

А.С. КЛИМЕНКО,
М.А. ВОРОБЬЕВА,
С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Применение диуретиков при хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) – всемирная проблема общественного здравоохранения (1). Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) и др. В настоящее время снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (2).

В зависимости от этиологии почечного повреждения ХБП подразделяют на диабетическую ХБП и недиабетическую ХБП.

Диабетическая ХБП характеризуется более ранним возникновением альбуминурии (микроальбуминурии), АГ и более высоким риском развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Характер почечного поражения при СД 1 и 2 типа аналогичен, однако при ХБП на фоне СД 2 типа отмечается более раннее развитие гипертензии и сосудистого повреждения, чем при ХБП на фоне СД 1 типа (3). Развитие АГ у пациентов с СД 1 типа означает возникновение почечного повреждения, в то время как при СД 2 типа АГ может быть при отсутствии значимого поражения почек.

Недиабетическая ХБП включает целый ряд заболеваний: гломерулярные, за исключением СД; сосудистые, исключая реноваскулярные; тубулоинтерстициальные и поликистоз. Наибольшую роль в диагности-

ке, а также в определении прогноза этих заболеваний играет уровень протеинурии (1).

Гломерулярные заболевания характеризуются более ранним развитием и более высоким уровнем протеинурии. Более низкие уровни протеинурии отмечаются при сосудистых и тубулоинтерстициальных заболеваниях, поликистозе.

При недиабетической ХБП также отмечается высокая распространенность АГ. В исследовании AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study) она составила 92%, в исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy Study) – 84%, в исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) – 62% при тубулоинтерстициальных заболеваниях, 85% при гломерулярных, 87% при поликистозе, 100% при сосудистых заболеваниях (4, 5).

В проспективных исследованиях продемонстрирована сильная взаимосвязь между повышенным уровнем АД и высоким риском почечной недостаточности или ухудшения функционального состояния почек как при диабетической, так и при недиабетической ХБП (5, 6).

Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития ССО. Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушения функции почек (2).

Среди всех лекарственных препаратов, применяемых при ХБП, диуретики являются наиболее полезными в терапии большинства пациентов с ХБП. Влияние диуретиков на прогрессирование нефропатии

в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось (2). При ХБП возможно применение всех групп диуретиков (петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие). Все группы диуретиков действуют преимущественно за счет уменьшения реабсорбции натрия в почечных канальцах, однако они отличаются по механизму действия и точке приложения, а следовательно имеют специфические фармакологические свойства и особые показания к применению (7).

Принципы использования диуретиков у пациентов с ХБП сводятся к достижению целевого артериального давления (АД) и снижению сердечно-сосудистого риска (8). Выбор диуретического агента напрямую зависит от уровня СКФ и наличия необходимости в снижении объема внеклеточной жидкости. Неблагоприятные побочные реакции (НПР), ассоциированные с диуретической терапией при ХБП, аналогичны побочным эффектам, наблюдаемым в общей популяции. Единственное отличие заключается в более высокой частоте и большей их выраженности, что, наиболее вероятно, связано с применением более высоких доз диуретиков у пациентов с ХБП.

Рациональная диуретическая терапия должна быть основана на знании физиологии и фармакологии, принципов дозирования (стартовые дозы и принципы титрации дозы), принципов мониторинга функционального состояния почек и НПР (8).

Задержка натрия возникает при развитии дисбаланса между поступлением натрия и его выведением,

Таблица 1. Клинические проявления увеличения объема внеклеточной жидкости

Клинические проявления	Комментарии
Гипертония	Может быть единственным симптомом
Прибавка в весе	Появление отеков сопровождается прибавкой в весе > 2-3 кг
Периферические отеки	Отражают увеличение объема межклеточной жидкости, как правило, нарастают к концу дня
Скопление жидкости в полостях (плевральной, брюшной)	Как правило, сочетается с периферическими отеками, за исключением пациентов с СН, заболеваниями печени и другими сопутствующими заболеваниями
Незначительное увеличение СКФ	По сравнению с исходным уровнем
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность.	

