



Первый московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Кафедра терапии и профболезней медико-
профилактического факультета

В.В. Фомин

д.м.н., профессор

декан факультета довузовского образования

ТРУДНЫЙ БОЛЬНОЙ ОТЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

15.12.2010

ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА К ДИУРЕТИКАМ

- Артериальная гипотензия
- Гипальбуминемия
- Почечная недостаточность (в т.ч. гемодинамическая ОПН)
- Тромбозы печеночных вен (при резистентном к диуретикам асците)
- Гипонатриемия
- Метаболический алкалоз (для коррекции возможно присоединение к петлевым диуретиком ацетазоламида коротким курсом)
- Прием лекарственных препаратов, усугубляющих отеки

Б-й А., 42 года инженер

1983

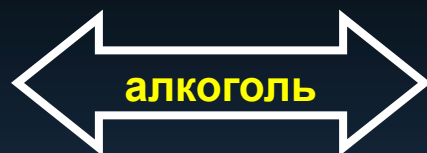
1985

2001

2005

2010

УКБ№3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова



ИМТ, кг/м²

22,4

+23,0 кг

31,2

ОТ 106

см

АД, мм рт. ст. 110/70. 100/60

Одышка

Отеки



Расширение тени сердца

ЭхоКГ:

- ЛЖ 6,8 см
- ФВЛЖ 37% 30% 32%
- РсрЛА 46 мм рт. ст.

ЛЕЧЕНИЕ

- Дигоксин
- Фуросемид
- Дигоксин
- Фуросемид
- Фозиноприл
- Спиринолактон
- Карведилол

ФАКТОРЫ, ОРГАНИЧИВАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И СНИЖАЮЩИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Тенденция к артериальной гипотензии
- Снижение скорости клубочковой фильтрации (40 – 50 мл/мин/1,73 м²)
- Гиперурикемия
- Фибрилляция предсердий



УХУДШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК РАСПРОСТРАНЕНО ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СУЩЕСТВЕННО УХУДШАЕТ ПРОГНОЗ (мета-анализ, n=18634)

• Ухудшение функции почек (прирост креатининемии $\geq 0,2$ мг/дл и/или снижение СКФ >5 мл/мин/м²) наблюдают у 25% больных

- вероятность смерти возрастает в 1,62 раза ($p < 0,001$)
- вероятность госпитализации возрастает в 1,3 раза ($p = 0,022$)

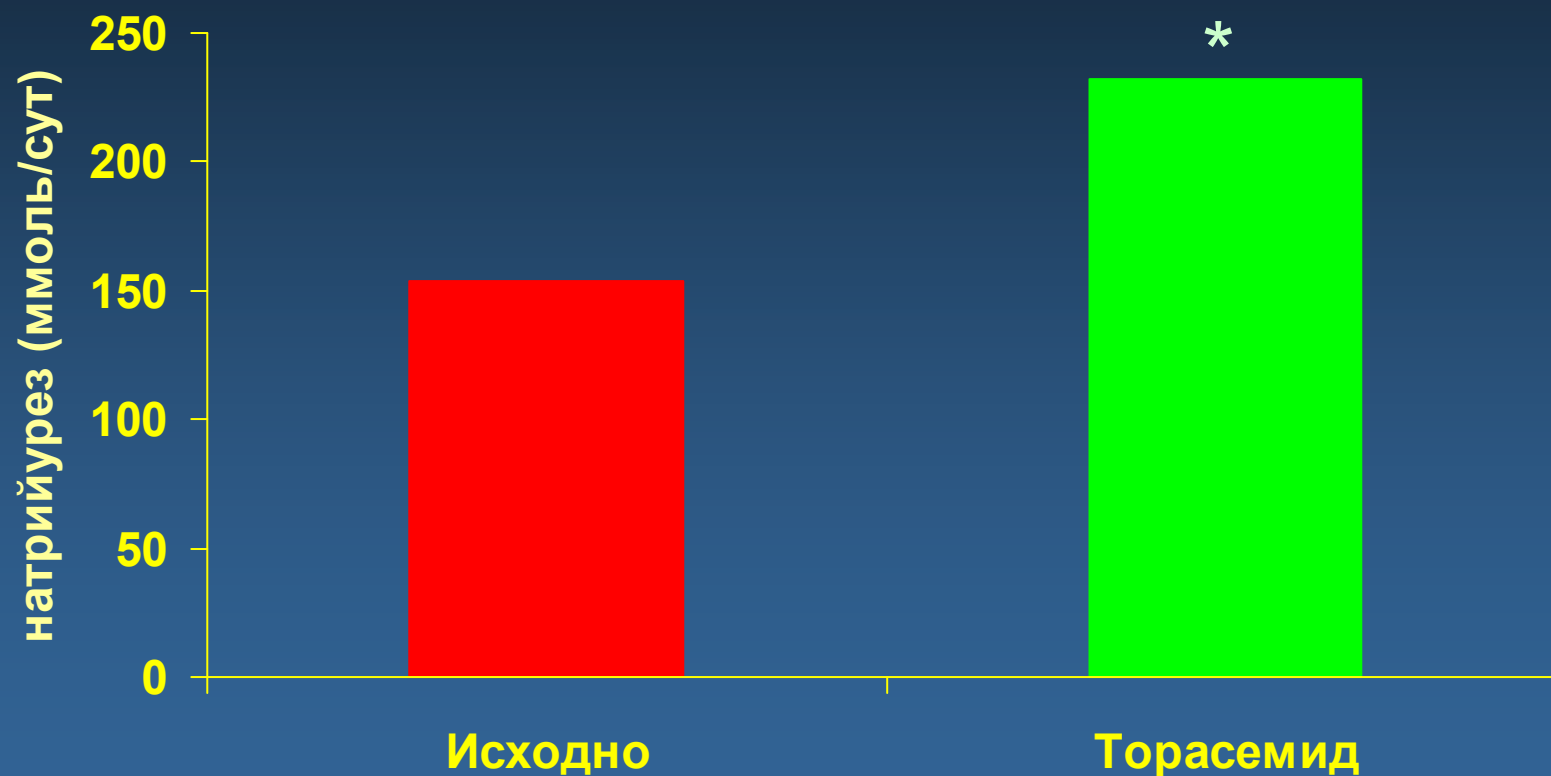
*Damman K., Navis G., Voors A.A. et al.
J. Card. Fail. 2007; 13(8): 599-608*

**ОБУСЛОВЛЕННОЕ ИНГИБИТОРАМИ АПФ УХУДШЕНИЕ
 ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
 НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО С
 НЕАДЕКВАТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ДРУГИХ
 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
 (n=382)**

