



Применение мочегонных средств при хронической сердечной недостаточности

Д.Ю. СИДОРОВ, к. мед. н., доцент

/Харьковская медицинская академия
последипломного образования/

Наиболее частыми причинами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), бессимптомная дисфункция и гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет (СД), алкоголизм, клапанные пороки и врожденные аномалии сердца.

Выявление факторов риска развития ХСН, современное понимание ее патогенеза и механизмов развития привели к формированию понятия сердечно-сосудистого континуума, суть которого заключается в том, что факторы риска ХСН приводят к гибернации и гибели кардиомиоцитов, активации тканевых и циркулирующих нейрогормонов и ремоделированию сердца. Особенностью сердечно-сосудистого континуума является прогрессирование сердечной недостаточности, протекающее с определенного этапа поражения сердца по общим закономерностям, не зависящим от этиологического фактора.

Участие нейрогормональных систем в развитии сердечно-сосудистых заболеваний проявляется не только активацией ее «стрессорных» компонентов, но и нарушением равновесия между стрессорными и антистрессорными звеньями. Активация стрессорных гормональных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатико-адреналовой (САС) и ряда других (оказывающих прессорное, пролиферативное, антидиуретическое действие) – сочетается с ослаблением влияния антистрессорного звена, представленного калликреин-кининовой системой, системой натрийуретических пептидов, простагландинов и некоторыми другими (оказывающими депрессорное, антипролиферативное, диуретическое действие).

Кардиоренальный синдром у больных сердечной недостаточностью

Прогноз у больных с ХСН крайне неблагоприятный. Смертность среди них в 4–8 раз выше, чем в общей популяции того же возраста. К значительному ухудшению прогноза при ХСН приводят повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Распространенность хронического заболевания почек (ХЗП) среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями намного выше, чем в общей популяции.

Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, падением сердечного выброса или общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и нейрогормональной активацией, в результате чего ухудшается почечный кровоток, давление на стенки приносящих артериол и доставка натрия к восходящей части петли Генли.

В настоящее время почки стали рассматриваться как орган, способствующий не только формированию отечного синдрома, но и прогрессированию дисфункции миокарда. При нарастании задержки жидкости увеличивается преднагрузка. Это способствует дилатации левого желудочка, при этом активируется тканевая РААС, способствующая развитию гипертрофии и фиброза миокарда.

Неблагоприятному влиянию продуктов нейрогуморальной активации на ранних стадиях ХСН препятствуют система натрийуретических пептидов (предсердный, мозговой, С-натрийуретический пептид, уродилатин), простагландины E_2 и I_2 , оксид азота, оказывающие нефропротективное и вазодилатирующее действие, повышают почечный кровоток и натрийурез. Однако в долгосрочном отношении эффективность компенсаторных нейрогуморальных механизмов оказывается недостаточной. Прогрессирующие нарушения функции сердца усугубляют почечную дисфункцию и приводят к структурным изменениям почек, чем замыкается порочный круг кардиоренального синдрома (КРС). Развитие КРС при ХСН усложняет лечение и значительно ухудшает прогноз. Прогрессирующая почечная дисфункция является фактором, приводящим к декомпенсации, задержке жидкости, госпитализации больных и развитию острой почечной недостаточности (ОПН).

Самый частый вид ОПН у больных ХСН – преренальная азотемия, которая развивается при резком снижении сердечного выброса и почечного кровотока. При этом активируется РААС и повышается реабсорбция натрия и воды для сохранения объема циркулирующей крови. Без адекватного лечения преренальной азотемии развивается гипоксическое повреждение нефронов, которое приводит к прогрессирующей дисфункции канальцев и, в ряде случаев, к острому тубулярному некрозу.

Острый тубулярный некроз часто развивается у больных ХСН во время периодов гемодинамической нестабильности, сепсиса, при назначении нефротоксичных препаратов и введении рентгеноконтрастных веществ. После улучшения клинического состояния больного или отмены нефротоксического препарата функция почек обычно восстанавливается.

Более редкой причиной ОПН у больных ХСН и тяжелым атеросклерозом может стать закупорка артерий почек мелкими фрагментами атеросклеротических бляшек. Атероэмболия почечных артерий может быть самопроизвольной или провоцироваться травмой, процедурой проведения ангиографии, ангиопластики, баллонной контрпульсации, операциями на сосудах и тромболитисом. Осложнение часто не распознается. Косвенными признаками являются «мраморная» кожа, эмболия кристаллами холестерина артериол сетчатки (ярко-желтые бляшки

VITRUM® cardio OMEGA-3

ВІТРУМ® КАРДІО ОМЕГА-3

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ - ПОДОВЖУЄ ЖИТТЯ



- **ЗНИЖУЄ** рівень тригліцеридів і ЛПНЩ
- **ЧИНИТЬ** антиагрегантний ефект
- **МАЄ** протизапальну дію
- **ЗНИЖУЄ** ризик розвитку аритмій
- **СПРИЯЄ** вторинній профілактиці інфаркту міокарда

ЗАСТОСУВАННЯ: у профілактичних цілях призначають по 1 капсулі на добу. У комплексній терапії серцево-судинних захворювань – по 1 - 2 капсули на добу. При гіпертригліцеридемії початкова доза становить 2 капсули на добу (в 1 або 2 прийоми). У випадку недостатнього ефекту дозу препарату збільшують до 4 капсул на добу.



КОЖНА КАПСУЛА МІСТИТЬ:

Етилових етерів омега-3 поліненасичених жирних кислот 1000 мг, до складу яких входять:

Ейкозапентаєнова кислота	300 мг
Докозагексаєнова кислота	200 мг
Інші жирні кислоти	498 мг
D – альфа токоферол (вітамін E)	2 мг



Холленхоста), петехии на коже стоп и ишемия пальцев ног при сохраненном пульсе на тыльных артериях стоп. При лабораторном обследовании могут выявляться эозинофилия и эозинофилюрия, повышение уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Диагноз подтверждается результатами биопсии почки. Изменения в почках, вызванные атероэмболией почечных артерий, часто необратимы. Развитие острого тубулоинтерстициального нефрита усугубляет нарушенные функции почек при атероэмболии почечных артерий.

Прогрессирование ХЗП замедляется путем строгого контроля артериального давления (АД) и гликемии, назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). В настоящее время активно изучаются эффекты несеритида (производное натрийуретического пептида), селективных блокаторов A_1 -рецепторов аденозина, антагонистов вазопрессина.

Патогенез отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности

Клинические проявления ХСН во многом определяет задержка натрия и воды. При накоплении жидкости больной ощущает одышку, у него увеличивается печень, появляются отеки, цианоз, он принимает положение ортопноэ. Для успешного лечения отечного синдрома необходимо точно представлять процессы, приводящие к задержке жидкости при ХСН.

Теория «недостаточности сердечного выброса», по J. Mackenzie, предполагает, что уменьшение минутного объема сердца со сниженным кровоснабжением жизненно важных органов, в частности почек, заканчивается задержкой ионов натрия и воды с формированием отеков. Минутный объем сердца при ХСН снижается с 5 до 3,5 л/мин, при этом жизненно важные органы – сердце и мозг – продолжают получать нормальное кровоснабжение, а все остальные органы испытывают гипоксию. Почечный кровоток при тяжелой ХСН составляет лишь 30% нормы.

Кардиоренальные взаимодействия определяют система барорецепторов и связанные с ними нейрогормональные системы. При снижении сердечного выброса и АД активируются барорецепторы высокого давления, которые стимулируют САС и РААС. Повышенная выработка катехоламинов, ангиотензина II и альдостерона путем вазоконстрикции восстанавливает уровень АД, но одновременно проявляются их дезадаптивные качества, определяющие прогрессирование ремоделирования миокарда и декомпенсации. Это выражается в развитии тахикардии, задержке жидкости и постепенном снижении сердечного выброса в результате повышенного гидродинамического давления и увеличения постнагрузки (сопротивление выбросу).

