

Н.А. Мухин

д.м.н., профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой терапии и профболезней медико-профилактического факультета, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.В. Фомин

д.м.н., профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан факультета довузовского образования ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.А. Пулин

к.м.н., ассистент кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ КАК ОБЩЕКЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Представлены причины, механизмы развития и подходы к устранению резистентности к диуретикам.

Ключевые слова: резистентность к диуретикам, отеки, лечение

Etiology, pathogenesis and treatment strategies in diuretic-resistant oedema are discussed.

Key words: diuretic resistance, edema, treatment

Под резистентностью к диуретикам понимают отсутствие или неадекватно малый прирост диуреза в ответ на применение диуретиков, в том числе их комбинаций, в возрастающих дозах. Как правило, резистентность к диуретикам наблюдают у заведомо наиболее тяжелых, зачастую — находящихся в критическом состоянии пациентов, например, с выраженным нефротическим синдромом или декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. У этих пациентов периферические отеки, наряду с выпотом в серозных полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит), становятся клинически ведущим проявлением заболевания.

Вместе с тем принципиально важным с позиции своевременной коррекции лечебной тактики является распознавание формирующейся резис-

тентности к диуретикам, нередко заметной уже на амбулаторном этапе у больного, не демонстрирующего явных клинических признаков ухудшения состояния. Снижение диуреза, на ранних этапах незначительное, далеко не всегда бывает заметным, если пациент не обучен производить его подсчет, правильно соотнося количество принятой (не только с напитками, но и с некоторыми пищевыми продуктами) и выделенной жидкости. Наряду с уменьшением количества отделяемой мочи необходимо обращать внимание и на необъяснимый другими причинами и происходящий в течение сравнительно короткого периода прирост массы тела. Больной должен регулярно измерять ее, ведя соответствующие дневниковые записи.

Появление или нарастание периферических отеков в первую очередь отмечают при оценке их

выраженности в типичном месте — переднемедиальной поверхности голени. Увеличение задержки натрия и осмотически связанной воды рано или поздно проявляется одышкой, лимитирующей переносимость физических нагрузок.

Понятно, что у пациента, которому был рекомендован постоянный прием диуретиков, следует уточнить, насколько аккуратно он соблюдает предписанные назначения. С одной стороны, если тиазидные или тиазидоподобные диуретики назначают для лечения артериальной гипертензии, особенно в составе фиксированных комбинированных лекарственных форм, приверженность лечению, как правило, существенно возрастает [17]. С другой стороны, приверженность лечению тиазидными и петлевыми диуретиками, применяемыми для устранения/профилактики нарастания отеков (например, большинство больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса, по существу, нуждаются в пожизненном приеме мочегонных) зачастую заметно снижена. Продемонстрировано [5], что при хронической сердечной недостаточности частота соблюдения рекомендаций по приему диуретиков конкретным пациентом может варьировать от 42 до 100%, а прием препарата по режиму может осуществляться в 13–73% случаев. Приверженность лечению диуретиками достоверно выше у лиц, имеющих высшее образование, очевидно, их чаще удается убедить в необходимости выполнения врачебных назначений. Самостоятельное варьирование во времени приема препарата приводит к существенному увеличению частоты госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Эти данные легко объяснимы — хорошо известно, что эффективность фуросемида максимальна, если его принимают рано утром, не менее чем за 40 мин до завтрака, любая пища обуславливает значительное снижение его диуретического действия. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и эффективность другого представителя класса петлевых диуретиков — торасемида. Установлено, что низкая приверженность лечению петлевыми диуретиками сопряжена с повторными госпитализациями и увеличением смертности пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью [4].

Причины уменьшения приверженности терапии диуретиками включают:

- появление или усугубление тенденции к артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, сопровождающиеся соответствующими нежелательными явлениями (голо-

вокружение, шаткость походки, склонность к падениям), особенно заметными у пожилых;

- боли в мышцах, слабость, связанные с чрезмерной мочевой экскрецией калия, наблюдающейся при приеме тиазидных диуретиков и фуросемида в больших дозах;
- развитие подагрического артрита при провоцируемой тиазидными или петлевыми диуретиками гиперурикемии;
- эректильная дисфункция — реальная или мнимая (увеличивая почечные потери калия, тиазидные и петлевые диуретики могут ухудшать эректильную функцию, но тем не менее следует иметь в виду, что ее ухудшение, как правило, бывает связано с одновременным действием более значимых причин, например, сахарного диабета типа 2 или курения).

