

# **Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности**

**Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики  
внутренних болезней**

**Доцент Л.И. Павлова**

## Система нейрогормональной регуляции при ХСН

система ПНФ  
(ANP, BNP, CNP)

простагландины  
(Pgl<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>  
простациклин)

калликреин-  
кининовая  
система  
(брадикинин)

тканевой  
активатор  
плазминогена  
(tPA)

САС (НА, А)

РААС  
(А-II, альдостерон)

вазопрессин

эндотелин

фактор роста

цитокины (TNFα)

ингибитор  
активатора  
плазминогена  
(PAI-1)

Депрессорное звено

Прессорное звено



**Таблица 1. Эволюция концептуальных моделей хронической сердечной недостаточности**

Годы	Модель	Ключевые положения	Подходы к терапии
1950–60-е	Кардиоренальная	Нарушение перфузии клубочков; задержка электролитов и воды	Диуретики
1960–70-е	Гемодинамическая	Снижение насосной функции сердца, периферическая вазоконстрикция	Инотропные агенты, вазодилататоры
1980–90-е	Нейрогуморальная	Активация САС, РААС, калликреин-кининовой системы, эндотелинов, ремоделирование миокарда	Ингибиторы АПФ, $\beta$ -блокаторы
Конец 90-х	Иммуновоспалительная	Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6)	Блокада цитокиновых рецепторов

Таблица 2. Кратковременные и долговременные последствия основных компенсаторных механизмов при сердечной недостаточности

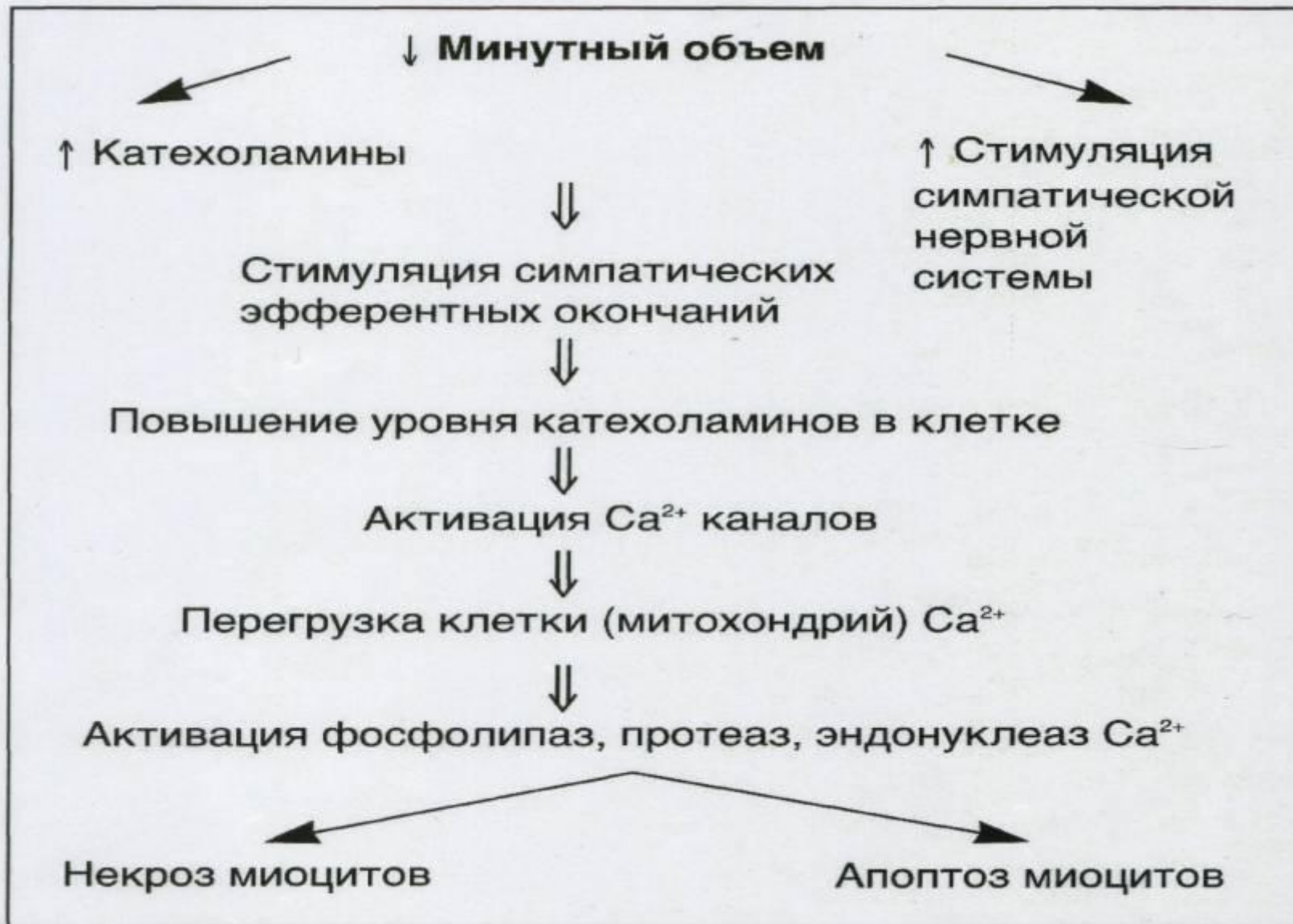
Компенсаторный механизм	Кратковременный эффект (физиологически целесообразный)	Долговременный эффект (физиологически негативный)
Активация САС	↑ ЧСС, ↑ АД, ↑ сократимости, вазоконстрикция	Гипертрофия, аритмогенез, ↑ потребления миокардом $O_2$ , ↑ постнагрузки (↓ СВ)
Активация РААС	↑ $Na^+$ , ↑ ОЦК, вазоконстрикция	Отеки, гипертрофия, интерстициальный фиброз, ремоделирование миокарда

ОЦК – объем циркулирующей крови, СВ – сердечный выброс

# **Актуальность проблемы: смертность по причине ХСН в эру ингибиторов АПФ остается высокой**

- По данным Фремингемского исследования, 2-х летняя смертность пациентов с ХСН от момента постановки диагноза составляет 37% у мужчин и 33% у женщин, а 6-летняя 82% и 67% соответственно**
- Согласно результатам ИКК им. А.Л. Мясникова ежегодная смертность больных тяжелой ХСН III-IV ФК NYHA составляет 30% (Ю.Н. Беленков и соавт., 1997)**
- В США ежегодно регистрируется 400 тыс. новых случаев заболевания (Но К., Garg R., 1993)**

**График 1** Механизм кардиотоксического действия катехоламинов



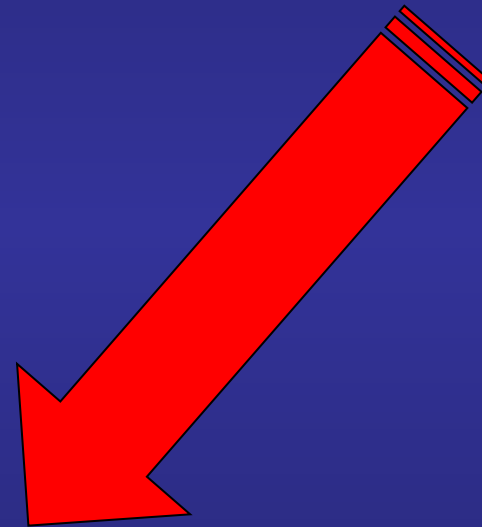
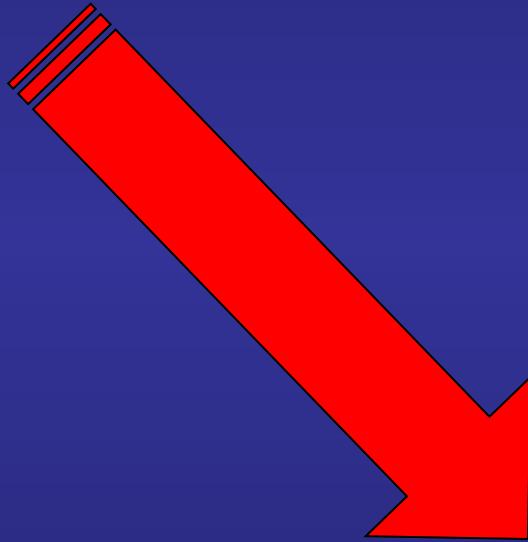
Пояснение: ↑ повышение, ↓ снижение

**Ремоделирование — «...структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции».**

**M. Pfeffer, 1985**

**Ангиотензин II**

**Адреналин**



**гипертрофия, апоптоз, ишемия,  
аритмии, ремоделирование, фиброз**

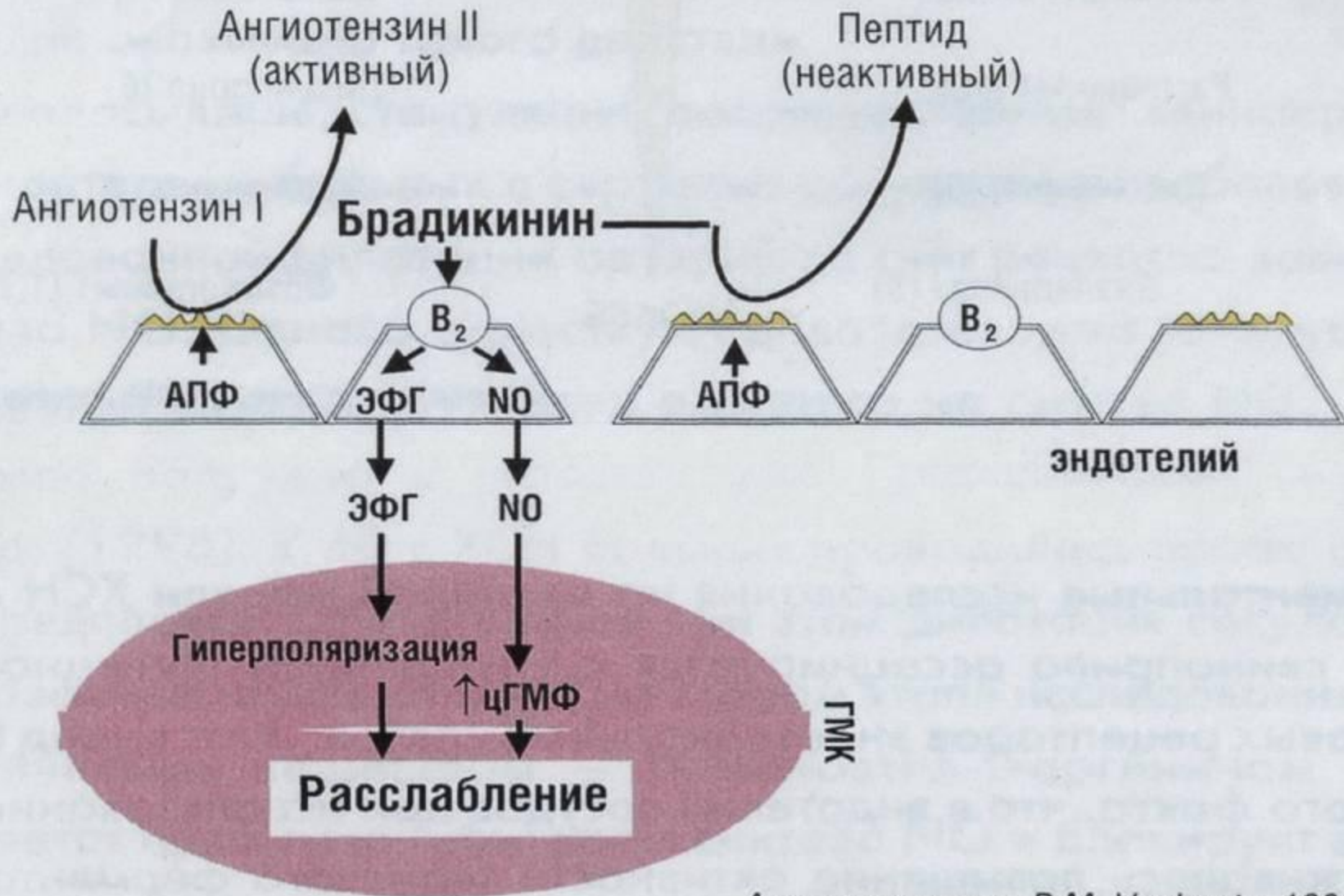


# **АНГИОТЕНЗИНОГЕН-АНГИОТЕНЗИН I- АНГИОТЕНЗИН II-РЕНИН**

## **ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II**

- **ПОВЫШЕНИЕ ТОНУСА АРТЕРИОЛ, УВЕЛИЧЕНИЕ ОПСС**
- **ПОВЫШЕНИЕ РЕГИДНОСТИ КРУПНЫХ АРТЕРИЙ**
- **ПОВЫШЕНИЕ ТОНУСА ВЕН, УВЕЛИЧЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА К СЕРДЦУ**
- **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ИНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ**
- **ПРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЦЕНТРОВ РЕГУЛЯЦИИ АД В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**
- **ПОВЫШЕНИЕ ТОНУСА СИМПАТИЧЕСКОЙ И УМЕНЬШЕНИЕ ТОНУСА ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**
- **СТИМУЛЯЦИЯ ЗАДЕРЖКИ НАТРИЯ И ВОДЫ, ОПОСРЕДОВАННАЯ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ СИНТЕЗА АЛЬДОСТЕРОНА КОРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ**
- **СТИМУЛЯЦИЯ ЗАДЕРЖКИ НАТРИЯ В ЦНС**
- **ТРОФИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ МИОЦИТОВ И КЛЕТОК ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ СОСУДОВ**

# Дисфункция эндотелия: усиление деградации брадикинина в связи с активацией АПФ



Адаптировано из P.M. Vanhoute, 1998

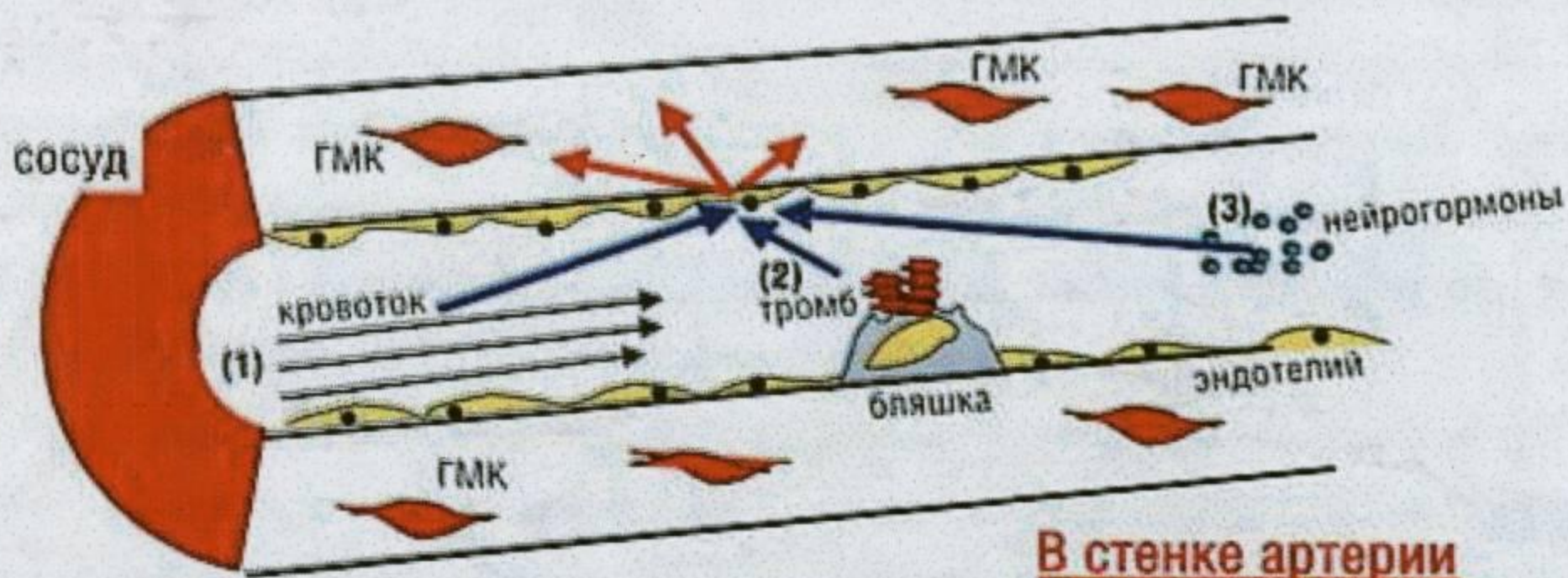
# Цитопротективные вещества, обладающие сосудорасширяющими свойствами:

