Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

В статье представлены материалы консенсуса Европейского общества кардиологов по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Диуретики представляют важный класс лекарственных средств по лечению ХСН с позиции доказательности. Большое внимание в консенсусе уделено тактике применения диуретиков, в частности петлевых диуретиков, при острой декомпенсации ХСН. Обсуждаются клинико-фармакологические преимущества и недостатки основных представителей петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида, буметанида) при ХСН. Анализируется эффективность низких и высоких доз петлевых диуретиков, способ введения (болюсное или непрерывная инфузия) в аспекте эффективной диуретической терапии и предупреждения толерантности к диуретикам, а также влияния на прогноз выживаемости при декомпенсации ХСН. Также обсуждаются современные подходы в диагностических критериях оценки эффективности диуретической терапии при острой декомпенсации ХСН, показаны возможности определения уровня экскреции ионов Na^+ в моче как суррогатного маркера эффективности диуретической терапии для оптимизации режима дозирования препаратов. Предложен алгоритм диуретической терапии (выбор дозировок и режимов применения петлевых диуретиков) при ведении пациентов с острой декомпенсацией ХСН, включающий внутривенное применение петлевых диуретиков в оптимальной возрастающей дозе в первые 24 ч до купирования застоя с дальнейшим переходом на поддерживающую эуволемию дозировку петлевого диуретика и комбинированную диуретическую терапию с тиазидами для получения синергизма. Рассматривается тактика коррекции электролитных нарушений на фоне диуретической терапии. Петлевые диуретики рекомендуются при ХСН для предотвращения признаков и симптомов застойных явлений: это единственная группа препаратов с рекомендацией класса I у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной или сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, диуретическая терапия, петлевые диуретики, тиазиды, антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Для цитирования: Леонова М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года. *Медицинский совет*. 2020;(4):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Association for Clinical Pharmacology; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The article presents the consensus materials of the European Society of Cardiology on the use of diuretics in chronic heart failure (CHF). Diuretics represent an important class of drugs for the treatment of heart failure from the perspective of evidence based medicine. Much attention in the consensus is paid to the algorithm of using diuretics, in particular loop diuretics, in acute decompensation of CHF. Clinical and pharmacological advantages and disadvantages of the main drugs of loop diuretics (furosemide, torasemide, bumetanide) in CHF are discussed. There was analyzed the effectiveness of low and high doses of loop diuretics, the method of administration (bolus or continuous infusion) in terms of effective diuretic therapy and prevention of tolerance to diuretics, as well as the impact on the prognosis of survival during decompensation of heart failure. It also discusses modern approaches to the diagnostic criteria for assessing the effectiveness of diuretic therapy in acute decompensation of CHF, and shows the possibility of determination the level of excretion of Na^+ ions in the urine as a surrogate marker of the effectiveness of diuretic therapy to optimize the dosage regimen of diuretics. An algorithm of diuretic therapy is proposed (the choice of dosages and regimens for using loop diuretics) for patients with acute decompensation of heart failure, including intravenous use of loop diuretics in an optimal increasing dose for the first 24 hours before stopping stagnation with a further transition to a maintenance dose of loop diuretic for euvolemia status and combined diuretic therapy with thiazides to obtain synergism. The recommendations for correction of electrolyte disturbances against the background of diuretic therapy is considered.

Loop diuretics are recommended for CHF to prevent signs and symptoms of congestion: this is the only group of drugs with a level of recommendation as class I in patients with heart failure with a reduced or preserved ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, decompensation, diuretic therapy, loop diuretics, thiazides, antagonists of mineralocorticoid receptors

For citation: Leonova M.V. European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):12–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в ведущем международном журнале *European Journal of Heart Failure* были опубликован консенсус Европейского общества кардиологов по применению диуретиков при застойной хронической сердечной недостаточности [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – хроническое заболевание, характеризующееся нестабильным течением, при котором может возникать прогрессирование симптомов и развитие эпизодов острой декомпенсации с застойными явлениями, требующими госпитализации и связанными с повышенной заболеваемостью и смертностью [2]. Учитывая основную роль застойных явлений при ХСН, диуретики являются краеугольным камнем фармакотерапии и определены в клинических рекомендациях для облегчения признаков и симптомов перегрузки жидкостью (класс I, уровень доказательности B) [3]. Основу лечения пациентов с острой декомпенсацией ХСН представляют петлевые диуретики – около 90% больных, госпитализированных по поводу ХСН. Несмотря на многолетний клинический опыт применения этих препаратов, проспективные данные по применению петлевых диуретиков немногочисленны и вопросы оптимального дозирования и режимов применения диуретиков остаются нерешенными. Также требуют совершенствования методы и критерии оценки эффективности диуретической терапии. В этой связи в консенсусе обсуждаются и анализируются все современные исследования в данной области.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ И ДОСТИЖЕНИЯ ЭУВОЛЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Многие пациенты выписываются после декомпенсации ХСН с остаточным клиническим скоплением жидкости. Например, только 15% пациентов были оценены как достигшие эуволемии у своих лечащих врачей в исследовании DOSE-AHF после противоотечной терапии. Важно отметить, что клинический застой при выписке является сильным предиктором плохого исхода и регоспитализации, особенно в условиях ухудшения почечной функции. Однако даже у пациентов с ограниченными клиническими признаками и симптомами застойных явлений при выписке прогноз может оставаться плохим, что указывает на роль субклинической застойной сердечной недостаточности. Облегчение одышки является плохим маркером отеочного синдрома, так как пациенты без одышки часто все еще имеют значительный клинический или гемодинамический застой. То же самое относится к достижению потери веса тела, когда пациент был стабильным.