Таким образом, диуретики, позволяя улучшить и поддерживать на удовлетворительном уровне клинический статус больных, далеко не всегда улучшают их качество жизни. От приема диуретиков пациент может отказаться и в связи с неудобствами, связанными с чрезмерно частыми мочеиспусканиями. С этой точки зрения торасемид обуславливает достоверно меньший, по сравнению с фуросемидом, прирост числа микций [15], и в связи с этим этот препарат более удобен для постоянного амбулаторного приема. Необходимо подчеркнуть также, что при длительном амбулаторном лечении петлевыми диуретиками необходимо, по возможности, отказаться от ранее широко распространенной практики так называемых фуросемидных дней, когда пациент принимал петлевые диуретики не каждый день, но в заведомо большой дозе, обуславливающей резкий прирост диуреза и развитие расстройств водно-электролитного гомеостаза.

Нарастание сывороточного уровня мочевой кислоты с развитием суставной подагры — хорошо известное нежелательное явление, возникающее при применении как тиазидных, так и петлевых диуретиков [10]. Формирующаяся при стойкой гиперурикемии кристаллизация уратов в просвете почечных канальцев приводит к дисфункции нефрона и дальнейшему снижению диуреза, создающему впечатление о резистентности к диуретикам. Эпидемиологические исследования [11] показали, что прием петлевых диуретиков обуславливает возрастание риска рецидивирующего подагрического артрита более чем в 3,5 раза. Возникновение гиперурикемии, связанной с приемом петлевых диуретиков, обусловлено тем, что эти препараты в значительной степени уменьшают почечный клиренс мочевой кислоты и ее солей за счет расстройства функции соответствующих транспортных систем почечных канальцев [19]. Вместе с тем установлено [1], что торасемид в значительно мень-

шей степени, чем фуросемид и тиазидные диуретики, угнетает функцию транспортера MRP-4, локализуемого на эпителиоцитах проксимальных канальцев и участвующего в активной экскреции мочевой кислоты. Таким образом, торасемид в отличие от других петлевых и тиазидных диуретиков в меньшей степени угнетает экскрецию мочевой кислоты и, следовательно, не столь существенно способствует нарастанию урикемии. Поэтому использование торасемида может позволить снизить вероятность уратной обструкции почечных канальцев со снижением диуреза, которое может создать ложное впечатление о резистентности к диуретикам, и подагрического артрита, выраженность болей при котором может стать причиной самостоятельного отказа пациента от приема этих препаратов с последующим неизбежным нарастанием отеочного синдрома.

Атака суставной подагры как следствие назначения петлевых диуретиков:

- должна быть немедленно купирована с помощью колхицина/глюкокортикостероидов (может быть оправданно их внутрисуставное введение) — следует помнить о том, что у больных с отеками любого происхождения, получающих диуретики и имеющих гиперурикемию, заметно выше риск реализации почечных нежелательных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с чем их назначение может быть не вполне оправданно;
- требует осторожного, с учетом величины скорости клубочковой фильтрации, и, возможно, под «прикрытием» малых доз колхицина назначения аллопуринола (начало — с малых доз);
- необходимо предпринять попытку уменьшения дозы диуретиков;
- у пациентов без декомпенсации и явной задержки натрия и воды не следует резко ограничивать количество потребляемой жидкости, при этом все напитки должны содержать минимальное количество натрия).

На амбулаторном этапе резкий прирост диуреза, особенно за сравнительно короткий временной интервал, может создавать значительные неудобства пациентам, которые могут приводить к попыткам уменьшения той дозы диуретика, которая действительно позволяет поддерживать компенсацию различных вариантов отеочного синдрома. В связи с этим в настоящее время остро стоит потребность в разработке пролонгированных лекарственных форм, при использовании которых высвобождение петлевого диуретика происходит дозированно, в связи с чем в течение суток интенсивность экскреции натрия и клиренса осмотически свободной воды и, соответственно, величина диуреза остаются относительно постоянными. Сегодня во многих странах доступна пролонгированная

форма торасемида [13], которая обладает отчетливыми преимуществами при использовании ее для лечения амбулаторных больных.

