

Pogorelaya I. V. Пути решения толерантности к мочегонным лекарственным средствам при лечении отечного синдрома = Decision to tolerance diuretic drugs in the treatment of edematous syndrome. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):711-719. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.44262>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A711-719>
<http://pbn.nauka.gov.pl/works/687212>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport (null) 2391-8306 7
© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland.
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.11.2015. Revised 20.11.2015. Accepted: 30.11.2015.

УДК 616.1-008.46-005.98-085.254.1/.835.3

ПУТИ РЕШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К МОЧЕГОННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА

DECISION TO TOLERANCE DIURETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF EDEMATOUS SYNDROME

И. В. Погорелая

I. V. Pogorelaya

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary

Objective: determination of effective treatment regimens for patients with heart failure NYHA III-IV and resistant edema (RE). Enrollment: 48 patients, were randomized to 2 groups. Treatment in group 1: euphilline 2 % 5 ml in sodium chloride (0.9 %) 100 ml infusion followed by furosemide i/v bolus 1 % -4.0 ml plus spironolactone 100–200 mg (BID). Treatment in group 2: furosemide 1 % 4 ml plus euphilline 2 % 5 ml (carrier 100 ml of sodium chloride 0.9 %) infusion, duration 2.5–3 hours each second day and spironolactone using the scheme adopted in group 1. Results. Group 1: insignificant improvement of edema status in 20 patients, no response in 4 patients. Group 2: significant improvement of edema status in 19 patients and complete resolve of edemas in 5 patients. Conclusions. The results of the study demonstrate the efficacy of the treatment scheme consisting of furosemidel plus euphilline infusion, duration 2.5–3 hours each second day and spironolactone. This kind of treatment provides the better results in patients with heart failure NYHA III-IV and RE.

Key words: resistant edema, furosemide, ephilline, spironolactone.

Резюме

Целью работы - определить наиболее эффективную, экономически доступную и малоинвазивную схему лечения больных с СН II Б – III ст. III – IV ФК с рефрактерными отеками. Пролечено 48 больных. Больные рандомизированы поровну на 2 группы. В I группе больные получали фуросемид 1 % 4 мл в/в болюсно после в/в капельного введения эуфиллина 2 % 5 мл, разведенного в 100 мл 0,9 % раствора NaCl; спиронолактон 100-200 мг. Во II группе больные получали в течение 2,5-3 часов в в капельно фуросемид 1 % 4 мл с эуфиллином 2 % 5 мл, разведенные в 100 мл 0,9 % раствора NaCl через день, в сочетании с спиронолактоном по той же схеме, что и в I группе. В результате лечения у 20 больных (83,3 %) I группы наблюдалось незначительное уменьшение отеков и отсутствие эффекта от терапии у 4 больных (16,7 %). Во II группе наблюдалось значительное уменьшение отеков у 19 больных (79,2 %) и постепенное исчезновение их у 5 больных (20,8 %). Таким образом, проведенное исследование показало наиболее эффективную схему лечения (в/в капельная инфузия в течение 2,5-3 часов фуросемида с эуфиллином, в сочетании с пероральным приемом спиронолактона), что дает лучшие результаты лечения больных с СН II Б – III ст. III – IV ФК с рефрактерными отеками и является при этом малоинвазивной и экономически доступной.

Ключевые слова: рефрактерные отеки, фуросемид, эуфиллин, спиронолактон.

Введение. В настоящее время слишком рано у современного человека из-за ухудшения кровотока снижается работоспособность, память, интеллект, зрение, слух, переносимость нагрузок и т.п. Отечный синдром в клинической практике встречается у разных групп больных, являясь клиническим критерием декомпенсации состояния пациента. На сегодняшний день в большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидности населения. Из-за внезапных сосудистых катастроф (инфаркты и инсульты) уходят из жизни или становятся инвалидами сравнительно молодые люди на вершине карьеры, или в тот период, когда они достигли желаемого социального статуса. Несмотря на

большое внимание современной медицины к этой проблеме, к сожалению, достижения здесь более чем скромны [1, 2].

По данным Украинского института стратегических исследований МОЗ Украины, ожидается, что к 2030 г. более 23 млн человек умрет от этих недугов, и они удержат первенство среди причин смерти населения планеты. Однако если в развитых странах мира количество смертей от ССЗ снижается, то в других - стремительно растет. Украина - среди последних. Состояние здоровья народа Украины, обусловлено общественными явлениями на рубеже веков, сопровождается высокой смертностью, особенно среди лиц трудоспособного возраста, значительными параметрами инвалидизации и заболеваемости и уменьшением средней продолжительности жизни, которая меньше в среднем на 10 лет по сравнению с другими странами Евросоюза и на 15 - с отдельными, а средняя продолжительность здоровой жизни мужчин достигает лишь 55 лет. Прогнозирование основных показателей оценки здоровья к 2030 г. свидетельствует о сложности этого процесса и необходимости комплексного адекватного лечения. Начало XXI века отмечается изменением и пересмотром многих представлений о причинах, механизмах развития и стратегии лечения ССЗ [3].

