

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ СОБСТВЕННОГО НАУЧНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА (ч.II) (рецензия на «Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН», второй пересмотр)

Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва

В данной работе – второй части рецензии на общественные рекомендации [1] – мы выскажем наши критические замечания, обобщения и предложения по поводу лечения недостаточности кровообращения диуретиками. Эта часть рецензии, как и первая, представлена нами в виде аналитического обзора (в основном, собственных данных) по лечению больных с недостаточностью кровообращения диуретиками, основанного на объективных данных исследования водно-электролитного обмена и изучения диуретиков, проводимых на кафедре госпитальной терапии №1 РГМУ, на протяжении более 40 лет. Кроме того, мы провели сравнительный анализ данных по лечению ХСН с помощью диуретиков, изложенных в «Рекомендациях» и в «Отраслевом стандарте ОСТ 91500.11.0002-2002 «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» [2,3], (далее по тексту – ОСТ). Эту работу по лечению ХСН мы считаем наиболее значимой из изданных в России за последние годы. Кроме того, эта работа имеет официальный статус, т. к. утверждена Минздравом России.

В первой части нашей работы мы высказали свое мнение и сделали критические замечания по разделам «Рекомендаций», посвященным лечению ХСН с помощью диетотерапии, а также высказали свое мнение по проблеме профилактики и восполнения дефицита калия у больных ХСН с помощью диеты, калий-сберегающих диуретиков и солей калия [4]. Применение и калийсберегающих диуретиков, и солей калия в настоящее время ограничено из-за того, что, как полагают, широко применяемые при лечении ХСН иАПФ и блокаторы АТ1 рецепторов сами могут приводить к гиперкалиемии [3].

Во второй части мы акцентируем внимание на проблеме оптимального выбора диуретика или комбинаций диуретиков и тактике их наиболее рационального применения при лечении хронической недостаточности кровообращения.

Лечение больных с недостаточностью кровообращения диуретиками

Подчеркивая неотъемлемую роль диеты в терапии больных с недостаточностью кровообращения

[2-4], мы согласны с авторами «Рекомендаций»[1], что диуретики должны применяться в комплексной медикаментозной терапии больных с ХСН наряду с препаратами, основными из которых являются иАПФ, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, блокаторы АТ1 рецепторов.

В «Рекомендациях», цитаты из которых выделены далее по тексту курсивом, сформулировано:

«Как это ни странно, но серьезных контролируемых исследований по применению диуретиков практически не проводилось (за исключением антагонистов альдостерона), поэтому все положения основываются на мнении экспертов»[1].

При этом мнение экспертов нередко представляется как истина в последней инстанции, проявление «доказательной медицины».

С этим положением нельзя согласиться. На кафедре, руководимой академиком АМН СССР проф.П.Е.Лукомским, а затем проф. В.А.Люсовым, сформировалась научная школа по изучению водно-электролитного обмена при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В 1967 году на кафедре была открыта лаборатория радионуклидной диагностики, что позволило путем классических, объективных методов исследования водно-электролитного обмена с помощью метода разведения радионуклидов проводить уникальные работы по изучению влияния диуретиков различного механизма действия на динамику содержания и распределения натрия [общий обменный натрий организма (ООНА)] и калия [общий обменный калий (ООК)], определять распределение этих электролитов в жидких средах организма. По результатам исследования водно-электролитного обмена при различных заболеваниях, в том числе и с помощью радионуклидов, были защищены кандидатские диссертации Б.А.Сидоренко, Е.Т.Разумовой, Ю.М.Кудисовым, О.И.Оверченко, В.И.Харченко, Е.М.Евсиковым, М.А.Рифаи [6-8] и др., и три докторские диссертации: Б.А.Сидоренко, В.И.Харченко, Е.М.Евсиковым [9-11].

По результатам этих исследований опубликовано большое число научных статей, монографии и мето-

дические рекомендации на уровне Минздрава России: «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях» [12].

Названным коллективом исследователей на кафедре были изучены, нередко впервые в стране, диуретики: фуросемид, лазикс, в том числе и «лазикс-500», а также «лазикс-250» для внутривенного применения, этакриновая кислота (урегит), гидрохлортиазид (ГХТ, гипотиазид), хлорталидон (гигротон, оксодолин), клопамид бринальдикс); калийсберегающие диуретики — триамтерен, амилорид, спиронолактон (альдактон и верошпирон); комбинации калийсберегающих препаратов с тиазидами: препараты триампур (гидрохлортиазид+триамтерен) и модуретик (амилорид+ гидрохлортиазид), альдактон + тиазидный диуретик салтуцин (препарат альдактон — салтуцин) и другие. Помимо клинической эффективности, очень тщательно в динамике, нередко в течение нескольких суток в 3-х часовых пробах, изучали диурез методом пламенной фотометрии — натрий и калийурез, концентрацию калия и натрия в плазме крови, влияние диуретиков на показатели углеводного и азотистого обмена [13-22]. По методике коррекции водно-электролитных нарушений при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы были изданы несколько методических рекомендаций на уровне Минздрава России [23-25].

Поэтому мы считаем, что многие «эксперты» не имеют оснований выступать с позиций доказательной медицины о применении диуретиков при лечении ХСН, так как их работы с применением объективных методов исследования последних неизвестны. Подобные основания есть только у авторов данной работы.

Большим недостатком «Рекомендаций» является отсутствие в них современной классификации диуретиков. Вероятно поэтому, кроме положительного отношения к лечению ХСН спиронолактоном, не высказана позиция авторов к другим диуретикам калийсберегающего действия (триамтерену и амилориду) и их комбинации с тиазидами (триампуру и модуретику, хотя триампур в наши дни продается в аптеках); то же относится и к предыдущей крупной работе по лечению ХСН В.Ю.Мареева [26]. В то время как в «Рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» [27], и в ОСТе [2-3] приведена позиция по отношению и к другим калийсберегающим диуретикам при лечении ХСН, помимо спиронолактона.

Мы согласны с авторами «Рекомендаций» [1], что «Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применение диуретиков, сводятся к следую-

щему: «диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики больных с ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций» [1]. Однако мы не можем согласиться, с тем, что «Диуретики не замедляют прогрессирование ХСН и не улучшают прогноз больных» [1].

Историческая справка

Лечение отеочного синдрома было камнем преткновения на протяжении, вероятно, столетий, вплоть до появления в клинике петлевых диуретиков: лазикса (фуросемида) и этакриновой кислоты (урегита).

Применялось тепловое воздействие на организм (термы, бани), различные сборы трав (мочегонные чаи), которые есть в аптеках и поныне. Вставлялись под кожу канюли, из которых сочилась вода, еще несколько десятилетий назад с этой целью широко применялись кукурузные рыльца и медвежьи ушки, спиртовой настой крыльев черных тараканов.

Реальным успехом в лечении водянки (как сейчас понятно — при недостаточности кровообращения), было применение наперстянки, которая применяется в клинике уже более двухсот лет, но в последние годы оспаривается. Отвар наперстянки в начале применяли как рвотное средство, но заметили, что при приеме в малых дозах в некоторых случаях уменьшается одышка и наблюдается исчезновение отеков.

В клинике также широко применялись методы парацентеза. Появление в 40-х годах ртутных диуретиков, а в 50-х — тиазидов радикально не решило проблемы лечения отеочного синдрома. В те годы понятие «водянка» во многих случаях было равнозначно смертному приговору (этот термин использовал в своих лекциях и П.Е.Лукомский). Анализируя в архиве истории болезни 50-х и начала 60-х годов можно прочесть в эпикризе типичную для тех лет запись по динамике лечения отеочного синдрома: «за время нахождения больного в стационаре и лечения гипонатриевой диетой, ртутными и тиазидными диуретиками, уменьшились отеки, застой в легких, сократилась печень и уменьшилась ее болезненность при пальпации, объем живота (асцит) уменьшился, больной за время нахождения в клинике потерял в весе 2 кг (максимум — 4 кг., *прим.авт.*). Выписывается с улучшением в относительно удовлетворительном состоянии».

Причина малой эффективности ртутных диуретиков, вызывавших так называемый «нефроз выделения» связан с их токсичностью, способностью вызывать метаболический алкалоз, при котором они теряли свою диуретическую эффективность. С целью «защелачивания» организма применялся хлористый

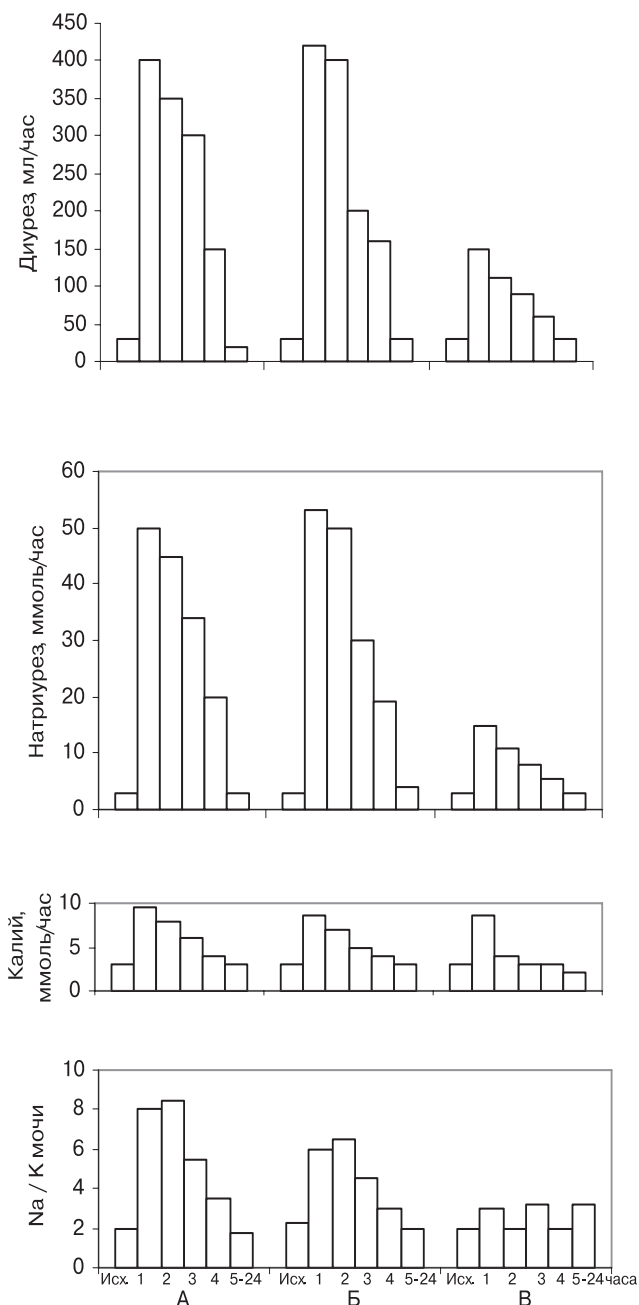


Рис. 1. Влияние лазикса (А, 40 мг внутривенно), этакриновой кислоты (Б, 50 мг внутривенно) и бринальдикса (В, 40-60 мг внутривенно) на диурез, экскрецию натрия и калия с мочой [15].