Определение эуволемии как оптимальной точки прекращения противоотечной терапии остается главной проблемой при лечении декомпенсации сердечной недостаточности. В настоящее время не существует надежного практического прикроватного теста для определения эуволемии, поскольку еще не ясно, что включает в себя эуволемия. Теоретически это относится к оптимальному

объему жидкости, позволяющему организму удовлетворять метаболические потребности без чрезмерной интерстициальной жидкости или развития вредного увеличения давления наполнения сердца. Действительно, большинство неинвазивных клинических тестов для выявления застойных явлений использовались в качестве суррогатов при наличии повышенного давления наполнения (давление в правом предсердии >7 мм рт.ст. или давление заклинивания в легочной артерии >18 мм рт.ст.).

Все большее внимание уделяется биомаркерам при обнаружении состояния отека, поскольку они имеют преимущество в простоте измерения. В частности, это относится к натрийуретическому пептиду (NP): пороговые значения для исключения острой декомпенсации для В-типа натрийуретического пептида (BNP) <100 пг/мл, для N-концевого про-BNP (NT-proBNP) <300 нг/мл и средний уровень про-пептида <120 пг/мл [3]. Однако ни одно рандомизированное контролируемое исследование не продемонстрировало, что противозастойная терапия под руководством NP при острой декомпенсации ХСН улучшает клинический исход. Тем не менее изменения концентрации NP с течением времени могут помочь в дальнейшей стратификации риска, поскольку снижение ранее повышенных уровней NP, независимо от того, достигнуто ли оно самопроизвольно или путем применения соответствующей медикаментозной терапии, по-видимому, связано с улучшением клинических исходов.

Увеличение гемоглобина вследствие гемоконцентрации на фоне диуретической терапии было предложено в качестве маркера уменьшения внутрисосудистого объема жидкости. По результатам исследования ESCAPE (The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness, n = 433) гемоконцентрация в результате проведения агрессивной диуретической терапии у пациентов с декомпенсацией ХСН сопровождалась достоверным снижением относительного риска смертности в течение 180 дней после госпитализации (OR 0,31, p = 0,016), несмотря на ухудшение функции почек [4]. Эти данные нашли подтверждение после post hoc анализа последующих КИ (PROTECT, n = 1969; EVEREST, n = 1684; KoraHF, n = 2357): каждые 5% увеличения гематокрита были связаны с 18% снижением риска смертности от всех причин [5]. Однако гемоконцентрация является лишь суррогатным маркером, указывающим на относительное уменьшение объема плазмы, и, следовательно, не может отражать абсолютный объем плазмы. Только поздняя гемоконцентрация, достигаемая через 4 дня после госпитализации, связана с улучшением клинических исходов; если гемоконцентрация не достигается после 4-го дня госпитализации в условиях ухудшения почечной функции, целесообразно продолжать обычную терапию и частую клиническую переоценку [6].

Повышение уровня креатинина на 0,2–0,5 мг/дл как следствие ухудшения функции почек может интерпретироваться как уменьшение эффективного циркулирующего объема на фоне диуретической терапии. Однако ухудшение функции почек является неблагоприятным прогностическим фактором при ХСН и ассоциируется с

повышением смертности и повторной госпитализации (ОР 1,95, $p < 0,001$ и ОР 1,30, $p = 0,022$ соответственно) [7, 8]. Вместе с тем повышение уровня креатинина во время лечения застоя не должно автоматически прекращать дальнейшую диуретическую терапию, особенно если застой сохраняется, а увеличение креатинина не связано с повреждением почечных канальцев.

Использование многопараметрической оценки регресса застоя с использованием клинических показателей в покое и при нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), а также лабораторных биомаркеров (BNP и NT-proBNP) и инструментальных обследований (рентгенография грудной клетки, визуализация vena cava и пр.) могут представлять лучшую современную стратегию [1].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