	Функция почек стабильна	Функция почек ухудшилась	p
Прием антагонистов кальция (%)	10	25	<0,05
Доза фуросемида (мг)	143₊119	199₊195	<0,05
Прием препаратов с вазодилатирующим действием (%)	35	46	<0,05

*Butler J, Forman DE, Abraham WT et al.
 Am. Heart J. 2004; 147(2): 193-194*

ТОРАСЕМИД ВЫЗЫВАЕТ УВЕЛИЧЕНИЕ НАТРИЙУРЕЗА ПРИ СКФ ≤ 30 мл/мин



* $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

D. Fliser et al., 1994

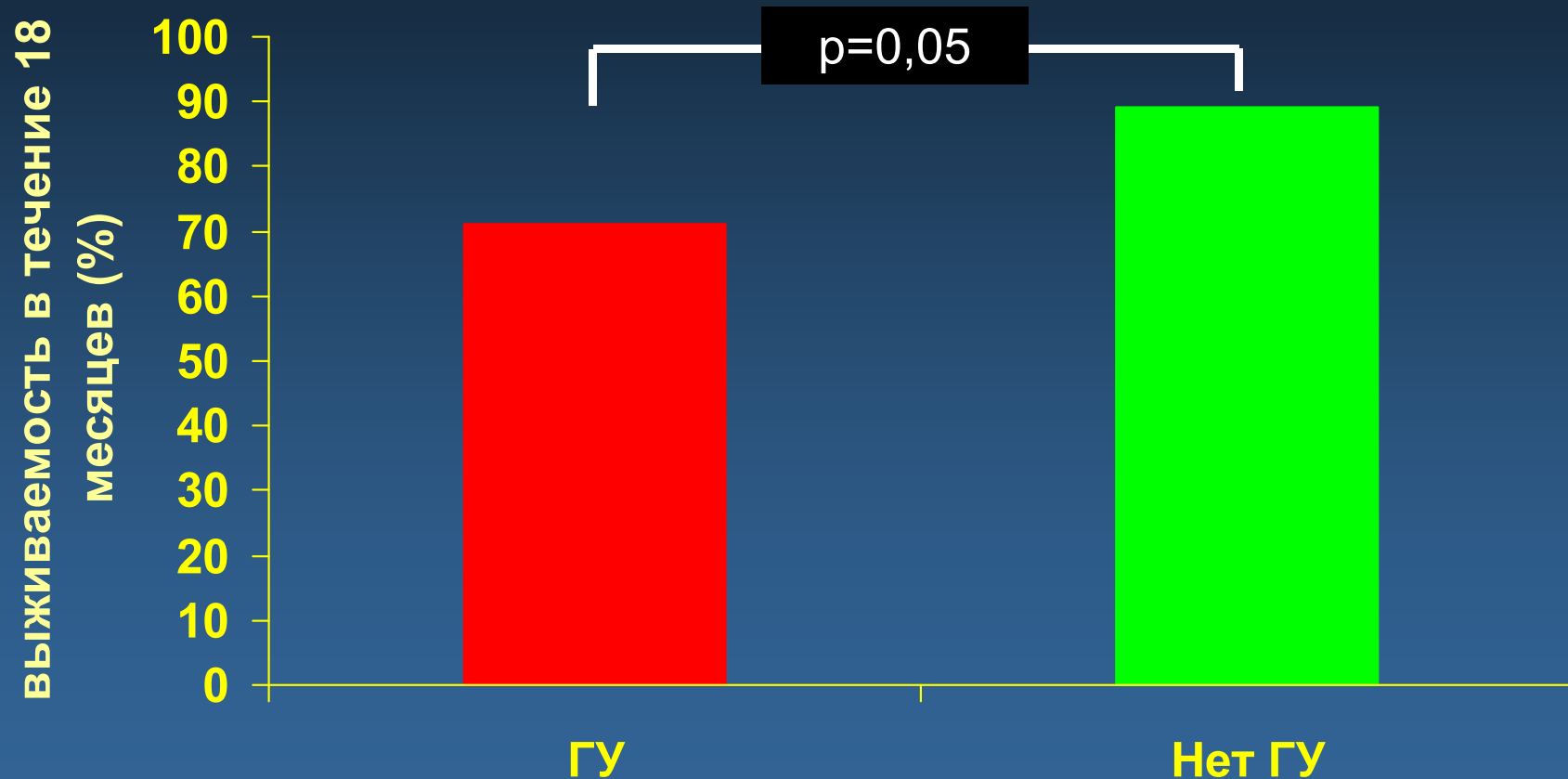
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 2 – 3 СТАДИЙ
ТОРАСЕМИД СНИЖАЕТ АД И ОБУСЛОВЛИВАЕТ
ПРИРОСТ НАТРИЙУРЕЗА

	Исходно	3 недели приема торасемида
Амбулаторное АД, мм рт. ст.	143 \pm 18/75 \pm 10	133 \pm 19/71 \pm 10 (p=0,007)
Натрийурез (мэкв/сутки)	213 \pm 79	398 \pm 42