ИБС неблагоприятно влияет на систолическую и диастолическую функции левого желудочка, способствует прогрессированию СН, которая осложняется рефрактерными отеками (РО) [4].

Рефрактерными считают отеки, которые не уменьшаются в условиях назначения диуретических лекарственных средств в адекватных дозах в рациональном режиме назначения и рациональной комбинации, то есть те, что почти или совсем не поддаются лечению. Они обычно развиваются на фоне тяжелого течения основного заболевания или его осложнений. При этом имеющиеся тяжелые нарушения внутрисердечной гемодинамики, падение клубочковой фильтрации, повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, значительные нарушения водно-электролитного гомеостаза. При лечении рефрактерных отечных состояний, следует учитывать, что кроме тяжелого, прогрессирующего основного заболевания на развитие рефрактерности влияют также: гипонатриемия (вследствие длительного приема диуретиков на фоне гипонатриемической диеты), гипопротейнемия, гипоксия, гипоксемия, плетора с повышением артериального давления, артериальная гипотензия [5]. Необходимо учитывать, что в развитии отечного синдрома у больных с СН задействованы сложные нейрогормональные механизмы, и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости. Поэтому выведение задержанной

жидкости из организма осуществляется в три основных этапа. На первом этапе избыточная жидкость должна быть переведена из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для осуществления первого этапа используются несколько групп препаратов. Назначение диуретиков обеспечивает снижение объема циркулирующей крови и гидростатического давления, что способствует переходу жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Кроме того, на этом этапе применяются нейрогормональные модуляторы - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов альдостерона, а также положительные инотропные средства. На первом этапе также необходимо оценить необходимость повышения онкотического давления с использованием препаратов плазмы или альбумина и коррекции осмотического давления с применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов, усиливающих ионообмен и уменьшающих выраженность гипонатриемии разведения. На втором этапе следует доставить избыточную жидкость к почкам и обеспечить ее фильтрацию за счет использования препаратов, усиливающих почечную фильтрацию. Третий этап - выведение жидкости из организма за счет активного действия диуретических препаратов [6, 7].

Цель работы - определить наиболее эффективную, экономически доступную и малоинвазивную схему лечения отечного синдрома у больных с сердечной недостаточностью II Б – III ст. III - IV функционального класса (ФК) по NYHA с рефрактерными отеками.

Материалы и методы. Исследование базировалось на результатах лечения больных терапевтического отделения ГКБ № 1 г. Одессы. Пролечено 48 больных (28 мужчин, 20 женщин) СН II Б – III ст. ФК III - IV со значительными рефрактерными отеками. Возраст больных от 63 до 78 лет.

В работе, как базовые лекарственные препараты, были использованы: фуросемид, спиронолактон, эуфиллин и 0,9 % раствор NaCl в двух различных схемах введения. Фармакологические и фармакокинетика этих препаратов хорошо изучены и известны, но существуют различные комбинации их взаимного назначения в клинике, что дает возможность оптимизировать фармакотерапию. Фуросемид – доступный по цене салуретик с быстрым и коротким действием, связанным с нарушением реабсорбции ионов хлора в восходящей проксимальной части петли Генле. Он селективно повышает выведение ионов натрия (максимально до 35 %) и, в зависимости от дозы, стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Усиленное

выведение и высокие уровни альдостерона провоцируют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и потерю ионов калия и водорода. Экскреция хлоридов превышает выведение натрия и усиливает обмен натрия с калием, что приводит к увеличению потери калия. Диуретическое действие сопровождается повышением венозной проводимости, снижением сопротивления сосудов, в том числе почечных, что способствует увеличению почечного кровотока. Фуросемид повышает плазменную активность ренина, концентрацию аргинин-вазопрессина в плазме. Влияние на ренин-альдостероновую систему, вероятно, играет роль в развитии острой толерантности к препарату. Количество свободного фуросемида выше у больных сердечными заболеваниями, почечной недостаточностью и циррозом печени. У пациентов с заболеваниями печени объем распределения повышен пропорционально пониженной степени связывания с белками. У лиц с заболеваниями почек и со значительной протеинурией, вторичной гипоальбуминемией связывание с белками крови снижено при наличии высоких концентраций свободного фуросемида и связывания с белками первичной мочи, чем можно объяснить резистентность к лечению [8, 9].