аммоний. Тиазиды, в том числе ингибитор карбоангидразы, оказывали слабое действие при тяжелой недостаточности кровообращения, нефротическом синдроме и циррозах печени с асцитом по причине их узколокального и незначительного подавления реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона, что нивелировалось реабсорбцией натрия в более дистальных отделах нефрона и диуретический эффект был, в конечном итоге, клинически мало значимым. По этой же причине у таких больных оказывались

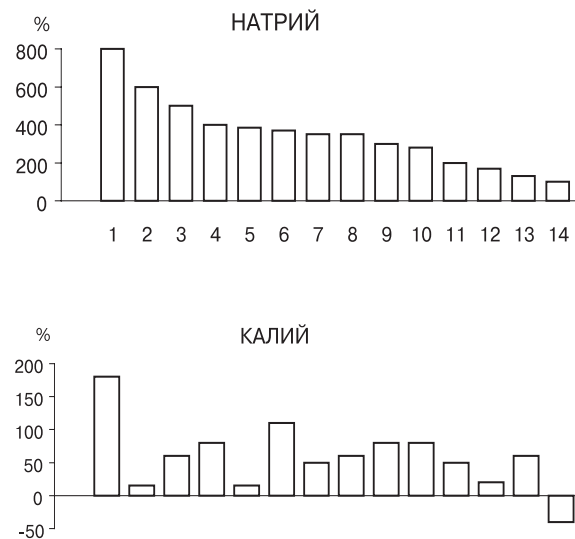


Рис. 5. Изменения суточной экскреции натрия и калия (в % от исходного уровня) под влиянием диуретиков у больных с недостаточностью кровообращения II Б стадии.

1 - лазикс 250-500 мг, 2 - альдактон-сальтуцин 6 табл., 3 - фуросемид 80 мг, 4 - урегит 50 мг в/венно, 5 - триампур 6 табл., 6 - урегит 60 мг, 7 - ренез 4 мг, 8 - байкарон 75 мг, 9 - гигротон - 200 мг, 10 - лазикс 40 мг в/венно, 11 - бринальдикс 40 мг в/венно, 12 - альдактон 200 мг (в среднем, за 5 дней применения), 13 - гипотиазид 100 мг, 14 - триамтерен 200 мг [9].

лись неэффективными и появившиеся позднее нетиазидные сульфаниламиды (например, хлорталидон, гигротон, оксодолин).

Осмотические диуретики, которые неизменно упоминаются во всех руководствах по терапии и кардиологии, применялись и применяются в клинике внутренних болезней очень редко. Один из авторов данной статьи, работая несколько лет в клинике академика П.Е.Лукомского, а затем в клинике профессора В.А.Люсова, не знает ни одного случая применения этих препаратов. Попытка применить один из таких препаратов у больного с пороком сердца и недостаточностью кровообращения привела к развитию у больного симптомов сердечной астмы и потребовала отмены введения препарата. Такой же эффект можно получить и от введения альбумина или плазмы, хотя этот метод и предложен в «Рекомендациях».

Таким образом, ряд диуретиков ушел в историю медицины (ртутные диуретики, хлористый аммоний, осмотические диуретики); другие — например, ингибитор карбоангидразы, ушел в глазную клинику, где применяется для лечения приступов глаукомы; тиазиды и нетиазидные сульфаниламиды применяются, в основном, при лечении гипертонической болезни и начальных стадий недостаточности кровообращения. Из «старых» препаратов лишь сердечные гликозиды (вместе с диуретиками и вазоди-

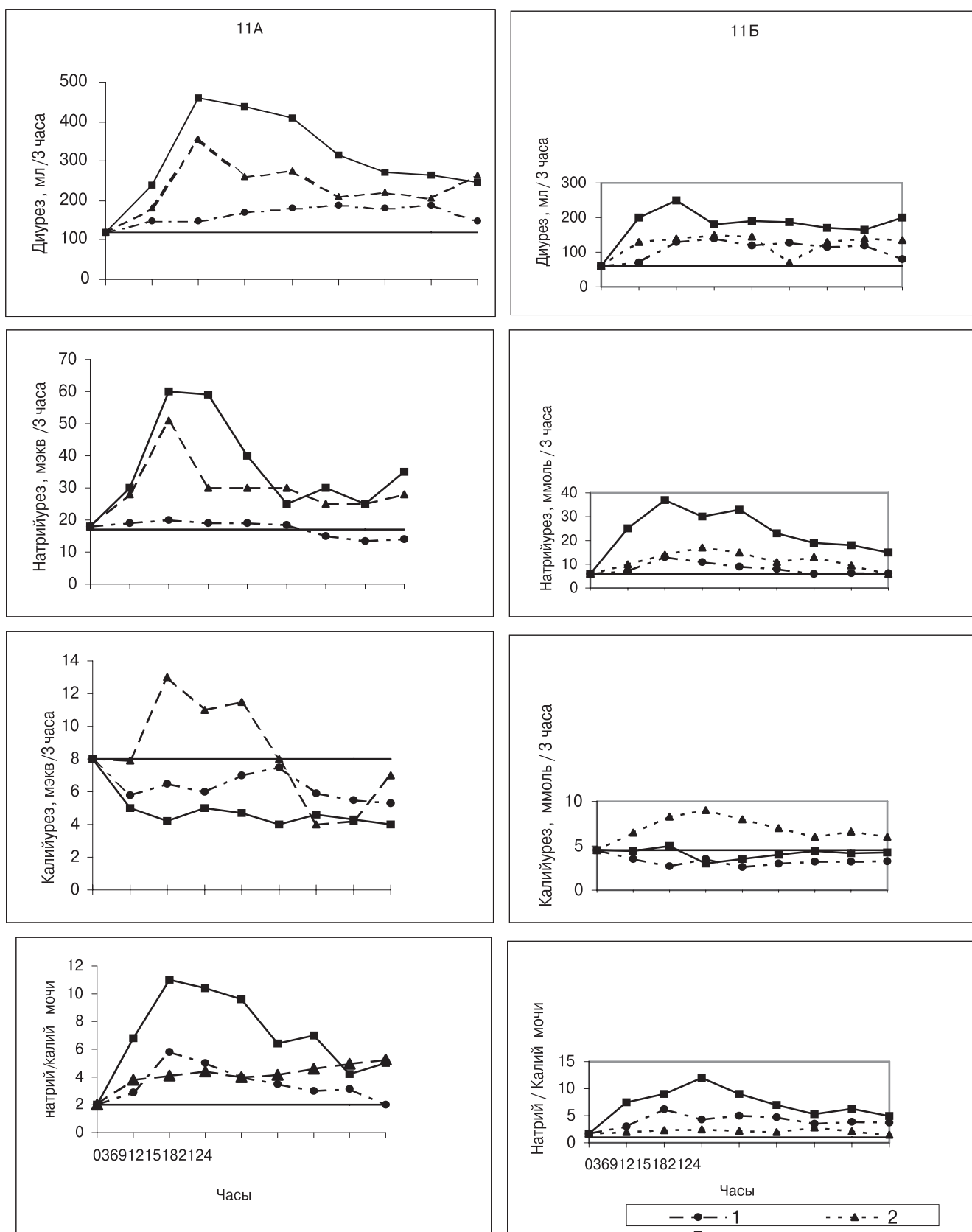


Рис. 1. Изменения диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения IIА и IIБ стадий.

Примечание: 1-триамтерен; 2- гипотиазид; 3 -триампур, 4 - горизонтальная линия - контрольный уровень [17].

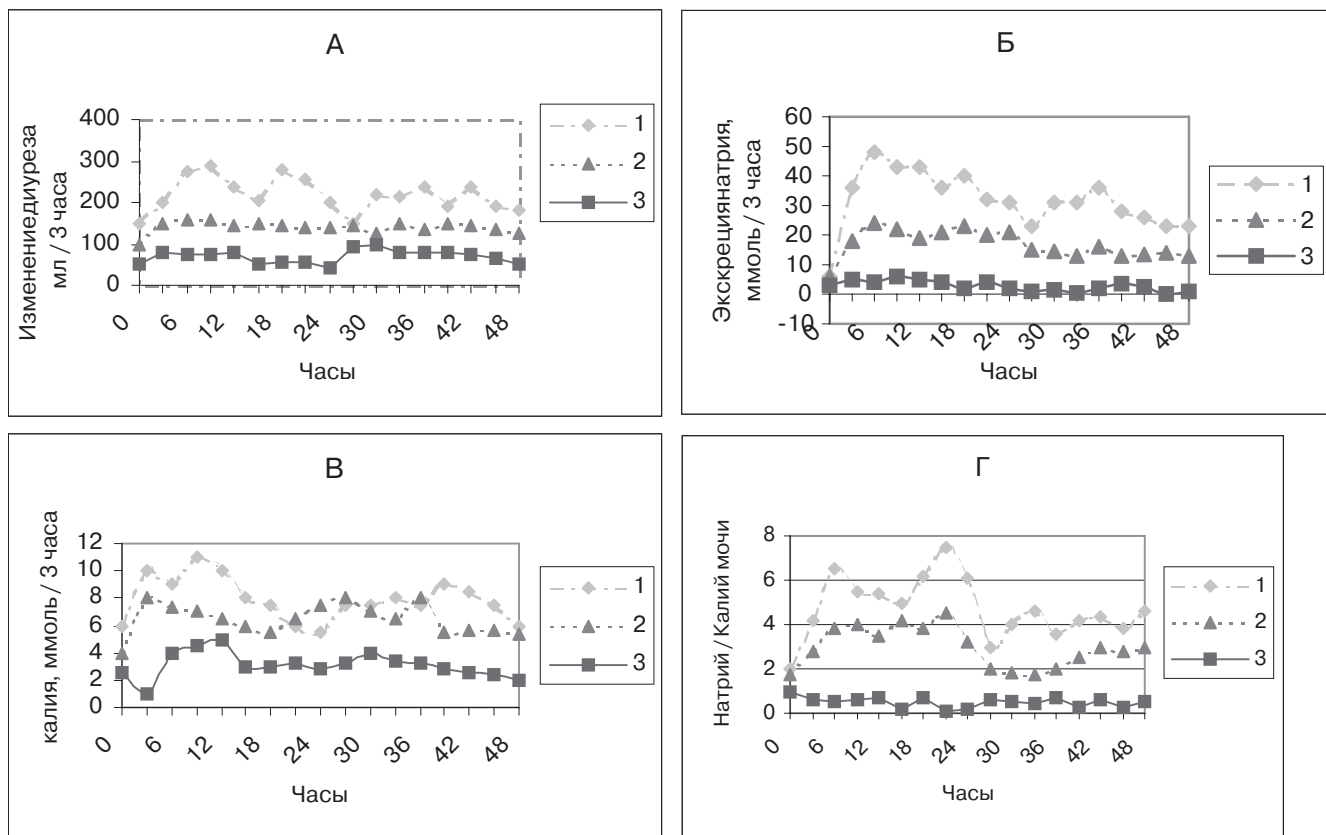


Рис.3. Изменения диуреза (А), натрийуреза (Б), калийуреза (В) и коэффициента натрий/калий мочи (Г) под влиянием однократного приема фуросемида в дозе 200 мг у больных с недостаточностью кровообращения разных стадий. Обозначения: 1- НК IА стадии; 2-НК IБ стадии; 3-НК II стадии [19].