При достижении эуволемии степень перегрузки объемом и диуретический эффект будут определять успех терапии. Способность вызывать натрийурез или диурез после введения диуретика определяется как мочегонный эффект или ответ. Отсутствие эффекта в ответ на применение диуретиков называют резистентностью и определяют как нарушенную чувствительность к диуретикам, приводящую к снижению натрийуреза и диуреза, ограничивающую возможность достижения эуволемии, или неспособность уменьшить объем внеклеточной жидкости, несмотря на правильное использование диуретиков [9]. Резистентность к диуретикам может развиваться у каждого третьего пациента с ХСН. Резистентность к диуретикам встречается реже у пациентов с легкой сердечной недостаточностью и сохраненной функцией почек по сравнению с пациентами с умеренной и тяжелой ХСН [10]. Поскольку петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности, термин «резистентность» чаще ассоциируется именно с резистентностью к петлевым диуретикам. Для оценки ответа на диуретическую терапию в клинической практике используются показатель объема выделенной мочи, а также изменение массы тела. Хотя оценка массы тела может показаться простым измерением, она технически сложна, и колебания веса могут не отражать изменений в перераспределении объема. Кроме того, при анализе трех исследований (DOSE, ESCAPE, Penn) показатель корреляции между потерей веса и объемом выделенной мочи составил $r = 0,48-0,51$ ($p < 0,001$), а диапазон колебаний был достаточно широкий – 47,2–63,5% [11].

Поскольку петлевые диуретики вызывают натрийурез, концентрация натрия в моче может служить суррогатным маркером для оценки ответной реакции на диуретики [12, 13]. Была отмечена тесная корреляция уровня натрия в первой порции мочи после введения начальной дозы петлевого диуретика с общим объемом 3-часовой мочи, а также частотой повторной госпитализации в связи с ХСН в течение 30 дней. Так, повышение уровня натрия в порции мочи на 10 ммоль/л сопровождалось достоверным снижением риска повторной госпитализации пациентов

(ОР 0,82; $p < 0,001$); а при уровне концентрации натрия в моче ≥ 65 ммоль/л и объеме 3-часовой мочи ≥ 1200 мл частота повторной госпитализации в течение 30 дней была наименьшей – только 18% [12]. Наоборот, низкий уровень натрия в порции мочи < 60 ммоль/л ассоциировался с увеличением относительного риска неблагоприятных исходов, включая смерть в течении 90 дней после госпитализации, большую длительность госпитализации и потребность в поддержке инотропными средствами при выписке, а также чаще место ухудшение почечной функции [13]. Однако в течение последующих дней диуретической терапии при декомпенсации ХСН содержание натрия в моче значительно изменяется: несмотря на постоянное увеличение объема мочи (диурез), натрийурез со временем уменьшается. Таким образом, все больше гипотонической мочи вырабатывается при длительной диуретической терапии, что может быть связано с изменениями почечной гемодинамики и нейрогормональными факторами. Таким образом, именно уровень натрия после первой дозы петлевого диуретика является ценным прогностическим маркером положительного ответа на терапию; прогностическая ценность для последующего периода проведения диуретической терапии остается неизученной.

Патофизиология диуретической резистентности является многофакторной и включает активацию симпатoadrenalовой системы, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ремоделирование нефрона, нарушения функции почек, а также изменения клинической фармакологии диуретиков – изменения фармакокинетики и фармакодинамики [14]. Некоторые патофизиологические изменения при ХСН могут приводить к изменениям в фармакокинетике, таким как изменения в абсорбции, распределении, метаболизме и устранении петлевых диуретиков. Так, снижение почечной функции приводит к фармакокинетическим нарушениям для петлевых диуретиков (например, фуросемида) в виде снижения или задержки развития пиковых концентраций в канальцевой жидкости почек вследствие снижения почечного кровотока и нарушения секреции проксимальными извитыми канальцами [10]. Параллельно с изменениями фармакокинетики наблюдаются изменения фармакодинамики диуретиков. Например, применение диуретиков сопряжено с активацией РААС и вторичным гиперальдостеронизмом, которые противодействуют эффективному диурезу.

Фармакодинамические и фармакокинетические изменения петлевых диуретиков у пациентов с ХСН могут быть компенсированы увеличением дозы диуретиков или тактикой введения (болюсное или непрерывная инфузия). Проблемой быстрого внутривенного введения петлевого диуретика в высоких дозах является развитие ототоксичности. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при использовании доз фуросемида более 80 мг и рассмотреть возможность медленного болюсного введения высокой дозы фуросемида со скоростью 4 мг/мин. Непрерывная внутривенная инфузия петлевого диуретика может оказаться эффективной, когда другие стратегии по управлению резистентностью к диуретику потерпели неудачу [10].

В связи с этим рациональным является поэтапный или эскалационный фармакологический подход, направленный на достижение успешного купирования декомпенсации ХСН с помощью диуретической терапии и основанный на ранней и повторной оценке лечения, как было показано в объединенном анализе трех современных клинических исследований DOSE-AHF, ROSE-AHF, CARRESS-HF [15].

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цели терапии у пациентов с застойными явлениями и перегрузкой объемом состоят в том, чтобы добиться: 1) полного купирования декомпенсации без остаточной перегрузки объемом; 2) обеспечения адекватного давления перфузии, чтобы гарантировать перфузию органов; 3) использования ориентированной на клинические рекомендации фармакотерапии, так как эти лекарства могут также увеличить мочегонный ответ и улучшить долгосрочную выживаемость [1].

Диуретики играют решающую роль при острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН и значительно улучшают прогноз. Внутривенные петлевые диуретики следует вводить как можно раньше, поскольку раннее петлевое введение диуретиков связано с более низкой внутрибольничной смертностью.

