

DOI: 10.22141/2307.8.1.2019.157796

Wilfried Mullens<sup>1,2</sup>, Kevin Damman<sup>3</sup>, Veli-Pekka Harjola<sup>4</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>5</sup>, Hans-Peter Brunner-La Rocca<sup>6</sup>, Pieter Martens<sup>1,2</sup>, Jeffrey M. Testani<sup>7</sup>, W.H. Wilson Tang<sup>8</sup>, Francesco Orso<sup>9</sup>, Patrick Rossignol<sup>10</sup>, Marco Metra<sup>11</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>12, 13</sup>, Petar M. Seferovic<sup>14</sup>, Frank Ruschitzka<sup>15</sup>, Andrew J. Coats<sup>16</sup>

## Застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності: офіційна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів

**Резюме.** Для більшості епізодів гострої серцевої недостатності характерне посилення симптомів та ознак застійних явищ з об'ємним перенавантаженням. Мета терапії в таких пацієнтів полягає в полегшенні застійних явищ шляхом досягнення нормоволемії, головним чином за допомогою терапії діуретиками. Проте належне застосування діуретиків залишається складним, особливо при погіршенні функції нирок, резистентності до діуретиків та порушеннях балансу електролітів. У цій офіційній заяві розглядається застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності. У роботі розглядаються поширені проблеми, такі як: 1) оцінка застійних явищ та клінічної нормоволемії; 2) оцінка відповіді на діуретики/резистентності до діуретиків при лікуванні гострої серцевої недостатності; 3) підхід до поетапних фармакологічних стратегій застосування діуретиків на основі відповіді на діуретики; 4) лікування поширених порушень балансу електролітів. Рекомендації наведені відповідно до доступних настанов, свідчень та експертних висновків.

**Ключові слова:** діуретики; серцева недостатність; гостра серцева недостатність; фармакотерапія; петлюві діуретики

<sup>1</sup>Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

<sup>2</sup>University of Hasselt, Hasselt, Belgium

<sup>3</sup>University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

<sup>5</sup>University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRIN INI-CRCT, Paris, France

<sup>6</sup>Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

<sup>7</sup>Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>8</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

<sup>9</sup>University of Florence, Florence, Italy

<sup>10</sup>Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRIN INI-CRCT, Nancy, France

<sup>11</sup>University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>12</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>13</sup>University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

<sup>14</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>15</sup>UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

<sup>16</sup>IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

Природний перебіг серцевої недостатності характеризується епізодами гострої декомпенсації, що пов'язується з великою кількістю супутніх захворювань та високою смертністю та є тягарем для економіки нашого суспільства [1, 2]. Посилення ознак і симптомів застійних явищ є основною причиною надходження пацієнтів із гострою серцевою недостатністю до відділень невідкладної допомоги [3–5]. Незважаючи на те, що застійні явища часто розвиваються протягом тривалого часу до гострого прояву, у наступних розділах цієї роботи така ситуація буде називатися гострою серцевою недостатністю. Лише в невеликій частці пацієнтів виникають гострі ознаки й симптоми низької перфузії [4]. З огляду на важливу роль застійних явищ при серцевій недостатності діуретики є основою терапії при серцевій недостатності [6]. У настановах наполегливо рекомендується використання петлевих діуретиків для полегшення ознак і симптомів гіперволемії (клас I, рівень доказовості В) [7]. У цій роботі розглядається практичне використання діуретиків у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю на основі сучасних свідчень та експертних висновків.

## **Застійні явища при серцевій недостатності**

### **Визначення та механізми застійних явищ**

Застійні явища при серцевій недостатності визначаються як ознаки та симптоми накопичення позаклітинної рідини, що призводить до підвищення тиску наповнення серця [8]. Тиск наповнення є об'єднаним результатом систолічної та діастолічної функції серця, об'єму плазми та венозної місткості/еластичності [9–11]. Серцева недостатність із підвищеною нейрогуморальною активацією призводить до затримки ниркового натрію та води, що викликає підвищення об'єму плазми [11, 12]. Окрім того, індуковане виведення призводить до внутрішнього звуження артерій і вен, що викликає перерозподіл крові з вісцеральної судинної системи до циркулюючої крові при наявному збільшенні об'єму [13]. У результаті збільшується венозний відтік та тиск наповнення серця [11]. Окрім того, ємнісна функція вен погіршується під час тривалого звуження вен та/або підвищеної індукованої активації при гострій серцевій недостатності [11, 14, 15]. Варто відзначити, що терміни «об'ємне перевантаження» та «застійні явища» часто використовуються як взаємозамінні. Проте було продемонстровано, що 54 % пацієнтів, які потрапляють до лікарні з приводу гострої серцевої недостатності, набирають  $\leq 1$  кг протягом місяця до госпіталізації, що дозволяє припустити, що термін «об'ємне перевантаження» недостатньо повно характеризує патофізіологію гострої серцевої недостатності і перерозподіл об'єму також сприяє розвитку ознак і симптомів застою крові [16, 17]. Окрім того, серцева недостатність часто пов'язується з кахексією, що утруднює інтерпретацію змін маси тіла. Також кахексія може призводити до втрати білків плазми крові, зниження онкотичного

тиску плазми, утруднення відновлення об'єму плазми з інтерстиціальної тканини [18, 19]. Окрім того, зниження маси тіла під час госпіталізації не обов'язково пов'язане з підвищеним частоти стаціонарних супутніх захворювань та смертності або супутніх захворювань та смертності після виписки, проте збільшення маси тіла може пов'язуватися з несприятливим результатом [20, 21]. У зв'язку з цим у настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності рекомендується розрізняти гострій перерозподіл рідини та об'ємне перевантаження у пацієнтів із застійними явищами (некласова рекомендація) [7]. Оскільки діуретики головним чином застосовуються для зниження надлишкового об'єму, наступні розділи роботи будуть присвячені застійним явищам із надмірним об'ємним перевантаженням.