Эуфиллин - препарат, снижающий сопротивление легочных сосудов и улучшает оксигенацию крови, улучшает альвеолярную вентиляцию, что приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ. Эуфиллин устраняет ангиоспазм, повышает коллатеральный кровоток и насыщает кровь кислородом. Улучшает реологические свойства крови, уменьшает тромбообразование, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает выносливость эритроцитов к деформации, нормализует микроциркуляцию. Усиливает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие, обусловленное снижением канальцевой реабсорбции, увеличивает выведение воды, ионов хлора, натрия. Терапевтические эффекты развиваются через 5-15 минут после в/в инъекции [8].

Спиронолактон является калий сберегающим диуретиком с умеренным натрийуретическим эффектом, который связан с его антагонизмом по отношению к гормону коры надпочечников - альдостерону. Действие этого препарата проявляется в дистальных почечных канальцах: он уменьшает выведение ионов калия и усиливает выведение ионов натрия и воды без значительного нарушения электролитного баланса; снижает титруемую кислотность мочи и уменьшает выведение мочевины. В связи с усилением выведения ионов натрия спиронолактон проявляет умеренный диуретический эффект. Препарат препятствует связыванию альдостерона с белковыми рецепторами клеток органов-мишеней, имеет кумулятивный эффект. Его

диуретическое действие развивается постепенно и достигает максимального значения на 2-5 сутки лечения [8].

Кроме базовых препаратов, в работе использовали, учитывая показания и противопоказания: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов пролонгированного действия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды, статины, антиагреганты и антикоагулянты.

Больные были рандомизированы поровну на 2 группы. В I группе больные получали фуросемид 1 % 4 мл в/в болюсно после в/в капельного введения эуфиллина 2 % 5 мл, разведенного в 100 мл 0,9 % раствора NaCl (для улучшения почечного кровообращения, усиления эффекта и длительности действия фуросемида) спиронолактон 100-200 мг в 2 приема в первой половине дня (100 мг в комбинации с ингибиторами АПФ). Во II группе больные получали в течение 2,5-3 часов в/в капельно фуросемид 1 % 4 мл с эуфиллином 2 % 5 мл, разведенные в 100 мл 0,9 % раствора NaCl через день, в сочетании с спиронолактон по той же схеме, что и в I группе.

Результаты исследования и обсуждение. В результате лечения у 20 больных (83,3 %) I группы наблюдалось незначительное уменьшение рефрактерных отеков и отсутствие эффекта от терапии у 4 больных (16,7 %). Во II группе наблюдалось значительное уменьшение рефрактерных отеков у 19 больных (79,2 %) и постепенное исчезновение их у 5 больных (20,8 %).

Существуют принципы лечения рефрактерных отеков:

1. В качестве базисных препаратов следует применять петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, урегит), которые надо вводить в больших дозах, чтобы обеспечить доставку оптимального количества препарата к петле Генле.

2. Для усиления натрийуретического эффекта и диуреза к петлевым диуретикам рекомендуется добавлять тиазидные и калийсберегающие (спиронолактон, эплиренон). Последние также предупреждают чрезмерную потерю калия.

3. Для повышения эффективности диуретической терапии необходимо также проводить лечение, направленное на борьбу с причинами рефрактерности, а именно:

- при гипонатриемии следует сделать перерыв в лечении мочегонными средствами и вводить больным соли натрия и хлора, и только после восстановления нормального содержания электролитов в крови снова проводить активную терапию диуретиками, изменив при необходимости дозы препаратов;

- при гипонатриемии разведения, которая наблюдается у больных с выраженной сердечной недостаточностью (СН II Б – III ст.), когда снижение уровня натрия в плазме

свидетельствует часто о превосходстве воды во внеклеточном пространстве, вводят соли калия, а не натрия или коррекции не требуется;

- при гипопроотеинемии вводят внутривенно (в/в) капельно 150 мл 20 % раствора альбумина 1 раз в день через день (3-4 введения), а также вливают свежемороженную или нативную плазму;

- при выраженной гипоксемии необходимо проводить лечение в барокамере (гипербарическая оксигенация), если невозможно провести баротерапию, следует наладить долговременное ингаляционную малотекучую кислородную терапию;

- при выраженной артериальной гипотензии и снижении вследствие этого клубочковой фильтрации следует провести лечение негликозидными инотропными лекарственными средствами.

Многие специалисты при лечении РО рекомендуют проводить в/в введение маннита, что значительно снижает проксимальную реабсорбцию натрия и воды. Однако это может быть опасно из-за усиления гиперволемии и может вызвать перегрузку ослабленного миокарда, кроме того, при СН увеличение объема циркулирующей крови, что наблюдается во время первой фазы действия осмотических диуретиков и может привести к развитию острой левожелудочковой недостаточности и отека легких.