N. Vasavada et al., 2003

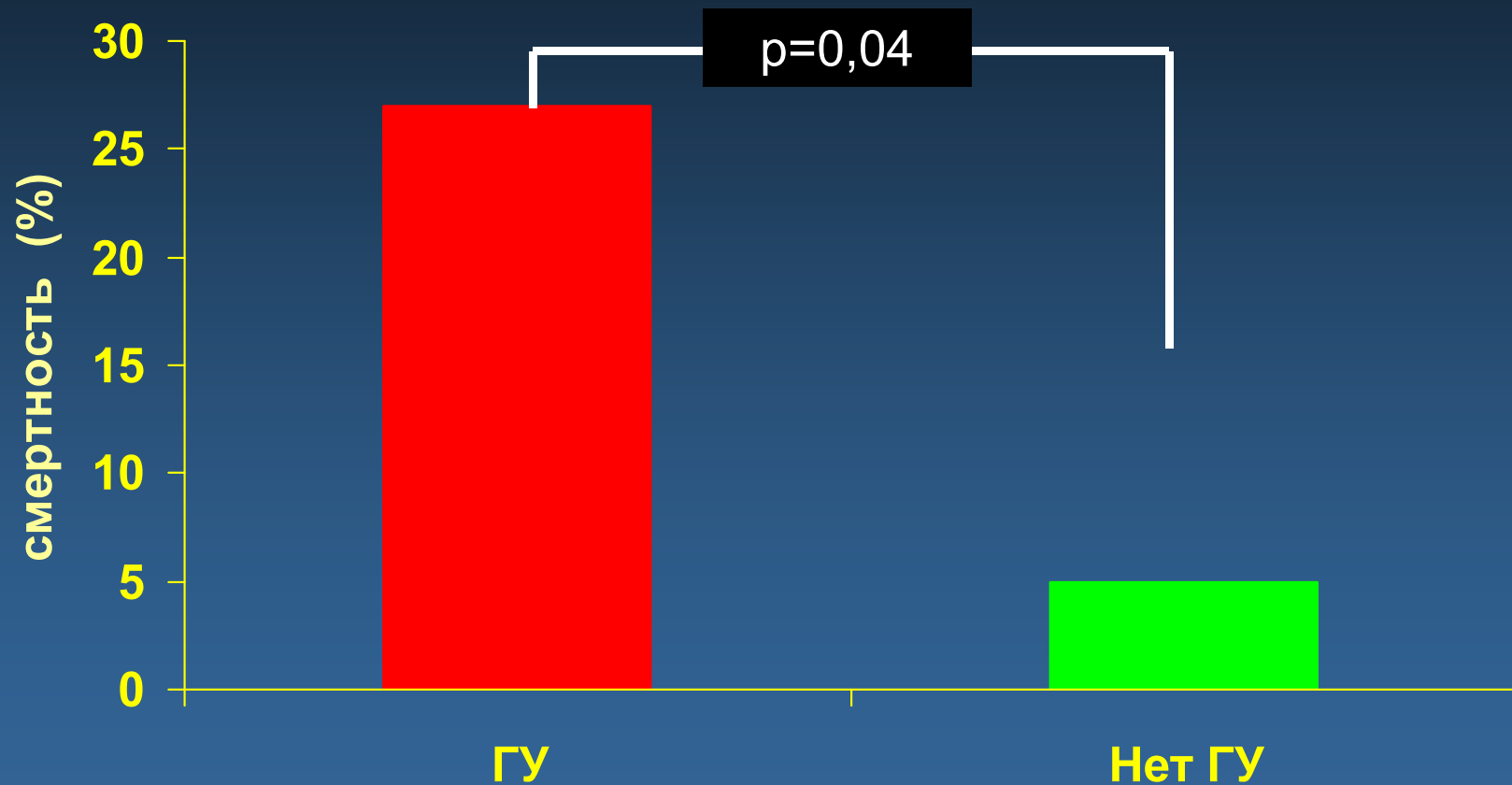
ГИПЕРУРИКЕМИЯ СОПРЯЖЕНА СО СНИЖЕНИЕМ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(n=119, ФВЛЖ 32±8%, ГУ отмечена у 40%)



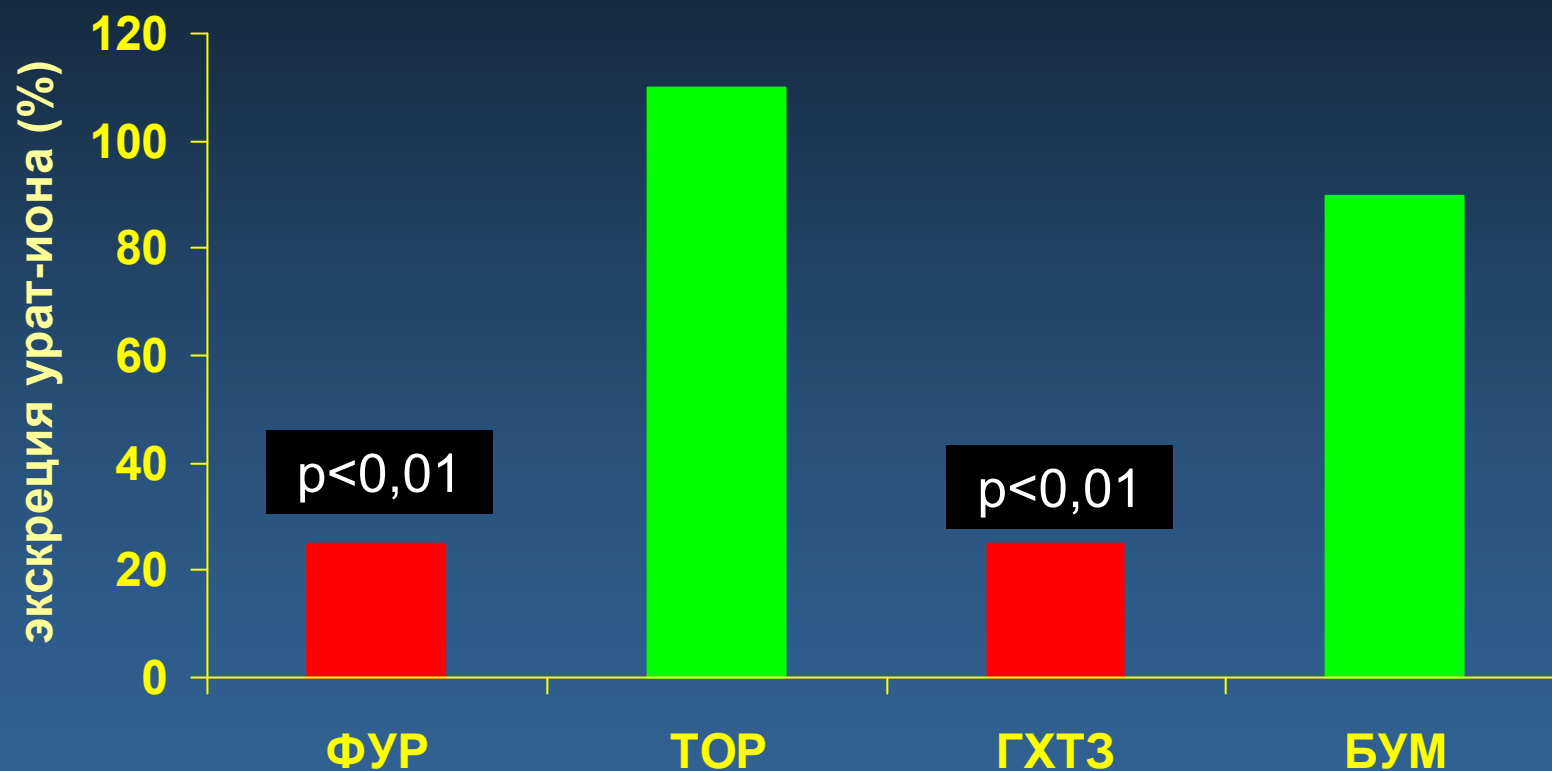
Jankowska E.A. et al., 2007

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ АССОЦИИРОВАНА С УВЕЛИЧЕНИЕМ СМЕРТНОСТИ В СТАЦИОНАРЕ (n=650)