### **Виявлення застійних явищ при серцевій недостатності**

Незважаючи на те, що внутрішньосудинне співвідношення між тиском та об'ємом може відрізнятися в різних пацієнтів та в різних клінічних ситуаціях, золотим стандартом діагностики застійних явищ при серцевій недостатності є катетеризація серця з безпопереднім вимірюванням тиску у правому передсерді та тиску заклиновання у легеневих капілярах (PCWP) [22]. Проте інвазивна природа цього методу обмежує його рутинне використання в клінічній практиці. Окрім того, використання катетеризації легеневої вени для управління протизастійною терапією не призвело до покращення результатів у дослідженнях застійної серцевої недостатності та ефективності катетеризації легеневої артерії (ESCAPE) порівняно з серійним клінічним обстеженням, незважаючи на значне покращення гемодинаміки [23]. Діагностична точність нейнавазивних клінічних та технічних досліджень застійних явищ оцінювалася порівняно з інвазивним дослідженням гемодинаміки та характеризувалася мінливою чутливістю та специфічністю (табл. 1) [22–28]. Фізичні ознаки і симптоми застійних явищ ґрунтуються на визначені підвищеного тиску наповнення та/або накопичення екстрасудинної рідини на фоні підвищеного тиску наповнення. Таким чином, пульс яремної вени є найбільш корисним результатом фізичного обстеження для визначення об'ємного статусу пацієнта. Прискорений пульс яремної вени (ПЯВ) вказує на системні застійні явища, окрім того, існує висока чутливість (70 %) та специфічність (79 %) між високим ПЯВ та підвищеним лівостороннім тиском наповнення. Зміни ПЯВ під час терапії зазвичай відображають зміни у лівосторонньому тиску наповнення, хоча існує значна варіабельність суб'єктивної експертної оцінки щодо ступеня підвищення ПЯВ [29–31]. Проте серія досліджень за участю 50 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю продемонструвала, що фізичні ознаки застійних явищ (хрипи, набряк та прискорення ПЯВ) були відсутні у 42 % пацієнтів з PCWP  $\geq 22$  мм

рт.ст. [32]. Окрім того, навички проведення фізично-го обстеження в поточній практиці погіршилися [33]. Також у той час як рентген грудної клітки може показувати ознаки застою в легенях і плевральній рідині, відхилення на рентгені грудної клітки відсутні у 20 % пацієнтів із застійними явищами [34]. Порівняно з

рентгеном грудної клітки ультразвукова діагностика легень є більш ефективною щодо виключення інтерстиціального набряку та плеврального ексудату. Ультразвук легень дозволяє визначити В-лінії, що йдуть із позасудинної рідини до інтерстиціальної тканини та альвеол [35, 36]. Більше трьох В-ліній у понад двох

**Таблиця 1. Чутливість та специфічність різних клінічних і технічних параметрів для визначення застійних явищ (адаптовано з робіт Gheorghiade [22], Nagueh [24], Mullens [25], Parrinello [26] і Volpicelli [27])**

Параметр	Чутливість, %	Специфічність, %	Компаратор (діагностичне значення), мм рт.ст.	Коментар
<b>Клінічна оцінка</b>				
<b>Правостороння</b>				
ПЯВ > 8 см	48	78	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням
Рефлюкс яремної вени	50	75	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням
Гепатомегалія	51	62	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням, інші причини, окрім СН
Двосторонній набряк ніг	94	10	RAP > 7	Не пов'язаний із СН набряк дає хібнопозитивний результат
<b>Лівостороння</b>				
Диспnoe	50	73	PCWP > 18	Велика кількість причин диспnoe
Диспnoe при фізичному навантаженні	66	52	PCWP > 18	Велика кількість причин диспnoe при фізичному навантаженні
Ортопное	66	47	PCWP > 18	Може мати некардіальне походження або бути відсутнім
S3	73	42	PCWP > 18	Варіабельність результатів в одного дослідника
Хрипи	13	90	PCWP > 18	Може мати некардіальне походження або бути відсутнім
<b>Ехокардіографічна оцінка</b>				
<b>Правостороння</b>				
Колапс НПВ	12	27	RAP > 7	Складно використовувати в пацієнтів на вентиляції легень із позитивним тиском
Інспіраторний діаметр НПВ < 12 мм	67	91	RAP > 7	Неможливо використовувати в пацієнтів на вентиляції легень із позитивним тиском
<b>Лівостороння</b>				
Мітральна швидкість наповнення Е-хвилі > 50 см/с	92	28	PCWP > 18	Складно використовувати при злитті Е- та А-хвиль
Латеральна E/e' > 12	66	55	PCWP > 18	Менш точна при серцевій недостатності на пізній стадії та РСТ
Час уповільнення кровотоку < 130 мс	81	80	PCWP > 18	Складно використовувати при злитті Е- та А-хвиль
S/D легеневої вени < 1	83	72	PCWP > 18	Варіабельність результатів в одного дослідника у вимірюваннях вени за допомогою допплерографії
Дифузні В-лінії на ультразвуку легень <sup>a</sup>	85,7	40	PCWP > 18	В-лінії можуть бути наявні при некардіальних захворюваннях

**Примітки:** РСТ — ресинхронізуюча серцева терапія; СН — серцева недостатність; НПВ — нижня порожниста вена; PCWP — тиск заклинювання в легеневих капілярах; RAP — тиск у правому передсерді; S/D — систолічна і діастолічна швидкість; <sup>a</sup> — більше трьох В-ліній у понад двох міжреберних просторах білатерально.

міжреберних просторах білатерально вважаються діагностичним показником, за яким визначається набряк інтерстиціальної тканини та альвеол при гострій серцевій недостатності. Ехокардіографічні параметри (табл. 1) можуть використовуватися для оцінки право- та лівостороннього тиску наповнення, хоча й з меншою точністю при гострій серцевій недостатності [25]. Оцінка тиску в правому передсерді може виконуватися шляхом оцінки спадання та ширини порожнистої вени. Для оцінки лівостороннього тиску наповнення можуть використовуватися допплерографія та тканинна допплерографія. При підвищенні тиску наповнення спостерігається підвищення швидкості раннього діастолічного мітрального наповнення (Е-хвиля). Це вказує на збільшення тиску наповнення за наявності низького е', особливо при короткому періоді сповільнення кровотоку та низькій швидкості А-хвилі [28]. Незважаючи на це, використання е' може бути обмеженим на пізній стадії серцевої недостатності [25]. У настановах рекомендується виконувати оцінку натрійуретичних пептидів (NP) у всіх пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, зокрема, для визначення некардіальних причин диспноє (рекомендація класу I, рівень доказовості A) [7]. NP мають високу прогностичність негативного результату для виключення гострої серцевої недостатності із застійними явищами (пороги для виключення гострої серцевої недостатності: натрійуретичний пептид В-типу (BNP) < 100 пг/мл, N-термінальний про-BNP (NT-проBNP) < 300 нг/мл і середньорегіональний передсерцевий натрійуретичний пептид < 120 пг/мл) [7, 37]. У пацієнтів із серцевою недостатністю або захворюванням серця в анамнезі комбінація ознак і симптомів застійних явищ, результати рентгену грудної клітки та визначення підвищених рівнів NT дозволяють діагностувати застійні явища [22, 38]. Залежно від локальної доступності ці дослідження можуть об'єднуватися з трансторакальною ехокардіографією або ультразвуковим дослідженням легень. Відповідно до настанов ESC безпосередня оцінка гемодинаміки показана пацієнтам із кардіогенным шоком, стійким до лікування набряком легень або підозрюваною невідповідністю між ліво- та правостороннім тиском наповнення (рекомендація класу IIb, рівень доказовості C) або у випадках невизначеності гемодинамічного статусу [7].