- **EDRF – NO – фактор расслабления эндотелия**
- **PGI<sub>2</sub> – простаглицлины**
- **EDHF – гиперполяризующий фактор эндотелия**

**Вещества, повреждающие клетки, в основном с сосудосуживающим действием:**

- **PAF – фактор, активирующий тромбоциты**
- **TXA<sub>2</sub> – тромбоксан**
- **PGH<sub>2</sub> – простагландин H<sub>2</sub>**
- **O<sub>2</sub> – перекисный радикал**
- **Ангиотензин II**

# Функционирование эндотелия в норме



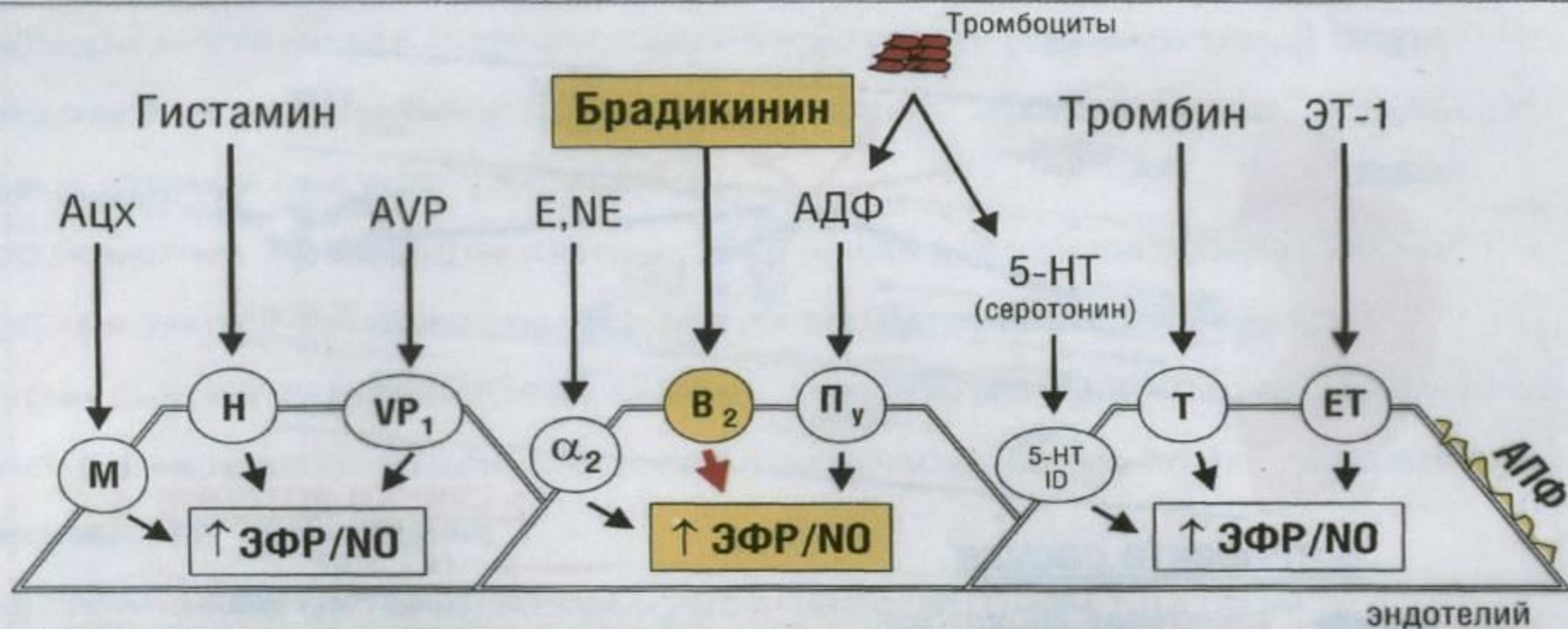
## В просвете сосуда

- (1) → Ускорение кровотока  
(↑ напряжение сдвига)
- (2) → Тромбоцитарные факторы
- (3) → Гормоны и нейромедиаторы

## В стенке артерии

- NO/ЭФР
- Фактор гиперполяризации
- Простаглицлин
- ЭФК/ЭТ
- Фактор роста

# Функция эндотелия: роль NO



**РЕЗУЛЬТАТ: ↑ СИНТЕЗА ЗФР/NO → блокада эфффектов**

Сокращения  
ГМК

Агрегации  
тромбоцитов

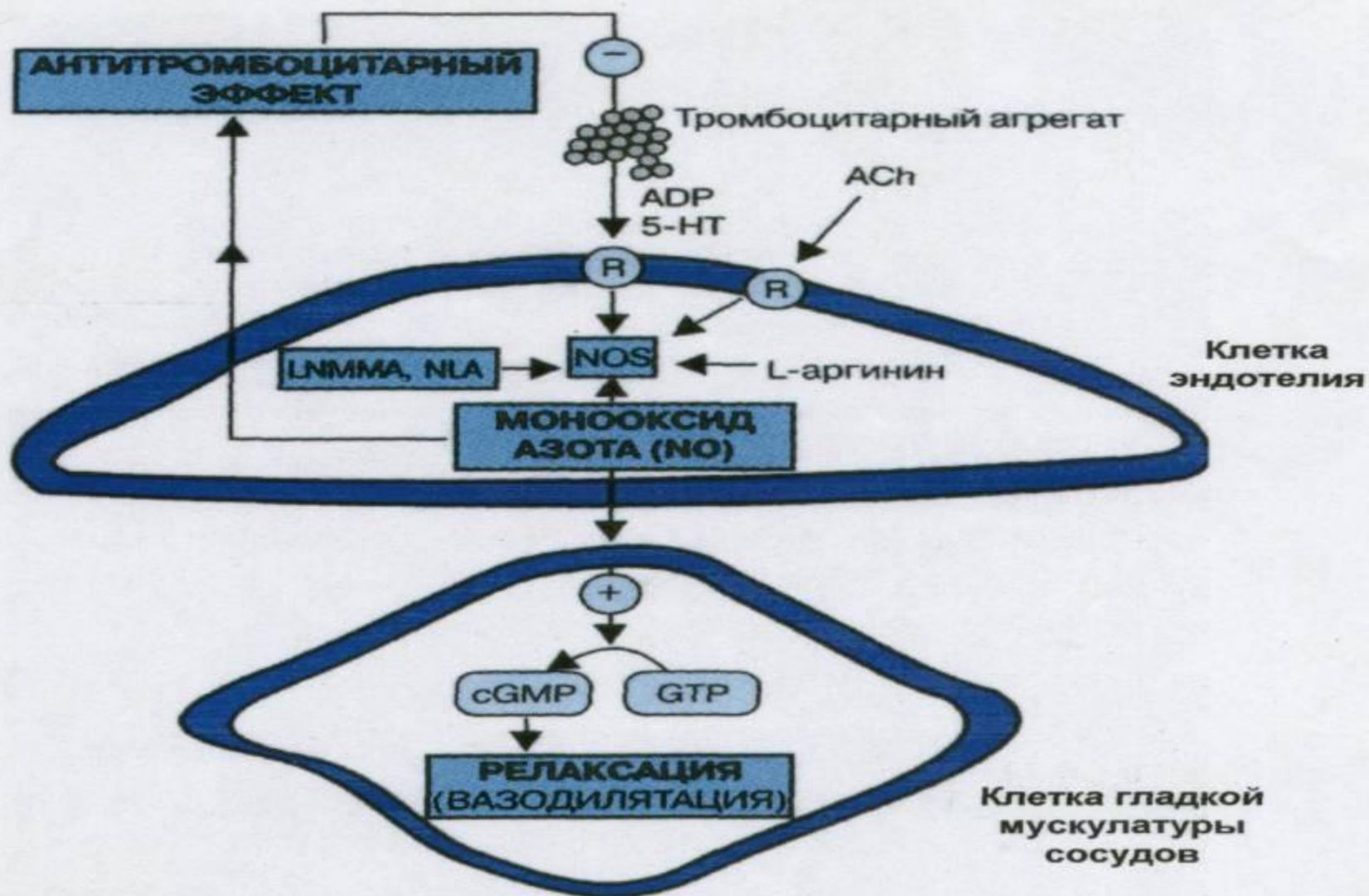
Экспрессии  
молекул адгезии

Синтеза  
эндотелина

Пролиферации  
ГМК

Окисления  
ХС-ЛНП

Адгезии  
моно- и тромбоцитов



*Биосинтез монооксида азота (NO) и его физиологический эффект.*

# Дисфункция эндотелия: клиническая картина



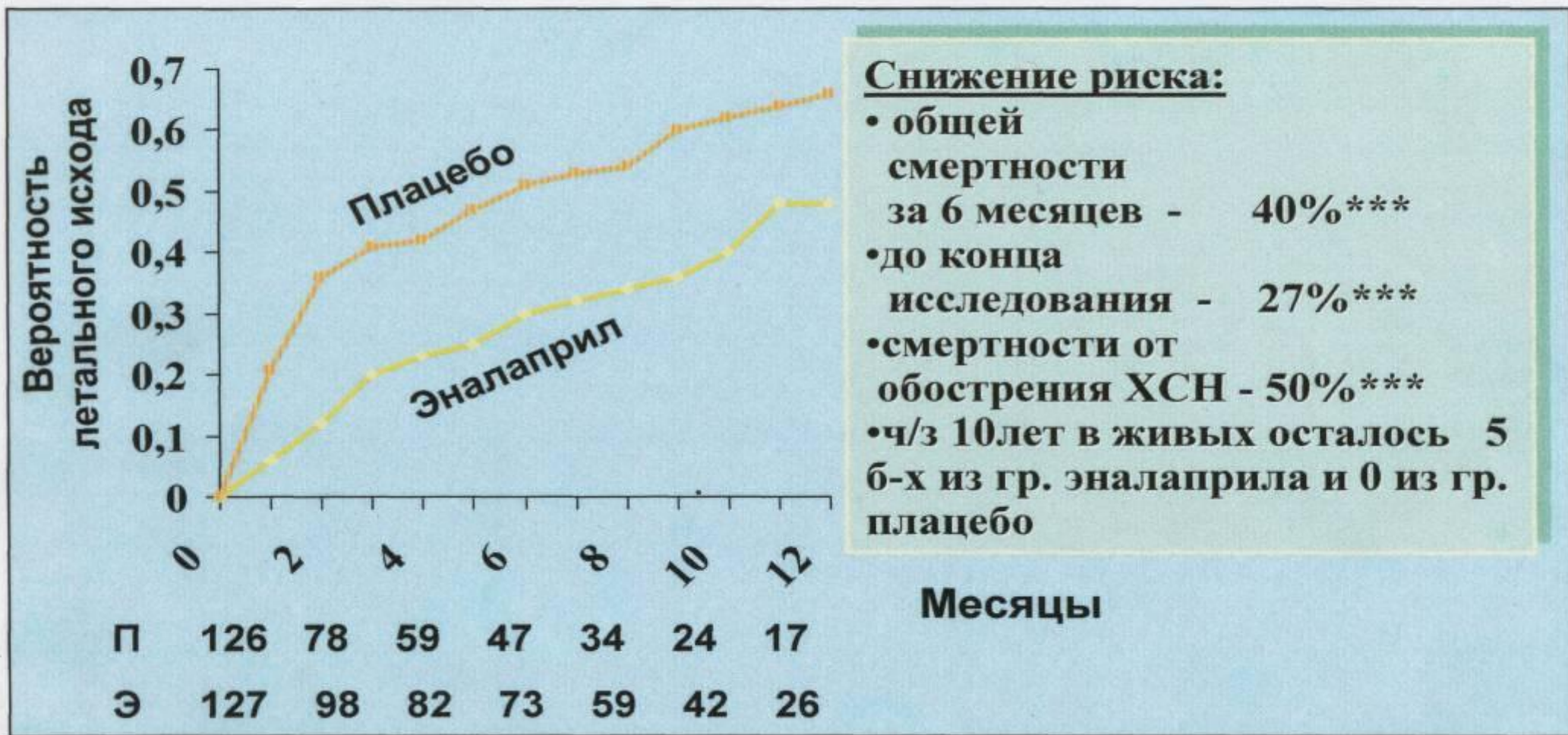
Адаптировано из H.Drexler, *Progress Cardiovasc Dis*; 1997



**«Ингибиторы АПФ –  
краеугольный камень лечения  
сердечной недостаточности»**

**Braunwald E., N Engl J Med 1991; 325: 351-3**

# Основные результаты исследования CONSENSUS



The COSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

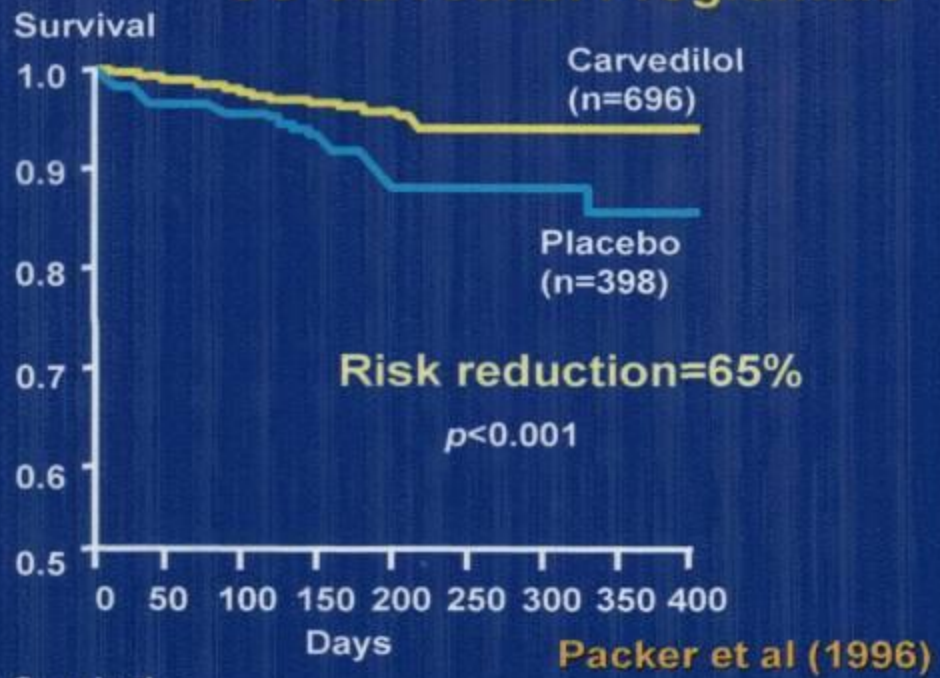
К началу 90-х годов были подтверждены механизмы негативного влияния повышенного содержания норадреналина у больных с ХСН на:

- Увеличение пейсмекерной активности клеток миокарда, что сопровождается неадекватным ростом (ЧСС) и возможностью проаритмического действия;
- Перегрузку кардиомиоцитов кальцием, в итоге приводящую к их гибели (некроз);
- Рост гипертрофии миокарда;
- Провокацию ишемии миокарда;