ляторами) занимают достойное место при лечении недостаточности кровообращения.

Настоящую революцию в лечении отечного синдрома различной этиологии (сердечная недостаточность, нефротический синдром, циррозы печени с асцитом), а также в лечении сердечной астмы и отека легких произвело появление в клинике в начале 60-х годов нового диуретика — лазикса (ФРГ) и его польского аналога — фуросемида. В настоящее время этот препарат признан классическим диуретиком.

Применение лазикса, например, при застойной недостаточности кровообращения, как было подсчитано еще в начале 80-х годов, позволило продлить жизнь таким больным на 8-12 лет, нередко вызывая зависимость от этого препарата, так как больные с ХСН без него не могли существовать. Это положение неоднократно подчеркивал на московском терапевтическом и кардиологическом обществах академик АМН СССР проф. П.Е.Лукомский. Появление в клинической практике лазикса спасло жизни миллионам больных с тяжелой ХСН.

Мы считаем, что эта информация полезна для молодых врачей, отдающих в настоящее время предпочтение в лечении тяжелой ХСН тиазидным (ТД) и

тиазидоподобным (ТПД) диуретикам.

Основным недостатком «Рекомендаций» является тот факт, что они четко не формулируют дифференцированного подхода к назначению диуретиков в зависимости от стадии НК и тяжести состояния больного: состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации [23]. Поэтому из «Рекомендаций» вытекают постулаты, которые требуют уточнения и разъяснения. Обобщение и формулировка принципов такого дифференцированного подхода были сформулированы на нашей кафедре в конце 70-х годов (табл. 1 и 2) [23].

«Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов» [1].

Этот постулат совершенно не ясен с точки зрения клинициста. Что означает понятие «слабейший»? Менее всего увеличивающий диурез и натрийурез, или выведение калия из организма? Например, наименьший прирост диуреза и натрийуреза вызывает триамтерен, но он обладает калийсберегающим действием, гидрохлортиазид и хлорталидон у больных с НК II Б стадии также мало увеличивают диурез и натрийурез, но вызывают наибольшую прибавку экскреции калия с мочой (табл. 3). Альдактон обладает

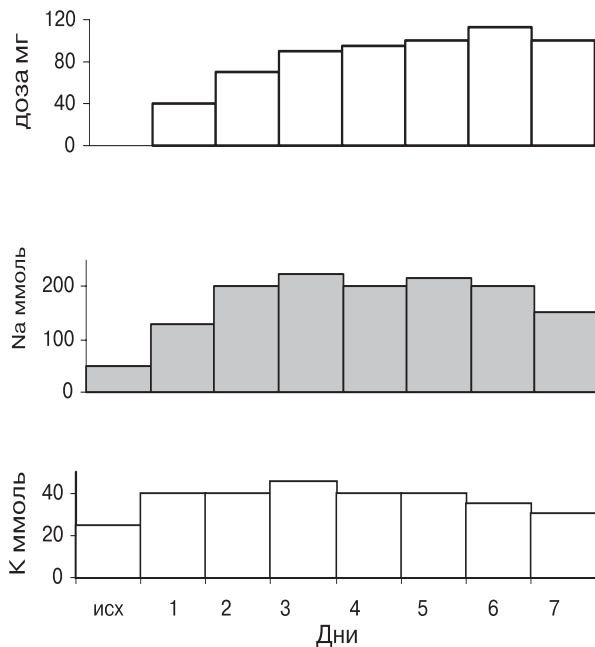


Рис. 4. Динамика величин ежедневных доз фуросемида и его влияние на величину суточной экскреции натрия и калия с мочой у больных с недостаточностью кровообращения IIБ-III стадии. Средние данные по 27 больным [9].

слабейшим натрийуретическим эффектом, но его применяют в комбинации с петлевыми диуретиками. Следовательно, критерий «слабейший», на наш взгляд, в данном случае не применим. Более подходит формулировка: **«диуретик наиболее оптимальный»** для данного больного.

• Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов [1]). По нашему мнению, дозировки диуретиков также должны быть **оптимальными** и, как при выборе препарата, критериями выбора диуретика должны быть тяжесть и стадия НК, состояние компенсации, субкомпенсации или декомпенсации, выраженность отеочного синдрома, или целью является поддержание безотечного состояния. «В идеале» ди-

уретик должен обладать прогнозируемым диуретическим эффектом, минимумом метаболических осложнений и побочных эффектов, выводить желаемое количество натрия и малое количество калия с мочой, т. е. иметь высокий коэффициент натрий/калий мочи. Препарат или группу препаратов с такими свойствами можно подобрать, исходя из ОСТА, а также из приводимой нами информации в этой рецензии.

Такой же дифференцированный подход к выбору диуретика и/или комбинации диуретиков и их дозировок в зависимости от стадии НК, состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации сформулирован и в ОСТе, в разделе «Алгоритмы терапии диуретиками» [2,3].

Тиазидные, тиазидоподобные и петлевые диуретики

«Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (гипотиазид) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных «петлевых» диуретиков (фуросемид, урегит, буметанид)» [1].

Этот постулат требует уточнения

Лечение начальных стадий недостаточности кровообращения (II А стадия НК).

Выбор диуретика: ТД и ТПД или фуросемид (?)

С приводимым в «Рекомендациях» алгоритмом назначения диуретиков при начальных проявлениях недостаточности кровообращения в целом можно согласиться.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим:

I ФК — не лечить

II ФК (без застоя) — не лечить мочегонными

II ФК (застой) — тиазидные диуретики, только при их неэффективности можно назначать петлевые мочегонные [1]. Как видим, основные положения этого алгоритма совпадают с нашими представлениями о лечении начальных стадий НК, представленных в табл.1 и 2 [23], а также в ОСТе [3].

Эффективность ТД и ТПД при НК различной степени тяжести

Таблица 1

Тактика лечения диуретиками в зависимости от характера водно-электролитных нарушений у больных с недостаточностью кровообращения [23]

Стадии недостаточности кровообращения	Фазы компенсации водно-электролитных нарушений		
	декомпенсация	субкомпенсация	компенсация
I	-	Диуретики не назначаются	Диуретики не назначаются
II А	-	Активная или поддерживающая терапия	Поддерживающая терапия
II Б	Активная терапия		
III			

Таблица 2

Дифференцированное назначение диуретиков в зависимости от стадии недостаточности кровообращения [23]

Группы диуретиков и их сочетания*	Стадии недостаточности кровообращения		
	II А	II Б	III
Калийсберегающие	+	-	-
Тиазидные*	+	-	-
Тиазидные + калийсберегающие	+	+	-
Мощные	-+	+	+
Петлевые+ калийсберегающие	- +	+	+
Петлевые + тиазидные + калийсберегающие	-	-	+

Примечание: * - во всех случаях тиазидный диуретик может быть заменен нетиазидным сульфаниламидом (бринальдикс, хлорталидон (гигротон, оксодолин).

Таблица 3

Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на величину суточного диуреза и экскрецию натрия и калия с мочой [17, 19]

Название диуретика, показатель диуреза и экскреции натрия и калия с мочой	Суточная доза	Стадии недостаточности кровообращения								
		IIА			IIБ			III		
		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков		До приема диуретиков Мл, ммоль	После приема диуретиков	
<u>Гипотиазид</u>										
Диурез в мл	75 мг	963	2040	+2,1 p	592	1115	+1,9 p	-	-	-
Экскреция натрия*		110	258	+2,3 p	44	100	+2,3 p	-	-	-
Экскреция калия*		61	69	+13,1%	36	57	58%	-	-	-
Козфф. натрий/калий мочи		1,8	3,7		1,2	1,7		-	-	-
<u>Гигротон</u>										
Диурез в мл	100мг	975	1803	+1,8 p	-	-	-	-	-	-
Экскреция натрия		99	197	+2,0 p	-	-	-	-	-	-
Экскреция калия		45	54	+20,0%	-	-	-	-	-	-
Козфф. натрий/калий мочи		2,2	3,6							
Диурез в мл	200мг	975	1947	+2,0 p	665	1221	+1,8 p	454	574	+26%
Экскреция натрия		99	318	+3,2 p	49	157	+3,2 p	17	29	+1,7 p
Экскреция калия		45	69	+53,3%	33	59	+79%	21	28	+33%
Козфф. натрий/калий мочи		2,2	4,6		1,5	2,7		0,8	1,0	
Диурез в мл	400 мг	-	-	-	-	-	-	454	916	+2,0 p
Экскреция натрия		-	-	-	-	-	-	17	55	3,2 p
Экскреция калия		-	-	-	-	-	-	21	42	+100%
Козфф. натрий/калий мочи		--	-	-	-	-		0,8	1,3	

Таблица 4

Динамика изменения диуреза, натрий и калийуреза после внутривенного введения лазикса (усредненные данные) [15]

Показатель за одночасовой период	Исходный уровень, ммоль/час	Время (в часах) после внутривенного введения лазикса в дозе 40 мг											
		1		2		3		4		1-4*		5-24 (в среднем за 1 час)	
		Мл, ммоль	В % к исходной величине	Мл, ммоль	В % к исходной величине	Мл, ммоль	В % к исходной величине	Мл, ммоль	В % к исходной величине	Мл, ммоль	В % к исходной величине	Мл, ммоль	В % к исходной величине
Диурез (в мл)	29	400	+13,8 р	341	+11,8 р	291	+10,0 р	154	+5,3 р	1186	+10 р	31	+7%
Натрийурез, Ммоль	1,9	53	+27,9 р	46	+24,2 р	36	+18,9 р	23	+12,1 р	158	+20 р	2,3	+21%
Калийурез, Ммоль	1,3	9	+6,9 р	8	+6,2 р	7	+5,4 р	6	+4,6 р	30	+6 р	1,4	+8%
Натрий/калий мочи	1,5	5,9		5,8		5,1		3,8		5,3		2,0	

Примечание: * по сравнению с 4-х часовым периодом до приема диуретиков.

У больных с НК ПА стадии гипотиазид в дозе 75 мг увеличивал диурез в 2,1 раза, натрийурез — в 2,3 раза, калийурез — на 13,1%, при высоком (3,7) коэффициенте натрий/калий мочи (табл.3, рис. 1) [17].

Гигротон в дозе 100 мг у больных с НК ПА стадии увеличивал суточный диурез в 1,8 раза, натрийурез — в 2 раза, экскрецию калия — на 20% за сутки при высоком (3,6) коэффициенте натрий/калий мочи.