### **Визначення нормоволемії**

Велика кількість пацієнтів виписується з лікарні з залишковими симптоматичними застійними явищами [39–41]. Наприклад, за оцінкою лікуючого лікаря у досліджені з оцінки стратегій оптимізації застосування діуретиків (DOSE-AHF), нормоволемія була досягнута лише у 15 % пацієнтів після протизастійної терапії [42]. Варто відзначити, що симптоматичні застійні явища при виписці з лікарні є важливим прогностичним фактором несприятливого результату та повторної госпіталізації, особли-

во при погіршенні функції нирок [20, 43, 44]. Проте навіть у пацієнтів з обмеженими клінічними ознаками та симптомами застійних явищ при виписці з лікарні результат може залишатися несприятливим, що вказує на роль безсимптомних застійних явищ [45]. Полегшення диспноє є поганим маркером усунення застійних явищ, оскільки в пацієнтів без диспноє часто залишаються значні симптоматичні або гемодинамічні застійні явища [39, 46]. Те саме стосується й аналогічного зменшення маси тіла при стабільному стані пацієнта [47]. Визначення нормоволемії або оптимальної точки припинення протизастійної терапії залишається основною проблемою при серцевій недостатності. На сьогодні не існує надійного експрес-тесту для визначення нормоволемії, оскільки не встановлено, що включає нормоволемія. Теоретично вона пов'язана з оптимальним об'ємом рідини, що дозволяє організму задоволити метаболічні потреби без надлишку інтерстиціальної рідини або розвитку несприятливого підвищенні тиску наповнення серця. Насправді більшість неінвазивних клінічних досліджень, спрямованих на визначення застійних явищ, використовується як сурогатні точки для визначення наявності підвищеного тиску наповнення (тиск у правому передсерді > 7 мм рт.ст. або PCWP > 18 мм рт.ст.) [48]. Проте їх ефективність для визначення точки нормоволемії без залишкового гемодинамічного застою не встановлена. Підвищений інтерес викликають біомаркери для визначення стану усунення застійних явищ, оскільки вони мають перевагу в простоті визначення. Для їх використання як біомаркерів усунення застійних явищ маркери повинні не лише співвідноситися з застійними явищами в певній контрольній точці, але й швидко та точно відповідати на зміни у статусі застійних явищ. NP вивільняються у відповідь на підвищене навантаження на стінку міокарда, таким чином відображаючи інтракардіальний тиск наповнення. Проте на рівні NP, окрім навантаження на стінку, може впливати велика кількість додаткових факторів [37, 49]. На сьогодні жодне рандомізоване контролюване дослідження не показало, що протизастійна терапія на основі рівня NP забезпечує покращення результату лікування при гострій серцевій недостатності [50]. Проте зміни концентрації NP із часом можуть допомогти стратифікувати ризик більш детально, оскільки зниження раніше підвищених рівнів NP, досягнуте спонтанно або за допомогою відповідної медикаментозної терапії, як видно, пов'язується з покращенням клінічних результатів [50, 51]. Розчинний CD146, карбогідрат-антиген 125 та адреномедулін є новітніми біомаркерами, що більш точно відображають судинний застій. Вони можуть надати поетапну інформацію на додачу до NP щодо серцевих застійних явищ. Проте їх використання на сьогодні обмежується галуззю досліджень, і вони менш поширені у клінічній практиці [52–54]. Підвищення гемоглобіну (гемоконцентра-

ція) після усунення застійних явищ було запропоноване як маркер зниження внутрішньосудинного об'єму [55–57]. Проте гемоконцентрація є лише сурогатним маркером відносного зниження об'єму плазми між двома контрольними точками і тому не може вказувати на абсолютний об'єм плазми (який може бути цільовим) [58]. Тільки пізня гемоконцентрація (наприклад, протягом останніх днів госпіталізації) пов'язувалася з покращеним результатом, що робить її поганим кандидатом для використання як орієнтиру при протизастійній терапії [56]. Окрім того, зміни в гематокритному числі є незначними і також можуть бути пов'язаними з кровотечею, флеботомією, накопиченням крові в селезінці та змінами положення. Варто відзначити, що підвищення креатиніну плазми крові часто інтерпретується у клінічній практиці як зниження ефективного циркулюючого об'єму, у зв'язку з чим лікарі знижують інтенсивність протизастійної терапії, ґрунтуючись часто на хибному припущення, що подальша протизастійна терапія може привести до ураження ниркових каналців. Насправді під час протизастійної терапії при підвищенні креатиніну не слід автоматично припиняти протизастійну терапію, особливо якщо застійні явища зберігаються. Окрім того, підвищення креатиніну під час протизастійної терапії не пов'язується з ураженням ниркових каналців [59, 60]. Клінічні результати є дуже несприятливими, якщо пацієнти виписуються із залишковими застійними явищами на фоні погіршення функції нирок [20]. Крім того, надмірна увага до серійної оцінки рівня біомаркерів як сурогатного маркера змін в об'ємному статусі може привести до невідповідного підвищення дози петлевих діуретиків у пацієнтів зі значними залишковими застійними явищами, що може підвищити частоту гіпотензії, дисфункції нирок та інших небажаних явищ. У той же час покращення рівня біомаркерів може надати хибну впевненість у можливому усуненні застійних явищ. Згідно з попередньою офіційною заявою, використання оцінки застійних явищ на основі низки параметрів перед випискою з використанням клінічної оцінки у стані спокою та під час динамічних операцій, а також біомаркерів та технічних оцінок відповідно до локального досвіду, імовірно, є найкращою сучасною стратегією (рис. 1), проте вона ніколи не досліджувалася проспективно [22, 61, 62].