Таблица 2. Характеристика основных групп диуретиков, применяемых при ХБП

Критерии	Тиазидные	Петлевые	Калийсберегающие
Фармакодинамические эффекты	Повышение экскреции K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , уменьшение экскреции Ca^{2+}	Повышение экскреции K^+ , Na^+ , H^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}	Повышение экскреции Na^+ , уменьшение экскреции K^+ , H^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}
Точка приложения	Дистальные каналцы	Толстый сегмент восходящей части петли Генле	Собирательные трубочки
Способ доставки	Переносчик органических анионов – проксимальные каналцы	Переносчик органических анионов – проксимальные каналцы	Переносчик органических катионов – проксимальные каналцы
Переносчик	Апикальная Na^+Cl^- котранспортная система	$Na^+K^+Cl^-$ переносчик	Эпителиальные Na каналы (триамтерен, амилорид) или минералокортикоидные рецепторы (антагонисты альдостерона)
Реабсорбция в месте действия, %	6-11	20-30	30-90
Биодоступность, %	40-90	50-100	Менее 5
Элиминация	Печень/почки	Печень/почки	Печень/почки
Период полувыведения, ч	2,5-60	1-5	2-26
Режим дозирования	1 раз в день	2 раза в день	1-2 раза в день

что обуславливает увеличение объема внеклеточной жидкости (таблица 1).

Уменьшение экскреции натрия вызвано либо снижением клубочковой фильтрации натрия, либо повышенной его реабсорбцией в каналцах, либо сочетанным действием вышеуказанных механизмов.

Увеличение объема внеклеточной жидкости может вызывать компенсаторное уменьшение канальцевой реабсорбции натрия с дальнейшим восстановлением баланса натрия и развитием АГ. АГ как единственное проявление увеличения объема внеклеточной жидкости свидетельствует о недостаточном подавлении канальцевой реабсорбции. Резкое увеличение объема внеклеточной жидкости может отмечаться при очень высоком потреблении натрия или при выраженном снижении СКФ (например, при ХБП 4-5 стадии).

Истощение компенсаторных механизмов приводит к дальнейшему возрастанию объема внеклеточной жидкости и появлению клинических симптомов (см. таблицу 1). Повышенная канальцевая реабсорбция натрия отмечается при нефроти-

ческом синдроме, СН и циррозе печени. Кроме того, увеличение реабсорбции натрия могут вызвать такие лекарственные препараты, как флудрокортизон (альдостерон), эстрогенсодержащие препараты и НПВС.

Антигипертензивный эффект диуретиков основан на преимущественном уменьшении канальцевой реабсорбции натрия и соответственно увеличении его экскреции. Вышеуказанные механизмы обуславливают уменьшение объема внеклеточной жидкости и снижение АД. Эффективность диуретической терапии зависит от соблюдения немедикаментозных мер (ограничение употребления натрия), поэтому резистентность артериальной гипертонии к терапии диуретиками может быть обусловлена как неадекватной терапией, так и чрезмерным потреблением натрия.

Терапия диуретиками потенцирует действие большинства антигипертензивных препаратов. Это обусловлено тем, что большинство антигипертензивных препаратов стимулирует реабсорбцию натрия в почечных каналцах, увеличивая

таким образом объем внеклеточной жидкости и ослабляя тем самым антигипертензивный эффект ЛП. Диуретики, уменьшая реабсорбцию натрия и объем внеклеточной жидкости, усиливают антигипертензивный эффект других препаратов. В то же время уменьшение объема внеклеточной жидкости активирует ренин-ангиотензиновую систему (РААС), что приводит к вазоконстрикции, нарастанию системного сосудистого сопротивления, а соответственно и к ослаблению антигипертензивного эффекта самих диуретиков. Именно поэтому наиболее эффективна для снижения АД комбинация диуретика с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II). Степень снижения АД на фоне комбинированной терапии диуретиком и ИАПФ или АРА II напрямую зависит от величины диуреза. Наибольшая эффективность отмечается при назначении петлевого диуретика.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