Снижение приверженности лечению диуретиками — важная, но далеко не единственная причина формирования резистентности к ним. Хорошо известно, что фуросемид обладает наибольшим сродством к молекуле альбумина, представляющей собой универсальный транспортер для этого лекарственного препарата. Соответственно, в условиях гипоальбуминемии, например, у больных циррозом печени и печеночно-клеточной недостаточностью, при кахексии различного происхождения (в том числе так называемой сердечной, наблюдающейся при тяжелой хронической сердечной недостаточности), при нефротическом синдроме количество фуросемида, достигающего клетки-мишени толстого восходящего сегмента петли Генле в единицу времени, заметно уменьшается. Кроме того, у пациентов с протеинурией, особенно достигающей нефротического уровня, значительная часть фуросемида экскретируется с мочой, оставаясь в связи с альбумином и не оказывая заметного действия [2, 20]. Таким образом, гипоальбуминемия различного происхождения может играть значительную роль в формировании резистентности к диуретикам. Фармакокинетика торасемида, не имеющего столь существенного, как фуросемид, сродства к альбумину, практически не нарушается при гипоальбуминемии [7]. Продemonстрировано, что у мышей с генетически детерминированным отсутствием альбумина в сыворотке крови почечный клиренс фуросемида стремится к нулю, в то время как почечный клиренс торасемида остается сравнительно сохранным [12]. Замена фуросемида торасемидом — реальный путь к преодолению резистентности к диуретикам в ситуации, когда ведущей причиной ее развития является снижение концентрации альбумина в сыворотке крови.

Гипоальбуминемия как причина резистентности к диуретикам:

- требует увеличения их дозы и парентерального применения;
- необходима осторожность в связи с риском провокации резкого нарастания гиповолемии, вплоть до шока (при нефротическом синдроме крайне опасен нефротический криз);
- инфузии альбумина зачастую малоэффективны (особенно при «большой» протеинурии), предпочтительны бессолевые растворы альбумина, далеко не всегда доступные;
- торасемид с точки зрения фармакокинетических свойств может иметь преимущества перед фуросемидом.

Другая реальная причина резистентности к диуретикам, приводящая, в частности, к уменьшению диуретического эффекта фуросемида —

снижение фильтрационной функции почек [18]. Значительная часть фуросемида фильтруется в первичную мочу, таким образом, действуя на клетки-мишени с апикального полюса. Соответственно, если почечные клубочки замещены фиброзной тканью, масса действующих нефронов снижена, а скорость клубочковой фильтрации уменьшена, диуретическое действие фуросемида закономерно снижается. В отличие от фуросемида, торасемид действует на эпителиоциты толстого (восходящего) сегмента петли Генле во многом с базолатерального полюса, что и предопределяет заметное меньшее снижение его эффективности при хронической болезни почек III и последующих стадий. Известно, что торасемид сохраняет способность увеличивать количество отделяемой мочи и экскрецию натрия даже у пациентов, степень ухудшения функции почек которых близка или соответствует терминальной почечной недостаточности. При хронической болезни почек III–V стадий (скорость клубочковой фильтрации — от 1,1 до 63,7 мл/мин) однократный и длительный прием торасемида обуславливает значительное увеличение натрийуреза и диуреза. Диуретические и натрийуретические свойства торасемида сохранялись и у больных, находящихся на программном гемодиализе с остаточным диурезом >300 мл/сут [3]. При скорости клубочковой фильтрации, не превышающей 30 мл/мин, торасемид вызывает достоверное увеличение натрийуреза (с 154 ± 30 до 232 ± 59 ммоль/сут, $p < 0,01$) и экскреции хлорид-иона (с 128 ± 21 до 233 ± 84 ммоль/сут, $p < 0,01$) [8]. Установлено, что фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек [9]. Сохранение эффективности торасемида при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации позволяет использовать его у данной категории пациентов не только как диуретик, но и для контроля собственных им натрий-объем-зависимых механизмов становления артериальной гипертензии, а также для предупреждения нежелательного нарастания сывороточного уровня калия, возможного, если данные пациенты получают также ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II.

Ухудшение фильтрационной функции почек как фактор, предрасполагающий к формированию резистентности к диуретикам:

- приводит к постепенному исчезновению натрийуретических свойств у тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, значительно уменьшению выраженности их у петлевых диуретиков;
- петлевые диуретики следует применять в больших дозах, торасемид превосходит фуросемид

по эффективности — различие между ними становится заметнее по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Понятно, что резистентность к диуретикам может быть обусловлена тяжестью иммуновоспалительного повреждения почечной ткани, максимально выраженной при остронефритическом синдроме, для которого характерны распространенные отеки и натрий-объемзависимая артериальная гипертензия [16]. Если формирование остронефритического синдрома при хроническом гломерулонефрите отражает его обострение, то на преодоление резистентности к диуретикам приходится рассчитывать, как правило, только при применении патогенетической терапии. Необходимо иметь также в виду, что одним из ведущих механизмов формирования резистентности к диуретикам при нефротическом синдроме является истощение экспрессии в эпителиоцитах нефрона цГМФ — универсального вторичного мессенджера для представителей семейства натрийуретических пептидов, приводящее к значительному уменьшению или даже утрате эффектов этих гормонов [21]. Нарушения внутрисердечной гемодинамики, тромбозы на микроциркуляторном уровне и в магистральных почечных венах также предрасполагают к уменьшению выраженности ответа диуреза и натрийуреза на петлевые диуретики — именно поэтому при различных вариантах отечного синдрома, особенно нефротическом, гепарины, в том числе низкомолекулярные, нередко оказываются эффективными с точки зрения стимуляции натрийуреза [4]. Резистентный к диуретикам асцит характерен для карциноматоза брюшины, но еще в большей степени — для тромбоза воротной или печеночных (болезнь или синдром Бадда—Киари) вен, выявляемого с помощью ультразвуковой доплерографии и, с большей точностью, при компьютерной томографии.