## Механізми дії діуретиків при серцевій недостатності

При застійних явищах з об'ємним перевантаженням хронічна затримка натрію та води сприяє подальшому збільшенню внутрішньосудинного об'єму, що приводить до надмірного накопичення екстраваскулярної рідини. Окрім ультрафільтрації, єдиним шляхом виведення натрію та води є підвищення натрійурезу та діурезу. Діуретики збільшують виведення натрію та води. Детальне знання їх фармакокінетики та фармакодинаміки є обов'язковим для успішного

застосування [63]. Локалізація дії клітинних механізмів різних діуретиків подана на рис. 2, а огляд їх фармакологічних властивостей — у табл. 2 [64].

## Відповідь та резистентність до діуретиків при серцевій недостатності

У процесі досягнення нормоволемії ступінь об'ємного перевантаження та відповіді на діуретики визначає успіх терапії [65]. Можливість стимулювання натрійурезу або діурезу після застосування діуретиків називається відповіддю на діуретики. Стійкістю до діуретиків називають зниження чутливості до діуретиків, що призводить до зниження натрійурезу та обмеження можливості досягнення нормоволемії [66]. Відповідь на діуретики слід інтерпретувати з урахуванням дози та типу застосованого діуретичного засобу, а також ступеня об'ємного перевантаження, конституції та функції нирок. Оскільки петлеві діуретики формують основу терапії діуретиками при серцевій недостатності, терміни «резистентність до діуретиків» та «резистентність до петлевих діуретиків» часто використовуються як взаємозамінні [65, 67–69]. Для того, щоб оцінити відповідь на терапію з діуретиками, лікарям потрібен індикатор відповіді на діуретики. На сьогодні часто використовуються чисте виведення рідини та зміни маси тіла. Хоча оцінка маси тіла може здаватися простою, вона має технічні складнощі, і коливання маси тіла можуть не відображати зміни в об'ємному перерозподілі [47]. Окрім того, співвідношення між зменшенням маси тіла та виведенням рідини є низьким [47].

Оскільки метою терапії діуретиками є виведення надлишкового натрію (та супутньої води), останнім часом поновився інтерес до оцінки вмісту натрію у сечі як індикатора відповіді на діуретики [70–73]. Окрім оцінки вмісту натрію у регулярних аналізах сечі, аналіз разової порції сечі через 1–2 години після застосування петлевого діуретика нещодавно продемонстрував чудове співвідношення із загальним виведенням натрію в аналізі сечі, узятому через 6 годин [73]. Ця стратегія дозволить клініцисту систематично та своєчасно визначати відповідь на петлеві діуретики, що може забезпечити більш своєчасне корегування терапії. Проте вміст натрію в сечі значно змінюється протягом послідовних днів терапії петлевими діуретиками при гострій серцевій недостатності [74]. Незважаючи на постійний підвищений об'єм виведення сечі (діурез), об'єм виведення натрію нирками (натрійурез) із часом зменшується. У зв'язку з цим протягом послідовних днів терапії петлевими діуретиками виробляється все більш гіпотонічна сеча, що може бути пов'язане з великою кількістю факторів, включаючи зміну ниркової гемодинаміки, абсорбцію різного субстрату (натрій та/або діуретики), нейрогормональні фактори та структурні зміни в нирках. Хоча декілька досліджень показали прогностичну цінність вмісту

натрію у сечі після першого застосування петльових діуретиків, його прогностична цінність протягом послідовних днів не дослідженена.

Патофізіологія резистентності до діуретиків є багатофакторною та включає активацію симпатичної нервової системи, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ремоделювання нефронів, зміни функції нирок в анамнезі, порушення фармакокінетики та динаміки діуретиків та внутрішньосудинну гіповолемію у зв'язку з повільним відновленням об'єму плазми [65, 75, 76]. У зв'язку з цим рекомендується поетапний фармакологічний підхід, спрямований на досягнення успішного усунення застою з корекцією терапії з діуретиками на основі оцінки терапії на початковій стадії та повторної оцінки терапії замість стандартної терапії з петльовими діуретиками у високих дозах у пацієнтів із погіршенням функції нирок (підвищення креатиніну сироватки крові на > 0,3 мг/дл протягом попередніх 12 тижнів перед декомпенсацією) за оцінкою аналізу post-hoc дослідження DOSE-AHF та дослідження з оцінкою оптимізації ниркових стратегій (ROSE-AHF) [77, 78].

## **Практичне застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності Цілі терапії при гострій декомпенсованій серцевій недостатності**

Перед початком протизастійної терапії у пацієнтів із гострою декомпенсацією необхідно визначити, що є причиною застою — об'ємне перевантаження або об'ємний перерозподіл [79]. Цілі терапії пацієнтів із застосом та об'ємним перевантаженням включають: 1) досягнення повного усунення застійних явищ без залишкового об'ємного перевантаження. Незважаючи на це, часто складно визначити оптимальну точку припинення протизастійної терапії, як зазначено вище; 2) забезпечення достатнього перфузійного тиску для забезпечення перфузії органів; 3) підтримку медикаментозної терапії відповідно до настанов, оскільки ці лікарські засоби також можуть підвищувати відповідь на діуретики та підвищувати довгострокову виживаність [80, 81]. Пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою (HFrEF) або збереженою фракцією викиду (HFpEF), у яких виникає декомпенсація, можуть мати аналогічний профіль застійних явищ [82, 83]. У зв'язку з цим мета протизастійної терапії є аналогічною щодо використання діуретиків у пацієнтів із HFrEF і HFpEF [7]. Практичний поетапний підхід до терапії з діуретиками та оцінки при гострій серцевій недостатності наведений на рис. 3. Після досягнення нормоволемії слід продовжувати терапію з петльовими діуретиками в найнижчій дозі, за якої можливе підтримання нормоволемії [7, 8]. Окрім того, велике значення має включення пацієнтів до детальної міждисциплінарної програми лікування серцевої недостатності, сприяння дотриманню режиму та схеми лікування, підвищення дози терапії, що змінює перебіг захворювання, кардіореабілі-

тація, лікування основних супутніх захворювань, своєчасне подальше спостереження в лікарні та скринінг на предмет потреби в додаткових апаратних та медикаментозних втручаннях [7].