У этих же больных гигротон в дозе 200 мг увеличивал диурез в 2 раза, натрийурез— в 3,2 раза, а экскрецию калия — на 53,3%! (табл. 3, рис. 2.) [19].

У больных с НК II Б стадии гипотиазид в дозе 75 мг увеличивал диурез в 1,9 раза, натрийурез — в 2,3 раза, калийурез — на 58,0%, при низком (1,7) коэффициенте натрий/калий мочи при исходном коэффициенте 1,2 (табл. 3.) [17].

Гигротон в дозе 200 мг у больных с НК II Б стадии увеличивал суточный диурез в 1,8 раза, натрийурез — в 3,2 раза, экскрецию калия — на 79% за сутки при низком (2,7) коэффициенте натрий/калий мочи (исходный показатель — 1,5).

У больных с НК III стадии гигротон и в дозе 200 мг/сутки, и в дозе 400 мг/сутки был практически неэффективен (табл. 3.) [19].

Влияние гипотиазида и гигротона на диурез и экскрецию натрия и калия с мочой в динамике

Как видно из рис.1, при назначении 75 мг гипотиазида почти весь прирост диуреза, натрийуреза и калийуреза приходится на первые 12 часов действия препарата. После 12 часов экскреция калия с мочой снижается, поэтому весь прирост калийуреза у больных с НК ПА стадии приходится на первую половину суток после его приема. При НК II Б стадии гипотиазид в дозе 75 мг вызывал значительный прирост калийуреза в первой половине суток, но, в отличие от больных с НК ПА стадии, калийурез оставался повышенным до конца суток (рис. 1) [17].

Триамтерен вызывал низкий прирост и диуреза, и натрийуреза, но у больных с НК ПА стадии почти в 2 раза снижал экскрецию калия с мочой; у больных с НК II Б стадии снижение калийуреза было менее выраженным.

Триампур в дозе 6 табл/сутки обладал наиболее сильным влиянием на прирост диуреза и натрийуреза, при выраженном калийсберегающем эффекте (рис. 1); коэффициент натрий/калий мочи был наиболее оптимальным (до 11,6), что указывало на низкое выведение калия на один ммоль натрия с мочой.

Таблица5

Суточный прирост диуреза, натрийуреза и калийуреза под влиянием внутривенного введения фуросемида, урегита и бринальдикса у больных со II Б стадией НК по сравнению с уровнем до назначения диуретика [15]

	Лазикс	Урегит	Бринальдикс
	40 мг	50 мг	40-60 мг
Диурез (в мл)	+2,5 раз	+2,8р	+39,2%
Натрийурез (ммоль)	+4,4 раз	+4,6раз	+2.0 раз
Калийурез	+82,0%	+72,8%	+40,1%
Натрий/калий суточной мочи	4,0	4.4	2,4

Гигротон — ТПД, который действует в течение 2 и более суток (рис. 2). После приема гигротона в дозе 100 мг прирост диуреза, по сравнению с исходным уровнем у больных с НК IIА стадии, составил в первые сутки 84%, во вторые — 20,8%; прирост экскреции калия — 20% и в первые, и во вторые сутки. У больных с НК IIБ стадии после приема 200 мг гигротона прирост диуреза составил 83,6% и 58,9%, а прирост калийуреза — 78,8% и 60,6% в первые и во вторые сутки после его приема соответственно (рис. 2) [19].

Исходя из приведенных нами данных о действии гигротона [38], возникает вопрос: на чем основываются рекомендации о целесообразности ежедневного приема оксодолина (он же гигротон или хлорталидон) в дозе 25-50 мг ежедневно и длительно больными разных стадий гипертонической болезни?

Фуросемид

Некоторые положения по применению диуретиков при лечении ХСН, высказанные авторами в «Рекомендациях» [1] или в предыдущих работах [26], могут служить основанием для дискуссии.

В.Ю. Мареев (1999) в статье «Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью» приводит картину мучений больного с ХСН, принявшего 1 раз в пять дней 40-80 мг лазикса:

«Главным в этой фазе лечения является ежедневное применение мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный вес и массу тела больного. Практика назначения ударных доз мочегонных 1 раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле — день приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На 2-й день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На 3-й день пациент начинает восстанавливаться. На 4-й день он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие 3 дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и одышку, что потребует на утро 5 дня повторения ударного диуреза» [26].

Наш комментарий. С начала появления в клинике лазикса в 60-х годах XX века мы, авторы работы, никогда не видели подобных страданий больных после приема 40 мг лазикса. Во-первых, потому, что доза очень низка и диурез после ее приема сравнительно невелик, во-вторых, максимум диуретического действия фуросемида длится примерно 4 часа (рис. 3) [15, 21]; в-третьих, обученные опытным врачом больные ХСН принимают диуретик натошак в 5-6

часов утра и к завтраку «проблема повышенного диуреза» уже завершена; и, наконец, больные могут вообще не вставать с кровати, пользуясь уткой или судном.

Подобная картина, по нашему мнению, могла бы иметь место, если бы больной принял, например, 240 мг фуросемида + 150 мг урегита + 100 мг гипотиазида одновременно натошак, выделив при этом 4-7 литров мочи [21].

В реальной клинической практике 40 мг фуросемида при внутривенном применении вызывает прирост диуреза и натрийуреза практически в течение только 4 часов (табл. 4), после чего диурез и натрийурез приближаются к обычному среднечасовому значению до приема фуросемида. Суточный диурез при назначении 40 мг лазикса увеличивается лишь в 2,5 раза при увеличении натрийуреза в 4,4 раза, а калийуреза — на 82% (табл. 5), что не сопровождается, в большинстве случаев, какими-то побочными явлениями и осложнениями [15]. Действие фуросемида длится около 5-6 часов при приеме внутрь натошак и в течение 6-8 часов при приеме после еды.

Выбирая между ТД и ТПД и фуросемидом приходится сравнивать побочные эффекты и осложнения при их применении.

Побочные эффекты ТД и ТПД

Эффективность, но плохая переносимость больными строгой низкосолевой диеты стимулировала открытие диуретиков: с 1940 года увлечение строгой гипонатриевой диетой ослабло, кратковременно применялись ртутные диуретики и, наконец, с 1957 года в США начали применять хлортиазид, а затем гидрохлортиазид [27-29].

В 1960 году в клинической практике начали применять тиазидоподобный препарат хлорталидон, известный советским и российским врачам и пациентам как гигротон (Швейцария), а позже — как отечественный препарат оксодолин. Примерно в это же время появились калийсберегающие препараты — спиронолактон (1960 г.), триамтерен (1961 г.), амилорид и позже — комбинация триамтерена с гидрохлортиазидом — триампур и комбинация амилорида с тиазидным диуретиком — модуретик.

Побочные эффекты встречаются при лечении ТД примерно у 5-30% больных. Частота побочных эффектов зависит от дозы препарата. При использовании высоких доз ТД отменять их из-за развития побочных эффектов приходилось в 20-30% случаев [30-35].

Пропагандируемые и широко применяющиеся для лечения АГ диуретики I-го поколения — ГХТ и ХТ — выводят самое большое количество калия по отношению к выводимому с мочой натрию у больных с НК IIБ и III стадиями по сравнению со всеми

известными диуретиками, т. е. обладают наиболее выраженным калийуретическим эффектом.

Побочные эффекты при лечении ТД и ТПД встречаются примерно у 30-50% больных: увеличивается концентрация триглицеридов в крови (на 10-20%), общего холестерина (на 5-10%), липопротеидов низкой плотности (на 5-15%). Частота ЭД (эректильной дисфункции) составляет около 10% у больных, получающих низкие дозы ТД и ТПД, и значительно возрастает при длительном приеме более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки. Из гипотензивных средств наиболее достоверно вызывают ЭД тиазидные диуретики [34]. Частота и выраженность побочных эффектов увеличивается при увеличении дозы гидрохлортиазида или хлорталидона более 25 мг/сутки [31-33].

Следует ли принимать диуретики ежедневно, или их следует принимать 1-2-3-4 раза в неделю в виде ударных доз? Эта тема проходит «красной нитью» через все рекомендации.

Вероятно, пропагандисты ежедневного назначения ТД и ТПД полагают, что если больному ХСН ежедневно и длительно назначать ТД и ТПД, то он будет выделять мочу «в объеме здорового человека». Это умозаключение ошибочно, т.к.:

- в отличие от здорового человека, у больного с ХСН ПА стадии дефицит калия в организме составляет примерно 30%, у больных с НК ПБ и III стадией еще больше — до 50% (табл. 1 и 2).

- ТД и ТПД выводят значительное количество калия с мочой по отношению к выводимому с мочой натрию, особенно у больных с НК ПБ и III стадий (табл. 3) [17,19].

- ежедневное назначение ТД и ТПД довольно часто ведет к гипокалиемии, причем иногда весьма выраженной, с тяжелыми клиническими проявлениями, в чем мы убедились еще в конце 60-х — начале 70-х годов прошлого века.

- ежедневное назначение ТД и ТПД усугубляет дефицит калия в организме больных ХСН и способствует редукции в их организме мышечной массы, развитию дистрофических процессов и ухудшению в целом «трофологического статуса».

Отметим, что в стране имеются убежденные сторонники и пропагандисты ежедневного назначения диуретиков, как при лечении гипертонической болезни [37, 38], так и при лечении ХСН [26, 39]. При этом авторы ссылаются на то, что такой подход пропагандируется в международных руководствах по лечению ХСН [39], однако мы такой информации в Европейских рекомендациях по лечению ХСН не нашли [36].

Вернемся к выводу В.Ю. Мареева, приведенному выше: «Главным в этой фазе лечения (дегидратации) является ежедневное применение мочегонных пре-

паратов, позволяющих поддерживать стабильный вес и массу тела больного. Практика назначения ударных доз мочегонных — 1 раз в несколько дней — порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней». Кроме того, «Клинические наблюдения показали, что при продолжительном применении фуросемида эффективность одних и тех же доз препарата уменьшается. Это требует постепенного увеличения доз препарата, если состояние больного диктует необходимость поддержания высокого натрийуретического и диуретического эффекта» (рис. 4) [9].

В клинике нередко отмечается, что диуретический эффект может снижаться даже при ежедневном назначении 120-160 мг фуросемида, что нередко объясняют «рефрактерностью к диуретику» [9]. Например, если в первые дни лечения больные со II Б-III стадией НК (без диуретиков диурез, в среднем, 680 мл/сутки, натрийурез — 28 ммоль/сутки) выделяли при приеме 40 мг фуросемида, в среднем, 1500 мл мочи в сутки и 155 ммоль/сутки — натрия, то при развитии, так называемой, рефрактерности после приема 120-160 мг они выделяли всего лишь 1200 мл мочи в сутки и 60 ммоль/сутки — натрия. Для преодоления «рефрактерности» приходилось назначать 250-500 мг фуросемида внутрь, что приводило к диурезу 3900 мл/сутки и натрийурезу 350 ммоль/сутки [9].