Выделяют три группы диуретиков: тиазидные и тиазидоподобные,

Таблица 3. Показатели фармакокинетики и режим дозирования диуретиков у пациентов с ХБП

Группа диуретиков	Биодоступность при введении лекарственного препарата per os, %	Период полувыведения у пациентов с N СКФ, ч	Период полувыведения, ч	Режим дозирования, мг/сут. (кратность)
<i>Тиазидные диуретики</i>				
Хлорталидон	65	40-60	–	12,5-50 (1)
Гидрохлортиазид	65-75	6,4	Увеличивается	25-100 (1)
Индапамид	93	15-25	–	1,25-5,0 (1)
Метолозон (Микрокс)	> 80	–	–	0,5-1,0 (1)
Метолозон (Зароксилон)	40-60, снижается при заболевании	8-14	Увеличивается	2,5-20 (1)
<i>Петлевые диуретики</i>				
Буметанид	80-100	1,0	1,6	0,5-4,0 (2-3)
Фуросемид	10-100	1,5-2,0	2,8	40-240 (2-3)
Торасемид	80-100	3-4	4,5	2-100 (1-2)
<i>Калийсберегающие диуретики</i>				
Триамтерен	30-70 (зависит от технологии приготовления лекарственного препарата)	2-5	Увеличивается	25-100 (1-2)
Амилорид	30-90	17-26	100	5-10 (1-2)
Спиринолактон	Абсолютная биодоступность неизвестна, абсорбция ≈ 75%	1,5	Без изменений	25-100 (1-2)
Эплеренон	Не известно	4-6	Без изменений	50-100 (1-2)

Таблица 4. Принципы использования диуретиков у пациентов с ХБП: стартовые дозы

Диуретики	Стартовая доза, мг/сут.	Терапевтическая доза, мг/сут.	Комментарии
<i>Тиазидные диуретики</i>			
Гидрохлортиазид	12,5-25	25-100	ХБП 1-3 стадии
Хлорталидон	12,5-25	12,5-50	ХБП 1-3 стадии. Большая продолжительность действия, лучший контроль АД, большая частота гипокалиемии в сравнении с гидрохлортиазидом
Метолозон	2,5-5,0	10-20	ХБП 1-3 стадии. Очень длительный период полувыведения. При назначении в терапевтических дозах сохраняет эффективность при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
<i>Петлевые диуретики</i>			
Фуросемид	20-40 (ХБП 1-3 стадии), 40-80 (ХБП 4-5 стадии)	40-240	При необходимости увеличение дозы на 25-50% ежедневно до максимальной. Не так эффективен, как тиазидные диуретики, в снижении АД у пациентов с ХБП 1-3 стадии. У пациентов с ХБП 4-5 стадии комбинированная терапия с включением петлевого диуретика эффективно снижает АД
<i>Калийсберегающие диуретики</i>			
Триамтерен	50-100	50-100	–
Амилорид	5-10	5-10	–
Спиринолактон	25-50 (ХБП 1-2 стадии), 25 (ХБП 3 стадии)	25-100	При необходимости постепенное увеличение дозы каждую 1-2 недели. Возможно недостижение максимальных терапевтических доз в связи с развитием гиперкалиемии. Противопоказание к назначению – гипоренинемический гипоальдостеронизм. Учитывая риск гиперкалиемии, широко не применяются у пациентов с ХБП 4-5 стадий
Эплеренон	50-100 (ХБП 1-2 стадии), 50 (ХБП 3 стадии)	50-100	–

петлевые, калийсберегающие. По своему действию антагонисты альдостерона могут быть отнесены к последним. Кроме того, антагонисты альдостерона действуют на минералокортикоидные рецепторы сердца и кровеносных сосудов, а также на стероидные рецепторы в других тканях. Характеристика основных групп диуретиков представлена в таблице 2.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно условно разделить на два поколения. Первое

поколение включает производные бензотиадиазина и фталимидина (хлорталидон), второе поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолозон). Второе поколение характеризуется значительным натрий- и диуретическим действием при почечной недостаточности (9).