При лечении РО целесообразно для усиления эффекта диуретиков добавить к ним ингибиторы АПФ. Они снижают сопротивление в почках, при этом растет клубочковая фильтрация, увеличивается диурез, выделение с мочой натрия, кальция, хлора, фосфора выведение калия уменьшается. Важно, что при длительном применении ингибиторов АПФ почечный эффект не снижается.

При низкой эффективности диуретиков, гипонатриемии, гипонатриемии и высоким содержанием в крови антидиуретического гормона применяется метод изолированной ультрафильтрации крови. Этот инвазивный метод высокоэффективен при лечении тяжелой сердечной недостаточности [9].

Вывод. Проведенная работа показала: более эффективная схема лечения отека легкого в/в инфузионного пути введения (в/в капельная инфузия в течение 2,5-3 часов фуросемида 1 % 4 мл с эуфиллином 2 % 5 мл, разведенных в 100 мл 0,9 % раствора NaCl, в сочетании с пероральным приемом спиронолактона) в сравнении с в/в болюсным введением препаратов, что дает лучшие результаты лечения больных с СН II Б – III ст. ФК III – IV с рефрактерными отеками и является при этом экономически доступной и малоинвазивной.

Список литературы

1. Емелина Е. И. Ведение больных с отечным синдромом // Русский Медицинский Журнал. – Москва, 2015. – №5 – С. 259 – 262.
2. Дудник С. Сердечно-сосудистые заболевания в Украине: прогнозы – неутешительные // Медицинская газета МОЗ Украины - Ваше Здоровье. – Киев, 2015. – № 1 – С. 4 – 7.
3. Odedra K., Ferro A., Neurohormones, Aldosterone and Heart Failure: Aldosterone and Heart Failure // Int J Clin Pract., 2006. 60 (7) – С. 835 – 846.
4. Катеренчук І. П. Серцево–судинний континуум – фактори ризику та ендотеліальна дисфункція // Практична ангіологія. – Київ, 2008. – № 5/16 – С. 47 – 52.
5. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево–судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. – Донецьк, 2008. – № 2 – С. 13 – 18.
6. Корнацький В. М. Проблеми здоров'я та продовження тривалості життя населення України // Український медичний часопис. – Київ, 2008. – № 5/67 – С. 83 – 87.
7. Оновлені рекомендації щодо попередження серцево–судинних захворювань у жінок // Медичні аспекти здоров'я жінки. Спец. випуск. – Київ, 2008. – № 3/1 – С. 25 – 30.
8. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том 1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство «Диалект», 2007. – С, 294 – 313.
9. Огороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Т 3, кн 1. Лечение болезней сердца и сосудов: – М.: Мед. лит., 2004. – С. 308 – 355.

References

1. Emelin E. Management of patients with edema syndrome // Russian Medical Journal. - Moscow, 2015. - №5 - P. 259 - 262.
2. Angelica C. Cardiovascular disease in Ukraine: the forecasts - disappointing // Medical newspaper Ukrainian Ministry of Health - Your Health. - Kyiv, 2015. - № 1 - P 4 - 7.
3. Odedra K., Ferro A., Neurohormones, Aldosterone and Heart Failure: Aldosterone and Heart Failure // Int J Clin Pract., 2006. 60 (7) - S. 835 - 846.
4. Katerenchuk I. P. Cardiovascular continuum - risk factors and endothelial dysfunction // Practical angiology. - Kyiv, 2008. - № 5/16 - P. 47 - 52.

5. Gorbash I. M. Epidemiology of major risk factors for cardiovascular disease // Hypertension. - Donetsk, 2008. - № 2 - P 13 - 18.
6. Kornatsky V. M. Health problems and lengthening life expectancy Ukraine // Ukrainian Medical Journal. - Kyiv, 2008. - № 5/67 - P. 83 - 87.
7. The updated recommendations for the prevention of cardiovascular disease in women // Medical aspects of women's health. Specialist. Key infrastructure. - Kyiv, 2008. - № 3/1 - P. 25 - 30.
8. Bertram G. Kattsung. Basic and Clinical Pharmacology: In 2 volumes. Volume 1 / Trans. from English. - 2nd edition, revised. and add. - M.; SPb.: Publisher "Dialect", 2007 – P. 294 – 313.
9. A. N. Ocorocov Treatment of diseases of the internal organs: T 3, Vol 1. Treatment of diseases of the heart and blood vessels - M .: Med. Lighted., 2004. - P. 308 - 355.