Именно режим назначения диуретика, исключаящий его ежедневное назначение, позволяет длительно сохранять эффективность препарата в сравнительно невысоких дозах.

По нашему мнению, ГХТ в дозе 12,5-25 мг, как рекомендует В.Ю. Мареев, очень быстро прекратят свое диуретическое действие, если таковое будет отмечено вообще, даже у больных с НК ПА стадии, из-за ускользания эффекта при ежедневном их применении; у больных с НК ПБ стадии эти дозы заведомо неэффективны.

На фоне чрезмерно интенсивной пропаганды ежедневного применения ТД и ТПД, как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций с гипотензивными препаратами, для лечения гипертонической болезни и ХСН ежедневно и длительно (причем, в большинстве случаев — без применения солей калия и калийсберегающих диуретиков при одновременном назначении иАПФ и блокаторов АТ1 рецепторов), нас весьма впечатлила позиция, изложенная в ОСТе: «ГХТ принимается ежедневно или через день, возможны кратковременные перерывы (3-5 дней); в связи с побочными эффектами препарат временно отменяется или заменяется другим диуретиком», с которой мы полностью согласны [3].

Альтернативой ежедневному назначению ТД и ТПД является «бережное» отношение к сохранению

калия в организме больных ХСН. С этой целью применяют гипонатриевую диету, богатую калием, пищевую соль с пониженным содержанием натрия и обогащенную калием, калийные заменители поваренной соли [4].

Диуретики назначают в «неударных дозах» и не ежедневно, а несколько раз в неделю, используя перерывы в их приеме для восполнения потерь калия, происходящего в дни приема диуретиков. Необходимо строго ежедневно ориентироваться на разницу выпитой и выделенной жидкости, непременно добываясь каждый день превышения объема выделенной жидкости над выпитой, если имеет место динамика снижения массы тела (например, еженедельная) во время проведения дегидратационной терапии.

Лечение калийсберегающими диуретиками и препаратами калия больных ХСН, получающих иАПФ или блокаторы АТ₁ рецепторов, которые иногда могут даже при монотерапии вызывать гиперкалиемию, следует проводить с осторожностью во избежание гиперкалиемии, что было подробно рассмотрено в первой части данной работы.

ТД и ТПД можно применять совместно с калийсберегающими диуретиками: на начальных стадиях НК для этого наиболее подходит препарат амилорид или его комбинация с ГХТ — модуретик, или препарат триампур. У больных с НК IIБ и III стадиями НК можно использовать альдактон (при необходимости могут использоваться и амилорид, и модуретик или триампур). Препараты группы иАПФ в период дегидратационной терапии, в которую входят и калийсберегающие препараты, можно временно отменить.

В ОСТе приводятся побочные эффекты и осложнения при лечении фуросемидом: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипохлоремический алкалоз, увеличение экскреции кальция, артериальная гипотензия, реже — тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперурикемия и подагра, гипергликемия (реже, чем при использовании ТД), временное увеличение уровня холестерина и триглицеридов. В ряде случаев имеют место сыпь, панкреатит (при высоких парентеральных дозах), снижение слуха (при высоких парентеральных дозах и быстром введении при хронической почечной недостаточности); препарат с осторожностью применяют при нарушении функций печени и увеличении предстательной железы [3].

Наш комментарий. В реальной клинической практике побочные явления при лечении фуросемидом связаны, в основном, с интенсивным длительным лечением в больших дозах, которые применяются для лечения больных с тяжелой ХСН. Эти осложнения, в основном, выражаются в виде гипокалиемии и гипотонии различной степени выражен-

ности. Тех или иных метаболических нарушений при назначении «обычных» доз фуросемида (40–80 мг) больным НК за несколько десятилетий применения препарата нами отмечено не было.

В зависимости от клинического состояния больного НК и поставленной цели, мощное, но кратковременное действие фуросемида может быть и преимуществом (неоспоримое преимущество в условиях скорой помощи — например, при купировании отека легких), и недостатком (относительный недостаток при лечении хронической НК). Этот недостаток можно значительно нивелировать. При подборе дозы необходимо учитывать, что доза должна быть пропорциональна массе тела больного.

Также необходимо учитывать «диуретический анамнез»: диуретическую реакцию на определенную дозу фуросемида во время предыдущих назначений: если, например, диурез окажется выше ожидаемого, в следующий раз следует назначить не 40–80 мг лазикса, а 20–40 мг.

Можно принять лазикс не натошак, а после приема пищи, тогда интенсивный 4-х часовой диурез будет по объему примерно вдвое меньше, но продолжительнее — 8–10 часов.

Исходя из информации о побочных эффектах ТД и ТПД, следует задуматься в каждом конкретном случае, что назначить больному НК IIА стадии: ТД или ТПД с большим количеством побочных эффектов и осложнений или фуросемид, практически не имеющий таковых при применении в малых дозах (20–40 мг/сутки)?

Мы считаем, что больным с НК IIА стадии с сопутствующим сахарным диабетом, гиперурикемией, особенно с выраженным ее проявлением в виде подагры, больным с факторами риска и сахарного диабета, и подагры — с ожирением, с метаболическим синдромом, с отягощенной наследственностью по этим заболеваниям — более предпочтительно назначение фуросемида.

Вызывает удивление, что в наше время в клинике наряду с «обычными» препаратами (нитраты, антагонисты кальция и др.) широко применяются пролонгированные формы этих препаратов, тогда как среди диуретиков это имеет место только в отношении индапамида: есть индапамид МВ — с модифицированным высвобождением, индапамид ретард — пролонгированного действия.

Практическая кардиология остро нуждается в фуросемиде пролонгированного действия, так как у нее нет диуретика, подобного фуросемиду, с высокой эффективностью при практическом отсутствии побочных явлений и осложнений. Не следует ли и знаменитой фирме, выпускающей лазикс, создать лазикс пролонгированного действия и провести его клиническое изучение?

Помимо фуросемида, как на альтернативу ГХТ и хлорталидону, следует обратить внимание на диуретик **клопамид (бринальдикс)**. Этот препарат относится к группе тиазидоподобных диуретиков, но по механизму действия некоторые авторы относят его к петлевым диуретикам [30, 35]. Клопамид обладает менее сильным диуретическим, натрийуретическим и калийуретическим действием, нежели лазикс и урегит (табл.5., рис. 3). Вероятно, эти качества, наряду с низкой токсичностью и небольшим числом побочных эффектов и осложнений, сделали данный препарат наиболее часто применяемым в акушерской практике.

ТД и ТПД (гипотиазид и гигротон) действуют более «мягко», более длительно, выводят после однократного применения значительно меньше калия с мочой (в применяемых нами дозировках), чем лазикс или урегит. Однако, назначая ТД и ТПД, невольно думаешь о побочных эффектах их при лечении.

При регулярном (ежедневном) назначении мочегонных в поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной [1].

Трудно понять, зачем ежедневно назначать диуретики, если больной со ПА стадией НК в результате проведенного лечения хорошо скомпенсирован с помощью иАПФ, сердечных гликозидов, диуретиков, если он соблюдает диету с ограничением натрия и после выписки из стационара набирает вес не более 0,5-1,0 кг в неделю? Зачем ему надо ежедневно принимать диуретики? Нельзя ли устранить эту небольшую задержку жидкости и натрия в организме с помощью однократного приема диуретика в небольшой дозе с прибавкой диуреза не более, чем на 1 л?

Мы не сторонники ежедневного назначения больному с ХСН гипотиазида в дозе 12,5-25 мг, так как считаем такой подход нефизиологичным и небезвредным для больного из-за возможности развития метаболических и функциональных осложнений. Отметим, что гипотиазид в таких дозах будет эффективен только у нетяжелых больных с НК ПА стадии, с высоким уровнем клубочковой фильтрации, да и то недолго, так как быстро произойдет «привыкание» к препарату и «ускользание» эффекта, что необходимо компенсировать или постоянным увеличением дозы, или сменой диуретика.

В «Рекомендациях» даются дозы для гипотиазида: стартовая = 25 мг, максимальная = 75-100 мг [1].

Как мы уже писали, 25 мг гипотиазида в день ежедневно — это 750 — 775 мг в месяц [4]. Как правило, 25 мг гипотиазида в день при лечении НК ПА недостаточно, чаще требуется 75-100 мг препарата; 100 мг гипотиазида в день при ежедневном приеме — это примерно 3 г препарата в месяц, что с большой

степенью вероятности может быть связано с выраженными побочными эффектами и осложнениями. При этом ежедневный прием гипотиазида при возможном низком потреблении калия с пищей, которое может быть ниже его выведения с мочой, неизбежно приведет к гипокалиемии различной степени выраженности, что нам приходилось неоднократно наблюдать. Этот феномен наблюдается чаще, если лечение НК проводили неопытные и/или слабо теоретически подготовленные доктора. Часто это — молодые врачи без собственного клинического опыта, образование которых сложилось, в основном, по рекламным листовкам фирм, производящих и/или торгующих диуретиками или комбинированными препаратами, в который входит диуретик.

Ежедневный прием диуретика неизбежно ведет к увеличению солевого аппетита в результате повышенного выведения натрия и возникновения его дефицита в организме, что выражается в увеличении потребления соленой пищи.

Кроме того, ежедневный прием диуретиков неизбежно приводит к «привыканию» к ним ферментных систем эпителия почечных канальцев, отвечающих за реабсорбцию натрия в нефроне и снижению натрийуретического эффекта диуретиков. В этом случае проявляется феномен «ускользания эффекта» при лечении диуретиками, рост резистентности и требуется увеличение доз диуретиков, что, в свою очередь, ведет к росту возможных метаболических осложнений и т.п.

Следует помнить, что альтернативой ежедневному приему диуретиков является ограничение натрия в диете, что резко снижает задержку натрия в организме и резко снижает потребность в диуретиках. Ежедневное назначение диуретиков больным с начальными стадиями недостаточности кровообращения мы считаем необоснованным, нерациональным и, более того, небезопасным, ибо такое лечение тяжело переносится больными с недостаточностью кровообращения.

Мы считаем, что при проведении терапии, направленной на устранение у больного отеков, на фоне ограничения в пище хлорида натрия и увеличения потребления калия, адекватного тяжести НК у конкретного больного, диуретики следует давать не каждый день и не в «ударных», а в «оптимальных» дозах при увеличении диуреза на 1-1,5 л количества выпитой жидкости. Для поддержания безотечного состояния необходимо соблюдение больным диетических принципов, изложенных в 1-й части нашей работы [4]. Кроме того, необходимо ежедневное взвешивание больного с помощью напольных весов. При увеличении массы тела на 0,5-1,0 кг следует принять диуретик или комбинацию диуретиков для удаления лишнего веса.

Дни без приема диуретиков должны быть использованы на восполнение потерь калия в дни приема диуретиков с пищей и с препаратами калия.