### **Петльові діуретики**

Петльові діуретики формують основу терапії з діуретиками й застосовуються для лікування більше ніж 90 % пацієнтів [3]. Петльові діуретики мають високий ступінь зв'язування з білками (> 90 %) та повинні відлятися в проксимальний звивистий каналець через декілька органічних переносників аніонів. У зв'язку з цим велике значення має належне дозування з достатніми рівнями у плазмі, оскільки функція нирок часто знижується при серцевій недостатності, що призводить до зниження секреції петльових діуретиків. Окрім того, зниження вмісту білка у плазмі може привести до зниження секреції петльових діуретиків. Петльові діуретики інгібують симпортер Na-K-2Cl на висхідній петлі Генле та мають найбільш сильний діуретичний ефект, сприяючи виведенню натрію та хлору (та калію, хоча і меншою мірою, ніж тазиди) [64]. Фармакологічні властивості різних петльових діуретиків наведені в табл. 2. Біодоступність фуросеміду при пероральному застосуванні є дуже мінливовою (10–90 %) та залежить від абсорбції зі шлунково-кишкового тракту до кровотоку [6]. Біодоступність торасеміду при пероральному застосуванні є стабільно вищою від 80–90 %. Окрім того, торасемід має довший період напіввиведення в пацієнтів із серцевою недостатністю порівняно з фуросемідом і буметанідом [84]. Незважаючи на те, що результати деяких невеликих досліджень вказують на вищий діуретичний ефект торасеміду, відмінності між різними петльовими діуретиками не вивчалися в масштабних рандомізованих дослідженнях [85]. У дослідженні порівняння торасеміду та фуросеміду в лікуванні серцевої недостатності (TRANSFORM-HF) (NCT03296813) планується рандомізувати 6000 госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю. Хоча серцева недостатність не є обов'язковою причиною госпіталізації, дослідження має на меті визначення відмінностей між фуросемідом і торасемідом щодо первинної кінцевої точки — смертності з усіх причин. У зв'язку з широким діапазоном біодоступності фуросеміду при пероральному застосуванні існує похибка в перерахунку. У зв'язку з цим пероральна доза 40 мг фуросеміду в цілому еквівалента 10–20 мг торасеміду й 0,5–1 мг буметаніду. Важливо відзначити, що петльові діуретики також можуть призвести до вивільнення реніну щільною плямою, блокуючи засвоєння хлору та забезпечуючи додаткову стимуляцію РААС. Окрім того, триває застосування діуретиків стимулює компенсаційну дистальну тубулярну реабсорбцію натрію у зв'язку з гіпертрофією тубулярних клітин, що призводить до зниження натрійурезу [8]. У настановах рекомендується застосовувати внутрішньовенні петльові діуретики при гострій серцевій недостатності, оскільки засвоєння пероральних

діуретиків (зокрема, фуросеміду) може пригнічува- тися на фоні застійних явищ у зв'язку з набряком кишечника (клас I, рівень доказовості В) [7]. Важливим є оптимальне дозування та час застосування внутрішньовенних петлевих діуретиків. Петлеві діуретики проявляють порогові концентрації для стимулювання натрійурезу, у зв'язку з чим необхідна мінімальна доза препарату до підвищення показника виведення натрію [6, 86]. Після цього необхідне прямо пропорційне збільшення дози для досягнення порога натрійуретичної відповіді. Подальше збільшення дози петлевих діуретиків вище від цього порога не забезпечить збільшення показника пікового натрійурезу, проте це призведе до більш тривалого періоду петлевого діуретика понад пороговим рівнем, а отже, до підвищення загального натрійурезу. Analogічним чином багаторазові застосування можуть забезпечити додатковий натрійурез, оскільки вони підвищують час над натрійуретичним порогом. Ці фармакологіч-

ні характеристики обумовили такі рекомендації при гострій серцевій недостатності: 1) пацієнти з гострою серцевою недостатністю, які раніше не отримували діуретики, повинні отримувати дозу внутрішньовенного фуросеміду, еквівалентну принаймні 20–40 мг фуросеміду. Більш високу дозу слід розглянути для пацієнтів із дисфункцією нирок в анамнезі, оскільки вона пов'язується з правостороннім зміщенням на криві «доза — відповідь» [6, 86]; 2) пацієнти на амбулаторному діуретичному режимі повинні отримувати препарат внутрішньовенно в дозі, еквівалентній принаймні попередній пероральній дозі. Дослідження DOSE-AHF продемонструвало, що висока доза петлевих діуретиків (у 2,5 раза вища від звичайної домашньої дози, з еквівалентом дози фуросеміду принаймні 80 мг/добу) порівняно з низькою дозою (еквівалентна домашній дозі) забезпечила сприятливий ефект щодо додаткових клінічних точок — полегшення диспніє, зміна маси тіла та загальна втрата

		Застійні явища				
		Нормоволемія				
Симптоматичні застійні явища	Змінна					
	Ортопное	Відсутнє		Легке	Помірне	Тяжке/найбільш тяжке
	ПЯВ (см)	< 8 і без HJR	< 8	< 8 або HJR+	11–15	> 16
	Гепатомегалія		Відсутня	Край печінки	Помірне пульсуюче збільшення	Масивне збільшення та болючість
	Набряк		Відсутній	+1	+2	+3/+4
	6MWT	> 400 м	300–400 м	200–300 м	100–200 м	< 100 м
Технічне обстеження	NP (один або обидва): BNP, NT-proBNP		< 100 < 400*	100–299 400–1500	300–500 1500–3000	> 500 > 3000
	Рентген грудної клітки	Без аномалій	Без аномалій	Кардіомегалія	— Застій крові у легеневій вені** — Незначний ексудат у легеневій вені**	— Інтерстиціальний або альвеолярний набряк
	Сканування порожнистої вени [45]	Жодне з двох: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %		Одне з двох: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %		Обидва: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %
	Ультразвукове дослідження легень [44]	< 15 В-ліній при скануванні 28 ділянок		15–30 В-ліній при скануванні 28 ділянок		> 30 В-ліній при скануванні 28 ділянок

Рисунок 1. Об'єднана оцінка нормоволемії/застійних явищ при виписці

Примітки: 6MWT — 6-хвилинний тест із ходінням; BNP — натрійуретичний пептид В-типу; HJR — гепатоюгілярний рефлюкс; ПЯВ — пульсация яремної вени; NP — натрійуретичний пептид; NT-proBNP — N-термінальний про-BNP; \* — граничне значення NT-proBNP для виключення застійних явищ відповідно до офіційної заяви Асоціації серцевої недостатності щодо класифікації застійних явищ є вищим за граничне значення, прийняті в настановах Європейського товариства кардіологів для виключення гострої серцевої недостатності; \*\* — рентген грудної клітки може бути без аномалій, проте наявність аномалій свідчить про вищий ступінь застійних явищ. Часткова адаптація офіційної заяви Асоціації серцевої недостатності щодо оцінки та класифікації застою при гострій серцевій недостатності [22].

