и старческого возраста. Основной путь его выведения (до 80%) – это печень, где осуществляется его метаболизм, а фуросемида – почки, которые до 65% препарата выводят в неизменном виде.

При лечении ХСН стартовая доза торасемида внутрь составляет от 10 до 20 мг в сутки, максимальная – 200 мг. В суточной дозе от 10 мг уже через 1 месяц лечения

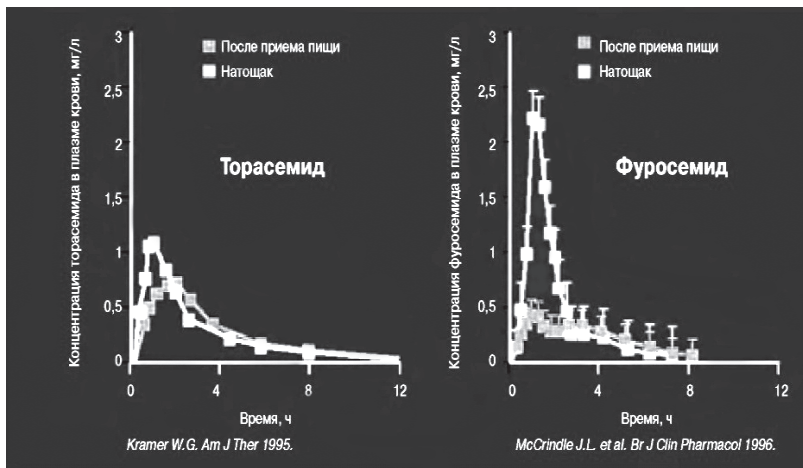


Рисунок 3. Влияние приема пищи на концентрацию петлевых диуретиков в плазме крови

у 49-62% пациентов улучшается ФК тяжести ХСН.

Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. Усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС, рис. 4).

Пациенты с поздними стадиями ХСН менее чувствительны к обычным дозам пероральных петлевых диуретиков вследствие снижения перфузии почек и повышения уровня натрийсберегающих гормонов – ангиотензина II и альдостерона.

Пациентов можно назвать «резистентными к диуретикам», если у них прогрессируют отеки, несмотря на увеличение пероральных и внутривенных диуретиков. Такое состояние развивается у 20–30% пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка.

Имеются общие принципы развития рефрактерности (устойчивости) к терапии диуретиками и общие принципы выхода из создавшейся ситуации.

Причинами, которые приводят к рефрактерному отечному синдрому, являются:

1. Прогрессирование ХСН.
2. Появление и прогрессирование почечной недостаточности.
3. Гипотония.
4. Гиперактивация нейрогормональных систем.
5. Наличие дисбаланса электролитов и нарушения кислотно-щелочного состояния.
6. Дис- и гипопропротеинемия.
7. Развитие толерантности к действию диуретика.

Эти процессы и модулируют нарушения на всех этапах от попадания диуретика в организм до достижения оптимального диуреза. Из-за отека слизистой желудка и кишечника диуретик плохо всасывается, из-за дис- и гипопропротеинемии он недостаточно связывается с белками, из-за гипотонии и нарушения функции клубочков он плохо фильтруется, из-за длительного повторного применения самого диуретика развиваются электролитные, гормональные и кислотно-щелочные нарушения, при которых действие мочегонного препарата ослабевает.

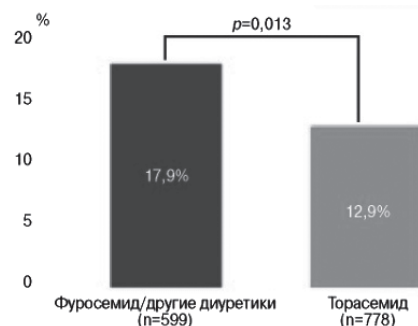


Рисунок 4. Частота нарушений концентрации калия в сыворотке крови у больных с ХСН ( $K^+ < 3.5$  или  $> 5,0$  ммоль/л)

Рисунок 4. Частота нарушений концентрации калия в сыворотке крови у больных с ХСН ( $K^+ < 3.5$  или  $> 5,0$  ммоль/л)

Имеются «ранняя» и «поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными, связанные с изменениями в нефроне в ответ на активный диурез.