Wasserman A. et al., 2010

ДИУРЕТИКИ И ЭКСКРЕЦИЯ УРАТ-ИОНА, ОПОСРЕДОВАННАЯ БЕЛКОМ MRP-4 ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ



El-Sheikh A.A.K. et al., 2008

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ВНОВЬ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(n=396, средняя продолжительность наблюдения 10
месяцев)



Mehta P.A. et al., 2008

ПАРАМЕТРЫ АД И СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

- 1062 пациента из Испанского регистра внезапной смерти (21% - ХСН III ФК, средняя ФВЛЖ – $36,7 \pm 14,2\%$)
- Средняя продолжительность наблюдения $1,9 \pm 0,6$ года
- Низкое систолическое АД ассоциировано с увеличением вероятности невнезапной сердечной смерти
- Ингибиторы АПФ снижают риск невнезапной сердечной смерти

Grigorian-Shamagian L. et al., 2008

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ

- Гипоперфузия почечной ткани обуславливает расстройство таргетных канальцевых транспортных систем
- Одновременно возрастает риск реализации нежелательных явлений, связанных с применением других лекарственных препаратов
- Целевой дозы диуретика при артериальной гипотензии достичь невозможно

ДЕТЕРМИНАНТЫ НАЗНАЧЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПОЖИЛЫМ БОЛЬНЫМ (n=613)

ДЕТЕРМИНАНТА	p
Снижение клиренса креатинина	<0,0001
Длительная госпитализация	0,037
Непереносимость	0,006
Низкое АД	0,005
Отсутствие артериальной гипертензии в анамнезе	0,005
Отсутствие госпитализаций, обусловленных ХСН, в течение предыдущих 12 мес.	0,001

ПРИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ, ИМЕЮЩИЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- Ортостатическая
- Постпрандиальная

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ КАК ПРИЧИНА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Частота госпитализаций, обусловленных ортостатической гипотензией	36 на 100000
Частота госпитализаций, обусловленных ортостатической гипотензией, у лиц старше 75 лет	233 на 100000

*Shibao C., Grijalva C.G., Raj S.R. et al.
Am. J. Med. 2007; 120(11): 975-980*

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Сахарный диабет 2 типа	$p < 0,01$
Прием ≥ 3 лекарственных препаратов	$p = 0,04$
Большая дневная вариабельность систолического АД	$p < 0,0001$

*Puisieux F., Bulckaen H., Fauchais A.L. et al.
J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2000; 55(9): M535-M540*

ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ЧРЕЗМЕРНОЕ СНИЖЕНИЕ АД ПРИ КОМБИНАЦИИ
ФУРОСЕМИДА И КАПТОПРИЛА МОЖЕТ
СПОСОБСТВОВАТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМУ СНИЖЕНИЮ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ФУРОСЕМИДА

	Только фуросемид	Фуросемид + каптоприл
Диурез в течение первых 4-х часов, мл	1160	685 (p<0,05)
Натриурез в течение первых 4-х часов, ммоль	120	68 (p<0,05)

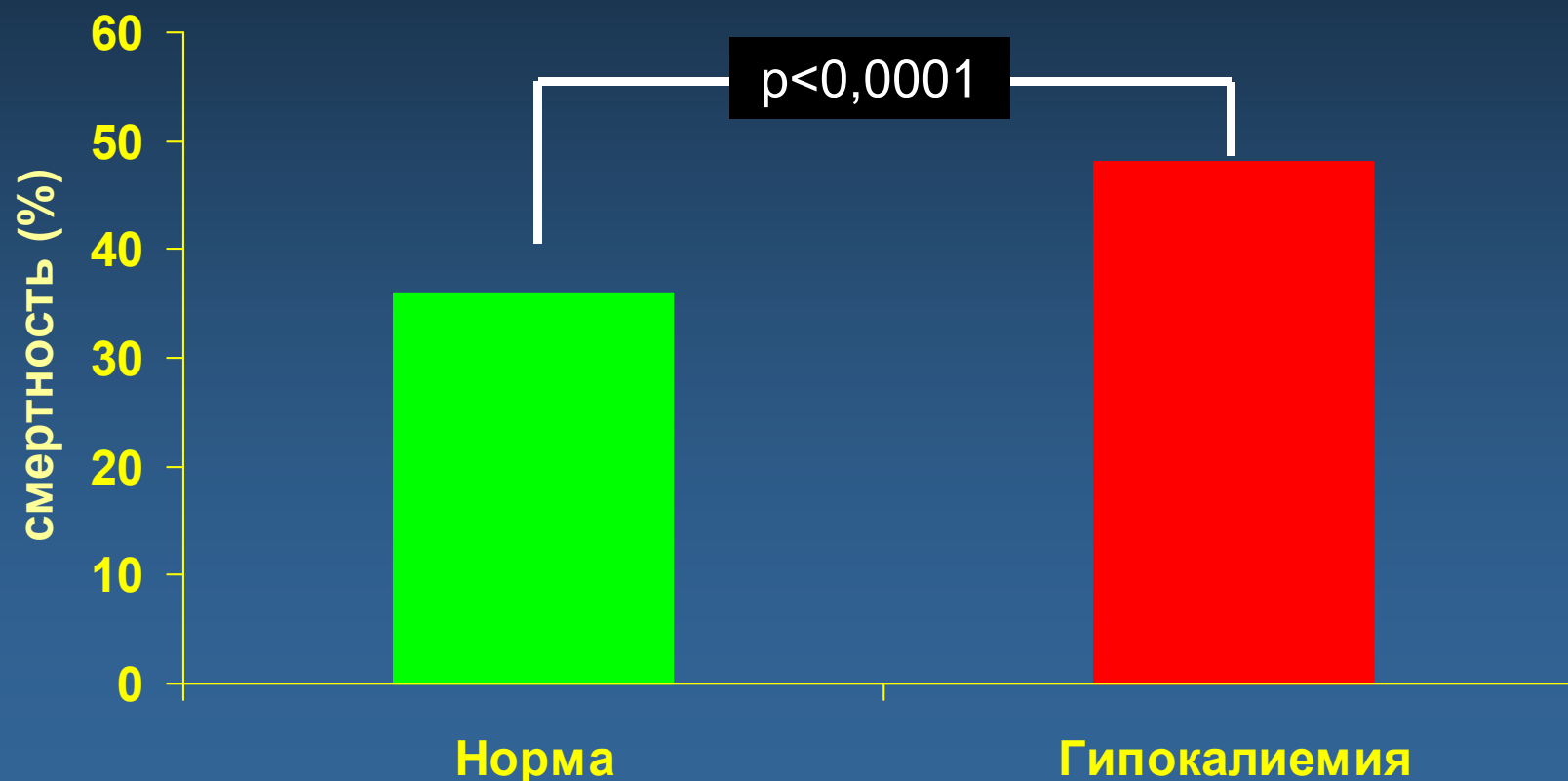
*Flapan A.D., Davies E., Waugh C. et al.
Eur. Heart J. 1991; 12(8): 924-927*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