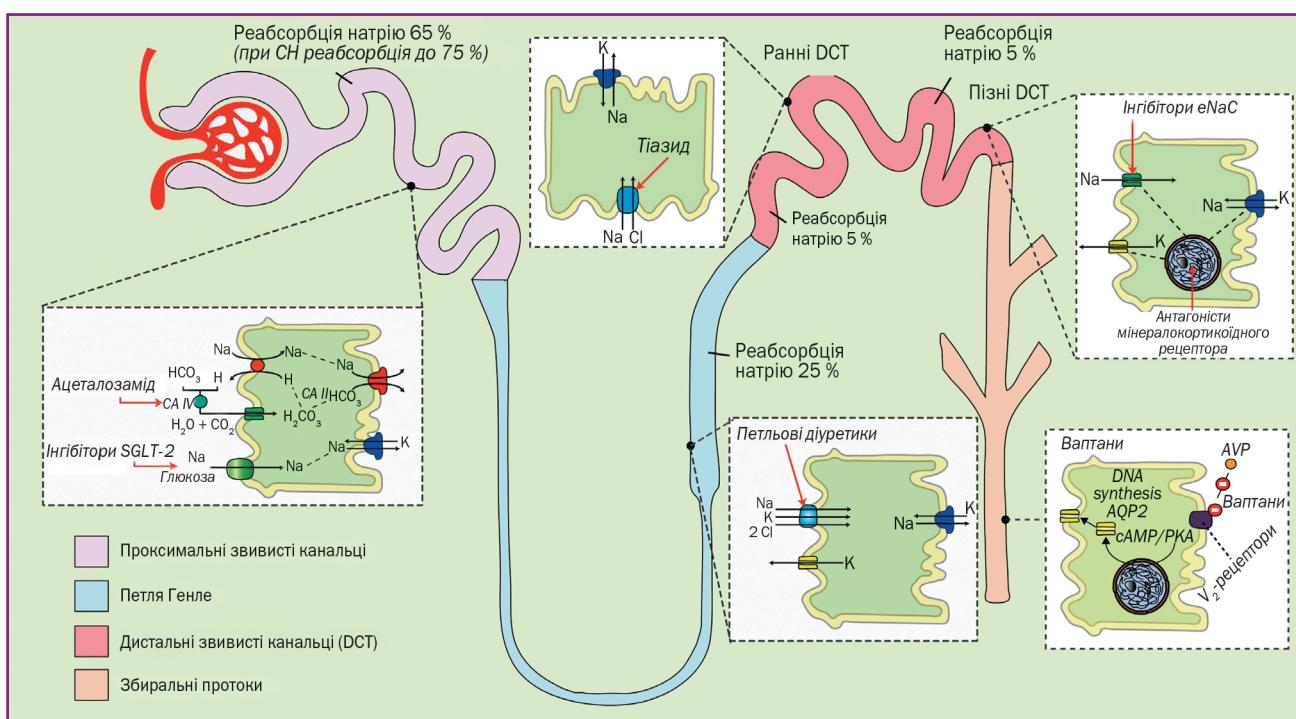
рідини [42]. Погіршення функції нирок (визначається як підвищення креатиніну на більш ніж 0,3 мг/дл) частіше спостерігалося у групі з вищою дозою. Проте аналіз post-hoc дослідження DOSE-AHF продемонстрував, що це підвищення креатиніну не було прогностичним фактором гіршого результату [87]. Окрім того, група з вищою дозою пов'язувалася з кращими результатами при коригуванні на загальний отриманий об'єм петлевих діуретиків, що вказує на те, що належне дозування петлевих діуретиків для досягнення порога є основою [88]. Визначення індивідуальної порогової дози для пацієнта є складним та обумовлене великою кількістю факторів, включаючи попередню терапію з петлевими діуретиками, конституцію, ступінь об'ємного перевантаження та функцію нирок. Проте внутрішньовенна доза фуросеміду 400–600 мг і буметаніду 10–15 мг вважаються максимальною загальною добовою дозою, при перевищенні якої очікується обмежений додатковий натрійурез зі збільшенням частоти побічних ефектів. Загалом петлеві діуретики застосовуються багаторазово (двічі або тричі на добу). Внутрішньовенні петлеві діуретики повинні застосовуватися якомога раніше, оскільки застосування петлевих діуретиків на ранньому етапі пов'язується з нижчою внутрішньолікарняною смертністю [89]. У дослідженнях DOSE-AHF не спостерігалося різниці між тривалою та болюсною інфузією. Проте перед тривалою інфузією не застосовувалася ударна болюсна доза, що могло привести до недосягнення порогової дози у

групі тривалої інфузії. При болюсній інфузії дози слід дотримуватися 6-годинних інтервалів між дозами для максимального збільшення часу понад натрійуретичним порогом та з метою уникнення зворотної затримки натрію [90]. Перед тривалою інфузією слід застосовувати ударну дозу, що забезпечує своєчасне досягнення стабільної концентрації діуретика у плазмі крові [6].