«Ранняя» рефрактерность получила название «торможение» и развивается буквально через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является резкая активация нейрогормонов (ангиотензина, альдостерона, катехоламинов, вазопрессина) и реакция на резко развивающуюся гиповолемию. Можно выделить два звена ранней рефрактерности – «ангиотензиновое» и «альдостероновое». В итоге происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма (Dormans и соавт., 1998; Brater, 1999). Опасность «ранней» рефрактерности тем выше, чем активнее врач начинает дегидратировать своего пациента. Диурез с превышением количества мочи над выпитой жидкостью 2,5 л и более в сутки гарантирует получение «рикошетной» устойчивости к лечению.

Для предупреждения ранней рефрактерности необходимо сочетать мочегонные с ИАПФ или АРА (Ко-Диротон или Ко-Сентор). «Поздняя» рефрактерность к лечению мочегонными развивается спустя несколько месяцев непрерывного лечения и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов (Kramer и соавт., 1999). Борьба с этим видом рефрактерности сложнее. Требуется периодическая (раз в 3-4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с ИАПФ или АРА. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств:

■ Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемид) только на фоне ИАПФ/АРА, верошпирона и диакарба.

■ Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (Лазикс®) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно.

■ Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт ст. – эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно Лазикс®), или сердечные гликозиды, которые особенно необходимы при мерцательной аритмии. При более низком АД – допамин (2-5 мкг / мин).

■ Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопроteinемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).

■ При выраженной гипотонии - комбинация с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).

■ Комбинирование нескольких диуретиков.

■ Сочетание активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевают действие тиазидных и петлевых диуретиков. Диакарб®, во-первых, подкисляет мочу, а во-вторых, за счет нарушения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах сохраняет более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени "загружается" ионами натрия и увеличивается субстрат для действия петлевых и тиазидных диуретиков.

■ Применение петлевых и тиазидных диуретиков усиливает поступление ионов натрия в дистальные канальцы, где действуют антагонисты альдостерона, и тем самым повышает эффективность применения верошпирона.

Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардиальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.

Изолированная ультрафильтрация (ИУФ) - эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отеочного синдрома.

Пути преодоления резистентности к диуретикам включают: назначение диуретиков внутривенно (болеуно или в виде инфузии), оптимизацию дозы диуретиков или использование комбинации петлевых и тиазидных диуретиков для более полной бло-

кады реабсорбции натрия. Кроме того, надо учитывать, что гиперсолевая диета и применение нестероидных противовоспалительных средств может усиливать резистентность к диуретической терапии.

По сравнению с болюсными инфузиями, продолжительные внутривенные инфузии фуросемида могут приводить к более эффективному натрийурезу. В этом случае рекомендуется использовать фуросемид в дозе 20–40 мг/ч или торасемид в дозе 10–20 мг/ч.

Перфузия почек улучшается в положении лежа, поэтому диуретический эффект у пациентов с ХСН в два раза сильнее, если после приема или инфузии диуретиков они в течение нескольких часов лежат в кровати.

Если пациент получает фуросемид в дозе 240 мг/сутки и более, то лучше добавить к терапии тиазидный диуретик или блокатор карбоангидразы (ацетазоламид), чем продолжать и дальше увеличивать дозу фуросемида. Параллельная блокада карбоангидразы в проксимальных канальцах сопровождается доставкой большого количества ионов натрия к петле Генле, что