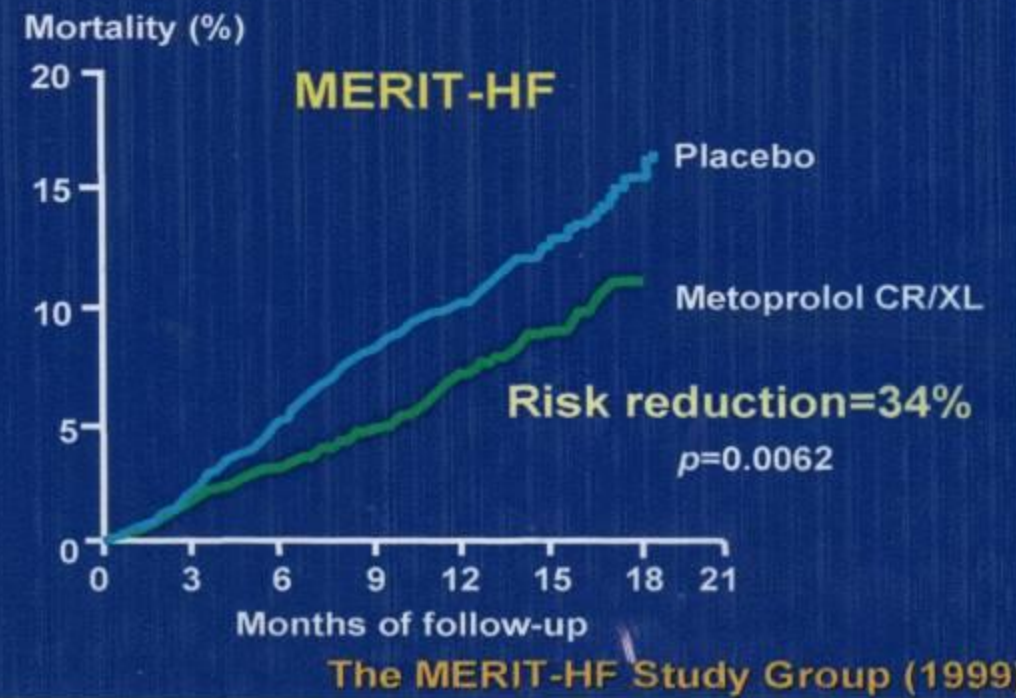
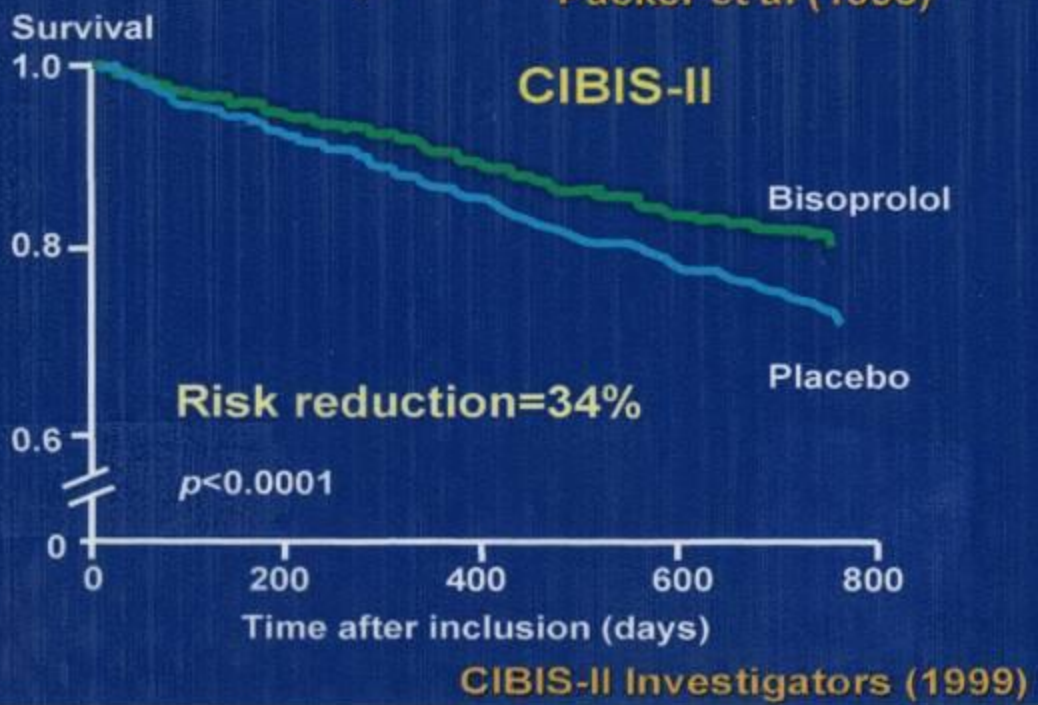
К началу 90-х годов были подтверждены механизмы негативного влияния повышенного содержания норадреналина у больных с ХСН на:

- Увеличение оксидативного стресса, стимулирующего неадекватное усиление апоптоза (программируемая смерть кардиомиоцитов);
- Ухудшение гемодинамики при нарушении как систолической функции ЛЖ, так и его диастолического наполнения;
- Снижение плотности и аффинности  $\beta$ -рецепторов и сдвиг соотношения  $\beta_1:\beta_2$  в сторону последних;
- Стимуляцию вазоконстрикторных антидиуретических и стимулирующих избыточную пролиферацию клеток нейрогормональных систем (РААС, эндотелина, вазопрессина и др.)

## US Carvedilol Programme

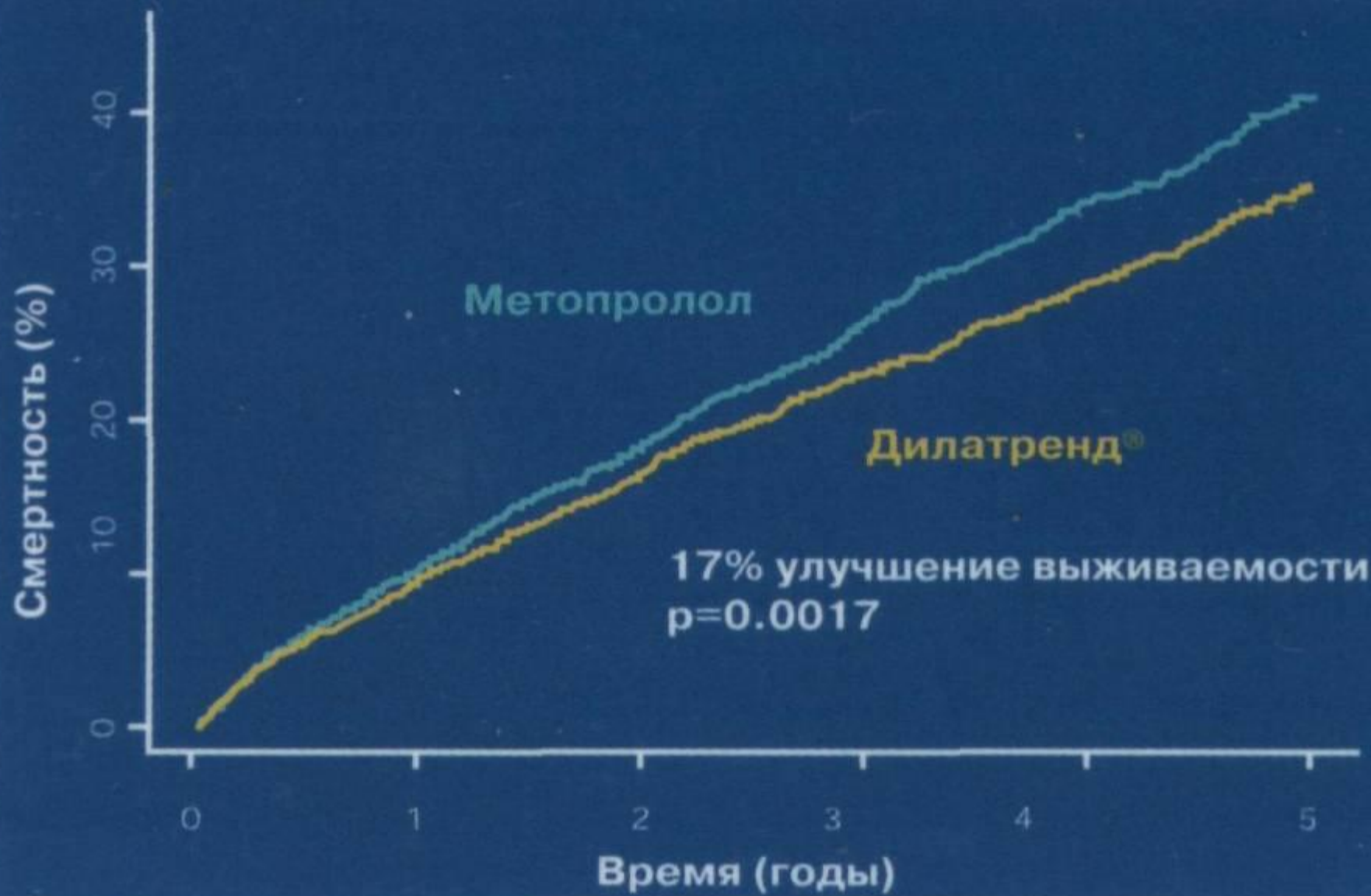


# $\beta$ blockers in heart failure – all-cause mortality



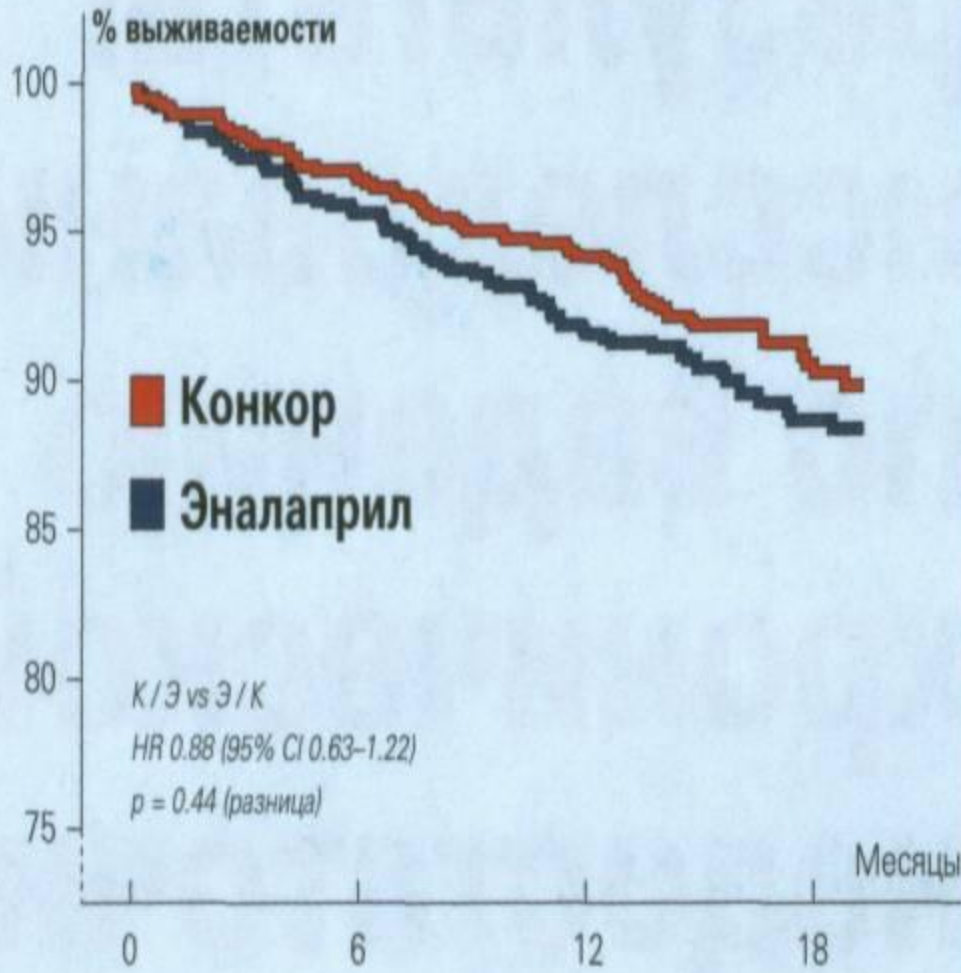
# Активация симпатической нервной системы



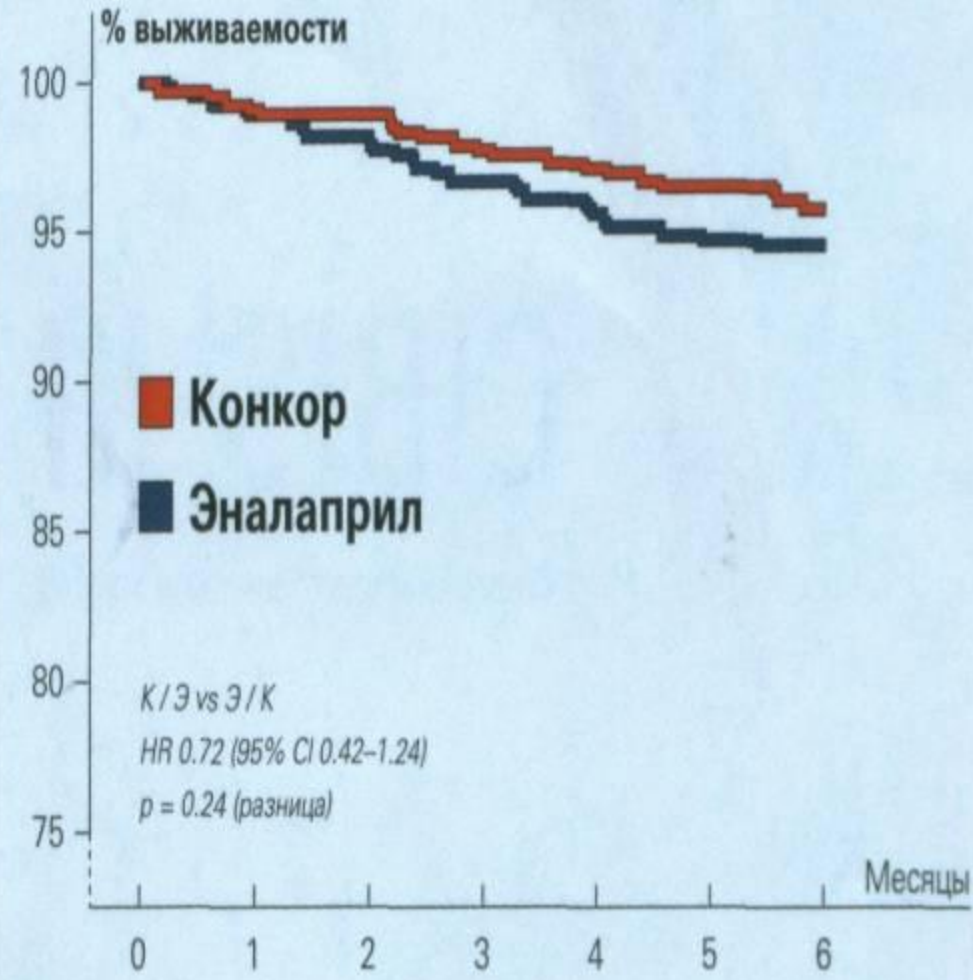


# CIBIS III: общая смертность

## В течение общего периода наблюдения



## В конце фазы монотерапии





# Негативное воздействие гиперактивации САС при ХСН

- Дисфункция и гибель кардиомиоцитов (путем некроза и апоптоза)
- Ухудшение гемодинамики
- Снижение плотности и аффинности  $\beta$ -рецепторов
- Хроническая тахикардия
- Гипертрофия миокарда
- Провокация ишемии миокарда (за счет тахикардии, гипертрофии миокарда и вазоконстрикции)
- Провокация аритмий
- Стимуляция САС может вызвать ишемию миокарда
- Хроническое повышение тонуса симпатической нервной системы сопровождается увеличением в крови и тканях концентрации ренина и ангиотензина и высокие концентрации которых токсичны для кардиомиоцитов

# Положительное действие $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН обеспечивается тремя основными путями:

1. Действием на миокард
  - Защита от токсического действия кальция (взаимодействуя с  $\beta$ -рецепторами в последующем тормозит повышение Ц\_АМФ и перегрузку клеток ионами кальция)
  - Снижение (уменьшение) ишемии миокарда – отрицательный инотропный эффект, удлинение диастолы
  - Восстановление ритма сердцебиений
2. Нейроэндокринные воздействия – снижение норадреналина и ангиотензина II
3. Гемодинамические влияния