Тиазидные диуретики имеют многолетнюю историю эффективного снижения АД и риска ССО (10). Согласно результатам исследования

ALLHAT, диуретики играют центральную роль в терапии эссенциальной артериальной гипертензии и являются предпочтительными препаратами для снижения АД и риска ССО (11). Также в исследовании ALLHAT в подгруппе пациентов с ХБП не было выявлено превосходство амлодипина и лизиноприла над хлорталидоном в предотвращении терминальной стадии ХБП у пациентов с АГ и ХБП (12).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики следует использовать

при ХБП 1-3 стадии. Метолозон – единственный представитель тиазидоподобных диуретиков, эффективный при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при применении в рекомендуемых терапевтических дозах). Он характеризуется низкой биодоступностью и длительным периодом полувыведения, в связи с чем его назначают 2-3 раза в неделю.

Если на фоне терапии тиазидными диуретиками не удается достичь целевого АД или отмечается прогрессирование ХБП до 4-5 стадии, их заменяют петлевыми диуретиками. В случае адекватного контроля АД и регресса отеочного синдрома, смены тиазидного диуретика петлевым не требуется.

Петлевые диуретики представлены разнообразными химическими соединениями. Все они, за исключением этакриновой кислоты, имеют в своей структуре сульфонамидную группу. Препараты действуют в восходящем (толстом) сегменте петли Генле и оказывают мощное, но относительно короткое диуретическое действие. При ХБП петлевые диуретики сохраняют свои диуретические и натрийуретические свойства (9).

Транспорт петлевых диуретиков к месту действия осуществляется в ассоциации с белками плазмы, средство к которым у данной группы препаратов крайне велико. Именно поэтому при снижении концентрации белка и альбумина в сыворотке крови (нефротический синдром, печеночно-клеточная недостаточность), эффективность петлевых диуретиков снижается. Из-за выраженного связывания с белками плазмы клубочковая фильтрация ЛП ограничена. Однако благодаря наличию механизма активного транспорта они в достаточном количестве секретируются в проксимальном отделе канальцев и в неизменном виде поступают к месту своего действия (7, 9, 13).

В крупных исследованиях артериальной гипертонии в общей популяции петлевые диуретики не изучались, поэтому их эффективность в снижении риска ССЗ не известна. Тем не менее, они эффективно уменьшают объем внеклеточной жидкости и во многих исследованиях у пациентов с ХБП применялись в

Таблица 5. Неблагоприятные побочные реакции при применении различных групп диуретиков	
НПР	Комментарии
Артериальная гипотония	Наиболее часто после начала терапии или на фоне увеличения дозы
Снижение СКФ	Более высокий риск развития у пациентов, получающих комбинированную терапию диуретик + ИАПФ / АРА II, или у пациентов с реноваскулярными заболеваниями
<i>Нарушения электролитного баланса</i>	
Гипокалиемия	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей
Гиперкалиемия	Характерна для калийсберегающих диуретиков, может быть длительной
Гипонатриемия	Может наблюдаться при применении тиазидных и петлевых диуретиков
Гипомагниемия	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей
Гиперкальциурия	Терапия петлевыми диуретиками
Гипокальциурия	Терапия тиазидоподобными диуретиками
<i>Нарушения кислотно-основного состояния</i>	
Метаболический алкалоз	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей, может быть рефрактерным к терапии при наличии гипомагниемии
Метаболический ацидоз	Терапия калийсберегающими диуретиками
Аллергические реакции	Отсутствуют значимые перекрестные реакции с сульфаниламидами, однако наличие гиперчувствительности к сульфаниламидам ассоциировано с повышенным риском последующих аллергических реакций на многие ЛП
Влияние на плод	Противопоказано применение спиронолактона. Остальные лекарственные препараты должны применяться с большой осторожностью во избежание нарушений электролитного баланса. Многие диуретики проходят через плаценту
Примечание: АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.	