Однако благодаря механизмам внутрпочечной ауторегуляции ухудшение почечного кровотока далеко не сразу приводит к нарушению функции почек и задержке жидкости в организме. По мере прогрессирования ХСН и повышения синтеза ангиотензина II и альдостерона, констрикция отводящей артериолы позволяет на определенных этапах компенсировать снижение почечного кровотока и поддерживать на нормальном уровне фильтрационную фракцию. СКФ определяется разницей диа-

метров приводящей и отводящей артериол, и в начальных стадиях ХСН снижается меньше, чем почечный кровоток.

Однако рост фильтрации в результате спазма отводящей артериолы сопровождается ростом облигатной проксимальной реабсорбции. Этот процесс зависит от разницы онкотического давления первичной мочи и гидростатического давления в капиллярах. Отводящая артериола клубочка непосредственно переходит в артериолу проксимального канальца. После места констрикции давление в капиллярах падает, и реабсорбция увеличивается. Этот феномен приводит к повреждению мембран клубочков и потере белка организмом за счет выраженной протеинурии.

Под воздействием альдостерона увеличивается реабсорбция натрия в дистальных канальцах, в результате чего повышается осмотический градиент и задерживается жидкость. Под действием вазопрессина в собирательных трубочках реабсорбируется осмотически свободная вода.

В итоге избыточная задержка жидкости приводит к увеличению объема циркулирующей крови. Из сосудистого русла жидкость может перемещаться в интерстициальное пространство, что и определяет симптомы застойной ХСН. «Выдавливание» жидкости из сосудов в ткани происходит из-за разницы гидростатического давления в капиллярах и противостоящего ему тканевого давления. «Удерживает» жидкость в сосудистом русле онкотическое и осмотическое давление. В физиологических условиях гидростатическое давление крови в проксимальном отрезке капилляра превышает онкотическое давление плазмы. В результате происходит непрерывная ультрафильтрация жидкости из капилляра в интерстициальное пространство. Противоположный процесс происходит в дистальном отрезке капилляра, где гидростатическое давление крови ниже онкотического давления плазмы. Жидкость с той же скоростью, что и при ультрафильтрации, возвращается в капиллярное русло. Объемы жидкости, перемещающиеся через стенки капилляров в двух направлениях, уравновешены (закон Старлинга).

При клинически выраженной ХСН гидростатическое давление резко возрастает, онкотическое давление в сосудистом русле снижается в результате потери белка «застойной почкой» и феномена разведения. Одновременно происходит разобщение активности вазопрессина и осмолярности плазмы, что сопровождается феноменом гипонатриемии разведения и снижением осмотического давления в сосудах. Таким образом, обе силы, удерживающие жидкость в сосудистом русле, при ХСН ослабевают, и происходит накопление жидкости в интерстициальном пространстве.

Появление периферических отеков предложено разделять на две фазы (М.С. Кушаковский). Первая фаза (анаэробной нагрузки) заканчивается активацией РААС. У больных с заболеваниями сердца во время краткосрочной физической нагрузки в скелетных мышцах доминирует гликолиз с накоплением лактата. Под его влиянием происходит переход жидкости в межклеточное пространство с преимущественным накоплением ее в мышцах. Во второй фазе (аэробного покоя) нарушается процесс удаления избытка жидкости после нагрузки, и она постепенно накапливается в интерстициальном пространстве и клетках при повторяющихся нагрузках.



Появление застоя вызывает увеличение преднагрузки (венозного возврата крови к сердцу), что проявляется повышением центрального венозного давления (ЦВД), растяжением правого предсердия и активацией барорецепторов низкого давления. При этом подавляется активация САС и активируется система натрийуретических пептидов, призванная удалить избыточную жидкость из организма. Однако у больных ХСН дисбаланс нейроромоннов играет ведущую роль в задержке жидкости в организме. Смещается вправо и уплощается кривая Франка–Старлинга. Слабость левого желудочка при достаточном притоке крови к сердцу и при сохраненной сократительной функции правого желудочка сопровождается увеличением конечного диастолического давления (КДД) и конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка. Вслед за этим повышается давление и объем в левом предсердии, которое начинает сокращаться более энергично. Далее возрастает давление в легочных венах, затем – в капиллярном русле легочной артерии. Повышается кровенаполнение легких, возрастает их ригидность, нарушается функция внешнего дыхания – дыхательный акт укорачивается. Следует учитывать, что такие проявления застоя крови в легких, как пароксизмальная ночная одышка, интерстициальный и альвеолярный отек легких, чаще возникают в ночное время, в горизонтальном положении, когда увеличивается приток крови к сердцу, уже не способному справиться с дополнительной нагрузкой. Кроме того, при переходе человека из вертикального в горизонтальное положение происходит не только перемещение крови к центральным венозным резервуарам, но и абсолютное увеличение объема крови (примерно на 500 мл за 30 минут) – за счет перехода части жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Опасные для жизни эпизоды отека легких возникают тогда, когда гидростатическое давление в легочных капиллярах начинает превышать коллоидно-осмотическое давление плазмы, и если удаление внесосудистой жидкости замедлено факторами, снижающими дренаж лимфы.

Рассматривая изменения минутного объема (МО), постоянно необходимо иметь в виду соответствие его величины изменяющимся метаболическим потребностям организма. Н.Н. Савицкий выдвинул понятие о должном МО сердца, величина которого определяется уровнем основного обмена человека. У здоровых людей фактические величины МО всегда соответствуют его должным нормативам. При ряде заболеваний (хроническая анемия, бери-бери, тиреотоксикоз, артерио-венозные соустья, болезнь Педжета, цирроз печени), а также в период беременности повышение МО сердца оказывается неадекватным более высоким метаболическим потребностям организма. «Гидродинамическая концепция» патогенеза сердечной недостаточности с большим МО сердца не противоречит представлению о развитии дисбаланса нейроромональных систем.

В отличие от ХСН с низким МО, при ХСН с гиперкинетической циркуляцией скорость кровотока и МО возрастают, артерио-венозная разница по кислороду понижается (<45 мл O₂ на 1 л крови), увеличивается пульсовая амплитуда АД. Конечности у больных часто остаются теплыми и гиперимированными, вместо акроцианоза при обычной гипокинетической форме ХСН, отеки распространяются постепенно, расширение югулярных вен не

столь характерно, может выслушиваться III тон. В клинической картине отчетливо определяются признаки основного заболевания. Со временем развивается вторичная кардиомиопатия.

Характеристика средств для купирования отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время имеются четыре специальные тактические возможности для удаления из организма натрия и воды:

- диета с ограничением содержания натрия;
- диуретики;
- пункция полостей плевры, брюшины, перикарда;
- ультрафильтрация плазмы.

Снижение двигательной активности и малонатриевая диета является важным элементом базисной терапии застойной ХСН. Для снижения интенсивности обмена веществ калорийность диеты у больных, находящихся на постельном режиме, не должна превышать 8400 Дж в сутки. Для лиц с избыточной массой тела калорийность пищи снижается до 5880 Дж в сутки с содержанием 80 г белка в сутки. В зависимости от количества натрия различают три степени малосолевой диеты:

- 1-я степень – строжайшее ограничение: NaCl – до 0,5 г; Na – от 50 до 200 мг в сутки;
- 2-я степень – строгое ограничение: NaCl до 1 г, Na до 400 мг в сутки;
- 3-я степень – слабое ограничение: NaCl до 3 г, Na до 1,2 г в сутки. Эта диета обычно содержит 70 г белка, 50–60 г жира, 350 г углеводов.

Диуретики – единственный класс препаратов, позволяющих эффективно контролировать задержку жидкости. Хотя сердечные гликозиды и низкие дозы ИАПФ могут повышать экскрецию натрия с мочой, лишь немногие больные ХСН могут сохранять натриевый баланс без применения диуретиков. Целью лечения диуретиками является достижение эуволемического состояния.

Классификация мочегонных средств основывается на учете трех факторов:

- точки приложения их действия в нефроне;
- механизма клеточного эффекта;
- максимальной величины экскретируемой фракции натрия – EF_{Na} в %.

Соответственно предложено выделять пять классов диуретиков, применяемых при ХСН.

I класс – препараты, зоной воздействия которых является клубочек. Эти препараты увеличивают фильтрацию, с известной долей условности их можно отнести к мочегонным. К этой группе относятся положительные инотропные средства (в том числе гликозиды и допамин) и производные ксантина: аминофиллин (эфиллин). В основе действия аминофиллина лежат улучшение почечной гемодинамики и усиление клубочковой фильтрации, зависящие от угнетения активности фосфодиэстеразы циклического нуклеотида. При этом EF_{Na} составляет 5%.