Поскольку пациенты с ХСН со сниженной (HFrEF) или сохраненной фракцией выброса (HFpEF) при декомпенсации имеют сходный профиль застойных явлений, цель противоотечной терапии с использованием диуретиков аналогична [3]. Практический поэтапный подход к лечению и оценке диуретиков при острой сердечной недостаточности отражен на рис. 1А,Б. После достижения эуволемии следует продолжить диуретическую терапию петлевыми диуретиками в наиболее низкой дозе, которая может поддерживать эуволемию. В дополнение наблюдение пациентов должно проводиться по междисциплинар-

ной программе лечения ХСН, обеспечивающей комплайнс к лекарственной терапии, коррекцию фармакотерапии, лечение сопутствующих коморбидных заболеваний, своевременный скрининг для выявления необходимости дополнительных медицинских устройств и медицинских вмешательств [1, 3].

Петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности, которая используется более чем у 90% пациентов. Петлевые диуретики активно секретируются в проксимальные извитые канальцы с помощью нескольких транспортеров органических анионов. Следовательно, адекватное дозирование препаратов с достаточным уровнем плазменной концентрации является ключевым, поскольку почечная перфузия часто снижается при сердечной недостаточности и приводит к снижению секреции петлевых диуретиков. Кроме того, пониженное содержание белка в плазме крови может приводить к снижению канальцевой секреции петлевых диуретиков.

Петлевые диуретики действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ транспортер, обеспечивающий перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев. В результате препараты оказывают наиболее сильное мочегонное действие.

Фармакологические свойства различных петлевых диуретиков представлены в табл. 1. Биодоступность перорально вводимого фуросемида сильно варьирует в диапазоне 10–90%; биодоступность торасемида и буметанида значительно более высокая – 80–90%. Кроме того, торасемид имеет более длительный период полувыведения у пациентов с ХСН по сравнению с фуросемидом или буметанидом. В метаанализе пяти РКИ показаны преимущества торасемида в сравнении с фуросемидом как по диуретическому эффекту, так и по клиническим исходам у пациентов с ХСН [16].

В Европейских рекомендациях по лечению ХСН рекомендуется использовать внутривенные петлевые диуре-

● **Таблица 1.** Клинико-фармакологическая характеристика диуретиков

● **Table 1.** Clinical and pharmacological properties of diuretics

Характеристики	Петлевые диуретики	Тиазиды	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Ацетазоламид
Место действия	Петля Генле	Проксимальный отдел извитых канальцев	Дистальный отдел извитых канальцев	Проксимальный нефрон
Мощность действия (степень экскреции Na^+)	20–25%	5–8%	2%	4%
Начало действия	Внутрь 0,5–1 ч; в/в 5–10 мин	Внутрь 1–2,5 ч	Внутрь 48–72 ч	Внутрь 1 ч
Период полувыведения	Фуросемид: 1,5–3,0 ч; буметанид: 1–1,5 ч; торасемид: 3–6 ч	Гидрохлоротиазид: 6–15 ч; хлорталидон: 45–60 ч	Канренон: 16,5 ч; эплеренон: 3–6 ч	2,4–5,4 ч
Биодоступность при приеме внутрь	Фуросемид: 10–100%; буметанид: 80–100%; торасемид: 80–100%	Гидрохлоротиазид: 65–75%	Спироналактон: ≈90%; эплеренон: 69%	Дозозависимая

Примечание: адаптировано из [1].

● **Рисунок 1.** Алгоритм тактики ведения пациента с острой декомпенсацией ХСН

А – в первые 24 ч после госпитализации; Б – спустя 24 ч после госпитализации (адаптировано из [1])

● **Figure.** Algorithm for managing patients with acute decompensated CHF

тики при острой сердечной недостаточности, так как биодоступность пероральных форм (особенно фуросемида) может быть снижена при застойных явлениях и отека стенки кишечника (класс I, уровень доказательности B) [3]. При этом важно оптимальное дозирование и сроки внутривенного введения петлевых диуретиков (рис. 2). Петлевые диуретики демонстрируют пороговую концентрацию для натрийуреза, что требует минимальной дозы препарата до превышения базовой скорости экскреции натрия. Впоследствии необходимо увеличение дозы для достижения плато натрийуретического ответа; дальнейшее увеличение дозы петлевого диуретика уже не приведет к увеличению пикового натрийуреза, но обеспечит в течение длительного периода поддержание эффективного диуретического эффекта. Точно также многократное введение препаратов может вызывать дополнительный натрийурез, так как он увеличивает продолжительность времени выше натрийуретического порога. Эти фармакологические характеристики приводят к следующим рекомендациям по применению петлевых диуретиков при острой сердечной недостаточности: 1) больные, не получавшие диуретики до госпитализации, должны получать дозу внутривенного фуросемида не менее 20–40 мг в эквиваленте фуросемиду (20 мг торасемида и 1 мг буметанида эквивалентны 40 мг фуросемида); более высокая доза должна рассматриваться у пациентов с ранее существовавшей дисфункцией почек, так как она связана со смещением вправо кривой «доза – эффект»; 2) больные, находившиеся на диуретической терапии амбулаторно, должны получать дозу, по крайней мере соответствующую пероральной дозе петлевых диуретиков [1].