Таблица 6. Причины истощения запасов внеклеточной жидкости у пациентов с ХБП	
Причины	Механизм
Почечные потери хлорида натрия	Чрезмерный диурез; сольтеряющие нефропатии
Желудочно-кишечные потери хлорида натрия	Рвота; диарея; желудочное, билиарное, панкреатическое или тощечкишечное отделяемое
Потери хлорида натрия в интерстиции	Кишечная непроходимость; перитонит; панкреатит; плевральное отделяемое или асцитическая жидкость; открытые раны
Кожные потери хлорида натрия	Выраженное потоотделение; ожоги; эритродермия

Таблица 7. Причины гипокалиемии при ХБП	
Причины	Механизм
Почечные потери хлорида калия	Специфические типы ХБП (почечный канальцевый ацидоз); лекарственно обусловленные потери калия (диуретики, почечное повреждение вследствие терапии аминогликозидами, амфотерицином В, цис-Платиной); диабетический кетоацидоз; хлорид-чувствительный метаболический алкалоз (истощение запасов внеклеточной жидкости); персистирующая гипомагниемия
Желудочно-кишечные потери хлорида калия	Желудочные: рвота, желудочное отделяемое; толстокишечные: диарея, неправильное применение слабительных, волосатый полип
Неадекватное потребление калия	Анорексия; жидкие диеты

комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Петлевые диуретики можно применять на всех стадиях ХБП. У пациентов со специфическими состояниями, обуславливающими повышенную реабсорбцию натрия, ответ на те-

рапию снижается в зависимости от тяжести исходного заболевания, и требуются значительно большие дозы фуросемида для достижения положительного диуреза.

Так как эффективность тиазидных диуретиков в уменьшении объема

Таблица 8. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР после начала или изменения дозы диуретика (в зависимости от исходных показателей)

Исходные данные	Систолическое АД исх. (мм рт. ст.)	≥ 120	110-119	< 110
	СКФ исх. (мл/мин/1,73 м ²)	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ (%)	< 15	15-30	> 30
	Уровень К ⁺ исх. (мЭкв/л) для тиазидных и петлевых диуретиков	> 4,5	4,1-4,5	≤ 4,0
	Уровень К ⁺ исх. (мЭкв/л) для калийсберегающих диуретиков	≤ 4,0	4,1-4,5	> 4,5
Интервалы, мес.	После начала терапии или увеличения дозы	4-12	2-4	≤ 2

Таблица 9. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР после достижения целевого АД и стабильной дозы диуретика (в зависимости от исходных показателей)

Исходные данные	Систолическое АД исх. (мм рт. ст.)	≥ 120	110-119	< 110
	СКФ исх. (мл/мин/1,73 м ²)	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ (%)	< 15	> 15	≥ 15
	Уровень К ⁺ исх. (мЭкв/л) для тиазидных и петлевых диуретиков	> 4,5	4,1-4,5	≤ 4,0
	Уровень К ⁺ исх. (мЭкв/л) для калийсберегающих диуретиков	≤ 4,0	4,1-4,5	> 4,5
Интервалы, мес.	После достижения целевого АД и стабильной дозы	6-12	3-6	1-3

внутриклеточной жидкости снижается при низких значениях СКФ, то у этой категории больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² предпочтительно использование петлевых диуретиков (8). В случае резистентности к петлевым диуретикам целесообразна комбинация петлевого диуретика с метолазоном (действует в нескольких отделах почечных канальцев) (8).

Тиазидные и петлевые диуретики повышают доставку натрия к дистальным канальцам, что в свою очередь повышает экскрецию калия с мочой. Этот побочный эффект может иметь положительное значение у пациентов с ХБП, особенно получающих терапию ИАПФ или АРА II. Несмотря на это, возможно развитие гипокалиемии, что при отсутствии адекватного лечения характеризуется аналогичным потенциальным риском, что и у пациентов без ХБП.

Триамтерен, амилорид, спиронолактон и эплеренон традиционно объединяют в группу *калийсберегающих диуретиков*, так как они способны снижать экскрецию калия почками. Другой общей для них характеристикой является способность действовать в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек и вызывать слабый диуретический эффект. Все они по своей структуре относятся к разным химическим соединениям.

По механизму действия калийсберегающие диуретики можно разделить на две подгруппы: средства, блокирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек, и антагонисты альдостерона (7, 9).