Допамин (дофамин) – эндогенный катехоламин, предшественник в биосинтезе норадреналина, рассматривается как препарат выбора для больных с низким АД, МО сердца и пер-



фузией крови на периферии в сочетании с повышением объема циркулирующей плазмы, центрального венозного давления и давления наполнения в левом желудочке. Допамин, в отличие от большинства положительных инотропных средств, дополнительно влияет на клубочковый кровоток и проксимальную реабсорбцию путем стимуляции допаминовых рецепторов. Этот эффект не параллелен положительному инотропному действию и при ХСН имеет самостоятельное значение. Введение допамина начинают с низких доз (0,5–2 мкг/кг в минуту), при которых этот препарат, воздействуя на допаминергические рецепторы гладкомышечных клеток почечного (в корковом слое), мезентериального, коронарного и церебрального сосудистого русла, стимулирует аденилатциклазу, повышает содержание внутриклеточного цАМФ и тем самым расширяет эти сосуды, в частности вызывает усиление натрий- и гидруреза. Однако увеличение фильтрации не коррелирует с выделением жидкости из организма. В ответ на рост фильтрации у больного с ХСН повышается облигатная реабсорбция в проксимальных канальцах. Препараты, усиливающие фильтрацию, можно назвать вспомогательными, дополняющими и усиливающими действие основных классов мочегонных.

II класс – препараты, зоной воздействия которых является область проксимальных канальцев. В этой области реабсорбируется до 80% профильтрованной мочи. Это участок нефрона проницаем и для воды, и для натрия, поэтому после его прохождения моча остается изотоничной по отношению к плазме. В области проксимальных канальцев действуют осмотические диуретики (применяемые крайне редко) и ингибиторы карбоангидразы.

Маннитол редко используется для лечения ХСН, во многих руководствах даже отмечается, что он противопоказан при тяжелой декомпенсации. Хотя опытные врачи, особенно в экстренных ситуациях, помнят об этом небезопасном, но в некоторых случаях последнем из возможных способов лечения больных ХСН в критическом состоянии.

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид (диакарб, диамокс, фонурит). Они вызывают уменьшение реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона, угнетая активность карбоангидразы и понижая реабсорбцию натрия гидрокарбоната. EF_{Na} составляет 5%. Блокада карбоангидразы приводит к накоплению ионов водорода и постепенному ацидозу. В итоге нарушается реабсорбция натрия и незначительно повышается диурез. При нормальном кислотно-основном равновесии активность этого процесса невелика, диуретический эффект ацетазоламида слабый. Быстрое истощение бикарбонатных ионов и развитие ацидоза с переизбытком ионов водорода значительно снижают эффективность ингибиторов карбоангидразы после 3–4 дней приема. Иная ситуация при метаболическом алкалозе, неизбежно возникающем при длительном лечении тиазидными и петлевыми диуретиками (т.е. практически у всех пациентов, находящихся на постоянной терапии мочегонными). В этих случаях ингибиторы карбоангидразы становятся важным подспорьем в диуретической терапии у декомпенсированных больных. В этих случаях рекомендуется 250 мг препарата 3 раза в сутки в течение 3–4 дней с последующим перерывом 2–3 недели.

К основным мочегонным относятся препараты, влияющие на проницаемость канальцев для натрия и воды и способные блокировать процессы реабсорбции. Эти препараты из-за влияния на реабсорбцию ионов натрия и хлора получили название салуретиков. Различия в эффективности диуретиков зависят, прежде всего, от локализации их действия в нефроне и интимного механизма влияния на реабсорбцию.

III класс – диуретики, воздействующие на толстый сегмент восходящего колена петли Генле, где первично угнетается транспорт хлора, а затем снижается реабсорбция натрия. К этому классу относятся «петлевые» диуретики: фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буметанид, торасемид. EF_{Na} составляет 25%. Эти препараты избирательно воздействуют на хлоридный насос «разводящего сегмента», блокируя $Na^+/2Cl^-/K^+$ транспортера в клетках канальцев на протяжении всего восходящего сегмента петли Генле. Ингибирование активного хлоридного транспорта в этом отделе является первичным эффектом этих диуретиков, Na -транспорт рассматривается как вторичное явление, он осуществляется пассивно по электрохимическому градиенту. Тем самым обеспечивается более значительный диурез, чем при ингибировании реабсорбции в других сегментах нефрона. Все эти препараты вызывают обильный натрийурез и несколько меньший диурез. Диуретическое действие этих препаратов наиболее сильное. Прирост диуреза при адекватной дозе превосходит 100% исходного и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 5 мл/мин). Хлорурез также высок. Уменьшение количества хлоридов сопровождается развитием гипохлоремии и метаболического алкалоза. Калийурез возрастает в 2–5 раз по сравнению с исходным, что может приводить к гипокалигемии и гипокалиемии. Наименьшим калийуретическим эффектом в этом классе препаратов обладает торасемид.

Обильный диурез и снижение объема циркулирующей плазмы стимулируют выработку антидиуретического гормона. Петлевые диуретики понижают толерантность к глюкозе, задерживают (особенно этакриновая кислота) выделение мочевой кислоты. Систематически назначая больным фуросемид или урегит, не следует забывать о некоторых их токсических эффектах: временное или постоянное снижение слуха (даже после однократного внутривенного введения урегита). Внутривенно введенный лазикс в небольшой дозе (20 мг) может тормозить атриовентрикулярное проведение.

IV класс – препараты, зоной воздействия которых является кортикальный сегмент петли Генле и начальная область дистальных канальцев. К ним относятся тиазидные и нетиазидные производные сульфамойльной кислоты (гидрохлоротиазид, метолазон, хлорталидон, бринальдикс). EF_{Na} гидрохлоротиазида составляет 8%, бринальдикса и хлорталидона – 5%. Тиазидные диуретики влияют на реабсорбцию в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и эта зона «перекрывается» петлевыми мочегонными средствами. Однако тиазидные препараты влияют и на самую конечную часть петли Генле и начальную часть проксимальных канальцев, на которые действие петлевых мочегонных не распространяется. Кроме этого, точкой приложения действия препаратов в эпителиальных клетках канальцев являются различные электро-



литные транспортеры. Их влияние на диурез умеренное (до +30–50% исходного) и наблюдается только при сохраненной функции почек (при клиренсе креатинина >30 мл/мин). После приема гидрохлоротиазида максимум диуреза приходится на 6–8 часов. При дозе 100 мг гидрохлоротиазида отмечено пропорциональное возрастание натрий- и калийуреза. Более избирательный натрийурез отмечен при дозах гидрохлоротиазида 12,5–25 мг в сутки. Прием препаратов этой группы способствует развитию гипомagneзиемии, гипокалиемии, гиперурикемии, гипохлоремии и метаболического ацидоза. При значительном дефиците калия возможно развитие плазмы может оставаться нормальным, как это, например, бывает при диабетическом кетоацидозе. Люди пожилого возраста склонны к развитию гипонатриемии. Данный класс препаратов обладает диабетогенным и атерогенным эффектами. Особенность бринальдикса (клопамид) – длительное диуретическое действие (18–24 часа) без форсированного диуреза, калийурез при этом несколько ниже. Хлорталидон (гигротон) также обладает длительным, постепенным действием.

V класс – препараты, зоной воздействия которых являются дистальные извитые канальцы и собирательные трубки. К этой группе относятся калийсберегающие диуретики: антагонист альдостерона – конкурентный блокатор рецептора альдостерона спиронолактон (альдактон, верошпирон) и блокаторы Na⁺-каналов: амилорид (модуретик), триамтерен (дирений, птерофен). Диуретический эффект составляет +20% к исходному. EF_{Na} всех трех препаратов – около 15%. Верошпирон, прежде всего, показан больным со вторичным альдостеронизмом: при правосторонней (двусторонней) застойной сердечной недостаточности с образованием асцита и анasarки, при циррозе печени. Назначение больным с декомпенсированным ХСН верошпирона в дозе 100–150 мг в сутки (в три приема) в качестве фоновой терапии с добавлением через определенные интервалы более сильного салуретика приводит к заметному возрастанию диуреза и стабилизации состояния. Верошпирон не вызывает нарушений углеводного обмена, повышает уровень мочевой кислоты вплоть до развития подагры и мочекаменной болезни. Все три препарата противопоказаны больным с почечной недостаточностью, анурией и гиперкалиемией. Ограничено применение верошпирона у больных с язвенной болезнью, холестазом. Препарат может вызывать гинекомастию, сонливость, головную боль, атаксию, тошноту, рвоту, диарею, импотенцию.