Для предотвращения потерь калия у больных с НК II А стадии целесообразно использовать ТД и ТПД или петлевые диуретики в сочетании с наименее токсичным калийсберегающим препаратом амилоридом. Применение спиронолактона у таких больных не показано из-за возможности развития осложнений в виде гинекомастии и атрофии половых желез у мужчин, аменореи и гирсутизма у женщин.

«После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально больной должен выделять на 200 мл больше) и масса тела должна оставаться стабильной» [1].

Если следовать этому указанию, больной будет терять массу тела и обезвоживаться (В.А.Люсов и соавт.).

Коррекция водно-электролитных нарушений у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения (IIБ и III стадией НК)

В «Рекомендациях» приводится алгоритм применения диуретиков при лечении тяжелой сердечной недостаточности:

III ФК (декомпенсация) — петлевые (тиазидные + антагонисты альдостерона в дозах 100-300 мг/сут;

III ФК (поддерживающее лечение) — тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (по 0,25 х 3 раза/сут в течение 3-4 дней, 1 курс в 2 недели;

IV ФК — петлевые + тиазидные (иногда сочетание двух петлевых диуретиков — фуросемида и урегита) + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25 х 3 раза/сут в течение 3-4 дней, 1 курс в 2 недели) [1].

В целом мы согласны с величинами дозировок диуретиков, приводимых в «Рекомендациях», но с некоторыми уточнениями.

Рекомендуемые дозы для наиболее часто используемых мочегонных: фуросемид (стартовая доза — 20-40 мг, максимальная — до 500 мг (в научной литературе описаны клинические случаи лечения ХСН и ХПН лазиксом в суточной дозировке до 2000 мг при минимуме побочных эффектов (иногда отмечался ототоксический эффект), что подчеркивает нетоксичность этого препарата).

Мы считаем, что данная информация в «Рекомендациях» при лечении больных с ХСН явно недостаточна для практических врачей и приводим данные по применению фуросемида из ОСт.

«При приеме внутрь фуросемида средняя началь-

ная доза — 40 мг/сутки, поддерживающая — 20 мг/сутки или 40 мг через день; при резистентных отеках — 80 мг/сутки; при олигурии: начальная доза — 250 мг/сутки, при необходимости увеличивают дозу до 500 мг/сутки, можно принимать каждые 4-6 часов до максимальной разовой дозы 2 г (очень редко!). Внутримышечно или внутривенно — вводить медленно (не более 4 мг/мин): начальная доза — 20-50 мг. В/венно капельно: при олигурии начальная доза 250 мг в течение 1 часа (скорость введения не более 4 мг/мин). При неудовлетворительном диуретическом ответе в течение последующего часа — 500 мг за 2 ч, затем (при отсутствии удовлетворительного ответа в течение 1 часа) — 1 г в течение 4 часов; при продолжающейся олигурии необходим гемодиализ» [3].

«В процессе лечения доза фуросемида устанавливается индивидуально в каждом конкретном случае, режим дозирования корректируется в зависимости от величины диуретического эффекта, динамики состояния пациента. Отменяется в случае достижения желаемого диуретического эффекта в связи с переходом на прием менее интенсивного диуретика, а также при наличии побочных эффектов. Возможна острая передозировка, которая проявляется слабостью, снижением АД, тахикардией, спутанностью сознания, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, возможен коллапс. В крайних случаях могут возникать судороги, адинамия. Вызывают рвоту или промывают желудок, для прекращения всасывания препарата дают активированный уголь. Вводят жидкость в объемах, достаточных для нормализации АД.

Урегит: стартовая — 25-50 мг, максимальная — до 250 мг (по нашим данным, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг, так как далее нарастает токсический эффект);

Буметанид: стартовая — 0,5-1,0 мг, максимальная — до 10 мг» [3].

Исходя из нашего научного и практического опыта лечения тяжелой недостаточности кровообращения, мы считаем, что при лечении больных с НК IIБ и III стадий бесспорно должны применяться петлевые диуретики, так как только они могут обеспечить необходимый уровень диуреза и натрийуреза у тяжелых больных. Напомним еще раз, что до появления петлевых диуретиков (при наличии в клинической практике тиазидов) больные с тяжелым отеком синдромом погибали в состоянии декомпенсации при выраженных анасарке, асците, гидротораксе и т.д.

ТД и ТПД — морально устаревшие лекарственные препараты с большим количеством побочных эффектов и осложнений при их применении; их используют в клинической практике «за неимением лучших» препаратов подобного действия.

Фуросемид — эффективный нетоксичный препарат, сделавший революцию в лечении отеочного синдрома различной этиологии, спасший жизни миллионам больных с тяжелой ХСН с выраженным отеочным синдромом, которые до появления фуросемида считались практически некурабельными.

Тиазиды у таких больных могут применяться только в комбинации с петлевыми диуретиками, так как только в этом случае за счет их синергизма с петлевыми диуретиками можно добиться желаемого диуретического ответа. Но и в таких комбинациях диуретики у больных с упомянутыми выше состояниями следует применять лишь в случае крайней необходимости, так как ТПД у таких больных увеличивают экскрецию калия на 58-79%, выводя на 1 ммоль калия лишь 1,7– 2,3 ммоль натрия, тогда как петлевые диуретики у сходных по тяжести больных выводят на 1 ммоль калия 4-4,4 ммоль натрия (табл. 3-5) [15, 17, 19].

Этот феномен приобретает еще большее значение, так как в «Рекомендациях» гидрохлортиазид, как и петлевые диуретики, советуют использовать без калийсберегающих диуретиков типа триамтере-на или амилорида.

ТД и ТПД — «чемпионы» по выведению калия по отношению к выводимому с мочой натрию при лечении больных с недостаточностью кровообращения IIБ и III стадии НК.

На основании данных литературы и собственных данных, по интенсивности выведения калия с мочой диуретики можно условно разделить на следующие группы:

- уменьшающие выведение калия из организма — калийсберегающие диуретики;
- экономные — не выводят дополнительно калий, несмотря на значительное выведение натрия — комбинации ГХТ и калийсберегающих диуретиков;
- расточительные — петлевые диуретики, выводят много калия, но имеют высокий натрий/калиевый коэффициент мочи, т. е. на 1 ммоль потерь калия выводят больше, чем ТД и ТПД — натрия;
- самые расточительные — ТД и ТПД, обладают слабым натрийуретическим эффектом, с высоким выведением калия и низким натрий/калиевым коэффициентом мочи при лечении НК IIБ и III стадии.

Влияние различных диуретиков на экскрецию натрия и калия с мочой у 420 больных со IIБ стадией НК представлено на рис.5 [9].

«Влияние мочгонных на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней) может быть даже негативным» [1].

Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков в России: попытка «ударного» диуреза — один раз в несколько дней. Более ошибочную тактику лечения, как

с учетом качества жизни пациента, так и прогрессирования ХСН, трудно представить»[1].

Мы считаем, что эти тезисы требуют уточнения. Что означает термин «ударные дозы»? Какой прирост диуреза (или натрийуреза) авторы «Рекомендаций» считают ответом на «ударные дозы» чрезмерным: +1 л, + 2 л, +3 л, +4 л/сутки?

По ОСТу: «Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к гиперактивации нейрогормонов и рикошетной задержке жидкости в организме» [3].

За исключением, как мы считаем, крайне тяжелых больных с выраженной массивной задержкой жидкости в организме. Таким больных со IIБ и III стадиями НК в состоянии декомпенсации при поступлении в стационар в течение примерно первых 3-х-4-х дней проводится лечение ударными дозами диуретиков по жизненным показаниям. Вводят внутривенно лазикс до 500-1000 мг, однако при этом не следует доводить диурез до более 2,5-3 л/сутки. В данном случае, как впрочем и в других, к принципу подбора дозы диуретика надо относиться как к принципу подбора дозы инсулина: подбирается такая доза, которая эффективна для определенного уровня глюкозы в крови; в данном случае — для достижения определенного уровня прироста диуреза, натрийуреза и потерь калия с мочой. Именно такой объем выделенной мочи позволяет снять у больного тягостные симптомы декомпенсации и дополнительно назначить калийсберегающие диуретики, благодаря чему можно добиться значительного прироста диуреза и натрийуреза практически без прироста потерь калия с мочой. Мы считаем, что, учитывая выраженный застой во внутренних органах, прием комбинаций диуретиков внутрь в состоянии столь тяжелой декомпенсации неэффективен — в том числе, и из-за нарушения их всасывания в желудочно-кишечном тракте (см. также приведенные нами данные о применении фуросемида из ОСТа).

У больных с очень тяжелой НК IIБ и III стадий в состоянии декомпенсации (диурез 600-450 мл/сутки, экскреция натрия с мочой — от 20 ммоль/сутки до «следов натрия в моче», коэффициент натрий/калий мочи до 0,5) достичь клинически значимого диуретического эффекта можно только при назначении ударных доз при монотерапии лазиксом или при применении комбинаций петлевых диуретиков с тиазидами (например, для особенно тяжелых больных — 240 мг фуросемида+150 мг урегита + 100 мг гипотиазида одновременно натошак) на фоне применения спиронолактона (до 300-400 мг/сутки). Диурез при этом может составлять всего лишь 1,2-1,7 л/сутки.

Если назначать таким больным диуретики ежедневно, чтобы получать ежедневное небольшое пре-

вышение диуреза над выпитой жидкостью, как это рекомендуют авторы «Рекомендаций», то возникает несколько проблем:

1. Некоторые препараты в применяемых в комбинации дозировках и при их сочетании могут быть токсичными и плохо переноситься больными. В первую очередь это относится к этакриновой кислоте.

2. Кроме того, больные тяжело переносят потерю калия. При ежедневном приеме диуретиков у больных, имеющих дефицит калия примерно 50%, может очень быстро развиваться значительная гипокалиемия с тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями.

3. Больным чисто физически тяжело ежедневно собирать непривычно большой для них объем мочи, пользуясь уткой или судном.

4. Ежедневный прием диуретиков у таких больных невозможен при развитии у них гипокалиемии, гипотонии, нарушений сердечного ритма и т.п.

Наш опыт показывает, что больные нередко просят врача делать перерывы в лечении диуретиками из-за плохой переносимости ежедневного их приема. Поэтому в лечении диуретиками очень тяжелых больных *делают перерывы в лечении вынужденно (!)*, т. к. больные ни физически, ни морально не выдерживают ежедневного их приема, поэтому впечатление о неверной тактике терапии («ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней, что может быть даже негативным» [1]) ошибочно.

Мы согласны, что «ударные дозы», после которых диурез составляет 3-5 литров/сутки несколько раз в неделю, нежелательны, но «обратной стороной медали» является ежедневный прием диуретиков, столь же нефизиологичный и трудно переносимый больными с НК (!).

«Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы — активную и поддерживающую. В активной фазе превышение выделенной мочи над принятой жидкостью должно составлять 1-2 литра в сутки, при ежедневном снижении веса ~ по 1 кг» [1].

