

УДК 616.12.085.225.2+616.61-008.64

А. В. ЖАДАН

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

## Применение диуретиков при декомпенсации сердечной недостаточности

### Резюме

В статье освещены основные современные подходы применения диуретиков у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Описаны причины неэффективности диуретической терапии и способы преодоления резистентности к диуретикам. Приведен алгоритм назначения мочегонных препаратов, базирующийся на определении выраженности натрийуреза.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диуретическая терапия, натрийурез

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению острой и хронической СН к медикаментам с доказательной базой IA при СН со сниженной ФВ относят три группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы (ББ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АРМ). В то же время ББ продемонстрировали позитивное влияние на прогноз пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса (ФВ) только на фоне применения диуретической терапии, и не изучалось у больных с признаками застоя и декомпенсации СН. Пациентам, госпитализированным по поводу декомпенсации СН, ББ необходимо осторожно вводить в схему лечения в больнице, после того, как состояние пациента стабилизируется.

В 2019 ЕОК было опубликовано положение об использовании диуретиков у пациентов с СН и признаками застоя, основные аспекты которого изложены в данной статье.

Применение диуретиков рекомендовано для улучшения симптомов и толерантности к физической нагрузке у пациентов с признаками и/или симптомами застоя (класс I, уровень доказательности В). Рекомендованные дозы приведены в таблице 1.

Целью применения диуретиков является достижение и поддержание эуволемии с помощью самых низких доступных доз. Доза мочегонных должна быть скорректирована в соответствии с индивидуальными потребностями в течение процесса лечения. У пациентов с эуволемией/гиповолемией без симптоматики диуретики могут быть (временно) отменены.

### Механизм декомпенсации сердечной недостаточности

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности чаще происходит на фоне провоцирующих факторов, таких как инфекция, неконтролируемая АГ, нарушения ритма, несоблюдение рекомендаций по приему лекарств, погрешностей в диете и прочее.

В ответ на падение минутного объема сердца активируются нейрогуморальные механизмы, среди которых преобладают вазоконстрикторные факторы, а также факторы, приводящие к

задержке натрия и воды в организме. Застой при сердечной недостаточности определяется как признаки и симптомы накопления внеклеточной жидкости, что приводит к увеличению сердечного давления наполнения.

Давление наполнения – это совокупность таких составляющих как систолическая и диастолическая функции сердца, объем плазмы и венозная емкость.

**Таблица 1.** Дозировки диуретиков, используемые для лечения пациентов с сердечной недостаточностью

Диуретик	Стартовая доза, мг		Суточная доза, мг	
Петлевые диуретики <sup>1</sup>				
Фуросемид	20–40		40–240	
Буметанид	0,5–1,0		1–5	
Торасемид	5–10		10–20	
Тиазидные диуретики <sup>2</sup>				
Бендрофлуметиазид	2,5		2,5–10	
Гидрохлортиазид	25		12,5–100	
Метолазон	2,5		2,5–10	
Индапамид <sup>3</sup>	2,5		2,5–5	
Калийсберегающие диуретики <sup>4</sup>				
	+иАПФ/ БРА	-иАПФ/ БРА	+иАПФ/ БРА	-иАПФ/ БРА
Спиронолактон/ эплеренон	12,5–25	50	50	100–200
Амилорид	2,5		5–10	10–20
Триамтерен	25	50	100	200

Примечание. <sup>1</sup> – перорально или внутривенно, доза может корректироваться в зависимости от объема/веса, передозировка может вызывать почечную недостаточность и ототоксичность, <sup>2</sup> – не использовать тиазиды при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, за исключением случаев назначения вместе с петлевыми диуретиками, <sup>3</sup> – индапамид не является тиазидным сульфонамидом, <sup>4</sup> – антагонисты альдостерона (спиронолактон/эплеренон) всегда предпочтительны. Амилорид и триамтерен не следует комбинировать с АРМ. Сокращения: АРМ – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СН – сердечная недостаточность.

Кроме того, активация симпатоадреналовой системы (САС) приводит к вазоконстрикции сосудов внутренних органов и к перераспределению крови в сторону увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК).