Таблица 3. Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных ХСН

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II–III ФК (СКФ>30мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–12 час
	Индапамид СР	II ФК (СКФ>30мл/мин)	1,5 мг × 1	4,5 мг /сут	36 час
	Хлорталидон	II ФК (СКФ>30мл/мин)	12,5 мг × 1	100 мг/сут	24–72 часа
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20мг × 1–2	600 мг/сут	6–8 час
	Этакриновая к-та	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–8 час
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг × 1	5 мг × 1	12–16 час
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг × 1	200 мг/сут	12–16 час
Калийсберегающие	Верошпирон**	Декомпенсация ХСН	50 мг × 2	300 мг/сут	До 72 час
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг × 2	200 мг/сут	8–10 час
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид (диакарб)	- при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до отхода ко сну. - для подкисления среды и повышения чувствительности к активным диуретикам 500мг 3 раза/сут в течение 2–3 дней			

\*\* – имеется в виду применение верошпирона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика;

\*\*\* – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона



приводит к большему натрийуретическому эффекту, по сравнению с монотерапией петлевыми диуретиками.

Когда тиазидные диуретики назначаются перорально на фоне внутривенной терапии петлевыми диуретиками, необходимо опережать инфузию петлевых диуретиков приемом тиазидных на 30–60 минут (табл. 3)

При использовании стандартных доз ИАПФ продукция альдостерона полностью не угнетается: до 40% пациентов имеют повышенные концентрации альдостерона в плазме. Альдостерон рассматривается как кардиотоксин, обладающий целым рядом неблагоприятных эффектов. Он приводит к прогрессированию фиброза сердечной мышцы, усиливает продукцию АПФ и катехоламинов, нарушает гемодинамику в связи с задержкой жидкости в кровеносном русле.

Существуют два режима применения верошпирона при ХСН.

Первый режим: при декомпенсации препарат применяют в высоких дозах до достижения состояния компенсации. В этих случаях верошпирон применяют по 150–300 мг, при этом всю дозу лучше принимать утром, в крайнем случае в 2 приема в первой половине дня, когда уровень альдостерона в крови максимальный. Эффективность терапии контролируется по трем основным критериям:

- Включение верошпирона в комплекс лечения вместе с активными диуретиками сопровождается увеличением диуреза в пределах 20%, что позволяет снизить дозы петлевых и/или тиазидных диуретиков.

- Показатель эффективности и успешности лечения верошпираном – исчезновение жажды, сухости во рту и специфического «печеночного» запаха изо рта параллельно с положительным диурезом и снижением массы тела больного.

- Концентрация калия и магния в плазме не должна снижаться, несмотря на активное применение диуретиков.

Второй режим: при лечении стабильных компенсированных пациентов с ХСН применяют малые дозы препарата. При длительной поддерживающей терапии совместно с ингибиторами АПФ (Диротон) верошпирон используют в малых дозах как нейрогормональный модулятор.

#### **Применение и контроль назначения антагонистов альдостерона:**

- Назначают пациентам с тяжелой ХСН (NYHA III–IV), несмотря на регулярный прием ИАПФ/диуретиков (Ко-Диротон);

- Контроль калия (<5,0 ммоль/л) и креатинина плазмы крови (<250 ммоль/л);

- Добавляют низкие дозы: 12,5–25 мг в день;

- Контроль калия и креатинина плазмы крови через 4–6 дней;

- При уровне калия 5–5,5 ммоль/л уменьшить дозу на 50%. Остановить применение при уровне калия >5,5 ммоль/л;

- При сохранении симптомов ХСН и нормокалиемии через 1 месяц терапии, возможно увеличение дозы до 50 мг в день. Контроль калия и креатинина плазмы

крови через 1 неделю.

Симптоматическое лечение отечного синдрома при ХСН не ограничивается только применением диуретических препаратов. Оно включает диетические рекомендации и выбор лечебно-охранительного режима с ограничением физической активности.

Основная диетическая рекомендация у пациентов с отечным синдромом при ХСН – ограничение потребления поваренной соли. Степень ограничения приема соли с пищей зависит от тяжести недостаточности кровообращения и выраженности водно-солевых расстройств. Первоначально достаточно отказаться от богатых поваренной солью продуктов питания. Затем следует отказаться вообще от использования соли при кулинарной обработке продуктов питания и при приеме пищи. При полном исключении соли в процессе приготовления пищи и ее приеме вкусовая адаптация происходит в течение 2 недель. Кроме того, суточная норма потребления натрия содержится в 100 граммах ржаного хлеба.