# Гемодинамические влияния

## Быстрое действие

- Снижение минутного объема и сердечного выброса (отрицательный инотропный эффект)
- Повышение сосудистого системного сопротивления (блокада периферических  $\beta_2$ -рецепторов)

## Длительные эффекты

- Замедление ЧСС на 20%
- Повышение АД в связи с улучшением работоспособности ЛЖ (увеличение МО, ФВ, сердечного индекса)

# **Преимущества классических блокаторов $\beta_1$ и $\beta_2$ адренорецепторов в лечении декомпенсированных больных:**

- Не происходит чрезмерного увеличения плотности  $\beta$ -рецепторов**
- Уменьшается синтез норадреналина в миокарде (преимущественно за счет блокады пресинаптических  $\beta_2$ -рецепторов)**
- При длительном лечении достоверно снижается синтез норадреналина**
- Более существенно растет толерантность к физической нагрузке**

# При назначении $\beta$ -блокаторов у больных с НК

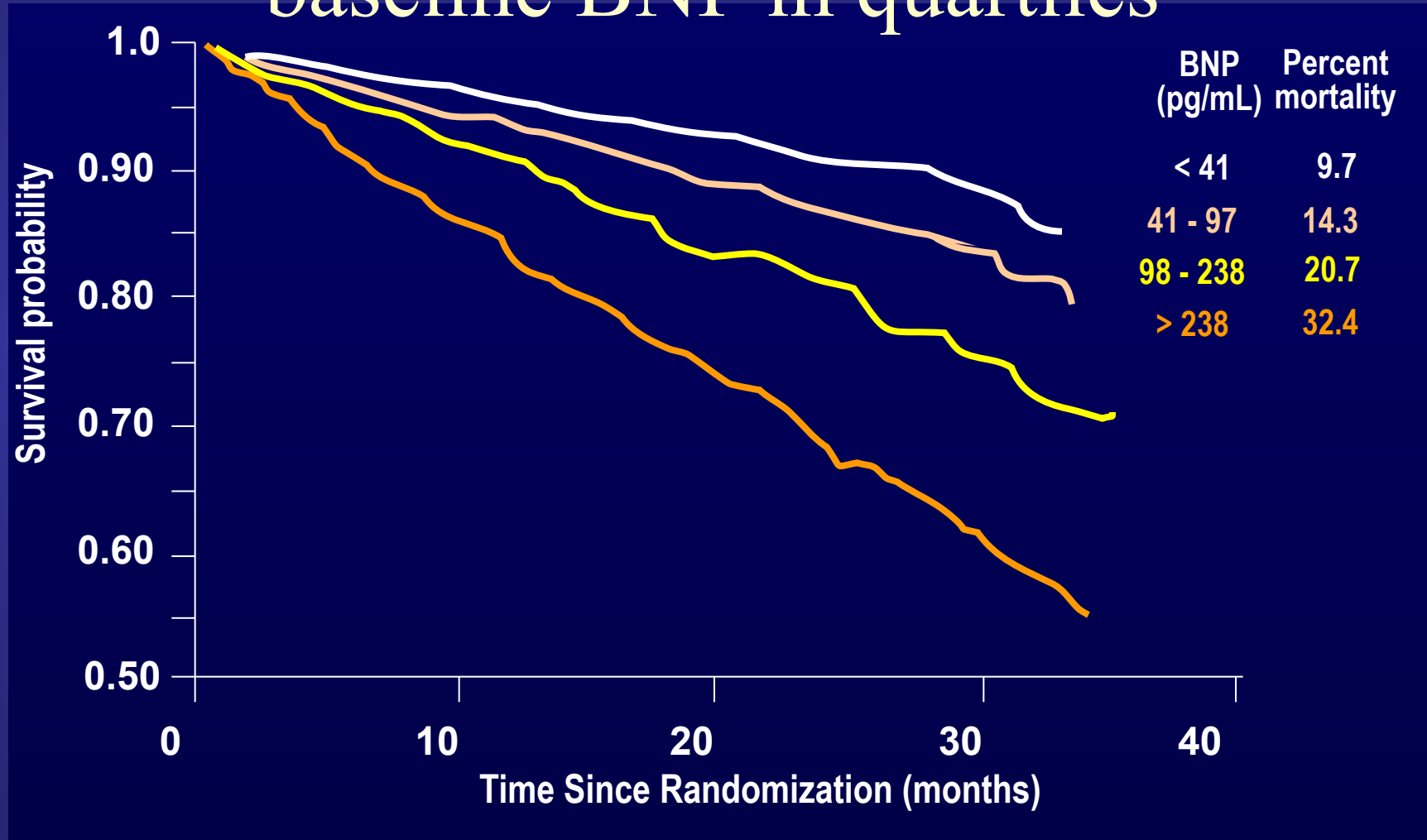
## для уменьшения осложнений необходимо:

- Лечение должно начинаться с малых доз (1/8 средней терапевтической дозы) с медленным титрованием дозировок (удвоение дозы через 2-3 недели при отсутствии противопоказаний)
- Наиболее вероятен эффект у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения III-IV ФК, ФВ <30% и тахикардией (>80 уд. в мин.)
- При сопутствующих желудочковых нарушениях ритма сердца обычно эффективны некардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, особенно соталол с дополнительными свойствами антиаритмика
- У больных с умеренной ХСН при отсутствии противопоказаний можно предпочесть назначение карведилола, обладающего дополнительно к блокаде  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - рецепторов целым комплексом свойств (вазодилатация, антиоксидантные эффекты)
- Назначение  $\beta$ - адреноблокаторов должно осуществляться «сверху» (дополнительно) к лечению ИАПФ, мочегонными, а при необходимости сердечными гликозидами

# VALSARTAN HEART FAILURE TRIAL

- МНОГОЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕРТНОСТИ и ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
  - 5 010 БОЛЬНЫХ
  - 300 ЦЕНТРОВ В 16 СТРАНАХ
- БОЛЬНЫЕ ХСН (СТАБИЛЬНЫЙ ПЕРИОД)
- ВАЛСАРТАН ДОБАВЛЯЛИ К ОБЫЧНОЙ ТЕРАПИИ ХСН (и-АПФ; ДИУРЕТИКИ; ДИГОКСИН; БЕТА-БЛОКАТОРЫ)

# Baseline BNP: K-M curves for all-cause mortality and first morbid event against baseline BNP in quartiles



Приносящая артериола

Выносящая артериола

Системное АД

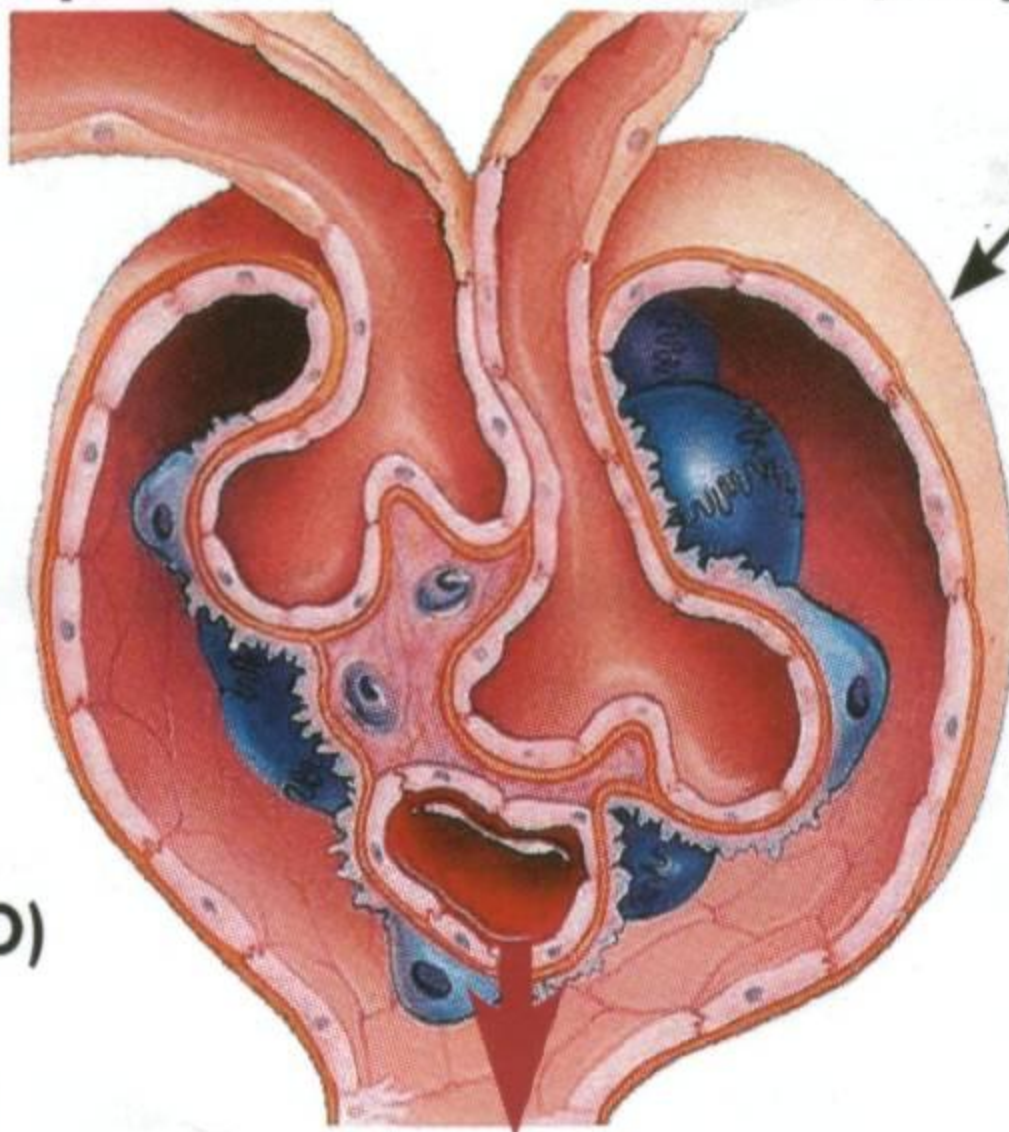
Почечный клубочек

Простаглицлин  
Оксид азота (NO)

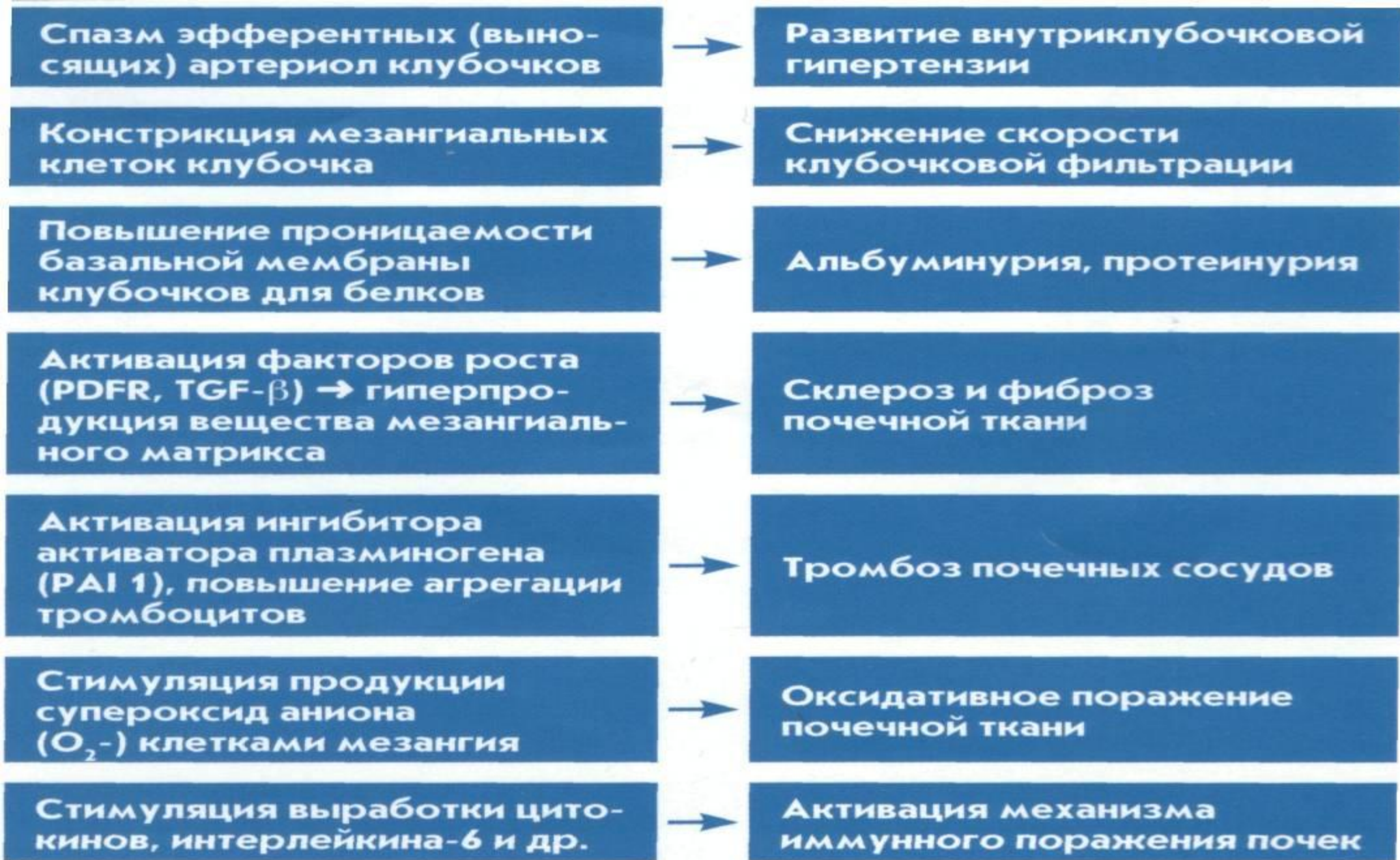
Ангиотензин II  
Катехоламины  
Тромбоксан A2  
Эндотелин 1