- Отказ от нерационального использования препаратов с вазодилатирующим действием
- Оптимизация дозы и режима приема лекарственных препаратов
- Контроль АД, диуреза, сывороточной концентрации натрия и расчетной скорости клубочковой фильтрации

ГИПОКАЛИЕМИЯ – ДЕТЕРМИНАНТА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

(DIG Study, 2793 из 7788 больных, из них у 527 (18,9%) – гипокалиемия)



Bowling C.B. et al., 2010

ИССЛЕДОВАНИЕ SHER: ИНДУЦИРОВАННАЯ ХЛОРТАЛИДОНОМ ГИПОКАЛИЕМИЯ (<3,5 мэкв/л) УВЕЛИЧИВАЕТ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

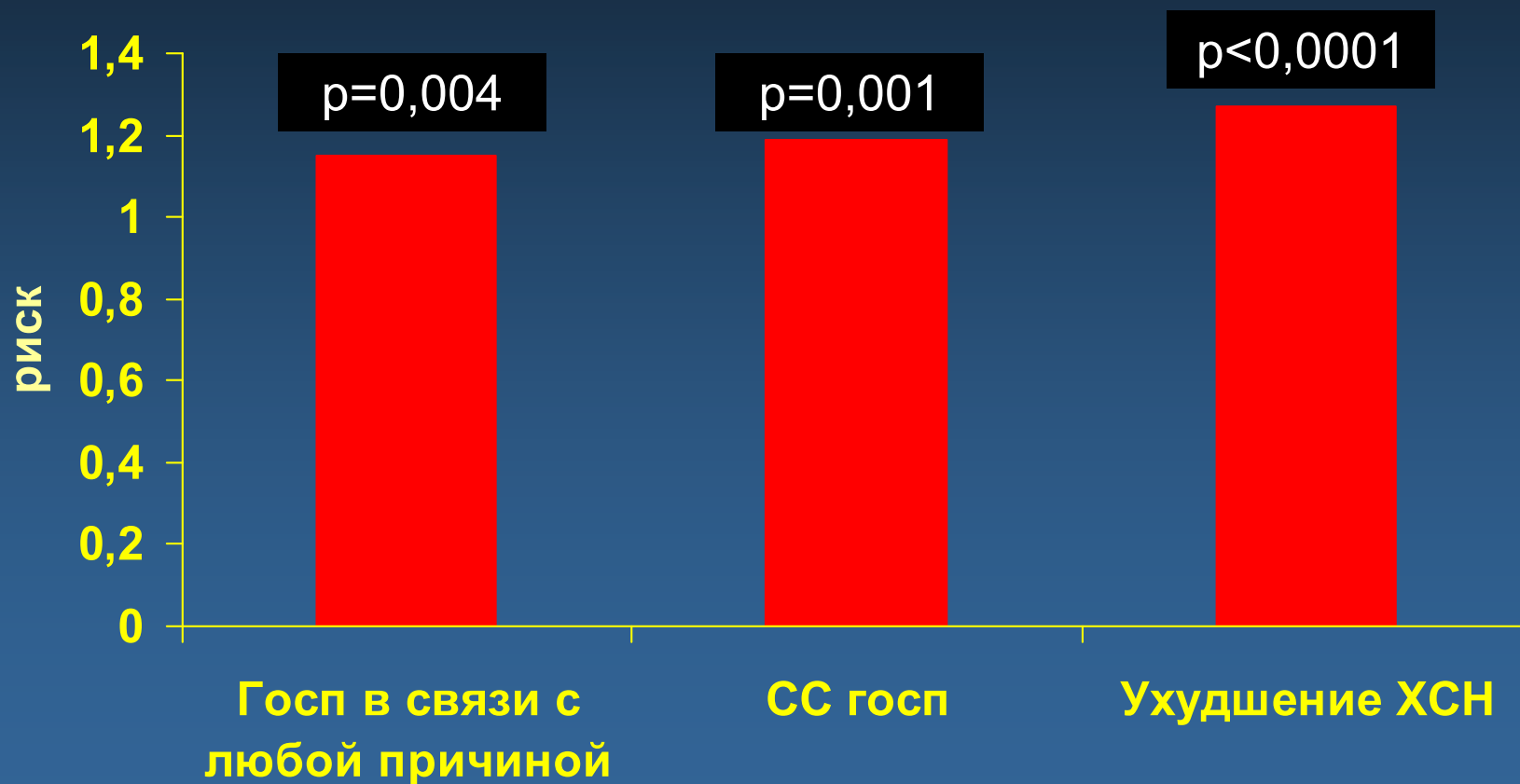


* $p < 0,05$ по сравнению с группой с нормокалиемией

Franses L.V., Pahor M., Di Bari M. et al.