Калийсберегающие диуретики, триамтерен и амилорид, в качестве монотерапии менее эффективны в снижении объема внеклеточной жидкости, чем тиазидные и петлевые диуретики. Как правило, они используются в дополнение к тиазидным и петлевым диуретикам для профилактики или лечения диуретик-индуцированной гипокалиемии или у пациентов с отечным синдромом. Калийсберегающие диуретики назначают больным с ХБП с большой осторожностью в связи с высоким риском развития гиперкалиемии (особенно у пациентов, принимающих ИАПФ или АРА II, и при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). При ХБП калийсберегающие диуретики назначают, начиная с минимальных доз и постепенно титруя при частом мониторинге уровня калия. Антагонисты альдостерона действуют как калийсберегающие диуретики и могут быть использованы в тех же ситуациях, что и триамтерен с амилоридом (14).

Выбор диуретического препарата зависит от стадии ХБП и объема избыточной внеклеточной жидкости. В таблице 3 суммирована информа-

ция об отдельных представителях основных групп диуретиков.

В таблице 4 отражены принципы назначения основных групп диуретиков у пациентов с ХБП.

Резистентность к терапии диуретиками у пациентов с ХБП может быть связана с наличием состояний, обуславливающих повышенную реабсорбцию натрия в почечных канальцах, таких например, как нефротический синдром, СН, цирроз печени, терапия НПВС. Появление резистентности к диуретикам может быть следствием повышенного употребления натрия с пищей. Диагноз устанавливается путем определения суточной экскреции натрия с мочой. Уровень экскреции натрия > 100 ммоль/сут. свидетельствует о чрезмерном употреблении натрия с пищей.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

К побочным эффектам терапии диуретиками относятся артериальная гипотония, снижение СКФ, нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциурия, гипокальциурия), нарушения кислотно-основного состояния (метаболический алкалоз или ацидоз), аллергические реакции, влияющие на развитие плода. Характеристика НПР диуретиков представлена в таблице 5.

Развитие большинства НПР диуретиков зависит от уровня потребления натрия с пищей. Высокий уровень поступления натрия с пищей препятствует истощению запасов внеклеточной жидкости, увеличивая тем самым экскрецию калия, магния и кальция с мочой. Наоборот, ограничение употребления натрия с пищей может сокращать вышеуказанные потери, но при этом повышается риск истощения запасов внеклеточной жидкости (15).

Артериальная гипотония и снижение СКФ являются следствием сокращения объема внеклеточной жидкости. Гипотония и/или транзитное снижение СКФ наблюдаются как правило при первом применении диуретиков в сочетании с ИАПФ или АРА II (16). Гипотония наиболее часто наблюдается у пациентов с не-

фротическим синдромом, СН или циррозом печени на фоне терапии высокими дозами диуретиков. Другие причины уменьшения объема внеклеточной жидкости у пациентов с ХБП представлены в таблице 6.

Профилактика вышеуказанных НПР заключается в поэтапном увеличении дозы диуретиков и тщательном мониторинге при назначении комбинированной терапии диуретика и ИАПФ/АРА II. Терапия уже развившихся НПР состоит в снижении дозы диуретика (и/или ИАПФ/АРА II) или временной его отмене. Краткосрочное увеличение потребления натрия способствует восстановлению объема внеклеточной жидкости.

На фоне терапии диуретиками у пациентов с ХБП среди всех нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния наиболее часто встречаются гипокалиемия или гиперкалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемия, гипокальциурия или гиперкальциурия (обычно без изменения концентрации кальция в сыворотке крови). Вышеописанные состояния могут наблюдаться как по отдельности, так и сочетанно. Большинство диуретик-индуцированных нарушений электролитного баланса зависит от дозы диуретика и уровня потребления натрия. Поэтому, чем выше доза диуретика (и соответственно больше продолжительность действия), тем

больше экскреция натрия и других электролитов (17).