Клубочковая фильтрация

Рис. 2. Схема строения клубочка почек

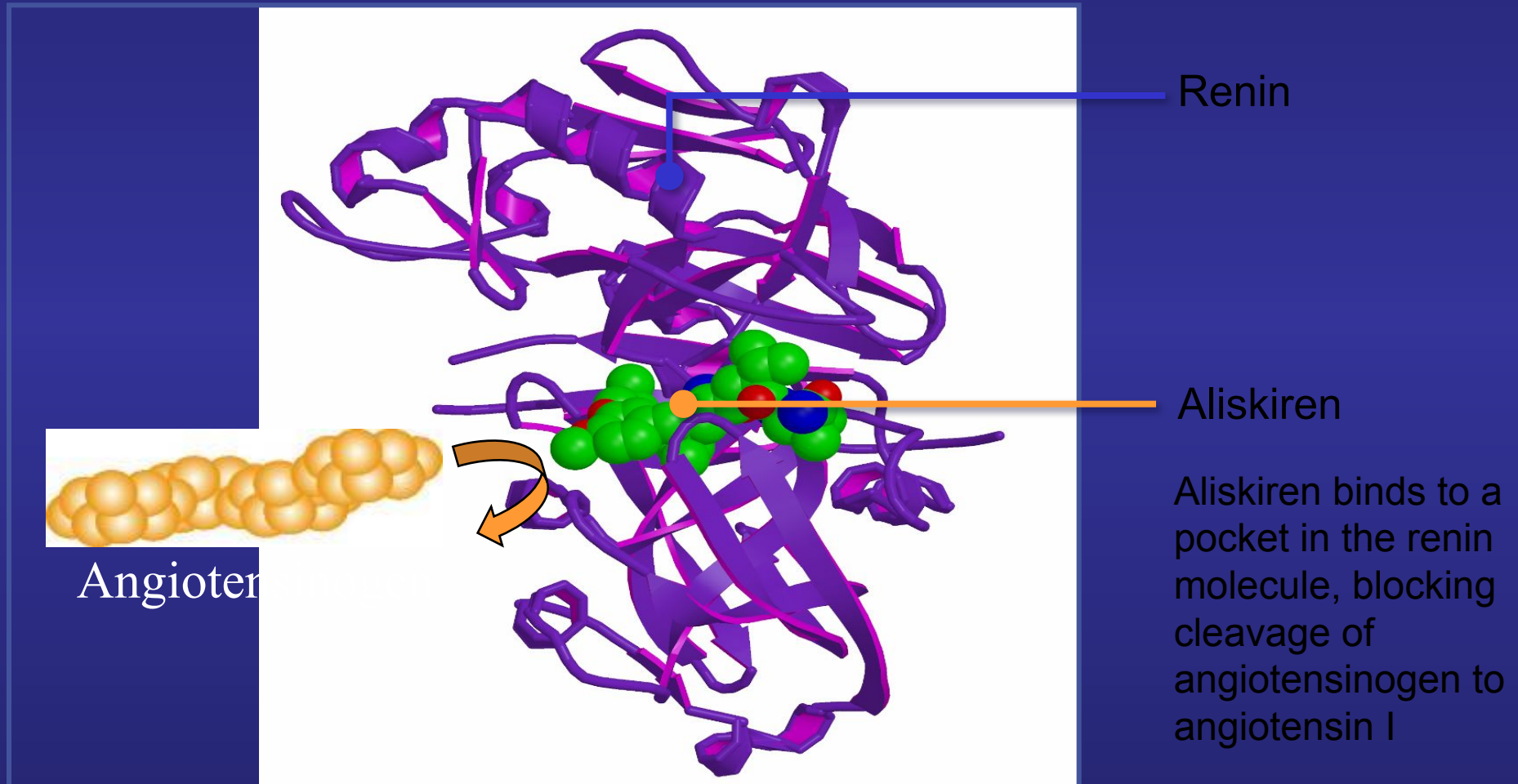






**Рисунок 3. Патологическое воздействие ангиотензина II в почках**

# Aliskiren binds to the active site of renin



**Альдостерон и  
антиальдостероновая терапия  
при ХСН:  
современная актуальность  
проблемы**

**Есть ли необходимость в  
дополнительной блокаде  
активности РААС?**

**Возможно ли это?**

# **Основные причины возрождения интереса к конкурентным антагонистам альдостерона в настоящее время**

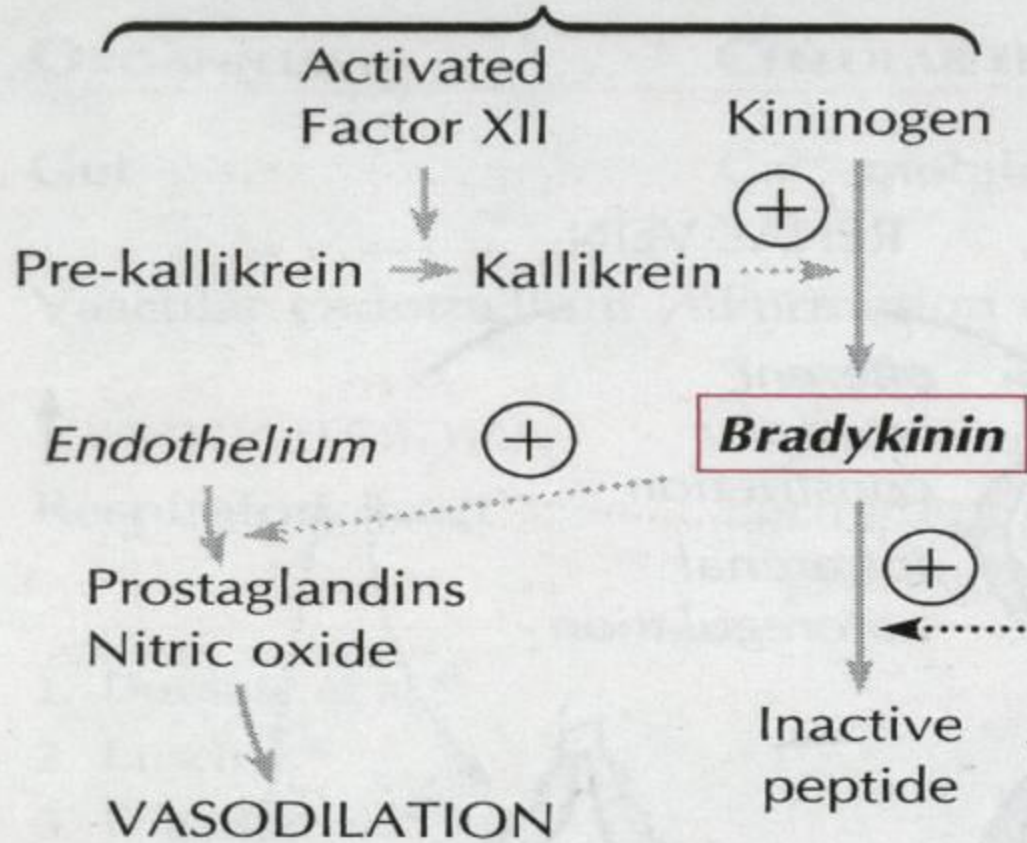
- Несмотря на применение ингибиторов АПФ смертность при ХСН остается высокой
- Переоценка возможностей ингибиторов АПФ – они не способны достаточно полно блокировать активность РААС в условиях ХСН
- Определение более значимой роли альдостерона при ХСН

# Альдостерон при ХСН: независимый фактор, определяющий выживаемость больных

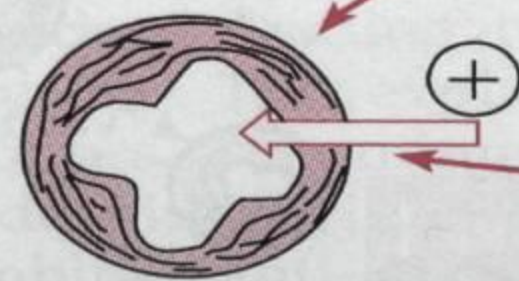
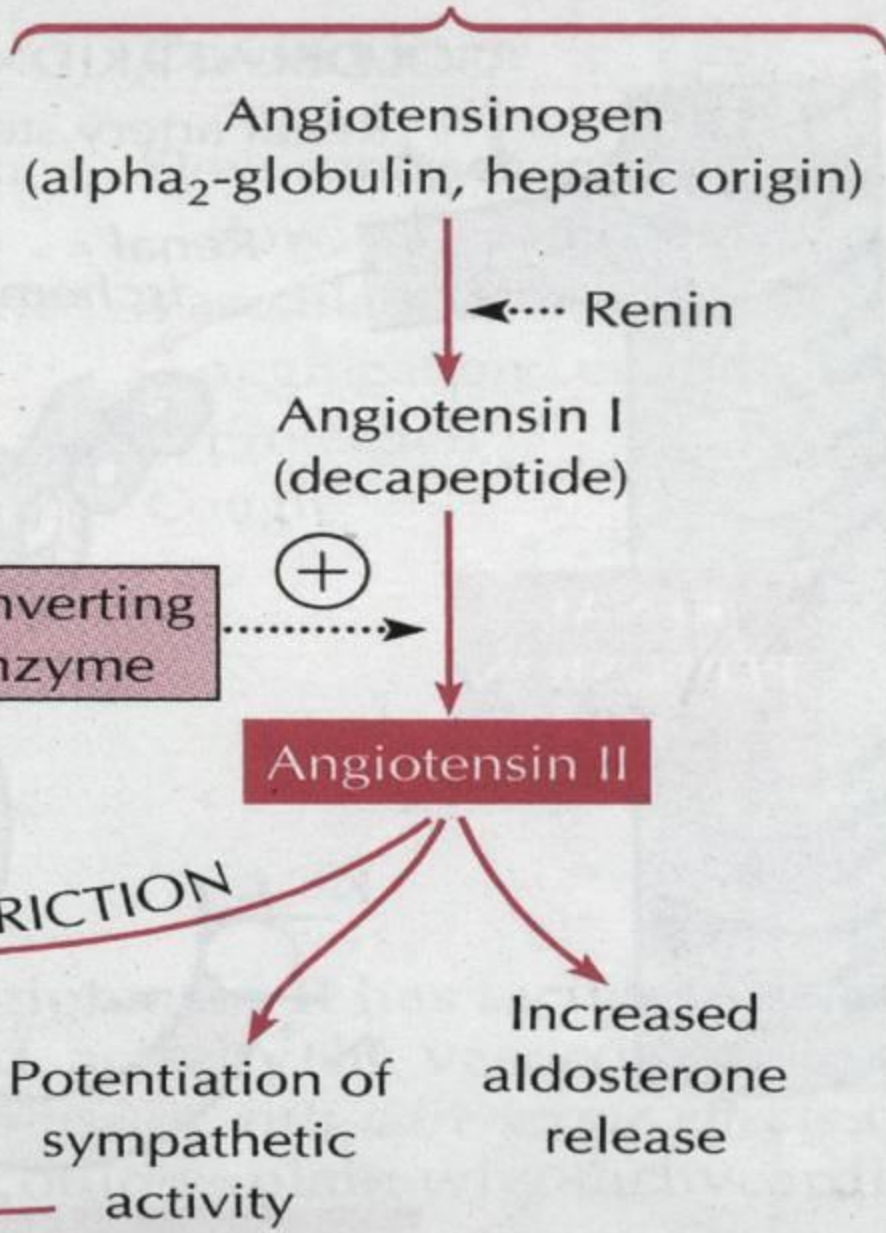