Это сопровождается увеличением венозного возврата и давления наполнения сердца.

## Диагностика декомпенсации

Клиническими признаками декомпенсации СН являются пульсация наружных яремных вен >8 см, яремно-венозный рефлюкс, гепатомегалия, отеки нижних конечностей, одышка, ортопноэ, появление третьего тона при аускультации, влажные хрипы в нижних отделах легких.

Эвулемия – это состояние, сопровождающееся потреблением оптимального объема жидкости, позволяющего организму удовлетворять метаболические потребности без накопления чрезмерного объема жидкости. В клинической практике определение момента наступления эвулемии, а, следовательно, и момента остановки диуретической терапии, является серьезной проблемой при ведении пациента с СН. Уменьшение одышки считается недостаточным маркером компенсации пациента с СН, поскольку у пациентов без одышки признаки гемодинамической и клинической декомпенсации могут сохраняться. Параметры, выявляемые при неинвазивных методах исследования (повышение давления в правом предсердии >7 мм рт. ст. или давление заклинивания в легочных капиллярах >18 мм рт. ст) могут использоваться лишь как суррогатные маркеры повышения давления наполнения, а их эффективность для детекции момента эвулемии без остаточной гемодинамической декомпенсации недостаточна. Оценка уровня натрийуретических пептидов с этой целью также затруднительна, так как уровень этих биомаркеров может изменяться вследствие других причин. Увеличение уровня гемоглобина (гемоконцентрация) после компенсации пациента может рассматриваться как маркер уменьшения объема внутрисосудистой жидкости. Однако гемоконцентрация сама по себе может свидетельствовать лишь об относительном уменьшении объема плазмы между двумя временными точками, и не дает информации об абсолютном объеме плазмы, снижение которого и является основной целью. В то же время наличие гемоконцентрации в последние дни госпитализации ассоциировано с лучшим исходом и должно сопровождаться отменой/уменьшением противозастойной терапии.

Наихудший прогноз наблюдается у пациентов, выписанных из стационара с признаками застойной СН на фоне ухудшения функции почек. Чрезмерный акцент на уровне биомаркеров может привести к неуместному увеличению дозы петлевых диуретиков у пациентов без значительного застоя, что потенциально сопровождается риском гипотензии, почечной дисфункции и других неблагоприятных событий. Напротив, быстрое снижение уровня биомаркеров может быть ложным свидетельством полной компенсации.

Учитывая вышесказанное, для оценки необходимости продолжения/отмены диуретической терапии целесообразно ориентироваться на множество клинических и диагностических параметров, представленных в таблице 2.

**Таблица 2.** Диуретики, механизм их действия и резистентность

		Застой				
		Эвулемия				
		Нет	Легкое	Среднее	Тяжелое	
Клинические признаки застоя	Ортопноэ	Нет	Легкое	Среднее	Тяжелое	
	ЮВД	<8 или нет	<8	8–10	11–15	>16
	Гепатомегалия	Нет	Край печени	Умеренное увеличение	Значительное увеличение	
	Отеки	Нет	+1	+2	+3/+4	
	Тест 6 мин.	>400м	300–400 м	200–300 м	100–200 м	<100 м
	BNP		<100	100–299	300–500	>500
	NT-proBNP		<400	400–1500	1500–300	>3000
	R-ОГК	Без изменений	Без изменений	Кардиомегалия	Застой в сосудах малого круга	Интерстициальный или альвеолярный отек
	Vena Cava	Макс. диаметр <2,2 см Спадение >50 %	1 признак из 2-х Макс. диаметр >2,2 см Спадение <50 %		Оба признака Макс. диаметр >2,2 см Спадение <50 %	

Эффективность диуретической терапии зависит от степени объемной перегрузки и мочегонного ответа, который определяется степенью выраженности индуцированного натрийуреза или диуреза после введения диуретика.

Мочегонное сопротивление определяется как нарушение чувствительности к диуретикам, приводящее к снижению натрийуреза и диуреза, и ограничивающее возможность достижения эвулемии.