Важные результаты были получены в двойном слепом рандомизированном исследовании DOSE-AHF у 308 пациентов с острой декомпенсацией ХСН, в котором решались две задачи: сравнение эффективности болюсного введения и непрерывной внутривенной инфузии

● **Рисунок 2.** Кривая «доза – эффект» для петлевых диуретиков в норме (у здоровых) и у пациентов с ХСН [17]

● **Figure 2.** Dose-effect curve for loop diuretics in healthy subjects and in patients with CHF [17]

петлевого диуретика и дозировок препаратов на симптомы ХСН [18]. Применение высокой дозы диуретика (в 2,5 раза превышающей обычную амбулаторную дозу или 80 мг/сут фуросемида) по сравнению с низкой дозой (равной амбулаторной дозе) не показало различий по первичной точке в виде динамики глобальной шкалы симптомов за 72 ч, но приводило лишь к тенденции благоприятного влияния на вторичные конечные точки – облегчение одышки, изменение веса и чистую потерю жидкости, и не было значительного различия в изменении уровня креатинина. Не было получено достоверных различий между высокой и низкой дозой диуретиков и по частоте главных клинических исходов – смертности, повторных госпитализаций и госпитализаций в отделение неотложной терапии (рис. 3А) [18]. Исследование показало, что адекватность дозировки петлевого диуретика для достижения «потолочного» порога является ключевой. Однако определить индивидуальную «пото-

● **Рисунок 3.** Кривые Каплана – Майера комбинированной первичной конечной точки (смертность, регоспитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии) для разных схем применения петлевых диуретиков в исследовании DOSE-AHF [18]

● **Figure.** Kaplan – Meier curves for combined primary endpoint (mortality, rehospitalization, hospitalization to the intensive care unit) for different dosing regimens of loop diuretics in the DOSE-AHF study [18]

лочную» дозу диуретика у пациента сложно; на нее влияют многочисленные факторы, включая предшествующее лечение петлевыми диуретиками, состав тела, степень перегрузки объемом и функция почек. Внутривенная доза фуросемида в диапазоне 400–600 мг и буметанида 10–15 мг обычно рассматривается как максимальная суточная доза, выше которой следует ожидать ограниченный дополнительный натрийурез, но побочные эффекты будут увеличиваться. Как правило, петлевые диуретики вводятся в нескольких дозах (от двух до трех раз в день).

При изучении второй задачи в исследовании DOSE-AHF не было обнаружено различий в первичной конечной точке между непрерывной или болюсной инфузией петлевого диуретика, также по клиническим исходам (рис. 3Б) [18]. На основе этих результатов сделаны рекомендации, что болюсное введение петлевых диуретиков следует разделить с интервалами не менее 6 ч, чтобы максимально увеличить время, превышающее натрийуретический порог и избежать задержки натрия после прекращения действия. Для случаев непрерывной инфузии должна использоваться предшествующая нагрузочная доза, которая обеспечивает быстрое достижение стабильной концентрации диуретиков в плазме крови [1].

Результаты данного КИ нашли дальнейшее подтверждение в метаанализе 10 РКИ ($n = 518$) по сравнению эффективности болюсного введения и непрерывной инфузии петлевых диуретиков у пациентов с острой декомпенсацией ХСН [19]. Первичными конечными точками были: объем выделения мочи, потеря массы тела, все причины смертности и смерти от сердечно-сосудистых причин; вторичными конечными точками были электролитный дисбаланс, изменение уровня креатинина, ототоксичность, а также дни госпитализации. Результаты метаанализа выявили различие в большей потере веса после непрерывной инфузии петлевых диуретиков по сравнению с болюсным введением, но по остальным исходам значительных различий между двумя группами выявлено не было.

Большая часть диуретического эффекта внутривенных петлевых диуретиков происходит в течение первых нескольких часов с возвратом к исходному выделению натрия к 6–8 часам. Поэтому ранняя оценка диуретического ответа является оправданной и позволит идентифицировать пациентов с плохим диуретическим ответом. Это позволит на раннем этапе усилить петлевую диуретическую дозу и/или использовать стратегию последовательной нефронефровой блокады (сочетая диуретики с другим способом действия). В дополнение к оценке показателей жизненно важных функций, ежедневного веса и признаков/симптомов застойных явлений, одобренных Европейскими рекомендациями по лечению ХСН (рекомендация класса I, уровень доказательности C) рекомендуется проведение активной оценки мочегонного ответа в начале терапии. Мочегонный ответ может быть оценен с использованием объема мочи и постдиуретического содержания натрия в порции мочи (рис. 1А). В условиях перегрузки объемом содержание натрия в порции мочи <50 – 70 мэкв/л через 2 ч и/или почасовая экскреция мочи <100 – 150 мл в течение первых 6 ч обычно иденти-