*CONSENSUS, Swedberg K. et al, Circulation, 1990;82:1730-36*

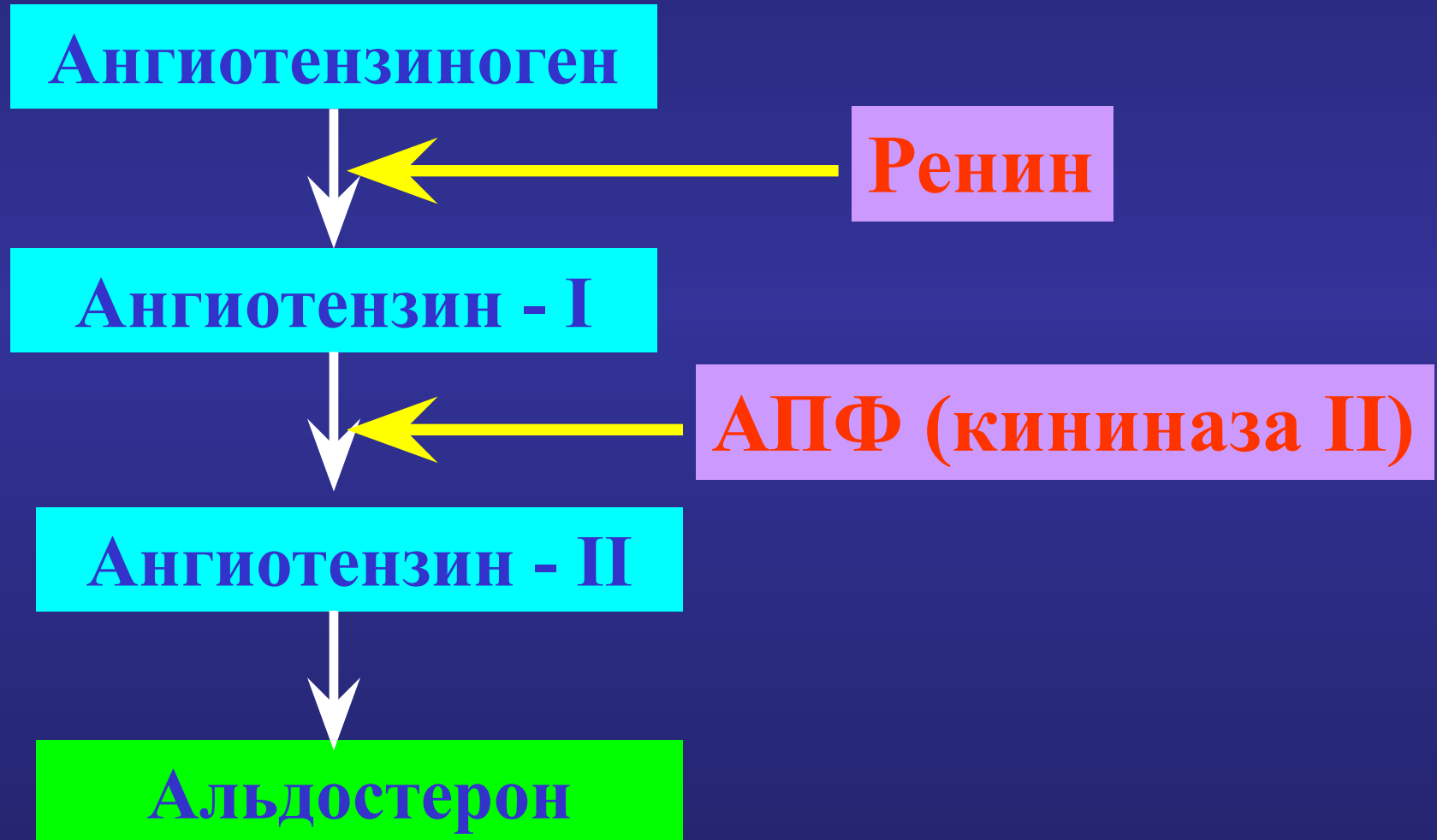
# BRADYKININ SYSTEM



# ANGIOTENSIN SYSTEM

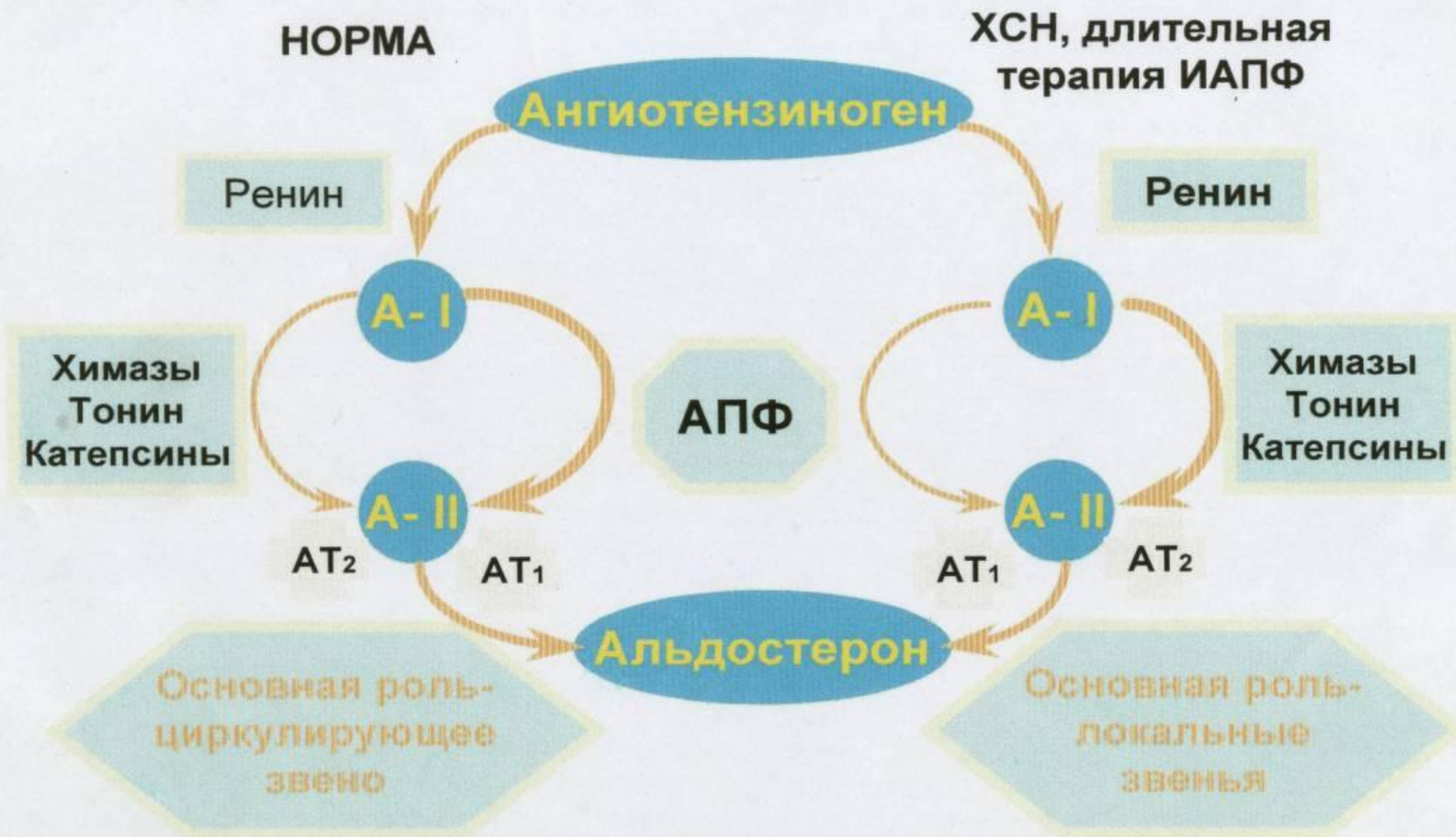


# Классическое представление о РААС

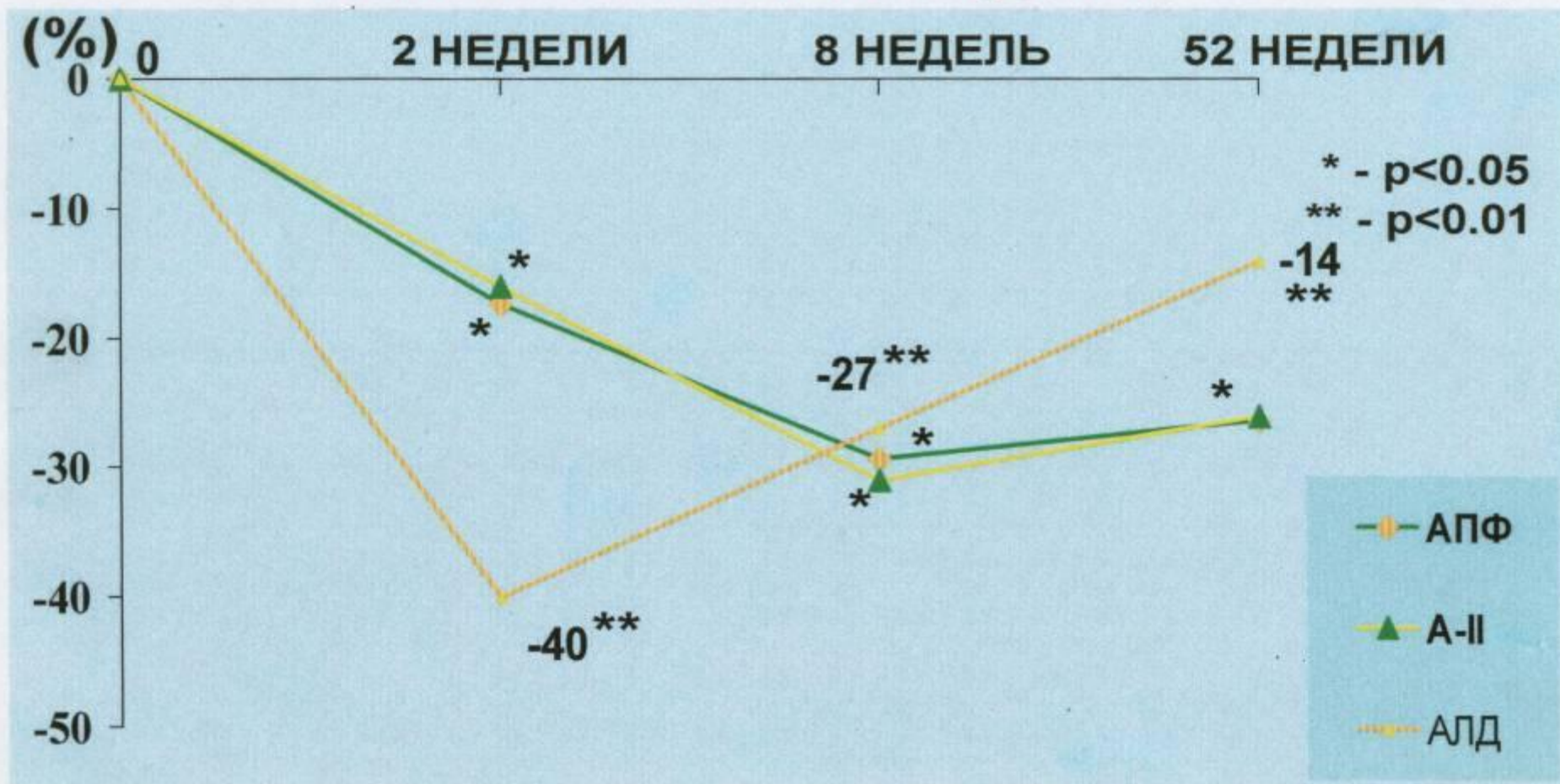




# Современное представление о РААС



**Актуальность проблемы: Эффект “ускользания”**  
**Увеличение концентрации альдостерона и других**  
**компонентов РААС (%) при длительном лечении**  
**больных ХСН каптоприлом**

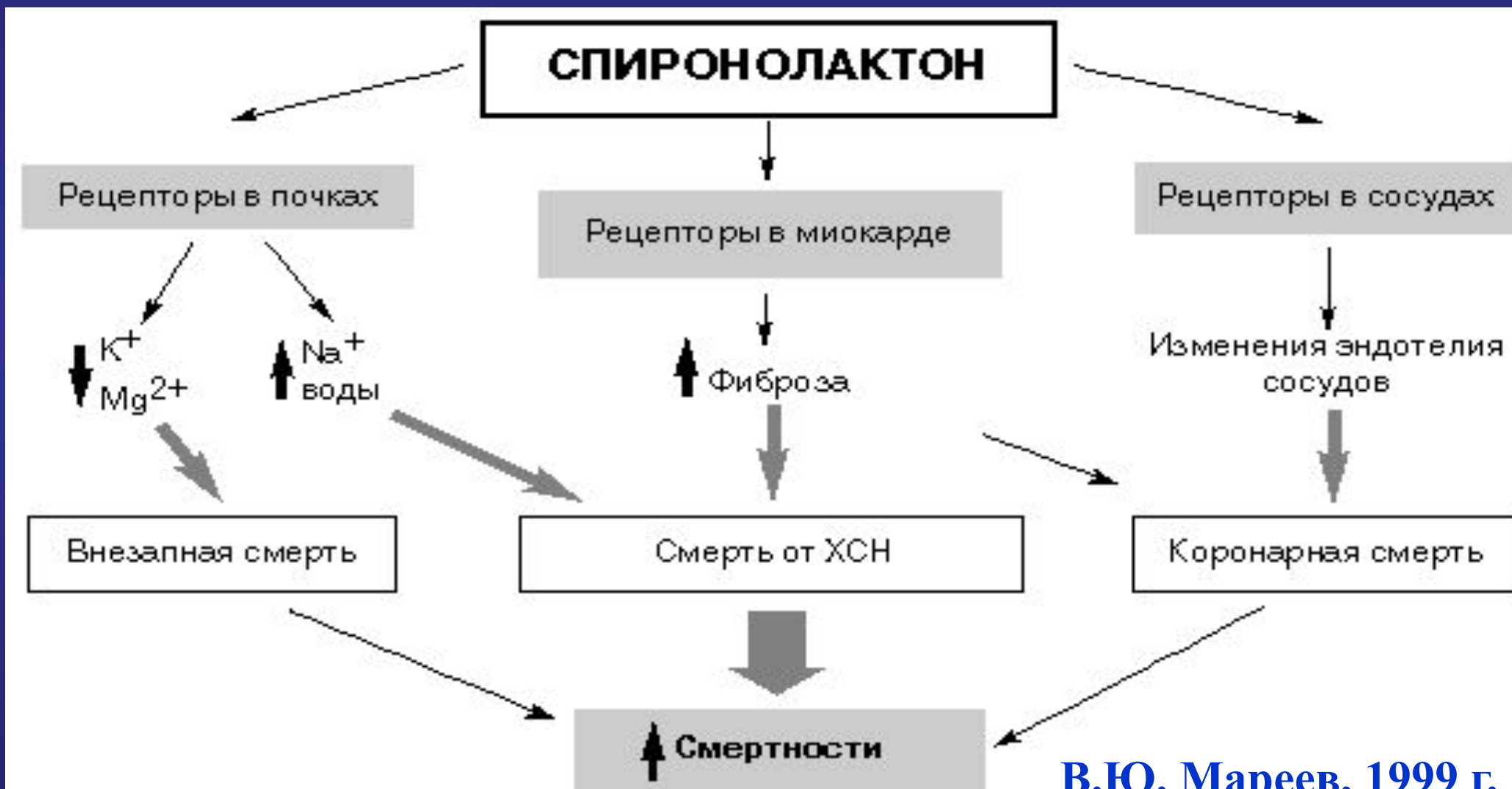


*Staessen J. et al; B.Мареєв, 1991*

# Основные эффекты альдостерона при ХСН

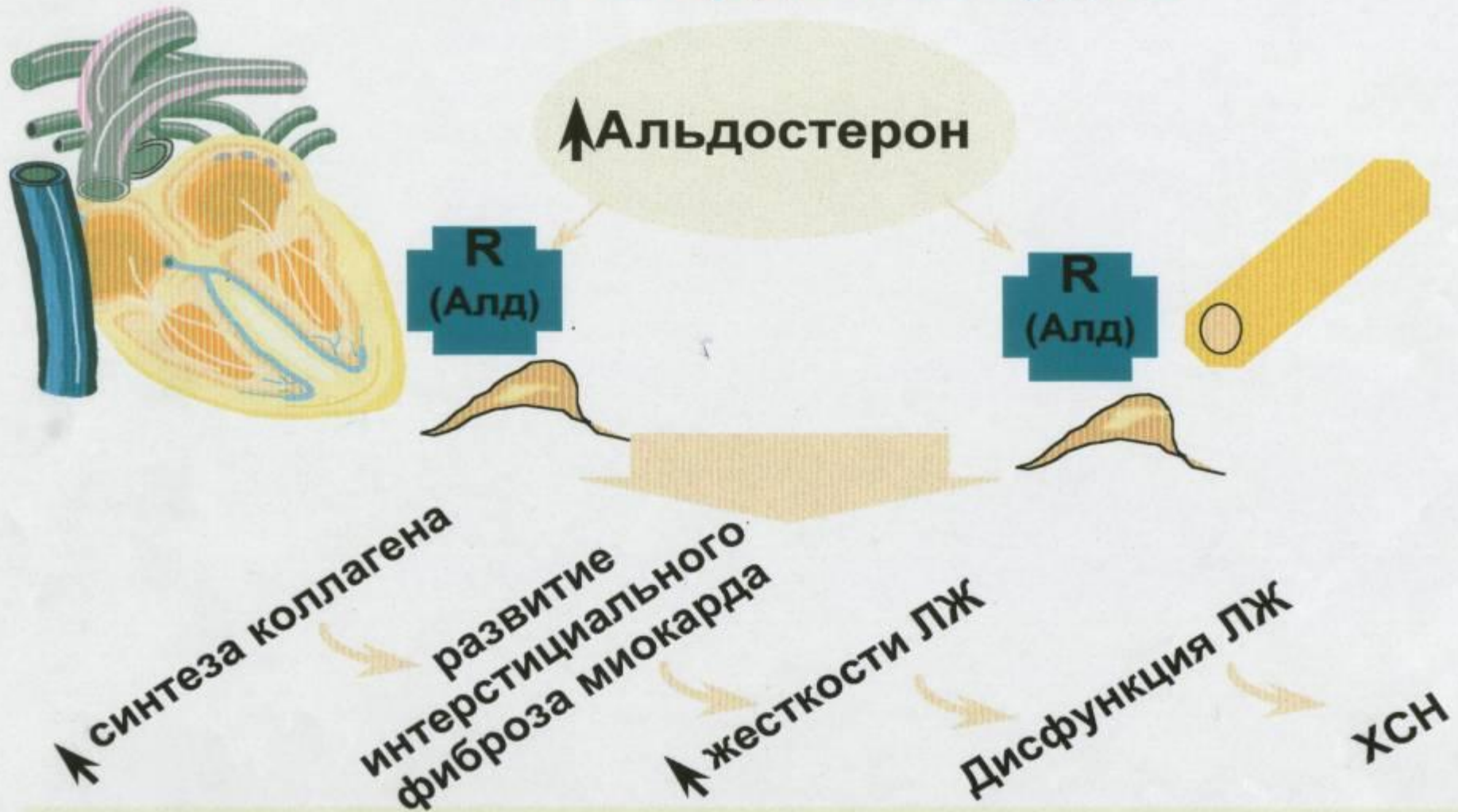


# Действие альдостерона на рецепторы



В.Ю. Мареев, 1999 г.

# Альдостерон при ХСН: ключевая роль в развитии фиброза миокарда и сосудов



Адаптировано из Weber K.T., Brilla C.G. *Circulation* 1991;83:1849-1865

# **Хроническая сердечная недостаточность**

- **Повышенная активность нейроэндокринных систем**
- **Повышение синтеза альдостерона**
- **Активация фибробластов**
- **Повышение синтеза коллагена**
- **Избыточное отложение коллагена в поперечно-полосатой мышце**
- **Вследствие этого – увеличение расстояния между капилляром и мышечным волокном – дисфункция поперечно-полосатых мышц у больных с тяжелой ХСН**
- **Потеря массы тела, слабость**
- **Снижение толерантности к физической нагрузке у больных с тяжелой ХСН**

## **Хроническая сердечная недостаточность:**

**Повышение активности  
нейроэндокринных систем**

**Повышение синтеза альдостерона**

**Активация синтеза фибробластов**

**Повышение синтеза коллагена**

**Избыточное отложение коллагена**

**в стенке тонкой кишки**

**Нарушение всасывания**

**Нарушение поступления в**

**организм пластических и**

**энергетических материалов**

**Повышенное разрушение**

**собственных тканей, в том числе и**

**мышц**

**Потеря массы тела (ТМТ), слабость**

# Основные причины возрождения интереса к конкурентным антагонистам альдостерона в настоящее время

- Высокая смертность при ХСН несмотря на применение ингибиторов АПФ
- Неспособность ИАПФ достаточно полно блокировать активность РААС в условиях ХСН
- Важная роль альдостерона при ХСН