Среди всех НПР, связанных с нарушением электролитного баланса, наибольшее значение имеет гипокалиемия. Гипокалиемия определяется при уровне калия сыворотки < 3,5 мЭкв/л. Наиболее часто возникает на фоне терапии петлевыми или тиазидоподобными диуретиками, особенно у пожилых пациентов и пациентов с клиническими проявлениями истощения запасов внеклеточной жидкости. Риск развития гипокалиемии ниже при сочетанном назначении диуретика и ИАПФ/АРА II (8, 17). Причины развития гипокалиемии у пациентов с ХБП наиболее полно представлены в таблице 7.

Лечение гипокалиемии должно быть этиологическим с возможным устранением причины. Если гипокалиемия обусловлена диуретической терапией, то существует комплекс мер увеличения уровня калия в сыворотке крови: диета с повышенным содержанием калия, калиевые добавки, калийсберегающие диуретики.

Развитие гипокалиемии и метаболического алкалоза можно предупредить назначением калийсберегающих диуретиков и раствора хлорида калия. Однако их следует применять с осторожностью у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3-5 стадии) ввиду повышенного риска развития гиперкалиемии.

Для мониторинга НПР важно определить уровень артериального давления, СКФ, сывороточного калия до начала диуретической терапии. Эти показатели в дальнейшем будут считаться исходным уровнем. Частота мониторинга НПР зависит именно от этих исходных показателей. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР на фоне диуретической терапии представлены в таблицах 8, 9.

Лечение возникших НПР в основном сводится к отмене препарата и коррекции водно-электролитных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диуретики – одни из самых важных препаратов нашего лекарственного обеспечения и несмотря на свой более чем 50-летний опыт применения до сих пор широко используются в мировой клинической практике и остаются незаменимыми в лечении ряда заболеваний. Диуретики – одни из наиболее часто применяемых лекарственных препаратов у пациентов с ХБП. Они уменьшают объем внеклеточной жидкости, снижают уровень АД, потенцируют эффекты ИАПФ и АРА II, а также других антигипертензивных препаратов. Рациональное применение диуретиков у этой категории больных снижает риск развития ССЗ и замедляет прогрессирование ХБП. 

Литература

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 3. <http://www.cardiosite.ru>.
- Dalla Vestra M., Saller A., Bortoloso E., Mauer M., Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Metab 26: 8-14, 2000 (suppl. 4).
- Buckalew V.M. Jr, Berg R.L., Wang S.R., Porush J.G., Rauch S., Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis 28: 811-821, 1996.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Guideline 7: Pharmacological Therapy: Use of Antihypertensive Agents in CKD. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
- Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 334: 13-18, 1996.
- Pantelis A Sarafidis, Panagiotis I Georgianos, Anastasios N Lasaridis: Diuretic in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indication of diuretic compounds. Expert Opin. Drug Saf. 9 (2): 243-257, 2010.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Guideline 12: Use of Diuretics in CKD. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
- Рациональная фармакотерапия в нефрологии / Под общей ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра, 2006.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr, Roccella E.J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 289: 2560-2572, 2003.
- Joshua Barzilay. ALLHAT: Long-term Outcomes of Drug Treatment in High CHD Risk Hypertensive Patients. Risk Modification by Diabetes at Baseline and Incident During Randomized Phase of the Trial. ASH Symposium, 2 may 2010.
- Mahboob Rahman. ALLHAT: Long-term Outcomes of Drug Treatment in High CHD Risk Hypertensive Patients. Cardiovascular and Renal Outcomes in Those with CKD ASH Symposium, 2 may 2010.
- Лечение петлевыми диуретиками: время новых приоритетов. От редакции. Клиническая нефрология. 3: 8-13, 2009.
- Rajagopalan S., Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. Curr Hypertens Rep 3: 240-248, 2001.
- Mitch W.E., Wilcox C.S. Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. Am J Med. 72: 536-550, 1982.
- Sica D.A. Dosage considerations with perindopril for systemic hypertension. Am J Cardiol. 88: 131-181, 2001.
- Pantelis A Sarafidis, Panagiotis I Georgianos, Anastasios N Lasaridis: Diuretic in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. Expert Opin. Drug Saf. 9 (2): 259-273, 2010.