Диуретический ответ всегда следует интерпретировать в свете дозы, типа диуретика, выраженности объемной перегрузки и функции почек. Хотя оценка веса является технически простым измерением, колебания веса не всегда отражают изменения в перераспределении объема жидкости в организме.

Поскольку целью диуретической терапии является избавление от чрезмерного содержания натрия и сопутствующей жидкости, в последнее время большое значение придается определению содержания натрия в моче как индикатора диуретического ответа. В дополнение к определению уровня натрия в суточной порции мочи существует корреляция между «точечным» уровнем натрия мочи через 1–2 часа после введения петлевого диуретика и содержанием натрия в 6-часовой порции мочи.

Эта стратегия может быть использована для своевременного определения петлевого диуретического ответа, потенциально

позволяя в более короткие сроки оптимизировать диуретическую терапию.

В то же время при использовании петлевой диуретической терапии в течение нескольких дней подряд уровень натрия в моче подвергается значительным колебаниям, а при длительном использовании диуретиков, как правило, снижается, что обусловлено такими факторами как изменение почечной гемодинамики, нейрогормональные влияния, структурные изменения почек.

В ряде исследований была подтверждена прогностическая ценность определения уровня натрия в моче после первого введения петлевого диуретика. В то же время его прогностическая ценность в течение последующих дней не изучена.

Патофизиология диуретической резистентности является многофакторной проблемой и включает активацию симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), ремоделирование нефронов, нарушение функции почек, существовавшее ранее, сниженная фармакокинетика диуретиков и внутрисосудистое перераспределение жидкости. Таким образом, поэтапный фармакологический подход, ориентированный на уменьшение застойных явлений с диуретической терапией, на основании ранней оценки ее эффективности, является предпочтительным, в сравнении со стандартным использованием петлевых диуретиков в высоких дозах у пациентов с ухудшением почечной функции (увеличение креатинина сыворотки >0,3 мг/дл в течение предыдущих 12 недель до декомпенсации) (исследования DOSE-AHF и ROSE-AHF).

## Практические рекомендации

Как только состояние эуволемии достигнуто, петлевую диуретическую терапию следует продолжить в самой низкой дозе, которая может поддерживать эуволемию.

Механизм действия петлевых диуретиков заключается в блокаде реабсорбции натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле. Они обладают более выраженным мочегонным эффектом, по сравнению с тиазидными диуретиками. Препараты этой группы эффективны при хронической почечной недостаточности (ХПН) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >5 мл/мин.

Петлевые диуретики быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, связываясь с белками, слабо проникают через клубочковый фильтр, активно секреторируются в проксимальных канальцах посредством транспорта органических анионов и оказывают действие после попадания в провизорную мочу. Достигнув толстого сегмента восходящего отдела петли Генле, диуретики, в результате присоединения к рецепторам наружных мембран канальцевых клеток, блокируют энергетические механизмы (сульфгидрильные группы ферментов в эпителиальных клетках), обеспечивающие перенос ионов хлора из просвета канальца через базальную мембрану. Таким образом, препараты снижают осмотический градиент между корковым и мозговым веществом, значимый для конечной концентрации мочи в собирательных канальцах. Увеличение дозы петлевых диуретиков сопровождается усилением мочегонного эффекта. Эффективность препаратов сохраняется при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Препараты группы ингибируют карбоангидразу и электронейтральную помпу (на апикальной мембране в восходящей части петли Генле), усиливая тем самым суммарное выведение солей из организма. Первично угнетая энергетические процессы, снижая реабсорбцию хлора, петлевые диуретики вторично опосредованно уменьшают реабсорбцию натрия и воды.

Петлевые диуретики вызывают выраженный натрийурез, хлорурез, калийурез и диурез без явлений гипокальциемии. В случае торможения препаратами в восходящем отделе нефрона процесса активной реабсорбции магния и выведения его с мочой петлевые диуретики вызывают гипокальциемию, обусловленную уменьшением продукции паратгормона (возникает в результате гипомagneмией).