### Поетапне фармакологічне лікування

*Оцінка на ранньому етапі та інтенсифікація терапії з петлевими діуретиками*

Більша частина діуретичного ефекту внутрішньовенних петлевих діуретиків проявляється протягом перших декількох годин з відновленням вихідних показників виведення натрію через 6–8 годин. У зв'язку з цим оцінка відповіді на діуретики на ранньому етапі є обов'язковою та дозволяє ідентифікувати пацієнтів з поганою відповіддю на діуретики [67, 69, 73, 74]. Це дозволить підвищити дозу петлевих діуретиків на ранньому етапі та/або застосувати стратегію послідовної блокади нефронів (комбінування діуретиків з різним механізмом дії). Хоча ця концепція очікує формальної перевірки у проспективних дослідженнях, така стратегія є важливою у декількох аспектах. По-перше, стійкі застійні явища продовжують уражати функції органів [91]. По-друге, швидкість відновлення об'єму плазми (швидкість, із якою рідина мобілізується з інтерстиціальної тканини до плазмового компартменту) може знизитися під час усунення застійних явищ [92],

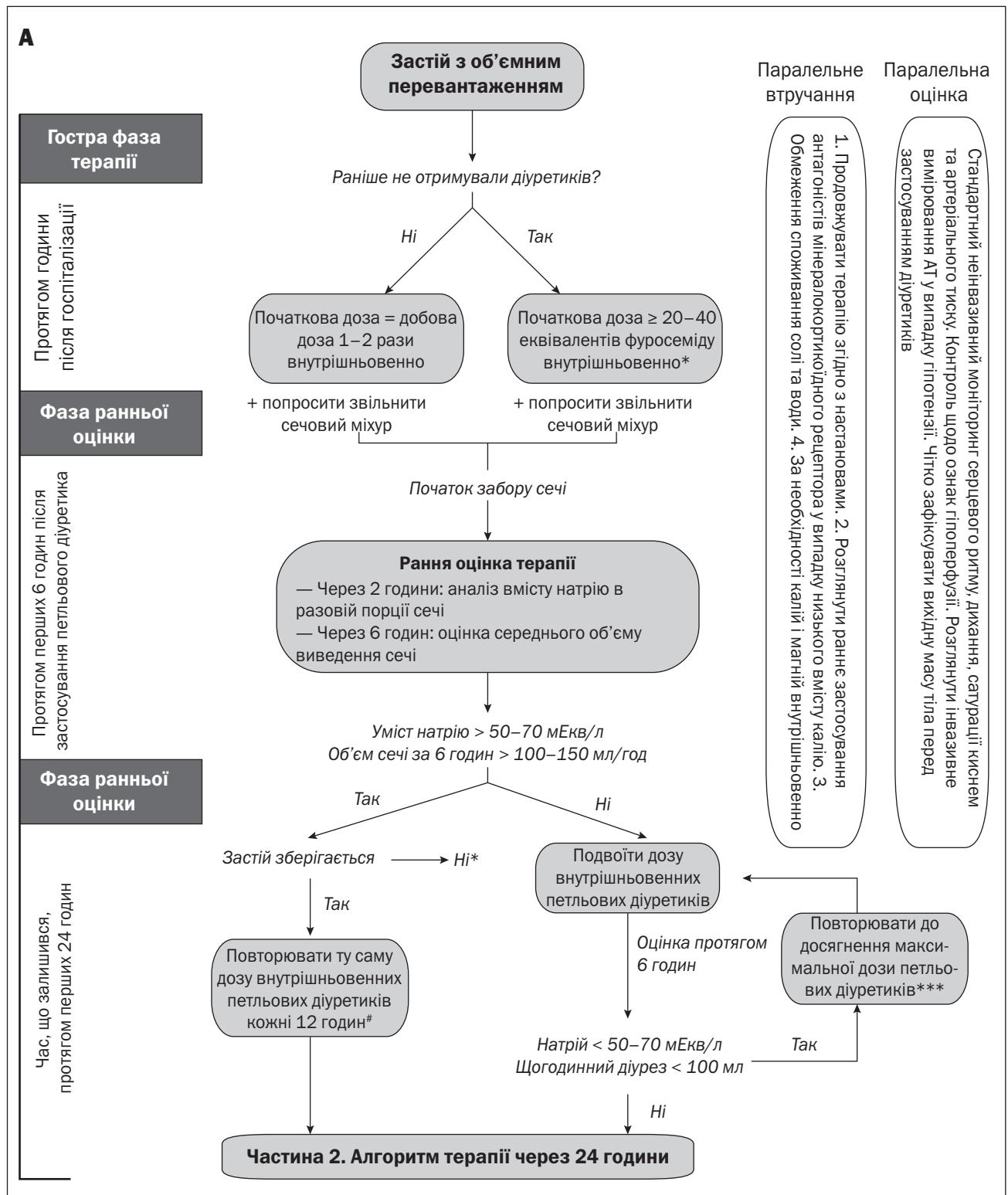


**Рисунок 2. Локалізація, механізм дії та ефекти реабсорбції натрію у нефронах при застосуванні різних діуретиків**

**Примітки:** AQP2 — аквапорин-2; AVP — аргінін-вазопресин; цАМФ — циклічний аденоциммонофосфат; eNaC — епітеліальний натрієвий канал; CH — серцева недостатність; ПКА — протеїнкіназа А; SGLT-2 — натрійзалежний переносник глюкози 2.