В отличие от верошпирона, триамтерен сохраняет свою эффективность у лиц с низкой концентрацией альдостерона в крови. Препарат хорошо переносится больными, его назначают для поддерживаю-

щего эффекта и уменьшения потерь калия вместе с салуретиком. Суточные дозы от 50 до 300 мг делят на два приема. Максимум диуреза наблюдается через 8 часов после приема препарата. Амилорид также назначают в комбинации с салуретиком. Больные лучше переносят сочетания салуретиков с калийсберегающими препаратами, чем с препаратами калия. Прием 5 мг амилорида восполняет больше калия, чем прием внутрь 3 г калия хлорида.

По относительной силе диуретического эффекта салуретики распределяются следующим образом: наиболее сильные – петлевые диуретики, натрийуретики средней силы – тиазидные и нетиазидные производные сульфамойльной кислоты, слабые – все остальные препараты.

Рекомендуемые дозы диуретических препаратов различных классов представлены в таблице.

В последние годы активно исследуется новый класс препаратов, обладающих мощным диуретическим действием за счет блокады вазопрессинных рецепторов и нейтрализации действия антидиуретического гормона. Эти препараты, получившие название аквауретиков, обеспечивают выведение из организма осмотически свободной воды.

Сдвиги кислотно-основного и электролитного равновесия свойственны больным застойной сердечной недостаточностью, еще больше они усиливаются под влиянием интенсивной и не всегда адекватной диуретической терапии.

Гипокалиемия. Снижение концентрации K⁺ в плазме <3,8 мэкв/л сопровождается появлением у больных апатии, мышечной слабости, ухудшением аппетита, снижением диуреза, способствует возрастанию уровня глюкозы в крови, может вызывать парез кишечника. На электрокардиограмме (ЭКГ) гипокалиемия проявляется увеличением зубца U при одновременном снижении амплитуды зубца T и образованием T+U комплексов, корытообразной депрессией сегмента ST, нередко – экстрасистолией или другими нарушениями ритма. Устранение гипокалиемии, за которой может скрываться гипокалигистия,

Таблица. Рекомендуемые дозы диуретических препаратов

Препараты	Показания	Стартовая доза	Максимальная доза, мг в сутки	Длительность действия, ч
Тиазидные: Гидрохлоротиазид Индапамид СР Хлорталидон Клопамид Метолазон	СКФ >30 мл/м II–III ФК II ФК II ФК II ФК II–IV ФК	25 мг 1 раз в сутки 1,5 мг 1 раз в сутки 50 мг 2 раза в сутки 20 мг 1 раз в сутки 5 мг 1 раз в сутки	100 10 100 мг 2 раза в сутки 40 20	6–12 24–72 24–72 24–48 12
Петлевые: Фуросемид Буметаид Этакриновая кислота Торасемид	СКФ >5 мл/м II–IV ФК II–IV ФК II–IV ФК II–IV ФК	20–40 мг 1–2 раза в сутки 0,5–2 мг 1–2 раза в сутки 25–50 мг 1 раз в сутки 10 мг 1 раз в сутки	≥500 10 200 40	4–6 (12) 6 6–8 12–16
Ингибиторы карбоангидразы (КАГ): Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	0,25 мг 2–3 раза в сутки, 3 (4) дня с перерывами 10–14 дней	0,75	12
Калийсберегающие: Спиронолактон Триамтерен Амилорид	Декомпенсация, гипокалиемия	100–150 мг 2 раза в сутки 50 мг 2 раза в сутки 50 мг 1 раз в сутки	300 300 200	До 72 12 10–12

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс сердечной недостаточности.



осуществляется путем обогащения пищи калием и/или назначения препаратов калия.

Внеклеточный гипохлоремический алкалоз. Обычно имеет место сочетание гипохлоремии, гипокалигемии и гипернатригемии – синдром Дерроу. Концентрация ионов Cl^- ниже 90 мэкв/л, рН плазмы $>7,45$, рН внутриклеточной среды $\leq 7,35$. Один ион H^+ вместе с двумя ионами Na^+ входит в клетку вместо трех ионов K^+ . Гипокалиемия при этом не характерна, отмечается более или менее выраженная гипонатриемия. Проявляется слабостью, тошнотой, судорогами, спазмами, парестезиями, возможны тяжелые тетанические реакции, развивается рефрактерность к диуретикам. Для купирования необходимо 10–15 внутривенных вливаний калия хлорида по 0,8–1,0 г.

Внеклеточный гиперхлоремический ацидоз возникает при бесконтрольном применении аммония хлорида (NH_4Cl) для устранения гипохлоремического алкалоза при концентрации ионов Cl^- выше 110 мэкв/л. Концентрация гидрокарбонатов <20 мэкв/л, рН плазмы $<7,35$. Проявляется дыханием Куссмауля, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, беспокойством, тревожностью, сменяющимися сонливостью и затем ступором. Нарастает азотемия. Купируется путем вливания растворов гидрокарбоната, натрия лактата, Трис-буфера.

Гипонатриемия от разведения («синдром разведения солей»). Снижение уровня Na^+ <135 мэкв/л встречается в следующих клинических ситуациях:

- у нелеченных больных с ХСН в связи с неспособностью почек выделять свободную воду;
- под воздействием интенсивной диуретической терапии со строгим ограничением потребления соли;
- иногда у дигитализированных больных после массивного парацентеза и последующим обильным питьевым режимом.

Клиническая картина характеризуется нарастающими отеками, выраженной жаждой, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, общей слабостью, сонливостью, гипотензией, олигурией, азотемией, рефрактерностью к диуретикам. При снижении концентрации Na^+ в плазме <135 мэкв/л смертность возрастает от 6%, а при <120 мэкв/л – до 79%. Продолжение или форсирование диуретической терапии, ограничение питьевого режима усугубляют состояние больного. Введение небольших объемов изотонического/гипертонического раствора или умеренное присаливание пищи показано только больным с третьей клинической ситуацией. Для купирования этого состояния предлагается вливание хлорида натрия, пероральное введение мочевины по 30 г в сутки с фуросемидом, обязательное назначение ИАПФ.

Натриевое истощение. В отличие от гипонатриемии в результате разведения, при натриевом истощении у больных нет отеков, выявляется общая кахексия, сухость кожи, мучительная жажда, нарастает азотемия, резкая олигурия, гипотензия с развитием комы и наступлением смерти. Для купирования необходимо экстренное введение раствора натрия хлорида и подсаживание пищи.

Трудно рассчитывать на успех лекарственной терапии ХСН, если у больного изначально не удалена жидкость, накопившаяся в большом количестве в плевральной полости, брюшине или перикарде. Методика таких пункций хорошо разработана. Необходимо позаботиться об обезболивании, перед проведе-

нием пункции предварительно ввести внутривенно раствор калия хлорида, нативную плазму либо альбумин. Жидкость удаляют постепенно, чтобы не вызвать смещения или острого расширения сердца, резкого снижения артериального давления и электролитных расстройств, которые могут осложниться тяжелыми тахикардиями.

Больные с далеко зашедшими стадиями ХСН отличаются устойчивостью к мероприятиям интенсивной комплексной терапии. В этой ситуации целесообразно применение изолированной экстракорпоральной ультрафильтрации через специальные мембраны, позволяющие удалять избыток натрия и воды.

Дополнительным средством купирования отечного синдрома является задержка прогрессирования гипопроteinемии и сердечной кахексии путем вливаний нативной плазмы или раствора альбумина.