По нашему мнению, авторы «Рекомендаций», предлагая *тактику медленной*, как они считают, *дегидратации* с помощью ежедневного назначения диуретиков, на самом деле предлагают *тактику очень интенсивной дегидратации*: потерю больным 10 кг массы тела за 10 дней или 30 кг массы тела за 30 дней.

Наш опыт в данной области показывает следующее.

• Больных, у которых за счет интенсивной терапии отеочного синдрома снижали массу тела за время нахождения в клинике на 10-15 кг, в настоящее время немного. Такие больные поступали в большом количестве, в том числе много иногородних, как раз

в то время, когда только что появился фуросемид (лазикс) — в середине 60-х годов прошлого века. В провинциальных клиниках этого препарата тогда еще не было.

• Как правило, за время нахождения в клинике (всего в течение, примерно, 3-4-х недель) у столь тяжелых больных постепенно снижают массу тела на 3-5 кг в неделю, максимум — на 7 кг примерно за 10-15 дней; на 15 кг массу тела можно снизить не ранее чем через один-два месяца от начала дегидратационной терапии, достигая безотечного состояния. Затем поддерживают в течение недели безотечное состояние. Если во время лечения у больного появлялись нарушения сердечного ритма, гипокалиемия, то дегидратацию проводили еще медленнее. Если же проводить терапию диуретиками по методике, предлагаемой авторами «Рекомендаций», причем гипотиазидом в дозе 75-100 мг/сутки, то следует ожидать выраженной гипокалиемии с клиническими проявлениями различной степени тяжести.

При терапии выраженного отеочного синдрома необходима умеренность не только в отношении ежедневной прибавки диуреза, но и ежедневной прибавки натрийуреза (и потери массы тела) в течение всего периода лечения. Больные не выдерживают ежедневной терапии диуретиками, в первую очередь, из-за резкой мышечной слабости и гипотонии, связанной с потерей калия. Кроме того, необходима адаптация организма при переходе от состояния массивных отеков к безотечному состоянию.

По нашему мнению, при лечении отеочного синдрома наиболее рационально применять диуретики согласно рекомендованным авторами неударными дозами диуретиков с последующим приростом диуреза после их приема и ежедневной потерей массы тела.

Однако мы считаем, что назначать диуретики по такой методике следует не ежедневно, а 2-3-4 раза в неделю с перерывами между приемом диуретиков, т. е. мы предлагаем более щадящую тактику коррекции водно-электролитных нарушений, нежели авторы «Рекомендаций».

Всем практикующим врачам полезно знание «Алгоритма терапии диуретиками» из ОСТА, утвержденного Минздравом России [3].

Начинают терапию:

— с назначения одного диуретика, принимаемого ежедневно в средних дозах в утренние часы, натощак (усвояемость снижается после приема пищи);

— при необходимости (тяжелое состояние больного) возможно введение диуретика в/в, в/м, применение комбинации диуретиков;

1-я неделя терапии:

— проводится оценка действия диуретика: положительный диурез (разница объемов выделенной за

сутки мочи и употребленной за сутки жидкости приблизительно 500 мл) свидетельствует об эффективности препарата;

2-4-я неделя терапии:

— коррекция дозы диуретика, переход на поддерживающие дозы;

— оценка действия диуретика: положительный диурез (разница объемов выделенной за сутки мочи и употребленной за сутки жидкости ~ 200 мл) подтверждает его эффективность.

Дальнейшая терапия:

— продолжение приема препарата в поддерживающей дозе;

— оценка побочных эффектов препарата [3].

*Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отечным синдромом. Однако в ряде случаев может развиваться **толерантность к дегидратационному лечению** — в частности, к использованию диуретиков [1].*

Мы имеем положительный опыт лечения рефрактерной сердечной недостаточности с помощью лазикса в больших дозах (препарат «Лазикс-500» — 500 мг лазикса в одной таблетке и препарат «Лазикс — 250» — 250 мг лазикса в одной ампуле.) В большинстве случаев удавалось добиться выраженного диуретического эффекта при назначении лазикса 250—500 мг и более в сутки сначала в/венно, затем — перорально. Кроме того, больной постоянно принимал спиронолактон в дозе 300-400 мг/сутки.

Другим подходом является назначение уже названной комбинации фуросемид+урегит+гипотиазид на фоне ежедневного приема спиронолактона в указанной дозе. Наши данные по лечению рефрактерной СН совпадают с таковыми, приведенными в «ОСТе» [3].

Есть данные, что при рефрактерном к терапии отечном синдроме эффективна комбинация самого «сильного» из современных тиазидов — *метолазона* (дозы от 2,5 до 10 мг), который в США рассматривается как основное дополнение к петлевым диуретикам при рефрактерном отечном синдроме (в России пока не зарегистрирован)[1]; большой интерес для лечения этого состояния представляет перспектива лечения *торасемидом* (*диувир*), который считается самым эффективным и мощным петлевым диуретиком, но который зарегистрирован в России только в 2006 году (стартовая доза 5-10 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100-200 мг/сутки)[1].

Положительным моментом «Рекомендаций» мы считаем определение места индапамида в лечении ХСН: «Индапамид не имеет официальных показаний к лечению ХСН, поэтому его применение, во всяком случае, в рекомендованных дозах у больных ХСН не обосновано» [1].

Интересны данные о возвращении в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых диуретиков) препарата ацетазоламида [1].

Мы применяли этот препарат при лечении ХСН еще в конце 60-х — начале 70-х годов и изучали влияние этого препарата на кислотно-щелочное состояние организма. Несмотря на значительный сдвиг pH в кислую сторону под влиянием этого препарата, какого-бы то ни было клинического эффекта не наблюдалось, что явилось причиной прекращения исследования.

В те же годы мы с успехом применяли рекомендуемое в рассматриваемой работе «Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. — эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы — лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком АД — допамин (2-5 мкг/мин), а также механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез)» [1] и не только по жизненным показаниям, как указано в «Рекомендациях», но и у наиболее тяжелых декомпенсированных больных и с удовлетворительным эффектом; причем плевральную пункцию у таких больных дежурный врач должен был делать в экстренном порядке.

По данным ОСТа, «Плевральная пункция с удалением транссудата может быть сделана в случае застойной СН с выраженным отечным синдромом и резистентности к лечению большими дозами мочегонных. Аспирация плевральной жидкости (как правило, 500-1000 мл) обычно сопровождается улучшением состояния больного» [3].

Из «Рекомендаций»: «Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопроteinемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы» [1]. Заметим, что подобное применение, как и попытка использования осмотических диуретиков, часто приводило к сердечной астме, особенно у больных с пороком сердца и ХСН.

Коррекция водно-электролитного состояния больных ХСН после выписки из стационара

Эта задача является неотъемлемой частью общей задачи поддержания больного в состоянии компенсации или субкомпенсации после выписки из стационара как можно более длительный период времени. С этой целью необходим контроль и тщательная грамотная корректировка препаратов и их дозировок, рациональное трудоустройство больного или перевод на инвалидность, лечение сопутствующих заболеваний и т.д.

Разумной альтернативой диуретикам для поддержания безотечного состояния является диета с низ-

ким содержанием натрия и высоким содержанием калия, белка и витаминов. Мы рекомендуем ограничивать потребление поваренной соли больным с НК ПА стадии до 2-3 г в сутки, а больным с ПБ – III стадиями НК – до 1,5-2 г в сутки для поддержания безотечного состояния. Такой подход позволяет или вообще исключить диуретики, или сократить их дозы более чем на половину. Определенную роль могут сыграть калийные заменители поваренной соли (КЗПС), а также такой простой способ как взвешивание больного самостоятельно с помощью напольных весов.

Рекомендуется следующая тактика поддерживающей индивидуальной терапии. При проведении поддерживающей терапии суточный диурез должен примерно соответствовать количеству потребляемой за день жидкости (около 1000 мл). Показателем эффективности поддерживающей терапии служит сохранение стабильного веса больного, а показателем неэффективности – нарастание веса тела. Приведенные критерии показывают важное значение регулярного взвешивания больных, получающих диуретики, наряду с измерением диуреза и определением натрийуреза.

Больным с недостаточностью кровообращения I стадии диуретики не назначают. Во II А стадии активная терапия проводится в фазе субкомпенсации водно-электролитных нарушений. При достижении компенсации, при отсутствии клинических признаков застойной недостаточности кровообращения, диуретики назначают в небольших дозах при увеличении массы тела больного за короткий промежуток времени (за счет задержки избытка жидкости), чтобы этот избыток удалить.

При проведении поддерживающей терапии у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии поддерживающее лечение может заключаться в назначении небольшой дозы гипотиазида или триампура, или модуретика 1 раз в неделю. У некоторых больных, как обосновано выше, может иметь место прием фуросемида в небольших дозах после еды, оптимально – в комбинации с амилоридом. Более тяжелым больным при поддерживающей терапии требуется назначать диуретики 2-3 раза в неделю. Самым тяжелым больным с недостаточностью кровообращения III стадии для поддержания стабильного веса нужно применять сочетание двух или трех диуретиков (комбинации петлевых диуретиков, тиазидов) несколько раз в неделю и альдактона – постоянно.

Эти больные, по существу, являются «диуретикозависимыми», так как без постоянного приема диуретиков они нежизнеспособны.

Во ПБ стадии активная терапия диуретиками проводится в фазе декомпенсации и субкомпенса-

ции вплоть до полного исчезновения клинических признаков застойной недостаточности кровообращения. При достижении компенсации водно-электролитных нарушений во избежание рецидива без перерыва переходят на поддерживающую терапию. Регулярное назначение диуретиков позволяет длительно поддерживать состояние компенсации у многих больных.

У больных с недостаточностью кровообращения III стадии достичь полной компенсации водно-электролитных нарушений практически невозможно и поэтому необходимо переходить на поддерживающую терапию диуретиками уже в фазе субкомпенсации (увеличенная печень, небольшой асцит).

Рекомендации по выбору тактики лечения диуретиками в зависимости от состояния водно-электролитного обмена отражены в табл. 1 и 2 [23].

«Диуретики у женщин быстрее и чаще вызывают гипокалиемию, это может быть причиной удлинения QT и соответственно – нарушений ритма сердца»[1].

Мы считаем, что в «Рекомендациях» целесообразно охарактеризовать принципы контроля за терапией диуретиками, а также охарактеризовать способы профилактики и коррекции гипокалиемии.

Контроль за терапией диуретиками

«Классическими» способами контроля являются исследование «веса и диуреза» больного, о чем нередко забывают молодые врачи. Диурез может измерять и фиксировать сам больной ежедневно, а взвешивание больного производится сначала с помощью медперсонала, а затем и самим больным, с фиксацией результата в истории болезни в динамике. После выписки из стационара больной должен купить напольные весы (а также тонометр) и взвешиваться не реже двух раз в неделю (при увеличении веса на 1-1,5 кг следует принять диуретик, рекомендованный врачом).

Другим наиболее доступным способом контроля является ЭКГ-контроль. Общеизвестны ЭКГ-признаки гипо- и гиперкалиемии; кроме того, можно зафиксировать характерные для этих состояний экстрасистолию и нарушение проводимости.