При I ФК ХСН ограничить потребление соли до 3,0 г/сутки. При II ФК до 1,5 г/сутки. При III ФК – приготовление пищи без соли, суточное потребление соли менее 1 грамма.

При тяжелой ХСН даже самое строгое ограничение приема соли не обеспечивает отрицательный баланс натрия без лекарственной терапии. Однако если пациент с ХСН нарушает диетические рекомендации, даже самое эффективное диуретическое лечение будет малоэффективным. Среди причин рефрактерности к мочегонным препаратам при отечном синдроме любой этиологии нарушение пищевых ограничений поваренной соли стоит на одном из первых мест.

При неосложненном течении ХСН ограничение водного режима, как правило, не требуется. Больные в условиях бессолевой диеты не испытывают жажды и потребляют жидкость в допустимых количествах, которые необходимы для поддержания изоосмии организма. Объем жидкости не должен превышать 2,0 л/сутки, оптимально – 1,5 литров с учетом всех жидких пищевых продуктов.

Пища должна быть энергетически ценная, легко усваиваемая, с достаточным содержанием витаминов, белка, обогащенная калием и магнием. Эти рекомендации уменьшают, но не предупреждают и не ликвидируют дефицит электролитов при тяжелой недостаточности кровообращения и активном диуретическом лечении. Это относится и к пищевым добавкам, которые не имеют доказанного эффекта. Наиболее рационален постоянный контроль электролитных показателей (клинический и лабораторный) и своевременная медикаментозная коррекция возникающих нарушений.

Физическая реабилитация как метод лечения показан всем пациентам в стадии компенсации и не должна сопровождаться признаками активации нейрогормональных систем и/или декомпенсацией.

При умеренной недостаточности кровообращения пациент может выполнять посильную физическую нагрузку по самообслуживанию. Таким пациентам целесообразно рекомендовать пребывание в положении

лежа в утренние часы непосредственно после приема мочегонных препаратов в течение 0.5-1.0 часа, а также дневной отдых в положении лежа в течение 1.5-2.0 часов, так как в этом положении достоверно улучшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения и/или выраженном нарушении функции жизненно важных органов за счет сдавления скопившейся жидкостью возникает необходимость механического удаления жидкости из полостей (плевральная, перикардальная, брюшная) или из тканей экстракорпоральными методами дегидратации: изолированная ультрафильтрация крови, гемодиализ.

Ультрафильтрация крови, как метод дегидратационной терапии:

- Эффективен при рефрактерности отеков к мочегонным препаратам;
- Позволяет дозированно удалить нужное количество жидкости;
- Не повышает, а в ряде случаев снижает уровень

альдостерона, что не сопровождается рикошетной задержкой натрия.

В заключение следует отметить, что только сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения позволит наиболее эффективно справляться с отеками у пациентов с ХСН, не увеличивая при этом риск нежелательных, жизнеугрожающих осложнений.

### Литература

1. *Атрощенко, И.Е., Атрощенко Е.С., Семенов И.И.* Тора-семид – петлевой диуретик. Материалы научно-практической конференции. Минск, БелМАПО 2012 г.
2. *Багров, Я.Ю., Манусова Н.Б.* Генерализованные отеки. Патогенез. Лечение. Журнал «Нефрология и диализ». № 4. – 2011.
3. *Диагностика и лечение внутренних болезней в практике военного врача: учебник, под редакцией А.А Бова, БГМУ, 2007. – 552 с.*
4. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации.* Минск, 2010.
5. *Напалков, Д.А.* Патогенез и возможности современного лечения отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности. Кардиология Коллоквиум 07/09.

Поступила 9.01.2013 г.