фицирует пациента с недостаточным мочегонным ответом. У пациентов, у которых после первого введения внутривенного петлевого диуретика образуется достаточное количество мочи, содержание натрия в моче почти всегда высокое. Результаты определения содержания натрия в моче после первого введения петлевого диуретика позволяют врачу интерпретировать диуретический ответ и проводить корректировку режима дозирования при низком содержании натрия.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики включают большой класс препаратов, которые блокируют натриево-хлоридный транспорт в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах и, следовательно, могут частично преодолевать дистальную реабсорбцию натрия, сопровождающую длительное использование петлевых диуретиков. Это служит обоснованием для применения тиазидов при декомпенсации сердечной недостаточности в дополнение к терапии петлевыми диуретиками. В Европейских рекомендациях по лечению ХСН отмечается, что при недостаточном диурезе при использовании петлевых диуретиков можно рассмотреть вопрос либо об увеличении дозы петлевого диуретика, либо о добавлении тиазидного диуретика для синергизма действия.

Максимальный диуретический эффект тиазидов ограничен и достигает 30–40% от петлевого диуретика при использовании в монотерапии. Кроме того, имеются значительные различия в периодах полувыведения разных препаратов класса тиазидов (короткий для хлоротиазида, длительный для хлорталидона). Кроме того, тиазиды могут вызывать значительный калийурез, так как из-за потери ионов натрия выделяется 2–3 иона калия. Этот эффект потери калия особенно выражен при состояниях с высоким содержанием альдостерона, наблюдающихся при ХСН.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) проявляют плейотропные эффекты на сердце и имеют рекомендацию класса I в качестве болезнь-модифицирующих препаратов при ХСН со сниженной ФВ [1]. АМКР противодействуют чрезмерной активации нейrogормона альдостерона и имеют почечные эффекты в виде модулирования экспрессии/активности натриевых и калиевых каналов в дистальном нефроне. В недавно завершеном КИ ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure, $n = 360$) проводилась оценка добавочного диуретического эффекта АМКР в высоких дозах при острой сердечной недостаточности в дополнение к стандартной терапии петлевыми диуретиками [20]. Было показано, что применение спиронолактона в дозе 100 мг/сут не превосходило эффект дозы 25 мг/сут по снижению первичной конечной точки NT-proBNP или увеличению объема мочи через 96 ч, а также по влиянию на конечные исходы (смертность, регоспитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии). Тем не менее высокие дозы АМКР были безопасными и не приводили к гиперкалиемии или ухудшению функции почек. Кроме того, терапия АМКР может быть полезна для компенсации гипокалиемического эффекта петлевых и тиазидных диуретиков.

Однако имеет место недостаточное использование АМКР в качестве болезнь-модифицирующего препарата класса HFrEF, как свидетельствуют эпидемиологические исследования [21]. По рекомендации консенсуса, раннее начало терапии АМКР в обычной дозе (25 мг/сут) важно для снижения вызванной диуретической терапией гипокалиемии и может привести к более высокой частоте выписки пациентов с ХСН по оптимизированной схеме лечения. Однако использование препаратов в острых ситуациях необходимо индивидуализировать с временным прекращением в случае развития гиперкалиемии.

Ацетазоламид. Из-за гемодинамических изменений при ХСН со снижением почечного кровотока и, соответственно, увеличенной фильтрационной фракции происходит значительное увеличение реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона. Патопфизиология реабсорбции натрия в проксимальных канальцах при ХСН имеет несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, большая часть натрия реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона, особенно при декомпенсированной сердечной недостаточности. Во-вторых, более высокая доставка хлорида к клеткам macula densa снижает выработку ренина, уменьшая нейрогуморальную активацию. В-третьих, активируются эндогенные натрийуретические пептиды, действующие в дистальном отделе нефрона. В этой связи возникает основание для использования ингибитора карбоангидразы ацетазоламида, который ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Наблюдательное исследование у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью и выраженной перегрузкой объемом показало, что добавление ацетазоламида (внутривенное болюсное введение 500 мг) в дополнение к петлевому диуретику повышало натрийурез на 100 ммоль на каждые 40 мг фуросемида [22]. Для подтверждения этих

данных проводится РКИ IV фазы ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload), в котором изучается эффективность ацетазоламида в комбинированной терапии с петлевыми диуретиками для увеличения диуреза у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [23].

В консенсусе обсуждаются некоторые другие препараты, оказывающие влияние на регуляцию экскреции натрия и жидкости в почках (ингибитора натрий-глюкозного связанного транспортера-2 SGLT2, ингибитора дистальных эпителиальных натриевых каналов амилорида, антагониста рецепторов вазопрессина толваптана), однако данные о возможности их применения при лечении декомпенсации ХСН ограничены.

КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Электролитные нарушения, возникающие в результате нейрогормональной активации, почечной дисфункции или ятрогенного воздействия диуретической терапии, часто возникают во время лечения декомпенсации сердечной недостаточности и связаны с экскрецией натрия и калия. Гипонатриемия (содержание в плазме Na^+ <135 мг-экв/л) является основной аномалией гомеостаза натрия, возникающей при острой сердечной недостаточности, и встречается у 15–25% пациентов, тогда как гипернатриемия встречается редко. Патопфизиология гипонатриемии при ХСН связана либо с неспособностью выделять свободную воду (гипонатриемия с разведением), либо с истощением натрия (гипонатриемия с истощением) или с их сочетанием. Практический подход к гипонатриемии отражен в *табл. 2*. После

- **Таблица 2.** Коррекция электролитных нарушений на фоне диуретической терапии при ХСН
- **Table 2.** Management of electrolyte disturbances during diuretic therapy for CHF

Рекомендации	Гипонатриемия	Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Определение в плазме крови	Na^+ <135 мг-экв/л	K^+ <3,5 мг-экв/л	K^+ >5,0 мг-экв/л
Диагностические тесты	<ul style="list-style-type: none"> Осмоляльность плазмы <285 мОсм/л; осмоляльность мочи и содержание Na^+ в моче; клиника: дифференцирование перегрузки объемом и дефицита объема 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ газового состава крови, pH; дефицит Mg^{2+}; возможны изменения на ЭКГ; клиника: возможна мышечная слабость 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ газового состава крови, pH; возможны изменения на ЭКГ; нарушения функции почек
Патофизиология	Типично при диуретической терапии	Типично при диуретической терапии, кахексии, дефиците магния	Типично при применении блокаторов РААС на фоне нарушения функции почек
Коррекция	Прекратить применение диуретиков, действующих в дистальном отделе канальцев (тиазиды, АМКР, амилорид); способствовать дистальному оттоку нефрона (петлевые диуретики, гипертонический солевой раствор, ацетазоламид/ингибитор SGLT2) или вапаны, коррекция дефицита K^+ и Mg^{2+}	Прекратить применение тиазидов, профилактически использовать АМКР, увеличить дозу блокаторов РААС, восполнение в/в инфузией K^+ и Mg^{2+}	<ul style="list-style-type: none"> Острая гиперкалиемия: при наличии нарушений ЭКГ предотвращать аритмию с помощью в/в введения кальция. Инфузии: инсулин/альбутерол/гидрокарбонат натрия. Экскреция калия с помощью диуретиков, калийсвязывающих смол. Хроническая гиперкалиемия: снизить дозу блокатора РААС, увеличить дозу петлевых диуретиков

Примечание: по ссылке 1.

подтверждения низкой осмоляльности сыворотки проводится дифференциация между разведением и истощением на основании клинической картины и анализа мочи. Нарушения в гомеостазе калия обычно являются результатом применяемой фармакотерапии при сердечной недостаточности в сочетании с ранее существовавшей почечной недостаточностью. Гипокалиемия (содержание в плазме K^+ $<3,5$ мг-экв/л) обычно возникает при острой сердечной недостаточности вторично на фоне диуретической терапии с истощением калия. В клинической практике использование петлевых диуретиков является наиболее распространенным явлением при гипокалиемии, однако тиазидные диуретики проявляют еще более выраженный калийуретический эффект. Лечение заключается в добавлении терапии АМКР во время отеков, усилении блокады РААС и добавлении калия (табл. 2). В дополнение к потере калия диуретики часто вызывают потерю магния, что может привести к резистентности терапии гипокалиемии. Реже во время лечения острой сердечной недостаточности возникает гиперкалиемия (содержание в плазме K^+ $>5,0$ мг-экв/л), особенно у пациентов с блокадой РААС и ранее существовавшей почечной недостаточностью. Клинический подход к гиперкалиемии отражен в табл. 2.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ ПОСЛЕ КОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Петлевые диуретики рекомендуются при ХСН для предотвращения признаков и симптомов застойных явлений: это единственная группа препаратов с рекомендацией класса I у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной или сохраненной фракцией выброса [1].

Единственным доказательством их эффективности при лечении ХСН являются данные метаанализа 2012 г., который показал благоприятное влияние на исходы и смертности при ХСН [24]. Так, результаты анализа 14 РКИ ($n = 525$) показали, что применение диуретиков достоверно снижает смертность больных (ОР 0,24, $p = 0,02$) и частоту госпитализаций в связи с обострением ХСН (ОР 0,07, $p = 0,01$), а также увеличивает переносимость физических нагрузок по сравнению с плацебо (на 0,71 балл, $p < 0,0001$) [24].

Однако крупных проспективных рандомизированных клинических исследований по изучению влияния диуретиков на исходы пациентов с ХСН не проводилось, поэтому прогностический эффект диуретической терапии до сих пор неизвестен. Понятно, что пациенты с риском возникновения застоя выиграют от поддерживающей терапии петлевыми диуретиками. Вместе с тем у пациентов с низким риском развития застойных явлений использование петлевых диуретиков может привести к электролитным нарушениям, дальнейшей нейрогормональной активации, ускоренному снижению функции почек и симптоматической гипотонии. У пациентов со сниженной ФВ требуется применение