Менее доступен, но очень ценен, метод определения натрия и, особенно, концентрации калия в плазме крови (реже – в моче). В «Рекомендациях» целесообразно указать границы средних нормальных величин концентраций натрия и калия в плазме крови: для натрия – 135-145 ммоль/л; для калия – 3,8-5,5 ммоль/л. В зависимости от интенсивности диуретической терапии контроль этих показателей целесообразно проводить в стационаре один раз в 1-2 недели, а в поликлинике – один раз в 1-2 месяца.

Исходя из вышеизложенного, можно рекомендовать для контроля за проводимой терапией обяза-

тельные и желательные методы. К обязательным методам следует отнести определение концентрации калия и натрия в плазме крови, что на практике делается очень редко (!). Исследование проводится методом пламенной фотометрии.

К желательным методам исследования можно отнести исследование суточной экскреции калия и натрия с мочой, что отражает пищевое потребление этих электролитов и может служить для коррекции диеты и выбора диуретика. Сюда же относится измерение больными суточного диуреза, взвешивание больного.

При лечении тиазидами и нетиазидными сульфаниламидами целесообразно исследовать в динамике концентрацию глюкозы в крови, липидный спектр крови, концентрацию мочевой кислоты в крови.

Заключение

При лечении ХСН нельзя пренебрегать диетой. Рекомендации должны быть конкретными, а не формальными, типа: «Диета должна быть богата белком и витаминами, с ограничением потребления натрия» [1], когда о калии даже не упоминается. Врачи должны знать, что диета с ограничением натрия и богатая калием в определенной степени должна являться альтернативой лечению диуретиками, особенно это касается поддержания безотечного состояния после проведенной дегидратационной терапии с помощью диуретиков.

К диуретикам, которые используют для лечения ХСН, надо относиться объективно и критически. Из все препаратов только лазикс (фуросемид) является действительно классическим мощным диуретиком с минимумом побочных эффектов (пеританид мы пока не применяли). ТД и ТПД обладают большим количеством побочных явлений и осложнений, являются устаревшими, и их приходится применять только «за неимением лучших» препаратов этой группы.

Давно назрела потребность в новых инновационных диуретиках для лечения недостаточности кровообращения. Это относится и к ТД, и к ТПД, и к лазиксу, так как в клинике была бы полезна пролонгированная форма этого препарата. Необходимы также инновационные вазодилататоры для лечения ХСН, которые, в отличие от иАПФ, можно было бы применять совместно с калийсберегающими препаратами.

Выбор диуретика и тактика его применения — режим дозирования, частота назначения и т.п. — корригируются в зависимости от величины диуретического эффекта, динамики состояния пациента. Тактика применения диуретиков для больных с ХСН различной степени тяжести в связи с этими условиями подробно изложена в ОСТе в виде рекомендаций «Алгоритм терапии диуретиками». Таких «Алго-

ритмов» в ОСТе несколько. Они подробны и конкретны и весьма полезны для практических врачей. К сожалению, «Рекомендации» по этому показателю, как и по многим другим, значительно уступают ОСТу.

Дегидратационная терапия у больных с НК должна проводиться рационально и бережно, учитывая огромный дефицит калия в организме таких больных, и без применения «ударных доз», приводящих к значительному приросту диуреза, натрий- и калийуреза, и без ежедневного, в течение длительного времени назначения ТД и ТПД. Такой же подход должен применяться при поддержании безотечного состояния у больных с НК.

Мы считаем, что тактика коррекции водно-электролитных нарушений недостаточности кровообращения не должна быть сведена к примитивной тактике лечения с помощью ежедневного длительного назначения больному ТД или ТПД. Современный подход к коррекции водно-электролитных нарушений при недостаточности кровообращения подразумевает, по нашему мнению, творческую задачу для врача:

- при необходимости врач изменяет акценты в назначении препаратов, с учетом индивидуального состояния каждого больного их подбирает, активно манипулирует дозировками препаратов и, если необходимо, изменяет назначения;

- тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных эффективных дозировок диуретиков на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия.

- лечение калийсберегающими диуретиками и препаратами калия больных ХСН в настоящее время следует проводить с осторожностью, так как может возникнуть гиперкалиемия у больных, получающих иАПФ или блокаторы АТ1 рецепторов, которые могут иногда вызывать гиперкалиемию даже при монотерапии.

- коррекция водно-электролитных нарушений при ХСН должна проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений.

После появления в кардиологической клинике петлевых диуретиков проблема удаления избытка натрия и жидкости из организма больных ХСН различной степени тяжести, в принципе, решена, тогда как проблема восполнения дефицита калия в организме этих больных с помощью терапевтических методов лечения не решена.

Как показывают рецензируемые «Рекомендации», проблеме предотвращения потерь калия во время дегидратационной терапии и поддержания безотечного состояния в них уделено недостаточно внимания.

Мы считаем, что в «Рекомендациях» следует подчеркнуть, что тактика лечения больных ХСН должна быть построена таким образом, **чтобы предупреждать развитие декомпенсации** у таких больных; врачи должны знать, что переход от состояния декомпенсации к состоянию субкомпенсации у тяжелых больных ХСН «дорого обходится» организму таких больных. Во время терапии петлевыми и ТД и ТПД при увеличении диуреза выводится не только избыток натрия, но и повышенное количество калия, аминокислот и других азотистых веществ, водорастворимых витаминов. Компенсация или субкомпенсация каждой или

нескольких последовательных состояний декомпенсации, в том числе и диуретиками, неизбежно ведет к уменьшению «тощей массы» организма, способствует утяжелению ХСН и развитию, в конечном итоге, сердечной кахексии более быстрыми темпами.

Мы считаем, что наши критические замечания и рекомендации по диетотерапии и применению диуретиков при лечении ХСН, основанные более чем на 40-летнем опыте работы с ними, могут оказаться полезными при составлении очередных «Национальных Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН».

Литература

1. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность, том 7, №2, с. 53-78.
2. Приказ №164. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 27.08.2002. «Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность.» М.: Издательский дом «Русский врач».-2003.- Часть 1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208. Приложение к журналу Врач.
3. Приложение к приказу Минздрава России от 27.05.02. №164 «Отраслевой стандарт Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность (150)».: Издательский дом «Русский врач».-2003.- Часть 1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208. Приложение к журналу Врач.
4. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Современные проблемы профилактики и восполнения дефицита калия в организме больных хронической недостаточностью кровообращения с позиций собственного научного и клинического опыта Часть 1-я// Росс. кардиол. ж. 2006, №5, с.
5. Сидоренко Б.А. Гемодинамика и водно-солевой обмен у больных с недостаточностью кровообращения и применение салуретических препаратов триамтерена и фуросемида. Дисс. канд. М., 1967.
6. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд., М., 1977.
7. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс. канд. М., 1981.
8. Рифаи М.А. Метаболизм и кинетика обмена натрия и воды у больных гипертонической болезнью. Дисс. канд. М., 1983.
9. Сидоренко Б.А. Водно-электролитный обмен и применение диуретиков при недостаточности кровообращения. Дисс. докт. М., 1974.
10. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт. М., 1988.
11. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт. М., 1994.
12. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., МЗ РСФСР, 1987.
13. Сидоренко Б.А. Влияние триамтерена на водно-солевой обмен при лечении больных с недостаточностью кровообращения//Тер. арх. 1966. №7,72.
14. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н., Мельниченко Г.А. Сравнение эффективности и механизма действия салуретиков лазикса, этакриновой кислоты, бринальдикса и триамтерена у больных с застойной сердечной недостаточностью// Кардиология 1971, №9, с.20-31.
15. Сидоренко Б.А. Применение фуросемида у больных с недостаточностью кровообращения: влияние на гемодинамику и водно-солевой обмен// Кардиология, 1966, №5,53.
16. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И. и др. Влияние фуросемида на обмен натрия и калия при лечении больных с застойной сердечной недостаточностью // Новости фармации и медицины, 1972, №4, (27), с.2-9.
17. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Титов В.Н. и др. Сравнение эффективности и механизма действия салуретических препаратов триамтерена, гипотиазида и их сочетания (триампур) у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1973, №4, с.57-67.
18. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Савенков П.М. и др. Применение альдактона – салгугина у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1975, №5, с.108-116.
19. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н. Применение салуретического препарата гигротон для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения//Кардиология, 1974, №7, с. 142-153.
20. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Терапевтическое применение амилорида и его сочетаний с гидрохлортиазидом и фуросемидом у больных с хронической недостаточностью кровообращения // Кардиология 1978, №11, с.106-114.
21. Харченко В.И., Евсиков Е.М. Применение больших доз фуросемида у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения // Кардиология 1978, №9, с.130-137.
22. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И. и др. Калийсберегающие диуретики и их применение в лечении застойной сердечной недостаточности / В сб. «Ишемическая болезнь. Недостаточность кровообращения». Труды 2-го МОЛГМИ. М., 1981, вып.15. с.122-139.
23. Дифференцированное применение диуретиков при хронической недостаточности кровообращения. Методические рекомендации. Составители Б.А.Сидоренко и В.А.Люсов. Москва, Минздрав РСФСР, 1977.
24. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни. М., МЗ РСФСР, 1986.
25. Возможности оптимизации лечения гипертонической болезни. Методические рекомендации, М., Минздрав РСФСР, 1988.
26. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью//Consilium medicum 1999, том1, №3, с.124-129.
27. Hollander W, Wilkins RW Chlorothiazide: A new type of drug for the treatment of arterial hypertension // Boston Med Q 1957;8:69-75.
28. Wilkins RW. New drugs for hypertension with special reference to chlorothiazide// N. Engl. J. Med. 1957;257:1026-1030.
29. Freis ED, Wanko A, Wilson IM et al. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril) // JAMA 1958; 166:137-140.
30. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium medicum 2000, том2, №3, с.99-127.

31. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd edition. Mt. Kisco, NY: Futura Publishing, 1984.
32. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP et.al. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs // JAMA 1985; 253:3263-3268.
33. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendroflumazide and propranolol for the treatment of mild hypertension // Lancet 1981; 2:539-542.
34. Щеплев П.А., Верткин А.Л., Тополянский А.В., и др. Эректильная дисфункция у кардиологических пациентов // Лечащий врач, 2002, 33, с. 16-20.
35. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида // Артериальная гипертензия. Репринт, 2005, с. 3-7.
36. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. Экспертный комитет по разработке практических рекомендаций и проведению методических конференций с целью повышения качества лечения в европейских странах. Экспертная группа по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность 2001, том 2, №6, С.251-276.
37. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и каково место хлорталидона? (дискуссия) // Сердечная недостаточность, 2005. Том 5, №4, с. 154-158.
38. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа по восстановлению навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолин (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертензией (Программа «Восток») // Сердце. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
39. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и др. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных ХСН // Сердечная недостаточность 2005, том 6, №3(31), с. 105-106.

Поступила 25/08-2006