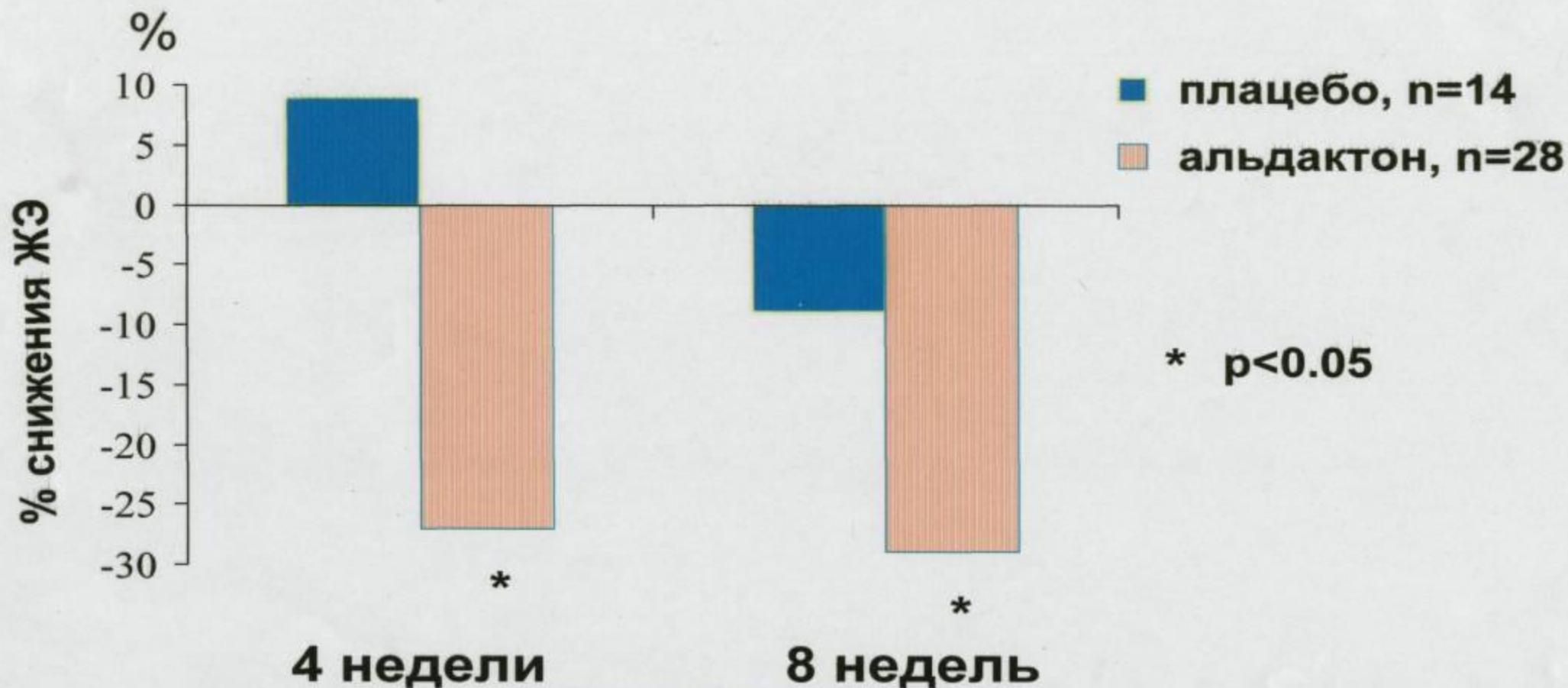


**RALES 003 1995 г.**

**RALES 003 1998 г.**



# Влияние Альдактона на желудочковые нарушения ритма сердца у больных умеренной и тяжелой ХСН



*C.Barr et al, Am J Cardiol 1995;76:1259-1265*

# Основные результаты исследования RALES 004

1 таблетка альдактона + ингибитор АПФ +  
петлевой диуретик

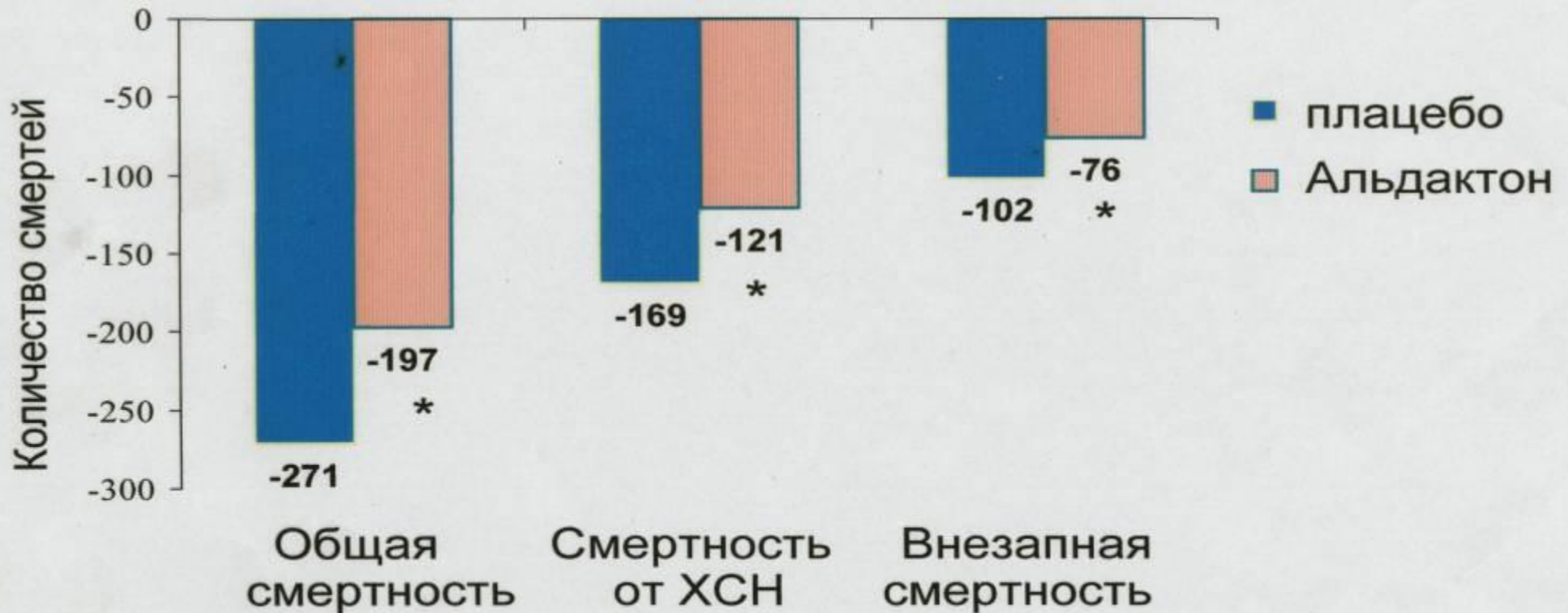
- Снижение общей смертности – 27%\*
- Снижение смертности от ХСН – 28,4%\*
- Снижение внезапной смертности – 25,5%\*

*B.Pitt, 1998*

# Основные результаты исследования

RALES 004:

## Снижение смертности больных ХСН (абсолютные цифры)



# Заключение RALES 003

- Выявление значимого фармакологического эффекта малых доз альдактона (12,5 мг и 25 мг/ сутки) при совместном применении с ингибитором АПФ;
- Использование малых доз альдактона (12,5 мг и 25 мг/ сутки) в комбинации с ИАПФ безопасно и риск развития гиперкалиемии минимален;
- Основными предикторами развития гиперкалиемии являются: исходные значения  $K^+$  и креатинина плазмы, доза ИАПФ;
- Результаты исследования послужили основой создания рекомендаций по применению альдактона в комбинации с ИАПФ у больных ХСН.

**The RALES Investigators, Am J Cardiol 1996; 78:902-907**

# Заключение по исследованию

## RALES 004

- Применение альдактона в комбинации с ИАПФ у больных тяжелой ХСН безопасно и эффективно
- Назначение даже небольших доз альдактона больным с тяжелой ХСН «сверху» на ИАПФ и диуретики достоверно улучшает выживаемость больных ХСН
- Назначение альдактона в «тройной» комбинации с ИАПФ и петлевым диуретиком улучшает клиническое течение заболевания и снижает число госпитализаций по причине ХСН

# Выводы (1):

- **Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов, влияющих на развитие ХСН и смертность больных**
- **ИАПФ неспособны адекватно контролировать активность РААС в условиях ХСН**
- **Альдактон обладает значимым фармакологическим эффектом при применении в малых дозах (12,5 мг и 25 мг/сутки) совместно с ИАПФ**

## **Выводы (2):**

- **Использование малых доз альдактона в комбинации с ИАПФ безопасно и эффективно, а риск развития гиперкалиемии минимален**
- **Присоединение альдактона к терапии ИАПФ и диуретиком не только улучшает клиническое течение заболевания, но и достоверно снижает смертность больных с тяжелой ХСН**

# Практические рекомендации по применению альдактона в комбинации с ИАПФ у больных ХСН

- Начало терапии с 25 мг/сутки с мониторингом  $K^+$  плазмы через 1, 4 и 8 недель лечения;
- При развитии гиперкалиемии ( $>5,5$  ммоль/л) рекомендовано перейти на прием альдактона 25 мг/ через день с определением  $K^+$  через 1 неделю;
- При отсутствии гиперкалиемии спустя 8 недель терапии и наличии симптомов прогрессирования явлений ХСН, рекомендовано увеличение дозы альдактона до 50 мг/сутки с последующим мониторингом уровня  $K^+$  в плазме;
- Высокие дозы альдактона ( $>50$  мг – 200 мг/сутки) могут быть рекомендованы лишь на короткий период времени при развитии декомпенсации ХСН.

The RALES Investigators, Am J Cardiol 1996; 78:902-907



Главное достижение последних 20 лет  
— лечить не симптомы декомпенсации  
(точнее не только симптомы), но и  
попытаться замедлить  
прогрессирование болезни.

Как отмечено одним из классиков исследований  
**ХСН М.Packer:**

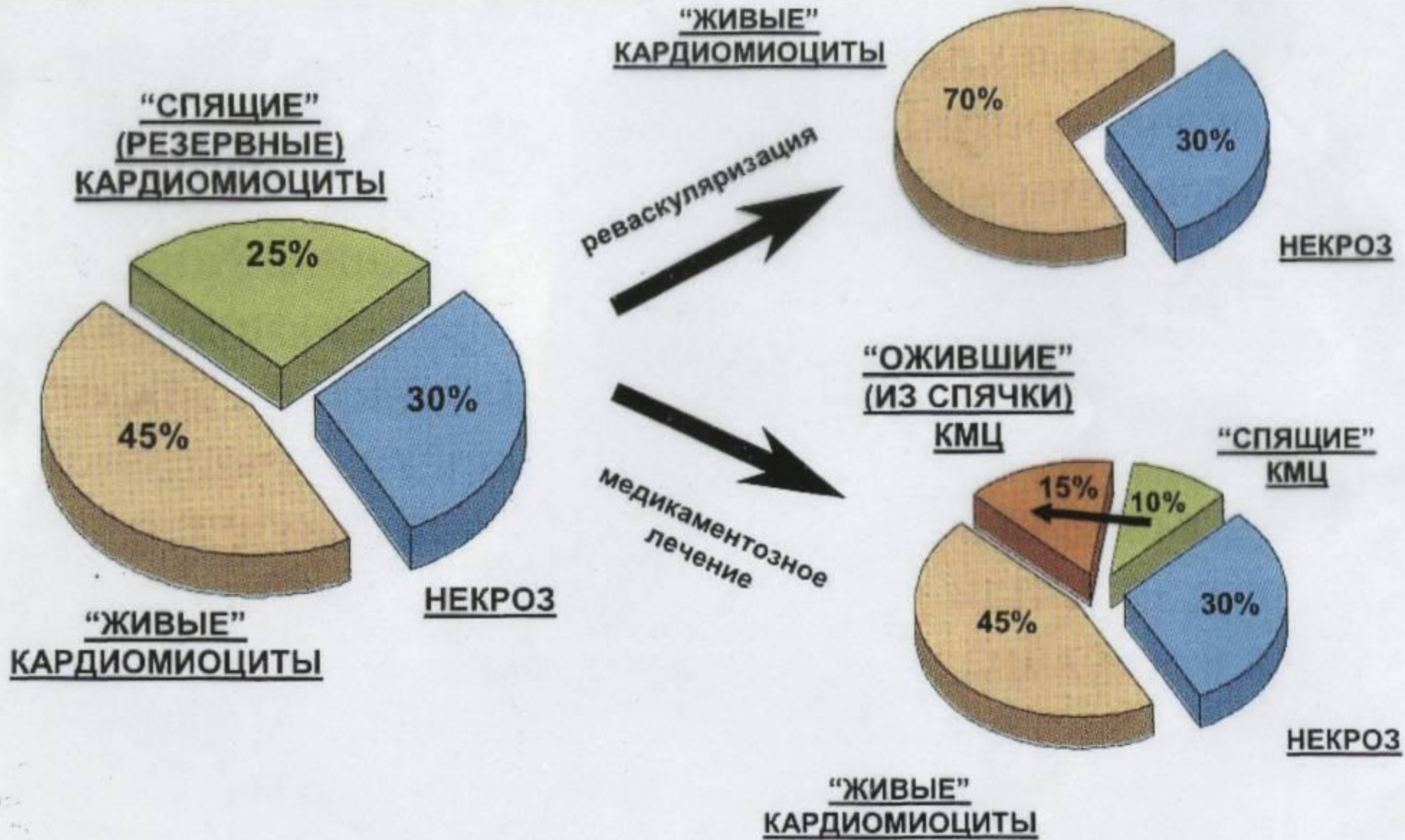
**«Создается впечатление, что применение комбинации ИАПФ с БАБ – это тот максимум, которого можно добиться, блокируя нейрогормоны, и попытки дальнейшего давления в этом направлении будут не только эффективны, но и вызовут ответные защитные реакции организма»**

**[доклад на The Fourth Toronto International Heart Failure Summit, 06.07.2001 г.]**

**Все современные методики в лечении ХСН, которые направлены именно на улучшение прогноза болезни, можно свести в несколько основных групп, каждая из которых имеет вполне конкретную мишень:**

- Блокада гибели кардиомиоцитов (некроза и апоптоза);
- Улучшение насосной функции сердца (повышение сердечного выброса и ресинхронизация сердечной деятельности);
- Уменьшение ремоделирования сердца (дилатации камер);
- Увеличение жизнеспособного миокарда (выход кардиомиоцитов из «спячки»).

**Рассмотри достижения и перспективы в каждой из указанных областей.**



ис. 4. Механизм влияния хирургического и медикаментозного лечения больных с наличием «спящего» миокарда

# Оптимальные комбинации основных средств лечения ХСН

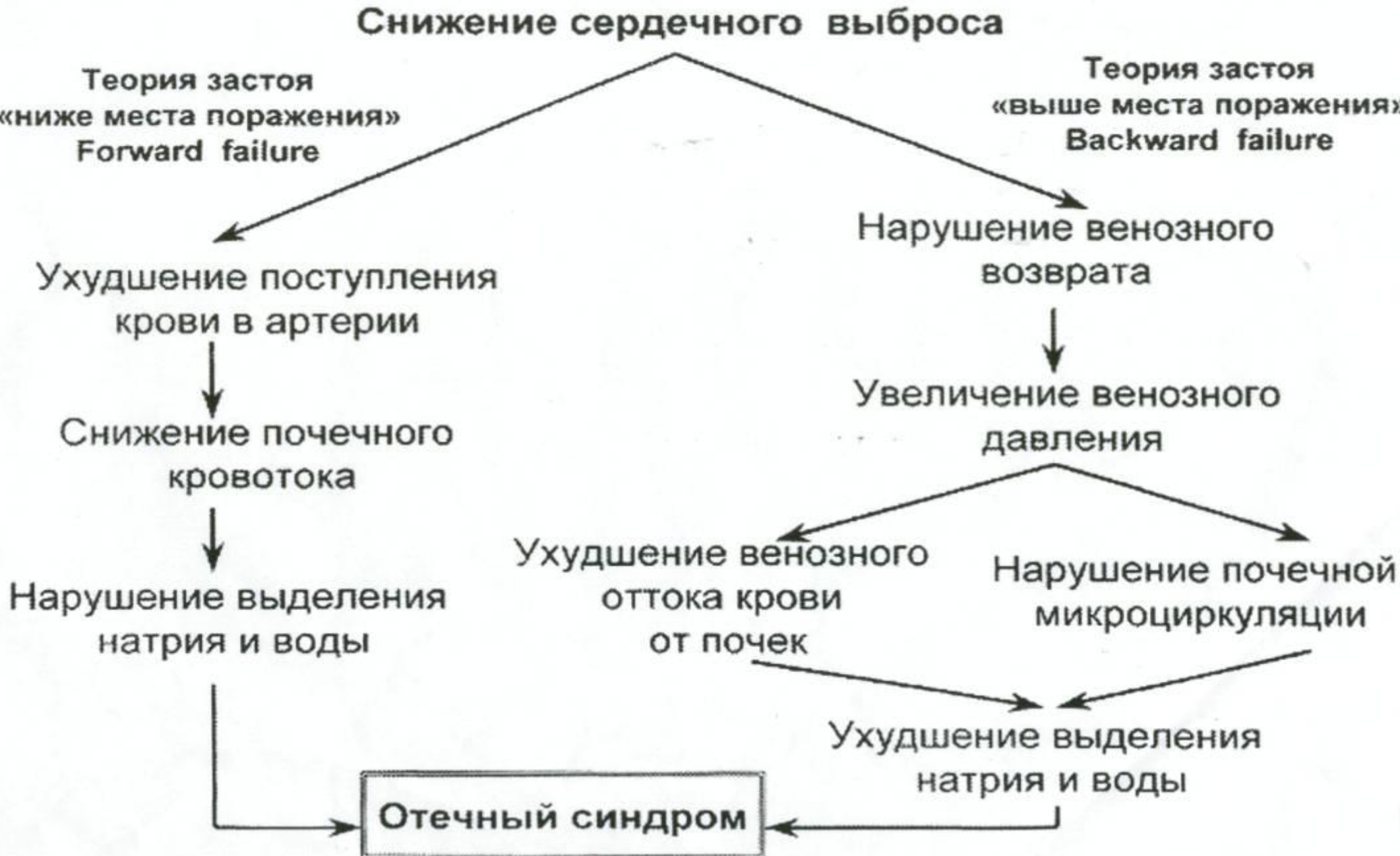
<b>Комбинация препаратов</b>	<b>Показания к назначению</b>
<b>ИАПФ</b>	<b>ХСН I ФК, ремоделирование ЛЖ</b>
<b>ИАПФ + БАБ</b>	<b>ХСН I (реже II ФК) без застоя</b>
<b>ИАПФ + диуретик</b>	<b>ХСН II ФК с начальной гипергидратацией</b>
<b>ИАПФ + диуретик+ СГ</b>	<b>ХСН II ФК и выше с мерц. аритмией</b>
<b>ИАПФ + диуретик + БАБ</b>	<b>ХСН II ФК и выше с синусовым ритмом</b>
<b>ИАПФ + диуретик + альдактон</b>	<b>Редко при III ФК и отсутствии тахикардии</b>
<b>ИАПФ+ диуретик+СГ+альдактон</b>	<b>ХСН III ФК и выше, противопоказ. к БАБ</b>
<b>ИАПФ + диуретик + БАБ + альдактон</b>	<b>ХСН III ФК и выше и противопоказания к сердечным гликозидам</b>
<b>ИАПФ + диуретик + СГ + БАБ</b>	<b>ХСН III - IV ФК (можно и при II ФК)</b>
<b>ИАПФ + диуретик + СГ + БАБ + альдактон</b>	<b>То же + рефрактерный отечный синдром</b>