минимально возможных дозировок диуретиков и индивидуализация доз петлевых диуретиков [3]. Тем не менее существует неопределенность относительно оптимальной дозы петлевых диуретиков после выписки пациентов с компенсацией ХСН. Пациентам, у которых развился эпизод декомпенсации сердечной недостаточности во время предварительного приема петлевого диуретика до поступления, может потребоваться более высокая доза после выписки. Кроме того, в случае, если предыдущий петлевой диуретик был представлен фуросемидом, можно было бы рассмотреть переход на буметанид или торасемид, поскольку они имеют более предсказуемую фармакокинетику (абсорбцию и биодоступность), особенно в условиях субклинической ХСН [3]. Однако определение наиболее подходящей амбулаторной дозы диуретиков может быть затруднено и требует тщательного наблюдения, особенно в начале периода после выписки. По возможности следует избегать хронического использования тиазидов в амбулаторных условиях, поскольку такая практика часто вызывает серьезные нарушения электролитов, которые могут остаться незамеченными в амбулаторных условиях. Несмотря на то, что консенсус рекомендует использовать минимально возможную дозу диуретиков и по возможности прекратить прием петлевых диуретиков, мало информации о прекращении использования петлевых диуретиков у пациентов с ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказательная медицина по применению диуретиков для лечения сердечной недостаточности остается сложной, так как было проведено лишь ограниченное количество небольших проспективных исследований. Вместе с тем результаты исследований последних лет по оценке режимов применения петлевых диуретиков и влиянию на исходы, а также анализ новых методических подходов к оценке натрийуреза и диуреза и их прогностической значимости могут способствовать оптимизации диуретической терапии при декомпенсации ХСН. Их использование нашло отражение в Европейском консенсусе по применению диуретиков при ХСН. Однако сделан вывод, что необходимы рандомизированные клинические исследования для оценки эффективности разных групп диуретических препаратов, чтобы определить идеальную диуретическую стратегию. Кроме того, необходимы новые эффективные и безопасные фармакологические или диагностические методы для оптимальной оценки достижения компенсации застойных явлений и эволюции без повреждения конечных органов-мишеней при ХСН.

Поступила / Received: 22.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 10.12.2019
Принята в печать / Accepted: 17.12.2019

Список литературы / References

- Mullens W, Damman K, Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P., Martens P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. doi: 10.1002/ehf.1369.
- Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265–272. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
- Vaduganathan M., Greene S.J., Fonarow G.C., Voors A.A., Butler J., Gheorghiade M. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med.* 2014;127(12):1154–1159. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.009.
- Testani J.M., Brisco M.A., Chen J., McCauley B.D., Parikh C.R., Tang W.H. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):516–524. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.027.
- Damman K., Navis G., Voors A.A., Asselbergs F.W., Smilde T.D., Cleland J.G. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13(8):599–608. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
- Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–469. doi: 10.1093/eurheartj/ehz386.
- Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96(3-4):132–143. doi: 10.1159/000047397.
- Shah N., Madanieh R., Alkan M., Dogar M.U., Kosmas C.E., Vittorio T.J. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(10):271–278. doi: 10.1177/1753944717718717.
- Testani J.M., Brisco M.A., Kociol R.D., Jacoby D., Bellumkonda L., Parikh C.R. et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med.* 2015;128(7):776–783.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.020.
- Brinkley D.M. Jr., Burpee L.J., Chaudhry S.P., Smallwood J.A., Lindenfeld J., Lakdawala N.K. et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24(6):349–354. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.01.009.
- Luk A., Groarke J.D., Desai A.S., Mahmood S.S., Gopal D.M., Joyce E. et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95–100. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.013.
- Ter Maaten J.M., Valente M.A., Damman K., Hillege H.L., Navis G., Voors A.A. Diuretic response in acute heart failure – pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:184–192. doi: 10.1038/nrcardio.2014.215.
- Grodin J.L., Stevens S.R., de Las Fuentes L., Kiernan M., Birati E.Y., Gupta D. et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):26–32. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.007.
- Bikdeli B., Strait K.M., Dharmarajan K., Partovian C., Coca S.G., Kim N. et al. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1549–1550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.043.
- Casu G., Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur Cardiol Rev.* 2015;10(1):42–47. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.42.
- Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797–805. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1005419>.
- Wu M.Y., Chang N.C., Su C.L., Hsu Y.H., Chen T.W., Lin Y.F. et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;29(1):2–9. doi: 10.1016/j.jccr.2013.10.009.
- Butler J., Anstrom K.J., Felker G.M., Givertz M.M., Kalogeropoulos A.P., Konstam M.A. et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950–958. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
- Ferreira J.P., Rossignol P., Machu J.L., Sharma A., Girerd N., Anker S.D. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1284–1293. doi: 10.1002/ehf.900.
- Verbrugge F.H., Dupont M., Bertrand P.B., Nijst P., Penders J., Dens J. et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol.* 2015;70(3):265–273. doi: 10.1080/ac.70.3.3080630.
- Mullens W., Verbrugge F.H., Nijst P., Martens P., Tartaglia K., Theunissen E. et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1591–1600. doi: 10.1002/ehf.1307.
- Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003838. doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Ассоциации клинических фармакологов России, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists" of Russia; 1, Plushchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia e-mail: anti23@mail.ru