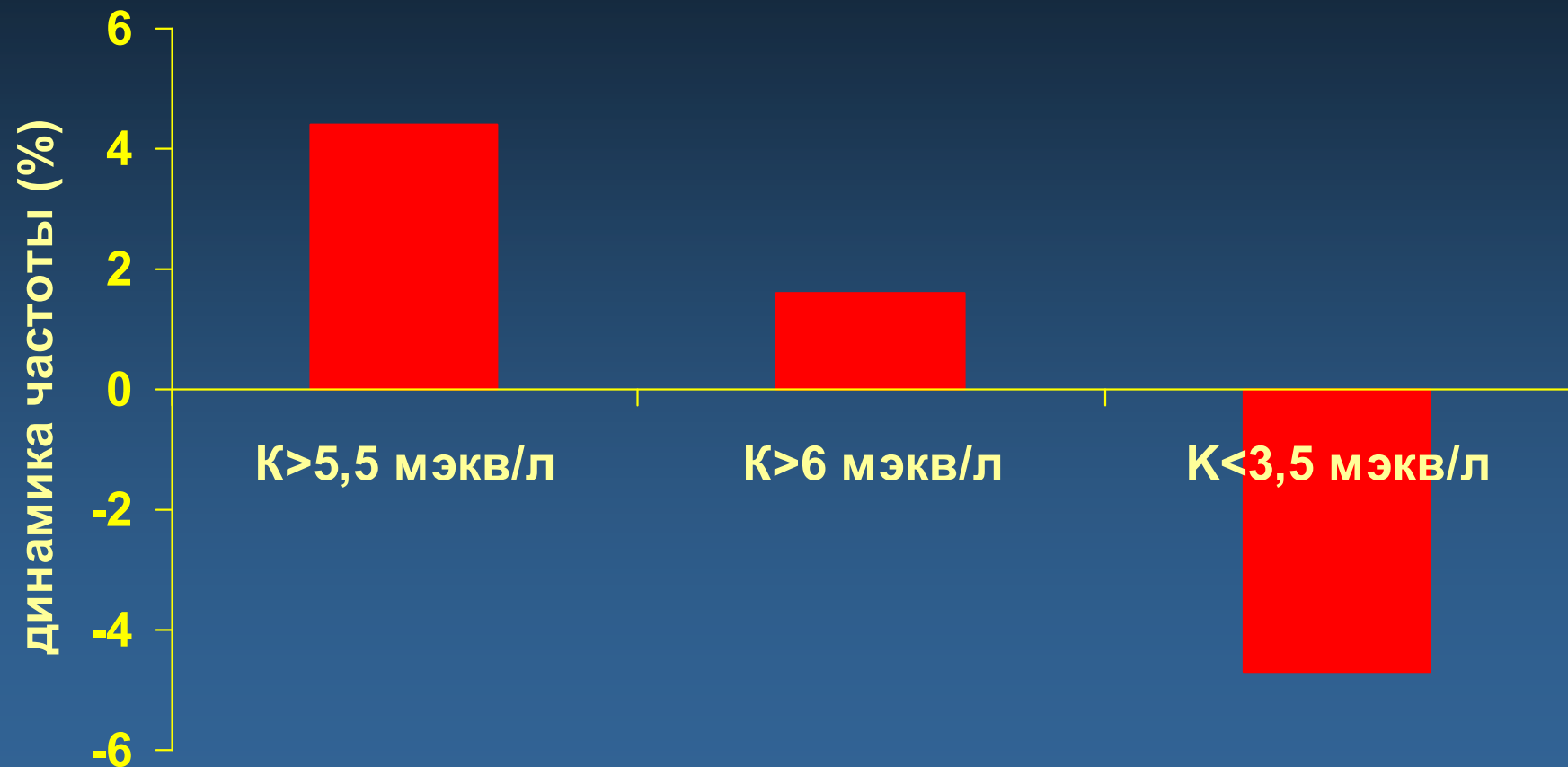
Hypertension 2000; 35(5): 1025-1030

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛИЙ-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ МОЖЕТ
БЫТЬ СОПРЯЖЕНО С УХУДШЕНИЕМ ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(DIG Study, n=7788)



Ekundayo O.J. et al., 2009

ЭПЛЕРЕНОН И ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ (EPHESUS, n=6632)

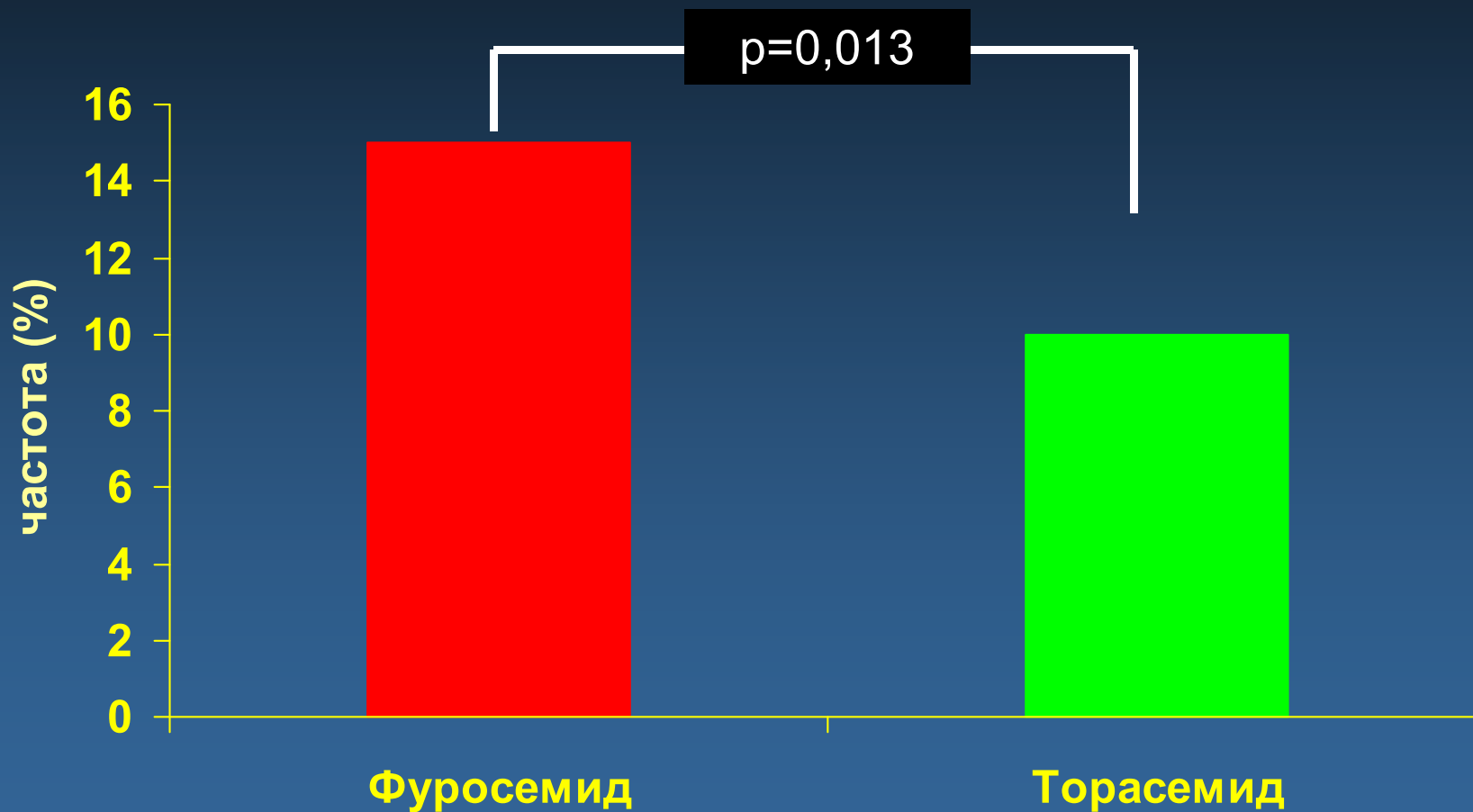


Pitt B. et al., 2008

СВОЙСТВА АНТАГОНИСТА АЛЬДОСТЕРОНА У ПЕТЛЕВОГО ДИУРЕТИКА:

- позволяют рассчитывать на большую способность тормозить ремоделирование органов-мишеней;
- могут способствовать увеличению продолжительности активной жизни;
- снижают риск нежелательного снижения сывороточной концентрации калия

ИССЛЕДОВАНИЕ TORIC: ТОРАСЕМИД РЕЖЕ ВЫЗЫВАЕТ ГИПОКАЛИЕМИЮ, ЧЕМ ФУРОСЕМИД (n=1377)



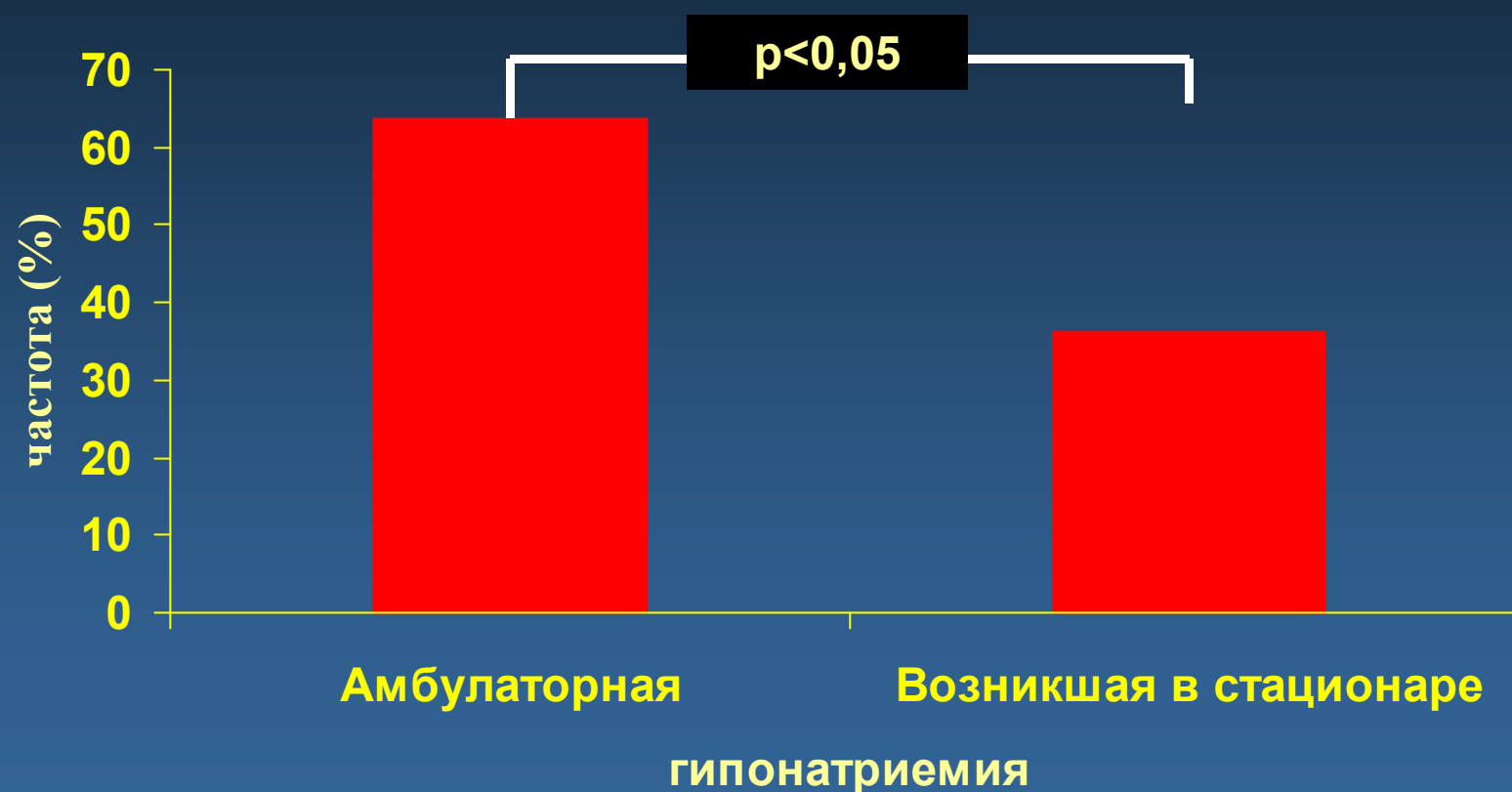
Cosin J. et al., 2002

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ГИПОНАТРИЕМИИ ВО ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Прием тиазидовых диуретиков	p=0,002
Хирургическое вмешательство	p<0,001
Препараты, стимулирующие продукцию АДГ	p=0,04
Внутривенные инфузии гипотонических растворов	p=0,01

Hoorn E.J. et al., 2006

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМАЯ ГИПОНАТРИЕМИЯ ЧАЩЕ ВОЗНИКАЕТ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ



*Erasmus R.T., Matsha T.E.
Centr. Afr. Med. J. 1998; 44(6): 154-158*

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ, У КОТОРЫХ РАЗВИЛАСЬ ПОТРЕБОВАВШАЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ТИАЗИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПОНАТРИЕМИЯ

	Гипонатриемия	Нет гипонатриемии	p
Возраст, годы	76 _± 9 (увеличение возраста на каждые 10 лет ассоциировано с ростом риска в 2 раза)	66 _± 13	<0,001
Масса тела, кг	52,3 _± 10,3 (снижение массы тела на каждые 5 кг ассоциировано с ростом риска на 27%)	63,4 _± 10,3	<0,001

Chow K.M. et al., 2003

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ НАРАСТАНИЮ ОТЕКОВ

Нестероидные противовоспалительные препараты

Препараты с вазодилатирующим действием

- Мinoxидил
- Клонидин
- Метилдопа
- Антагонисты кальция
- α -адреноблокаторы

Иммунодепрессанты

- D-пеницилламин
- Циклоспорин

Гормональные препараты

- Глюкокортикостероиды
- Анаболические стероиды
- Эстрогены
- Прогестины
- Гормон роста