# Схема патогенеза ХСН



В.Ю. Мареев, 1995

# Отечная (кардиоренальная) модель ХСН





САС: формирование отечного синдрома



**ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ**

# Ангиотензин II

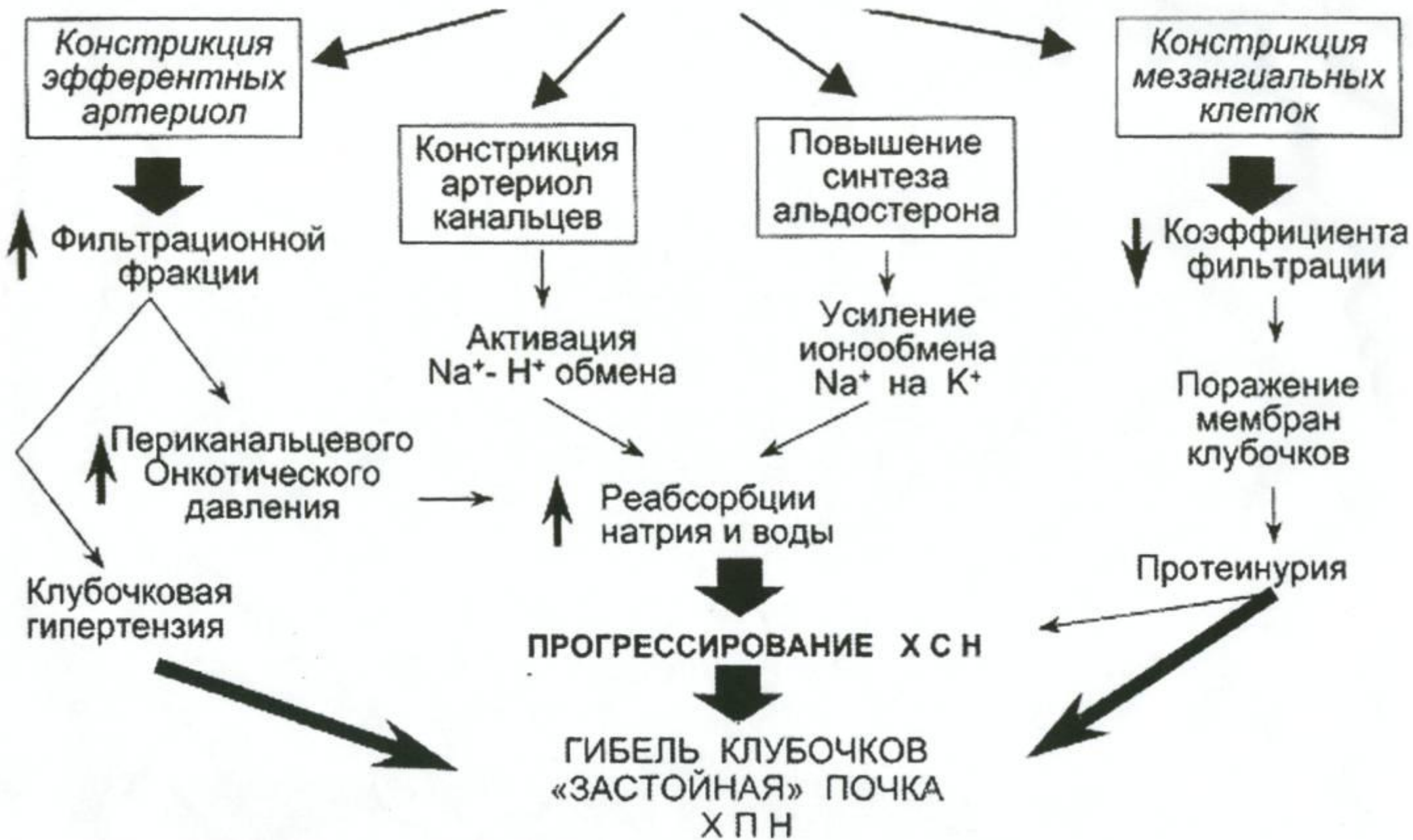


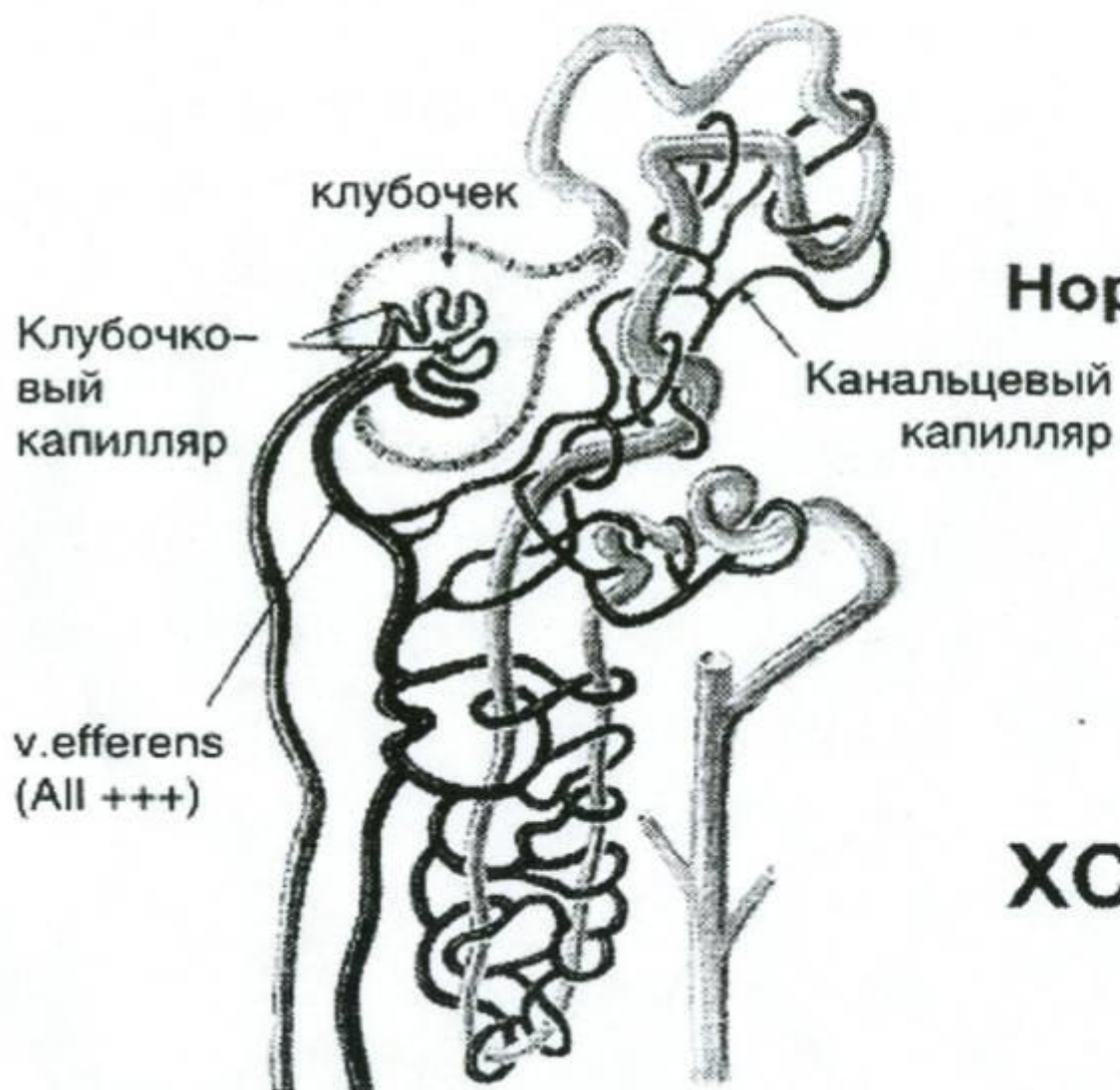
Рис. 4.

# Эффекты ПНФ и АII на клубочковой микроциркуляции в почках

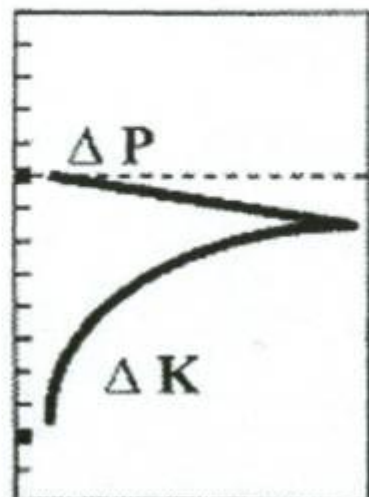


# Схема облигатной реабсорбции в норме и при ХСН

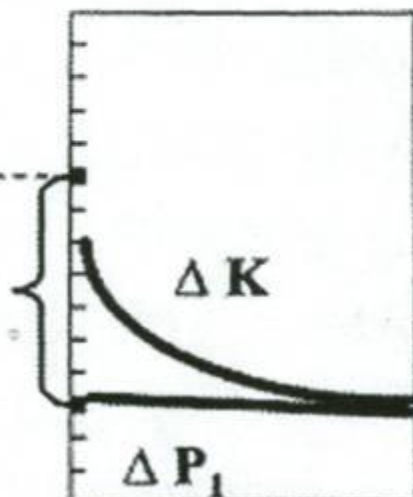
(нивелирование относительного роста КФ при ХСН)



**Норма**

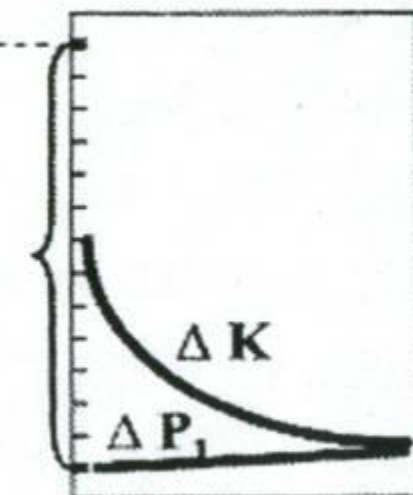
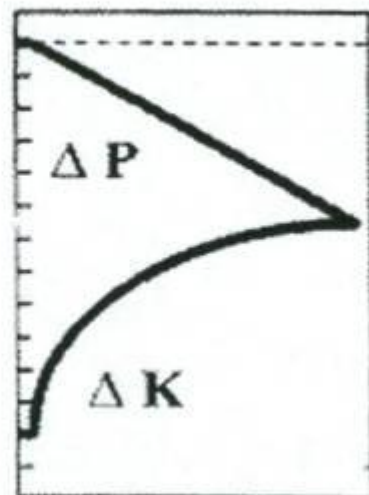


клубочек



проксимальный  
каналец

**ХСН**



$\Delta P$  – разница гидростатического давления,  $\Delta K$  – разница онкотического давления

## ХСН



Рис. 7. Механизм образования отеков при ХСН



**ПРИ ПОЯВЛЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К  
МОЧЕГОННОМУ ПРЕПАРАТУ  
НАРУШАЕТСЯ ОДНО ИЛИ  
НЕСКОЛЬКО УКАЗАННЫХ НИЖЕ  
ЗВЕНЬЕВ ОБЩЕГО ПРОЦЕССА:**

- 1. Путь введения (диуретик должен попасть в организм)**
- 2. Абсорбироваться и попасть в кровоток**
- 3. Профильтроваться и попасть в почечные канальцы**
- 4. Активно влиять на специфические транспортеры (переносчики электролитов в апикальной мембране клеток почечных канальцев)**

# **ПРИЧИНАМИ, КОТОРЫЕ ПРИВОДЯТ К РЕФРЕКТОРНОМУ ОТЕЧНОМУ СИНДРОМУ, ЯВЛЯЮТСЯ:**

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



# РАЗЛИЧАЮТ ДВА ВИДА РЕФРАКТЕРНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕГОННЫМИ:

## 1. “Ранняя” (торможение)

Развивается через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является активация нейрогормональных систем и реакция на гиповолемию (см. рис. 10)

## 2. ” Поздняя” рефрактерность к лечению мочегонными

Развивается через несколько месяцев и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянную повышенную абсорбцию электролитов

# **ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ДИУРЕТИКАМ:**

- 1. Строгое ограничение приема соли, а не жидкости!**
- 2. Назначение мочегонных средств только внутривенно.**
- 3. Применение высоких доз мочегонных. Имеются сообщения о преодолении рефрактерности к терапии при назначении 2000 мг Лазикса**

# **ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ДИУРЕТИКАМ (ПРОДОЛЖЕНИЕ):**

## **4. Создание условий для нормализации давления:**

**–отказ от приема вазодилататоров, наиболее часто это нитраты, назначаемые без показаний, лишь из-за диагноза ИБС**

**–при необходимости использование стероидных гормонов (преднизолон в/в 180-240 мг и перорально 30 мг), кордиамина**

**–в критических ситуациях применяется внутривенная капельная инфузия допамина с “почечной скоростью” 0,5-2,0 мг/кг/мин, длительностью до суток. (увеличивается почечный кровоток, клубочковая фильтрация несколько уменьшается проксимальная реабсорбция.)**

**5. Нормализация нейрогормонального профиля (назначение ИАПФ и антагонистов альдостерона). Верошпирон необходимо назначать утром во время максимального циркадного повышения уровня альдостерона. Необходимо помнить, что он начинает действовать через 3 дня при пероральном приеме, поэтому его лучше вводить в/в.**

# **ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ДИУРЕТИКАМ (ПРОДОЛЖЕНИЕ):**

- 6. Нормализация белкового профиля-применение альбумина (200-4000 мл в сутки), что увеличивает скорость фильтрации диуретиков**
- 7. При достаточном уровне АД дополнительное назначение препаратов, увеличивающих скорость клубочковой фильтрации (положительные инотропные препараты, эуфиллин).**
- 8. Комбинирование нескольких диуретиков, например, с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать алкалоза**