Поэтому пероральная доза 40 мг фуросемида обычно эквивалентна 10–20 мг торасемида и 0,5–1 мг буметанида (не зарегистрирован в Украине). Важно отметить, что петлевые диуретики могут также привести к высвобождению ренина через *macula densa* путем блокирования поглощения хлорида, стимулирующего РААС. Кроме того, хроническое использование петлевых диуретиков вызывает компенсаторную дистальную канальцевую реабсорбцию натрия вследствие гипертрофии тубулярных клеток, что приводит к снижению натрийуреза.

Рекомендуется использовать внутривенные петлевые диуретики при острой сердечной недостаточности, поскольку их пероральный прием (особенно фуросемида) может быть неэффективным вследствие отека кишечника (класс I, уровень доказательности B).

На первом этапе чтобы вызвать натрийурез требуется введение минимальной дозы диуретика до превышения базовой скорости экскреция натрия. Впоследствии увеличивая дозу диуретика необходимо добиться максимального натрийуретического ответа. Дальнейшее увеличение дозы петлевого диуретика не приведет к большей степени натрийуреза, однако это приведет к более длительному периоду надпороговой концентрации петлевого диуретика, и, таким образом, к увеличению общего натрийуреза. Аналогичным образом, несколько введений препарата могут вызвать дополнительный натрийурез, так как это увеличивает продолжительность времени выше натрийуретического порога.

На основании этих фармакологических характеристик разработаны следующие рекомендации при острой сердечной недостаточности:

1. Больные, не принимавшие диуретиков ранее, должны получать не менее 20–40 мг фуросемида или другого диуретика в эквиваленте внутривенно. Более высокая доза должна применяться у пациентов с предсуществующей дисфункцией почек.

2. Пациенты получавшие диуретики на амбулаторном этапе перорально, должны получать диуретик по меньшей мере в той же дозе, но уже внутривенно. Исследование DOSE-AHF продемонстрировало, что применение увеличенной дозы мочегонного (в 2,5 раза выше обычной домашней дозы, при минимальной дозе 80 мг/день фуросемида или другого диуретика в эквиваленте), по сравнению с низкой дозой (равной домашней дозе), приводило к благоприятному воздействию на вторичные конечные точки (уменьшению одышки, снижению веса и потере жидкости).

При этом ухудшение почечной функции (определяется как увеличение уровня креатинина более чем на 0,3 мг/дл) чаще наблюдалось в группе с высокими дозами. Тем не менее, post hoc анализ исследования DOSE-AHF продемонстрировал, что это увеличение уровня креатинина не сопровождалось ухудшением прогноза.

Кроме того, в группе с высокими дозами были более высокие результаты терапии, поскольку ключевым является достижение порогового значения «потолка» натрийуреза.

Определение индивидуального «потолка» у пациента является сложной задачей и зависит от множества факторов, включая предыдущее лечение петлевыми диуретиками, конституцию тела, степень объемной перегрузки и функции почек.

Тем не менее, внутривенная доза 400–600 мг фуросемида считается максимальной общей суточной дозой, выше которой увеличение натрийуреза значительно ограничено, но вероятность побочных эффектов намного выше. Петлевые диуретики следует назначать несколько раз в сутки (от двух до трех раз в день).

Внутривенные петлевые диуретики следует вводить как можно раньше, поскольку это связано со снижением внутрибольничной смертности.

В исследовании DOSE-AHF не отмечалось различий в основной конечной точке между непрерывным или болюсным введением.

Однако непрерывной инфузии не предшествовало введение болюсной нагрузочной дозы, что могло бы привести к недостижению пороговой дозы в группе непрерывной инфузии. Если диуретик вводится болюсно, последующие дозы должны вводиться с интервалом не менее 6 часов, для увеличения времени выше натрийуретического порога и во избежание «рикошетной» задержки натрия.

Непрерывной инфузии должна предшествовать нагрузочная доза диуретика, которая обеспечивает быстрое достижение необходимой для эффективного натрийуреза концентрации диуретика.