Нарастание отеков, создающее впечатление о резистентности к диуретикам, может быть спровоцировано лекарственными препаратами, часть из которых (например, нестероидные противовоспалительные препараты) обладают явным антинатрийуретическим действием. Некоторые препараты, например, дигидропиридиновые антагонисты кальция, не обуславливают дальнейшей задержки натрия и воды, но, индуцируя дисбаланс между периферическим артериальным и венозным тонусом, также способствуют визуальному увеличению отеков. Отеки лодыжек — одна из самых частых причин самостоятельно отмены антагонистов кальция пациентами. Тем не менее установлено, что фелодипин индуцирует отеки лодыжек реже и в меньшей степени, чем нифедипин или амлодипин [6].

Резистентность к диуретикам всегда существенно затрудняет лечение и нередко приводит

к ухудшению прогноза больных. Очевидно, что решение этой проблемы требует мультидисциплинарного подхода — только замена диуретика и/или увеличение его дозы зачастую оказываются малоэффективными. При обследовании подобных пациентов необходимо целенаправленно уточнять детали анамнеза, в том числе медикаментозного, выявляя и по возможности полностью устраняя факторы, способствующие их нарастанию.

Литература

1. *Al-Sheikh A.A.K., van der Heuvel J.J.M.W., Koenderink J.B., Russel F.G.M.* Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 155. — P. 1066–1075.
2. *Bleich M., Greger R.* Mechanism of action of diuretics // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, suppl. 59. — P. S11–S15.
3. *Boesken W.H., Kult J.* High-dose torasemide, given once daily intravenously for one week, in patients with advanced chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* — 1997. — Vol. 48, N 1. — P. 22–28.
4. *Bramham K., Hunt B.J., Goldsmith D.* Thrombophilia of nephrotic syndrome in adults // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2009. — Vol. 7, N 6. — P. 368–372.
5. *Chui M.A., Deer M., Bennett S.J. et al.* Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure // *Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 23, N 3. — P. 326–332.
6. *Dougall H.T., McLay J.* A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists // *Drug Saf.* — 1996. — Vol. 15, N 2. — P. 91–106.
7. *Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N.* Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1995. — Vol. 49, N 1. — P. 121–142.
8. *Fliser D., Schröter M., Neubeck M. et al.* Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 482–488.
9. *Gehr T.W., Rudy D.W., Matzke G.R. et al.* The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 56, N 1. — P. 31–38.
10. *Greenberg A.* Diuretic complications // *Am. J. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 319, N 1. — P. 10–24.
11. *Hunter D.J., York M., Chaisson C.E. et al.* Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, N 7. — P. 1341–1345.
12. *Kim E.J., Lee M.G.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous furosemide in mutant Nagase albuminemic rats // *Biopharm. Drug Dispos.* — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 27–35.
13. *Lyseng-Williamson K.A.* Torasemide prolonged release // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69, N 10. — P. 1363–1372.
14. *MacFadyen R.J., Gorski J.C., Brater D.C., Struthers A.D.* Furosemide responsiveness, non-adherence and resistance during the chronic treatment of heart failure: a longitudinal study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 57, N 5. — P. 622–631.
15. *Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B.* Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003. — Vol. 5, N 6. — P. 793–801.
16. *Orth S.R., Ritz E.* The nephritic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1202–1211.
17. *Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Thiebaud P. et al.* Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy // *BMC Fam. Pract.* — 2008. — Vol. 9. — P. 61.
18. *Suki W.N.* Use of diuretics in chronic renal failure // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, suppl. 59. — P. S33–S35.
19. *Taniguchi A., Kamatani N.* Control of renal uric acid excretion and gout // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20, N 2. — P. 192–197.
20. *Tesar V., Zima T., Kalousova M.* Pathobiochemistry of nephrotic syndrome // *Adv. Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 37. — P. 173–218.
21. *Valentin J.P., Qiu C., Muldowney W.P. et al.* Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 4. — P. 1302–1312.