Стратегия дегидратационной терапии

Высокие концентрации норадреналина, ангиотензина II и альдостерона наряду с быстрым истощением защитных свойств натрийуретических пептидов определяют развитие и прогрессирование отечного синдрома, а значит – патогенетически правильно устранить отеки у больных с ХСН без применения нейрогормональных модуляторов невозможно.

В процессе дегидратационной терапии можно выделить 3 основных этапа.

1. Перемещение жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для этого, прежде всего, необходимо снизить гидростатическое давление в сосудах. Прототипом такого лечения было кровопускание. Сегодня это обеспечивают ИАПФ и диуретики. Дополнительный эффект дает введение альбумина и плазмы крови, спиронолактона и осмотических диуретиков. Однако простое перемещение жидкости из тканей в сосудистое русло без последующего ее усиленного выведения из организма чревато осложнениями вплоть до развития отека легких. Поэтому применение осмотических диуретиков в настоящее время оправдано лишь в критических ситуациях.
2. Улучшение кровоснабжения и клубочковой фильтрации. Эффективны ИАПФ и блокаторы β -адренорецепторов, положительные инотропные средства (сердечные гликозиды и допамин в невысоких дозах) и аминофиллин (эуфиллин).
3. Снижение канальцевой реабсорбции и увеличение выведения жидкости из организма. Для этого применяют салуретики и акваретики. Однако одни диуретики, влияющие на процессы реабсорбции в почечных канальцах, не способны устранить отечный синдром у больного с выраженной декомпенсацией.

Важно помнить, что диуретики не замедляют прогрессирование ХСН и не улучшают прогноз декомпенсированных больных, поэтому смысл их использования – ослабление симптомов и снижение потребности в повторных госпитализациях из-за обострения ХСН. Эти средства применяют только после появления отечного синдрома (пытаться назначать мочегонные средства «впрок» бесполезно).



Для дегідратації при ХСН застосовують в основному діуретики двох класів: тiazидні та петльові. Лікування необхідно починати з малих доз (особливо у хворих, не отримавших раніше мочогонних препаратів), в подальшому підбираючи дозу за принципом *quantum satis*. Завжди слід спочатку призначати найменш ефективного діуретика з ефективних для пацієнта. Також нецелесообразно призначати тiazидні діуретики, якщо хворий не відповідає на адекватні дози петльових.

Звичайно лікування декомпенсованого хворого мочогонними препаратами проходить в дві фази – активну та підтримуючу. Завданням активної фази лікування є усунення набряків, при цьому необхідно створити форсований діурез з перевищенням кількості виділяємої мочі над кількістю спожитої рідини на 0,8–1,0 л в сутки та зниженням маси тіла на 0,75–1 кг в сутки.

Після оптимальної дегідратації хворий переходить до підтримуючої фази лікування. В цей період кількість спожитої рідини не повинно перевищувати об'єм виділяємої мочі (оптимально пацієнт повинен виділяти на 200 мл більше, ніж випиває), а маса тіла повинна залишатися стабільною. Основним в цій фазі лікування є щоденне застосування підібраних мочогонних препаратів, що дозволяють підтримувати стабільний діурез та масу тіла хворого. Назначення «ударних» доз мочогонних 1 раз в декілька днів нецелесообразно і важко переноситься хворими.

При короткому регулярному призначенні активних діуретиків (частіше – фуросеміда) знижується реабсорбція в самій важкій восходящій частині петлі Генле, що призводить до обильного діурезу. Однак при тривалому ліванні збільшується «загрузка» натрієм нижележащих сегментів канальцевої системи, зростає реабсорбція натрію та води в дистальних канальцях і діуретичний ефект ослабевает. Для виходу з цього положення слід додатково заблокувати реабсорбцію в дистальних канальцях. Для цього можна застосувати тiazидні діуретики (краще метазолон) або калійсберегаючі діуретики. Проникаємими для натрію залишаються проксимальні канальці, на які впливає ацетазоламід. Назначення ацетазоламіда в дозі 0,25 мг 3 рази в сутки на 3–4 дні може бути вдвоє корисним в результаті безпосереднього діуретичного ефекту та зміни рН крові в кислотну сторону та відновлення ефективності активних мочогонних препаратів.

Алгоритм дегідратаційної терапії у хворих ХСН складається з наступного:

- I ФК – не лікувати мочогонними засобами;
- II ФК (без застою) – не лікувати мочогонними (або малі дози торасеміда до 5 мг);
- II ФК (застой) – тiazидні (петльові) діуретики;
- III ФК (декомпенсація) – петльові (тiazидні) + спіронолактон (100–300 мг);
- III ФК (підтримуюче лікування) – тiazидні (петльові) щоденно в дозах, достаточних для підтримання сбалансованого діурезу + спіронолактон (малі дози) + ацетазоламід (0,25 мг 3 рази в сутки – 3 дні впродовж 2 тижнів);
- IV ФК – петльові + тiazидні (або два петльові) + спіронолактон + ацетазоламід. При необхідності – ізолю-

ванна ультрафільтрація і/або механічне видалення рідини.

Рефрактерність до лікування мочогонними ділиться на «ранню» та «пізню». «Рання» рефрактерність отримала назву «торможіння» і розвивається буквально через декілька днів активної діуретичної терапії. Причиною є різка активація нейрогормонів на раптово розвинутому гіповолемію. В цьому випадку відбувається «рикошетна» задержка натрію, спрямована на відновлення водного гомеостазу організму. Опасність «ранньої» рефрактерності тим вище, чим активніше лікар починає проводити дегідратаційну терапію. Перевищення кількості мочі над спожитою рідиною 2,5 л в сутки та більше гарантує розвиток «рикошетної» стійкості до лікування. Для подолання ранньої рефрактерності необхідно поєднати мочогонні з ІАПФ. При цьому в відповідь на часте заперечення лікарів, що ІАПФ не завжди можна призначити тяжкохворим з ХСН через низький АД, існують серйозні заперечення. Спеціальні дослідження показали, що навіть дуже малі дози ІАПФ (1,56 мг каптоприла) дозволяють подолати рефрактерність до мочогонних і поступово виводити пацієнтів з критичного стану.

«Пізня» рефрактерність до мочогонних препаратів розвивається через декілька місяців неперервної терапії та пов'язана з гіпертрофією епітеліальних клітин в відповідь на постійно підвищену абсорбцію електролітів, а також з органічними змінами епітеліальних клітин ниркових канальців. Причини рефрактерного набрякового синдрому:

- прогресування ХСН;
- розвиток ниркової недостатності;
- гіпотензія;
- гіперактивація нейрогормонів;
- електролітний дисбаланс;
- порушення кислотно-основного рівноважжя;
- диспротеїнемія та гіпопротеїнемія.

Для подолання рефрактерності до лікування мочогонними засобами необхідно застосувати комплекс методів:

- суворе обмеження поваренної солі;
- призначення мочогонних засобів тільки внутрішньовенно;
- застосування високих доз мочогонних (до 2000 мг фуросеміда; в особливо складних випадках – до 80 мг фуросеміда внутрішньовенно болузом, з наступним крапельним введенням зі швидкістю 10–40 мг/ч впродовж 48 годин);
- створення умов для нормалізації АД (зміна вазодилататорів, призначення стероїдних гормонів, допаміну з «нірковою» швидкістю);
- нормалізація нейрогормонального профілю (призначення ІАПФ та антагоністів альдостерону);
- комбінування декількох діуретиків (додаткове введення спіронолактону в дозі 200–300 мг в сутки по утрам – в перші 2–3 дні по можливості внутрішньовенно, діакарба в дозі 250 мг 3 рази в сутки по 3–4 дні з перервом в 2 тижні, амінофіліну);
- при неефективності вищеперелічених заходів застосовують механічне видалення надлишкової рідини з порожнин або ізолювану ультрафільтрацію.