Основная часть мочегонного эффекта петлевых диуретиков при внутривенном введении реализуется в течение первых нескольких часов, с возвратом к исходному уровню экскреции натрия через 6–8 ч. Поэтому целесообразно проводить раннюю оценку диуретического ответа, что позволит идентифицировать пациентов с плохим мочегонным ответом. При выявлении таких пациентов необходима интенсификация терапии петлевыми диуретиками или использование стратегии последовательной нефронной блокады (сочетание диуретиков с различными механизмами действия). Хотя эта концепция еще формально не проверена в проспективных испытаниях, такая стратегия важна исходя из нескольких аспектов. Во-первых, сохраняющийся застой жидкости еще больше компрометирует функцию различных органов [9]. Во-вторых, скорость восполнения плазмы (скорость, с которой жидкость перемещается из интерстиция в сосудистое русло) может снижаться во время застоя.

Кроме того, более быстрое достижение компенсации снижает продолжительность пребывания пациента в стационаре.

В дополнение к оценке основных показателей жизнедеятельности, измерения веса пациента, признаков/симптомов застоя в соответствии с рекомендациями ESC (класс I рекомендаций, уровень доказательности C), рекомендовано проводить активную оценку диуретического ответа как можно раньше после начала терапии. Мочегонный ответ может быть оценен на основании объема мочи и анализа на содержание натрия в моче. Для получения более точных и надежных результатов необходимо чтобы пациенты опорожнили мочевой пузырь перед приемом диуретиков.

После этого определение уровня натрия в моче позволяет врачу интерпретировать мочегонный ответ, тем самым создавая возможность для интенсификации диуретической терапии, если содержание натрия низкое. У пациентов с объемной перегрузкой, уровень натрия в моче <50–70 мэкв/л через 2 ч и/или почасовой диурез <100–150 мл в течение первых 6 ч обычно свидетельствует о недостаточном мочегонном ответе. У пациентов с достаточным объемом мочи после первого внутривенного введения содержание натрия в моче всегда высокое.

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с низким-средним объемом мочи, содержание натрия в моче является независимым маркером прогноза течения сердечной недостаточности. Своевременное удвоение дозы петлевого диуретика позволяет достичь эффективного диуреза раньше. После этого рекомендовано добавление другого мочегонного препарата, поскольку увеличение дозы петлевого диуретика в дальнейшем не вызывает дополнительного диуреза и натрийуреза.

## Алгоритм назначения диуретиков при застойной сердечной недостаточности

День первый

1-й час

- Пациент не принимал диуретики – петлевой диуретик 20–40 мг внутривенно (экв. фуросемида);
- Пациент принимал диуретики – 1–2 сут. домашней дозы дозы внутривенно.

Первые 6 часов

- Через 2 часа – содержание Na в моче;
- Через 6 часов – объем мочи;
- Если уровень Na >50–70 мэкв/л (ммоль/л), объем 100–150 мл/час
  - Диуретик в той же дозе каждые 12 часов
- Если уровень Na <50–70 мэкв/л (ммоль/л), объем <100 мл/час
  - Удвоить дозу петлевого диуретика;
  - Повторная оценка через 6 часов, повторно удвоить дозу при необходимости.

День второй

- Если объем мочи >3–4 л/сут, продолжить в той же дозе;
- Если объем мочи >5 л/сут, уменьшить дозу диуретика;
- Если объем мочи <3–4 л/сут, удвоение дозы каждые 6 часов до достижения максимальной дозы (400–600 мг);
- Максимальная доза петлевого диуретика достигнута
  - Первая линия – тиазидные диуретики;
  - Вторая линия – ацетазоламид или амилорид;
  - Третья линия – ингибиторы SGLT2.

Post hoc анализ исследований DOSE-AHF ROSE-AHF указывает на то, что пошаговая диуретическая терапия была ассоциирована с большим объемом жидкости и потерей веса без нарушения функции почек. Поскольку содержание натрия в моче редко изменяется дискордантно объему мочи в течение первого дня диуретической терапии (при отсутствии чрезмерного потребления жидкости пациентом), представляется разумным всегда оценивать содержание натрия в моче вместе с объемом мочи для подбора дозы диуретика в первый день. На сегодня нет достаточного объема данных о пользе определения натрийуреза в течение последующих дней. При суточном диурезе свыше 5 л интенсивность диуретической терапии может быть снижена.

## Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных отделах канальцев. Повышение концентрации натрия в системе собирательных трубочек стимулирует его обмен на  $\text{K}^+$ , что приводит к повышению потерь  $\text{K}^+$ . Этот эффект особенно выражен при сердечной недостаточности, сопровождающейся гиперальдостеронемией.

Обоснованием для использования тиазидов при декомпенсированной сердечной недостаточности является повышение задержки натрия в дистальных нефронах при длительном назначении петлевых диуретиков.

Мета-анализ существующих данных, полученных в обсервационных исследованиях, показал частое возникновение гипокалиемии на фоне терапии тиазидами.

Таким образом, добавлению тиазидного диуретика должно предшествовать введение петлевых диуретиков, учитывая их относительную безопасность при назначении в высоких дозах (исследование DOSE-AHF).

Максимальные рекомендованные суточные дозы составляют: для гидрохлортиазида – 200 мг, для хлорталидона – 100 мг, для метолазона – 20 мг, для хлортиазида – 100 мг.

## Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Дополнительный диуретический эффект высокой дозы AMP в дополнение к стандартной терапии петлевыми диуретиками изучался в исследовании ATHENA-HF. Терапия спиронолактоном в дозе 100 мг в день не превосходила дозу 25 мг в день по влиянию на степень снижения NT-proBNP или увеличение диуреза на протяжении 96 ч.

Однако спиронолактон является пролекарством с началом действия только через 48–72 ч после перорального приема, что может объяснять полученные результаты. Тем не менее, высокие дозы AMP были безопасными, поскольку их использование не приводило к гиперкалиемии или ухудшению почечной функции. Кроме того, терапия AMP может быть полезна для компенсации гипокалиемического эффекта петлевых и тиазидных диуретиков.

По мнению экспертов, раннее применение AMP в обычной дозе (25 мг) может быть полезным для уменьшения выраженности гипокалиемии и позволит оптимизировать диуретическую терапию. Использование AMP необходимо индивидуализировать с учетом возможного развития гиперкалиемии.

## Ацетазоламид

Реабсорбция натрия в проксимальных канальцах является важным звеном патогенеза при сердечной недостаточности.

Угнетение активности карбоангидразы в почках под влиянием ацетазоламида приводит к уменьшению образования угольной кислоты и, следовательно, продуктов ее диссоциации – ионов водорода и гидрокарбоната, влияющих на реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах и регуляцию КОР в организме. Снижение реабсорбции натрия приводит к увеличению выведения воды, сопровождающемуся потерями калия и метаболическим ацидозом.

Обсервационное исследование у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью продемонстрировало, что добавление ацетазоламида (внутривенно болюсно 500 мг в дополнение к петлевым диуретикам) увеличивало диуретический ответ эквивалентно 40 мг фуросемида.

Кроме того, ацетазоламид эффективно повышает мочегонный ответ у пациентов с рефрактерностью к петлевой диуретической терапии.

В исследованиях изучалось только влияние ацетазоламида при внутривенном введении и нет данных, подтверждающих пользу перорального приема этого препарата. Амилорид ингибирует дистальные эпителиальные натриевые каналы, усиливает выделение ионов натрия и хлора и уменьшает выделение ионов калия, оказывает диуретический эффект, усиливая действие других диуретиков.

**Новый класс противодиабетических препаратов (ингибиторы SGLT2)** понижает концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, то есть стимуляции ее выведения с мочой. Умеренный осмотический диурез (100–470 мл/сут) и натрийурез при применении препаратов данной группы ассоциируются со стойким снижением систолического артериального давления на 3–6 мм рт. ст. Выведение натрия, вызванное приемом ингибиторов SGLT2, может быть обусловлено как непосредственной блокадой его одновременной реабсорбции с глюкозой, так и побочным блокирующим действием на натриево-водородный обменный белок-3 (NHE3), отвечающий за обратное всасывание около 30 % натрия и бикарбонатов. Глифлозины могут способствовать усилению действия диуретиков, применяемых при артериальной гипертензии и СН. Существует мнение, что глифлозины могут считаться диуретическими средствами, не дающими типичных для данного класса препаратов побочных эффектов (нефросклероз, электролитные нарушения, гиперурикемия). Обсуждается также косвенная роль SGLT2 в активации симпатической части вегетативной нервной системы, предупреждаемой глифлозинами, о чем свидетельствует отсутствие тахикардического действия у данных препаратов. В двух клинических исследованиях у больных с сахарным диабетом и сердечно-со-