Психотропные препараты

- Противосудорожные
- Препараты лития

ТОРАСЕМИД УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЗА СЧЕТ ДОСТОВЕРНОГО ПО СРАВНЕНИЮ С ФУРОСЕМИДОМ УМЕНЬШЕНИЯ ЧИСЛА МОЧЕИСПУСКАНИЙ

Время после приема диуретика	Торасемид (n=122)	Фуросемид (n=115)	p
Первые 3 часа	2,75 \pm 2,14	3,36 \pm 2,15	<0,001
Первые 6 часов	4,23 \pm 3,24	4,85 \pm 2,91	<0,001
Первые 12 часов	5,61 \pm 4,17	6,45 \pm 3,81	<0,001

Muller K. et al., 2003

У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТОРАСЕМИД ПОЗВОЛЯЕТ
УМЕНЬШИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В
СТАЦИОНАРЕ

(n=234)

p=0,02



Murray M.D. et al., 2001

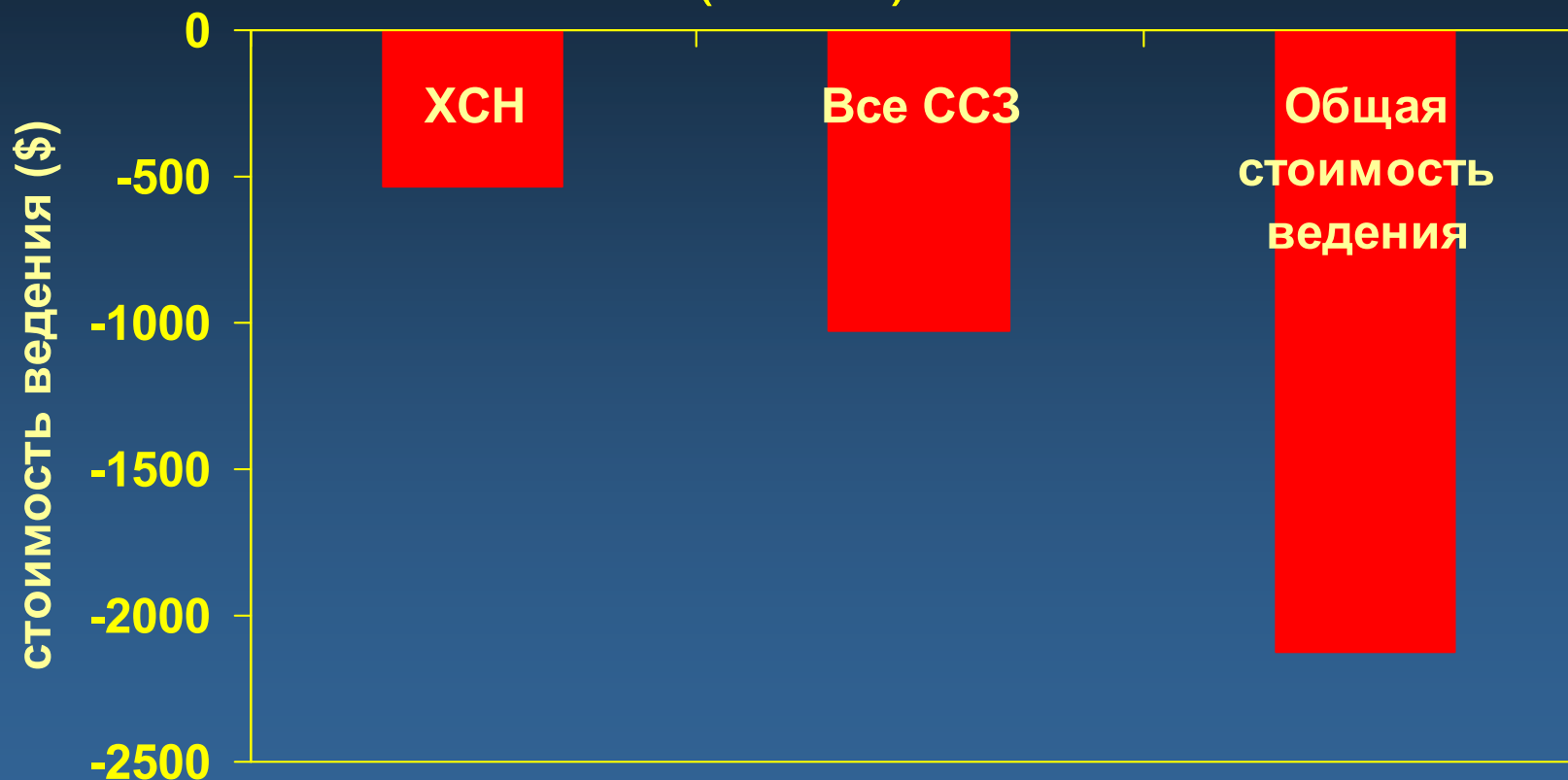
ИССЛЕДОВАНИЕ TORAFIC ОТКРОЕТ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ДИУРЕТИКАМИ



Roig E. et al., 2009

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПЕТЛЕВЫМИ ДИУРЕТИКАМИ ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШИТЬ СТОИМОСТЬ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(n=193)



*Stroupe K.T., Forthofer M.M., Brater D.C. et al.
Pharmacoeconomics. 2000; 17(5): 429-440*

Разбуди и спроси, согласен ли он доплатить?



ЛЕЧЕНИЕ ПЕТЛЕВЫМИ ДИУРЕТИКАМИ

ПОКАЗАНИЯ

- Контроль переносимости физических нагрузок и предупреждение декомпенсации ХСН
- Предупреждение нарастания отечного синдрома
- Стимуляция натрийуреза и диуреза, предупреждение гиперкалиемии при ХПН
- Лечение рефрактерной к лечению артериальной гипертензии

ПРОБЛЕМЫ

- Артериальная гипотензия
- Расстройства электролитного гомеостаза
- Недостаточная эффективность в «целевых» группах
- Гиперурикемия
- Снижение приверженности лечению

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ:

- подбор дозы;
- контроль диуреза, АД, показателей, характеризующих электролитный гомеостаз, функцию почек и урикемии;
- оптимизация сочетаний с другими лекарственными препаратами;
- выбор препарата

ТРУДНЫЙ БОЛЬНОЙ ОТЕЧНЫМ СИНДРОМОМ:

- оптимизация лекарственного лечения;
- устранение факторов, усугубляющих резистентность к диуретикам;
- мультидисциплинарный подход.