Заключення

С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, диуретики – самые неисследованные препараты для терапии больных с ХСН. За 40 прошедших лет осуществлено 9 небольших проектов, в которых мочегонные препараты сравнивали с плацебо. Несмотря на это, дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных с ХСН. При назначении мочегонной терапии необходимо помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы, и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости. Применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным и обязательно сочетаться с использованием нейрогормональных модуляторов, таких как ИАПФ и антагонисты альдостерона. Для успешной дегидратационной терапии необходимо воздействие на все этапы образования отеков: нарушение фильтрации за счет снижения почечного кровотока, повышение реабсорбции натрия, перемещение жидкости из сосудистого русла во внеклеточного пространство. Плановое амбулаторное лечение следует проводить в виде ежедневного введения наиболее низких эффективных доз препаратов. Назначение «ударных» доз с интервалом в несколько дней не целесообразно и тяжело переносится больными. В качестве стартовых диуретиков следует использовать тиазид-

ные препараты, затем петлевые мочегонные, при малом эффекте – их комбинацию с антагонистами альдостерона и, периодически, ингибитором карбоангидразы. Следует учитывать, что назначение любого мочегонного препарата приводит к усилению «загрузки» натрием более дистальных частей нефрона, что в итоге потенцирует действие средств, действующих на нижележащие каналы.

Литература

1. Сидоренко Б.А., Шаронина И.А., Романов Н.Е., Преображенский Д.В. Клинико-инструментальная диагностика хронической сердечной недостаточности и ее медикаментозная терапия // Росс. кардиол. журн. – 2003. – №39 (1). – С. 63–73.
2. Резник Е.В., Сторожаков Г.И., Генндин Г.Е. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью // Лечебное дело. Периодическое учебное издание РГМУ. – 2009. – №1. – С. 27–35.
3. Несукай Е.Г., Савустьяненко А.В. Сравнение наименьших эффективных пероральных доз торасемида и фуросемида в лечении хронической сердечной недостаточности // Новости медицины и фармации. – 2010. – №19 (342).
4. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. – К.: Здоров'я, 1994.
5. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. – СПб.: Фолиант, 1998.
6. Савицкий Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. – Л.: Медицина, 1974.
7. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Мареев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.



Нарушения обмена липидов у женщин и возможности их коррекции высокоочищенными полиненасыщенными жирными кислотами класса Омега-3

Е.А. ПРОХОРОВИЧ, д мед. н., профессор

/Московский государственный медико-стоматологический университет/

В развитых странах ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее частой причиной смерти как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если сердечно-сосудистая смертность среди мужчин в последние годы снижается, то у женщин сохраняется тенденция роста смертности от ИБС.

Женщины гораздо хуже информированы о факторах риска ИБС и необходимости профилактики. Установлено, что четыре из пяти женщин в США не осведомлены о том, что ИБС лидирует среди причин смертности у женщин и связана с нераспознанными факторами риска, в том числе нарушением обмена липидов [2]. При этом 2/3 женщин умирают внезапно, что делает особо актуальной и важной проблему профилактики и борьбы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) именно у женщин [3].

Взгляд на ИБС как преимущественно «мужскую болезнь» привел к тому, что в клинические исследования включают главным образом мужчин. Внедрение результатов клинических исследований в терапевтическую практику позволило повысить эффективность превентивных мероприятий и достоверно улучшить прогноз среди мужской популяции. В то же время, данные, полученные при исследованиях мужчин, не могут быть автоматически перенесены на женщин. Существующие биологические и социальные различия обуславливают меньшую доступность и эффективность достижений современной кардиологии для женщин. Планирование и оценка результатов клинических исследований с учетом половых различий, включение женщин в клинические испытания является неотложной проблемой сегодняшнего дня.

Большинство исследований, связывающих гиперлипидемию с прогрессированием атеросклероза и риском коронарной смерти, проведены с участием мужчин. У женщин повышение уровней общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) сочетается с возрастанием кардиоваскулярного риска, но эта связь менее выражена и зависит от возраста. Для женщин более старших возрастных групп эта взаимосвязь ослабляется. В то же время, сочетание низкого

уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня ТГ является предиктором риска как для молодых, так и для женщин старшего возраста.

Повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, является независимым фактором риска коронарной смертности у женщин [4]. Во Фремингемском исследовании комбинация низкого уровня ЛПВП и высокого коэффициента ОХС/ЛПВП лучше предсказывала смертность у женщин, чем повышенное содержание ЛПНП [5].

The Lipid Research Clinics Followup Study показало, что уровень ЛПВП ниже 50 мг/дл имеет большее прогностическое значение для женщин, чем уровень ОХС или ЛПНП [5]. Повышение уровня липопротеина является независимым фактором риска у женщин независимо от возраста [6].

На состояние липидного профиля у женщин влияют многие факторы, прежде всего – гормональные изменения, в частности менопаузальный статус. С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровней ОХС, ЛПНП, ТГ и снижение уровня ЛПВП. В период постменопаузы значительно повышается уровень С-реактивного протеина (СРП) – маркера воспаления, находящегося в прямой корреляции с тяжестью ИБС у женщин [7].

Особого внимания заслуживают изменения, возникающие после хирургически вызванной менопаузы, – влияние одномоментного выключения яичников на организм значительно отличается от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения. Результаты проспективного когортного исследования Nurses Health Study показали двукратное повышение риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией по сравнению с таковым у женщин после естественной менопаузы.

В настоящее время эффекты гиполлипидемической терапии у женщин недостаточно изучены. Открытым остается вопрос о состоянии липидного обмена и возможности коррекции его нарушений у женщин в репродуктивном и постменопаузальном





возрасте. С этой точки зрения большой интерес вызывают препараты, содержащие высокоочищенные полиненасыщенные жирные кислоты класса Омега-3 (ПНЖК Омега-3).

В исследованиях по первичной и вторичной профилактике ССЗ было установлено, что прием ПНЖК Омега-3 снижает содержание в крови фосфолипидов, ОХС, ЛПНП, активно снижает уровень ТГ, ингибирует окисление модифицированных ЛПНП, предупреждая тем самым повреждение эндотелия и тормозя атерогенез, уменьшает клинические симптомы ИБС [9].

Прием ПНЖК Омега-3 безопасен, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического воздействия и возможен у женщин различных возрастных групп, в том числе в репродуктивный период.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности применения высокоочищенного препарата ПНЖК Омега-3 Витрум® Кардио ОМЕГА-3 у женщин молодого и среднего возраста с нарушениями липидного обмена.

В исследование было включено 40 женщин с атерогенной дислипидемией среднего и низкого коронарного риска в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст – 45,3±7,2 года), из них 17 перенесли тотальную овариэктомию без проведения заместительной гормональной терапии. У 78% женщин диагностирована умеренная АГ, у 35% – стенокардия напряжения II функционального класса, у 28% – ожирение II степени.

Задачи исследования:

- оценить уровень липидов и их динамику на фоне приема высокоочищенных ПНЖК Омега-3;
- оценить уровень СРП как маркера воспаления в группе женщин среднего и низкого коронарного риска;
- оценить безопасность терапии высокоочищенными ПНЖК Омега-3.

Все пациентки в течение 3 месяцев получали препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 («Юнифарм», США) в дозе 1–2 капсулы в сутки на фоне привычной диеты и базовой медикаментозной терапии. С профилактической целью препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 назначали по 1 капсуле в сутки, с лечебной – по 2 капсулы в сутки. Одна капсула препарата Витрум® Кардио ОМЕГА-3 содержит 99,8% этиловых этеров ПНЖК Омега-3, в том числе 300 мг эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК) и 200 мг докозагексаеновой кислоты (ДГК). Других гиполлипидемических средств пациентки не принимали.

До и после лечения в обеих группах определяли следующие показатели: ОХС, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, ТГ, СРП. Исследование липидного спектра в группе женщин с сохраненной менструальной функцией проводилось в фолликулиновую фазу менструального цикла. Всем пациенткам до и после лечения определяли уровни мочевины, креатинина в крови, креатин-

фосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), билирубина в крови.

На фоне приема ПНЖК Омега-3 уже через три недели отмечено улучшение самочувствия пациенток: уменьшение частоты и выраженности головной боли, улучшение переносимости физических нагрузок. У пациенток с ожирением регистрировалось снижение массы тела на 1,2–2,6 кг.

При включении в исследование у всех женщин были выявлены нарушения липидного обмена, характеризовавшиеся повышением уровней ОХС, ТГ, ЛПНП (таблица). При этом более значительное повышение уровней ОХС, ТГ и ЛПНП отмечено у женщин с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами с хирургической менопаузой. Этот факт, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний у пациенток, включенных в эту группу.