судистими захворюваннями було показано, що інгібітори SGLT2 зменшували кількість госпіталізацій по поводу серцевої недостатності і зменшували швидкість зниження функції нирок.

## «Ухудшення» функції нирок

В той час як вихідне зниження СКФ асоційовано з поганим прогнозом, короткочасне зниження функції нирок на фоні діуретичної терапії гострої декомпенсації СН не є прогностично несприятливим маркером. Ефективна діуретична терапія, як правило, супроводжується гемоконцентрацією, і, відповідно, тимчасовим (впродовж кількох днів) зниженням СКФ, що може трактуватися як псевдосниження ниркової функції, хоча на самому ділі подібні зміни асоційовані з кращим прогнозом.

Таким чином, підвищення рівня креатиніну в плазмі на фоні призначення діуретиків не завжди слід інтерпретувати як наслідок пошкодження ниркових канальців і не повинно автоматично супроводжуватися припиненням діуретичної терапії.

## Висновки

Оскільки прогноз пацієнта з декомпенсованою СН залежить від часу досягнення стану компенсації, для більш ефективного проведення діуретичної терапії необхідно:

- призначати петльові діуретики внутрішньовенно і як можна раніше;
- визначати натрійурез з метою швидкого підбору дози діуретика;
- застосовувати петльові діуретики 2–3 рази в день в високій дозі;
- при недостатньому ефекті використовувати тiazидні діуретики, ацетазоламід, гліфлозину.

## Резюме

### Застосування діуретиків при декомпенсації серцевої недостатності

А. В. Жадан

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

У статті висвітлено основні сучасні підходи до застосування діуретиків у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Описано причини неефективності діуретичної терапії та способи подолання резистентності до діуретиків. Наведено алгоритм призначення сечогінних препаратів, що базується на визначенні вираженості натрійурезу.

**Ключові слова:** серцева недостатність, діуретична терапія, натрійурез

## Дополнительная информация.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованной литературы

1. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola [et al.] // *European Journal of Heart Failure* — 2019. DOI:10.1002/ehf.1369.
2. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg [et al.] // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1295–1302.
3. Effect of carvedilol survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A. J. Coats, M. B. Fowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1651–1658.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 9–13.
5. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, M. C. Shibata, A. J. S. Coats [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 215–225.
6. Diuretics for heart failure / R. F. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012. — Vol. 2. — P. CD003838.
7. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 82. — P. 149–158.
8. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies / W. Mullens, F. H. Verbrugge, P. Nijst, W. H. Tang // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 38. — P. 1872–1882.
9. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure / P. Nijst, F. H. Verbrugge, L. Grieten [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 65. — P. 378–388.
10. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure / F. H. Verbrugge, M. Dupont, P. Steels [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 485–495.
11. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial / W. Mullens, F. H. Verbrugge, P. Nijst [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2018. — Vol. 20. — P. 1591–1600.
12. Martens P. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: diabetes and beyond / P. Martens, C. Mathieu, F. H. Verbrugge // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* — 2017. — Vol. 19. — P. 23.
13. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors / J. Butler, C. E. Hamo, G. Filippatos [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19. — P. 1390–1400.
14. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377. — P. 644–657.

## Summary

### The use of diuretics in decompensation of heart failure

A. V. Zhadan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

The article highlights the main modern approaches to the use of diuretics in patients with congestive heart failure. The reasons for the ineffectiveness of diuretic therapy and methods for overcoming resistance to diuretics are described. An algorithm for prescribing diuretics based on determining the severity of natriuresis is given.

**Key words:** heart failure, diuretic therapy, natriuresis