После 3-месячного курса лечения положительные изменения показателей липидного профиля были выявлены у всех женщин с сохраненной менструальной функцией и у 62% пациенток с хирургическим климаксом.

В целом, препарат Витрум® Кардио ОМЕГА-3 показал эффективность у 32 из 37 пациенток (86,5%).

У женщин 1-й группы уровень ОХС снизился на 27%, ЛПНП – на 31,65%, ТГ – на 15,4%. Уровень ЛПВП достоверно не изменился.

У женщин 2-й группы отмечено менее значимое снижение уровней ЛПНП и ТГ: на 12,3% и 11,9% соответственно. Однако в этой группе и исходно были более низкие величины этой фракции липидов. В то же время, у пациенток 2-й группы на 13,1% повысилось содержание ЛПВП. Уровень СРП был повышен у 20% пациенток. Прием ПНЖК Омега-3 привел к нормализации исходно повышенного уровня СРП, при этом начальный уровень СРП был выше у женщин с сохраненной менструальной функцией, что также может быть связано с более выраженными клиническими симптомами у этой группы пациенток.

Таким образом, у женщин молодого и среднего возраста с факторами риска или клиническими проявлениями ИБС и у женщин такого же возраста с хирургической менопаузой выявлены нарушения липидного обмена и повышение уровня СРП. При этом у женщин первой группы эти нарушения были более выражены, что, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний у пациенток, включенных в эту группу.

Прием ПНЖК Омега-3 в течение 3 месяцев (Витрум® Кардио ОМЕГА-3 по 1–2 капсулы в сутки) сопровождался снижением атерогенных фракций липидов и содержания СРП, повышением уровня ЛПВП.



Таблиця. Рекомендуемые дозы Витрум® Кардио Омега-3 для первичной профилактики, комплексного лечения кардиальной и экстракардиальной патологии

Показания к применению	ЭПК+ДГК	Витрум® Кардио Омега-3	Клинический эффект
Первичная профилактика атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний			
<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с высоким коронарным риском У лиц без ишемической болезни сердца для профилактики внезапной смерти 	500 мг	1 капсула в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> Снижение уровня заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца на 11% Уменьшение риска коронарных событий на 19%, частоты случаев нестабильной стенокардии на 24% Уменьшение риска развития инсульта в 2 раза Снижение общего холестерина и ЛПНП на 19–25%, триглицеридов – на 9% в плазме крови
Комплексное лечение сердечно-сосудистых заболеваний			
<ul style="list-style-type: none"> При ишемической болезни сердца без инфаркта миокарда При ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда При артериальной гипертензии При нарушениях сердечного ритма При ишемической болезни сердца с непереносимостью статинов При толерантности к аспирину 	1000–1500 мг	По 2–3 капсулы в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> Снижение летальности, частоты нефатальных инфарктов и внезапной смерти Нормализация систолического и диастолического артериального давления Уменьшение частоты развития желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий
<ul style="list-style-type: none"> При гипертриглицеридемии 	2000–4000 мг омега-3 ПНЖК	2–4 капсулы в сутки, курс лечения – 6 недель	<ul style="list-style-type: none"> Снижение уровня триглицеридов на 20–30%
При экстракардиальной патологии			
<ul style="list-style-type: none"> В комплексном лечении метаболического синдрома В комплексном лечении перенесенного ишемического инсульта 	1000–1500 мг	По 2–3 капсулы в сутки, длительность приема – 3–6 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> Снижение резистентности к инсулину, нормализация артериального давления и уровней общего холестерина, триглицеридов Уменьшение риска развития повторного инсульта, нормализация липидного спектра плазмы крови

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЭПК – эйкозопентаеновая кислота, ДГК – докозагексаеновая кислота, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.





ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 27.06.2006 р. №411
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4642/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВІТРУМ® КАРДІО ОМЕГА-3
(VITRUM® CARDIO OMEGA-3)

Загальна характеристика.

Міжнародна хімічна назва: омега-3 поліненасичені жирні кислоти.
Основні фізико-хімічні властивості: овальної форми, прозорі, від світло-жовтого до темно-жовтого кольору, м'які желатинові капсули, вміст капсул – прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору зі специфічним запахом.

Склад: 1 капсула містить етилових етерів омега-3 поліненасичених жирних кислот 1000 мг, до складу яких входить ейкозапентаєнова кислота 300 мг, докозагексаєнова кислота 200 мг, інших жирних кислот 498 мг, вітаміну Е (d-альфа токоферол) 2 мг.

Допоміжні речовини: желатин, гліцерин, вода очищена.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів. Омега-3-тригліцериди. Код АТС С10А Х06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти – ПНЖК (ейкозапентаєнова кислота – ЕПК і докозагексаєнова кислота – ДГК) мають гіполіпідемічний ефект, незначну антикоагуляційну, антиагрегантну, протизапальну та імуномодельючу дію.

Гіполіпідемічний ефект зумовлений нормалізацією вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зміною рідинних властивостей мембран клітин та підвищенням функціональної активності мембранних рецепторів, що сприяє покращенню ліпід-клітинної взаємодії ліпопротеїдів з ферментами, нормалізації метаболізму ліпопротеїдів.

Антиагрегантна дія пов'язана зі зміною складу ліпідів клітинних мембран, у тому числі мембран тромбоцитів, яка характеризується зменшенням вмісту в них арахідонової кислоти (АК) і збільшенням рівня ЕПК. Внаслідок цього відбувається зниження синтезу тромбоксану А та інших двоненасичених ейкозаноїдів (дериватів АК), які посилюють агрегацію тромбоцитів і стимулюють синтез тромбоксану з ЕПК, тромбоксану А та інших триненасичених ейкозаноїдів, які не виявляють агрегантного ефекту. В зв'язку з цим може підвищуватися час кровотечі. Суттєвої дії на фактори згортання крові не спостерігається.

Піотензивна дія пов'язана з впливом на синтез вазодилататорних простагландинів, а також інших вазоактивних речовин, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу (вивільнення депресорного аденозину, зниження рівня норадреналіну в плазмі крові, пригнічення транспорту кальцію в середину клітини).

У зв'язку з впливом на активність Са⁺⁺/Mg⁺⁺ АТФ-ази мембран кардіоміоцитів і нормалізацією метаболізму Са⁺⁺ в кардіоміоцитах, а також попередження накопичення внутрішньоклітинного кальцію в період стресу та ішемії можливий прояв помірної антиаритмічної дії.

Фармакокінетика. Після всмоктування в травному тракті омега-3 ПНЖК метаболізуються в печінці, де входять до складу ліпопротеїдів різних класів і переходять до периферичних запасів ліпідів. Більшість ПНЖК окислюється з метою забезпечення енергетичних потреб. Фосфоліпіди клітинних мембран замінюються на фосфоліпіди ліпопротеїдів, після чого ПНЖК виступають у ролі попередників різних ейкозаноїдів. Концентрація омега-3 ПНЖК – ЕПК і ДГК – в фосфоліпідах плазми відновлює концентрації ЕПК і ДГК, що входять до складу клітинних мембран.

Показання до застосування.

Призначається в комплексній терапії атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії; при вторинній профілактиці інфаркту міокарда як доповнення до стандартних методів лікування (наприклад статинами, антитромбоцитарними засобами, блокаторами β-адренорецепторів, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту); при гіпертригліцеридемії як доповнення до дієтотерапії, якщо остання недостатньо ефективна.

Спосіб застосування та дози.

З профілактичною метою дорослим та дітям віком старше 12 років призначають по 1 капсулі на добу під час їди. За індивідуальними показаннями доза препарату може бути збільшена до 2 капсул на добу.

У комплексній терапії серцево-судинних захворювань – по 1–2 капсули на добу під час їди.

При гіпертригліцеридемії початкова доза становить 2 капсули на добу (за 1–2 прийоми). У випадку недостатнього ефекту дозу препарату збільшують до 4 капсул на добу. Лікування слід продовжувати до досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Для попередження розладів з боку шлунково-кишкового тракту капсули слід вживати під час їди.

Максимальна добова доза – 4 капсули.

Побічна дія.

Можливе виникнення алергічних реакцій. Найчастіше можуть спостерігатися розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як рефлюкс або відрижка із запахом або присмаком риби, нудота, блювання, здуття живота, діарея або запор. Рідше виявляються екзема і акне.

Повідомлялося про підвищення активності печінкових трансміназ у пацієнтів з гіпертригліцеридемією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Призначати дітям не рекомендовано через відсутність даних щодо ефективності та безпеки застосування у дітей.

Передозування.

У випадку передозування можуть спостерігатися алергічні реакції, подібні до тих, що спостерігаються при побічній дії.

Лікування: симптоматична терапія.

Особливості застосування.

Ефект препарату зберігається протягом 3–4 тижнів після його відміни, в зв'язку з чим лікування хворих на атеросклероз та ішемічну хворобу серця слід проводити курсом з періодичністю 3–4 рази на рік при контролі рівня ліпідів і показників згортання крові.

У випадку помірного збільшення часу кровотечі (при застосуванні препарату в високих дозах, тобто 4 капсули на добу) необхідно здійснювати контроль стану пацієнтів, що отримують антикоагулянтну терапію, та за необхідності – корегувати дозу антикоагулянту. Необхідно враховувати можливість збільшення часу кровотечі у пацієнтів з підвищеним ризиком геморагій (внаслідок тяжкої травми, хірургічного втручання або інших причин).

Не слід призначати препарат для лікування екзогенної гіпертригліцеридемії (гіперхіломікронемії І типу).

Досвід застосування в період вагітності відсутній. Дослідження на тваринах не виявили токсичного впливу на організм матері та плід. Потенційний ризик для людини невідомий, тому призначати препарат у період вагітності слід тільки у випадку гострої необхідності. Дані щодо екскреції в грудне молоко відсутні, тому не рекомендується приймати лікарський засіб у період годування груддю.

Досвід застосування препарату у дітей, пацієнтів похилого віку і хворих з печінковою недостатністю відсутній, а у хворих з нирковою недостатністю – обмежений.

Немає обмежень щодо керування транспортними засобами і складними механізмами під час застосування препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Не рекомендується призначати сумісно з фібратами в зв'язку з відсутністю клінічного досвіду. Призначення Вітрум® Кардіо Омега-3 одночасно з варфарином не призводило до геморагічних ускладнень, однак у випадку комбінованого застосування цих препаратів або припинення лікування Вітрум® Кардіо Омега-3 слід контролювати протромбіновий час.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі до 30°C у щільно закритій упаковці.
Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. Без рецепта.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.
По 30 або 60 капсул у пластиковому флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник. Юніфарм, Інк. «Unipharm, Inc.»

Адреса. New York, NY 10118, USA.

Заступник директора
Державного фармакологічного
центру МОЗ України, д. мед. н.
Т.А. Бухтарова



Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2011

Фах: терапія

Модератор: кафедра терапії ХМАПО

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті учасника проекту мети

_____ Ваш підпис

Надсилати лише оригінали тестів

Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.



Тестовые вопросы для самоконтроля

- Диета со строгим ограничением натрия предполагает посуточное введение поваренной соли с пищей в количестве:**
 - не более 5 г;
 - не более 3 г;
 - не более 1 г;
 - полное отсутствие поваренной соли в рационе.
- На какой стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) следует начинать терапию диуретиками:**
 - при наличии периферических отеков или признаков застоя в легких;
 - при выраженном отеочном синдроме (анасарка);
 - при обострении ХСН с клинической картиной угрожающего отека легких;
 - на самой ранней стадии для предупреждения отеочного синдрома.
- Расположите классы препаратов по силе их мочегонного эффекта в порядке убывания:**
 - калийсберегающие – петлевые – тиазидные;
 - петлевые – тиазидные – калийсберегающие;
 - тиазидные – петлевые – калийсберегающие;
 - петлевые – калийсберегающие – тиазидные.
- Препараты какого класса должны быть стартовыми в лечении стабильных больных с ХСН:**
 - самые слабые;
 - наиболее сильные в очень низких дозах;
 - препараты, зоной воздействия которых является область проксимальных канальцев;
 - тиазидные диуретики.
- Уровень клиренса креатинина, при котором возможно назначение тиазидных диуретиков:**
 - >5 мл/мин;
 - >10 мл/мин;
 - >20 мл/мин;
 - >30 мл/мин.
- Максимальная суточная доза гидрохлортиазида (гипотиазида), которая при длительном применении не вызывает клинически значимой гипокалиемии:**
 - 25 мг;
 - 50 мг;
 - 75 мг;
 - 100 мг.
- Внеклеточный гипохлоремический алкалоз лучше всего купируется повторными внутривенными инфузиями:**
 - аммония хлорида;
 - натрия хлорида;
 - калия хлорида;
 - препаратами, содержащими несколько компонентов (например, Трисоль).
- Развитие «ранней» рефрактерности к мочегонной терапии вероятно при уровне суточного диуреза:**
 - 1–1,5 литра;
 - 1,5–2,5 литра;
 - 2,5–3,5 литра;
 - более 3,5 литров.
- При выраженной рефрактерности к мочегонным средствам суточная доза фуросемида может достигать:**
 - 200 мг;
 - 500 мг;
 - 1000 мг;
 - 2000 мг.
- Суточная доза спиронолактона для получения мочегонного эффекта:**
 - 50 мг;
 - 75 мг;
 - 100 мг;
 - 150 мг и более.
- Рекомендованная схема назначения ацетазоламида (диакарба) для купирования рефрактерности, связанной с метаболическим алкалозом:**
 - 250 мг ежедневно, длительно;
 - 750 мг утром в течение 3 дней;
 - 750 мг утром в течение 3 дней с двухнедельным перерывом;
 - 250 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней с двухнедельным перерывом.
- Уровень клиренса креатинина, при котором возможно назначение петлевых диуретиков:**
 - >5 мл/мин;
 - >10 мл/мин;
 - >20 мл/мин;
 - >30 мл/мин.
- Наиболее приемлемая стратегия применения мочегонных средств:**
 - ударные дозы максимально эффективных средств при развитии выраженной декомпенсации;
 - периодический прием препаратов с целью предотвращения развития декомпенсации;
 - профилактическое применение мочегонных препаратов у больных без видимых признаков застоя или периферических отеков;
 - постоянный прием наиболее слабых из эффективных средств.
- Тактика назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с декомпенсацией и систолическим артериальным давлением 90 мм рт.ст.:**
 - воздержаться от применения ИАПФ;
 - отсрочить назначение ИАПФ до нормализации артериального давления;
 - назначить ИАПФ в полной дозе;
 - назначить ИАПФ в низких дозах.
- Для предупреждения развития «поздней» рефрактерности к лечению мочегонными средствами необходимо:**
 - применение мочегонных средств прерывистыми курсами;
 - применение медикаментов, обладающих нейромедиаторной активностью;
 - использование высоких доз мочегонных препаратов;
 - применение комбинированной мочегонной терапии.
- В большинстве клинических исследований, посвященных изучению ишемической болезни сердца (ИБС), включены следующие категории пациентов:**
 - женщины;
 - мужчины;
 - мужчины и женщины.
- Наибольшим предиктором кардиоваскулярного риска для женщин всех возрастных групп является:**
 - повышение уровней триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП);
 - повышение уровня ТГ и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
 - повышение уровней ЛПНП и общего холестерина.
- Оказывает ли прием Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) эмбриотоксическое действие:**
 - не оказывает;
 - не оказывает у женщин до 30 лет;
 - не оказывает во II и III триместре беременности.
- В 1 капсуле Витрум Кардио Омега-3 содержится:**
 - 200 мг докозагексаеновой кислоты (ДГК) и 300 мг эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК);
 - 300 мг ЭПК и 200 мг ДГК;
 - 300 мг ЭПК и 300 мг ДГК.
- Показания к приему Витрум Кардио Омега-3:**
 - ИБС без инфаркта миокарда;
 - ИБС после перенесенного инфаркта миокарда;
 - артериальная гипертензия;
 - нарушения сердечного ритма;
 - ИБС с непереносимостью статинов;
 - толерантность к ацетилсалициловой кислоте;
 - все перечисленное верно.