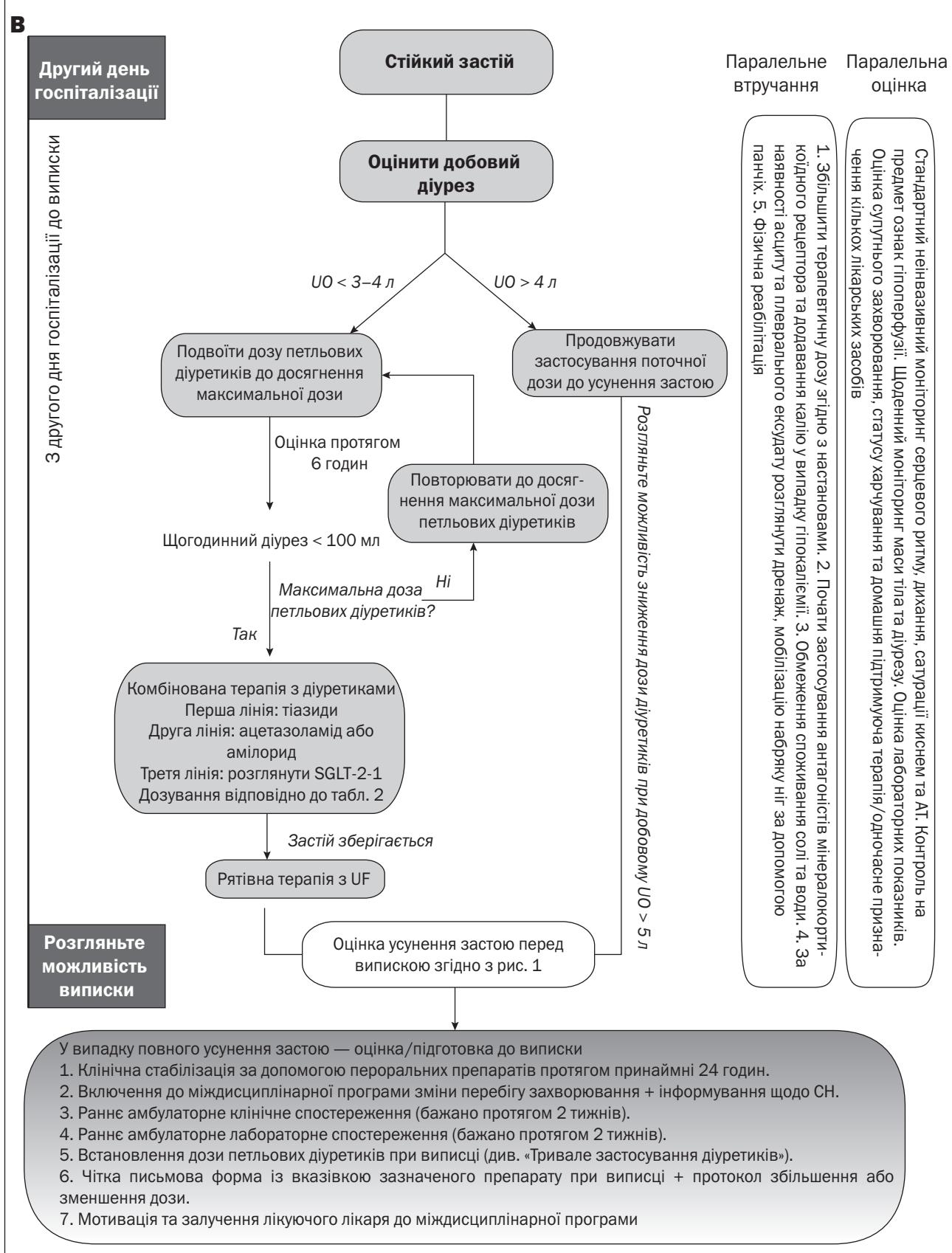
**Таблиця 2. Фармакологія діуретиків**

	Ацетазоламід	Петльові діуретики	Тіазидні діуретики	АМРа	Амілорид
Локалізація дії <sup>a</sup>	Проксимальний каналець нефрона	Висхідна петля Генле	Ранній дистальний звивистий каналець	Пізній дистальний звивистий каналець	Пізній дистальний звивистий каналець
Початкова доза/звичайна постійна доза	Пероральна: 250–375 мг Внутрішньовенна: 500 мг	Фуросемід: 20–40/40–240 мг <sup>b</sup> Буметанід: 0,5–1,0/1–5 мг <sup>b</sup> Торасемід: 5–10/10–20 мг <sup>b</sup>	ГХТЗ: 25/12,5–110 мг <sup>c</sup> Метолазон: 2,5/2,5–10 мг <sup>c</sup> Хлорталідон: 25/25–200 мг <sup>c</sup> Хлортазид: 500–1000 мг (доступна лікарська форма для внутрішньовенного застосування)	Спиронолактон: 25/25–50 мг Елперенон: 25/25–50 мг Канреноат калю: 25–200 мг/нед для постійного застосування	5/10 мг
Максимальна рекомендована загальна добова доза	Пероральна: 500 мг 3 рази/добу Внутрішньовенна: 500 мг 3 рази/добу	Фуросемід: 400–600 мг Буметанід: 10–15 мг Торасемід: 200–300 мг	ГХТЗ: 200 мг Метолазон: 20 мг Хлорталідон: 100 мг Хлортазид: 1000 мг	50–100 мг (дози до 400 мг застосовуються у гепатології)	20 мг
Період напіввиведення	2,4–5,4 год	Фуросемід: 1,5–3,0 год Буметанід: 1–1,5 год Торасемід: 3–6 год	ГХТЗ: 6–15 год Метолазон: 6–20 год Хлорталідон: 45–60 год	Канренон: 16,5 год <sup>d</sup> Елперенон: 3–6 год	Нормальна ШКФ: 6–9 год ШКФ < 50 мЛ/хв: 21–144 год
Початок дії	Пероральне застосування: 0,5–1 година <sup>e</sup> Внутрішньовенне застосування: 5–10 хвилін <sup>e</sup> Підшкірне застосування: 0,5 год <sup>e</sup>	Пероральне застосування: 1–2,5 год Внутрішньовенне застосування: хлортазид доступний у формі для внутрішньовенного застосування Початок дії: 30 хв	Пероральне застосування: 48–72 год <sup>d</sup> Внутрішньовенне застосування: канреноат калю: 2,5 год	Пероральне застосування: 2 год Внутрішньовенне застосування: недоступне	Пероральне застосування: 2 год Внутрішньовенне застосування: недоступне
Біодоступність при пероральному застосуванні	Абсорбція залежить від дози, доза > 10 мг забезпечує різне засвоєння	Фуросемід: 10–100 % Буметанід: 80–100 % Торасемід: 80–100 %	ГХТЗ: 65–75 % Метолазон: 60–65 % <sup>f</sup> Хлорталідон: невідомо Хлортазид: 9–56 %	Спиронолактон: ~90 % Елперенон: 69 %	30–90 %
Кишкова абсорбція під впливом іжі	Можна приймати з іжено. Іжа зменшує симптоми розладу ШКТ	Фуросемід: так (сповільнена) Буметанід: так (сповільнена) Торасемід: ні	ГХТЗ: невідомо Метолазон: невідомо Хлорталідон: невідомо	Спиронолактон: біодоступність підвищується при вживанні з жирною їжею Елперенон: невідома	Невідома
Активність (FENA, %) <sup>g</sup>	4 %	20–25 % <sup>e</sup>	5–8 %	2 %	2 %
<p><b>Примітки:</b> FENA — індекс екскреції натрію; ШКФ — швидкість клупочкової фільтрації; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ГХТЗ — гідрохлортазид; СН — серцева недостатність; АМР — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів. Діуретики подані за локалізацією дії; від проксимального до дистального каналця нефрона;<sup>a</sup> — мінімальний діуретичний ефект; <sup>b</sup> — внутрішньовенна та пероральна дози петлевих діуретиків аналогічні; <sup>c</sup> — при стабільній СН препарати застосовуються лише перорально, пазиди не рекомендуються для щоденного амбулаторного застосування при хронічній стабільній СН; <sup>d</sup> — канренон з активним метаболітом спиронолактону. Внутрішньовенний канренон застосовується для цільового формою та метаболізується у канренон, забезпечуючи високі концентрації у плазмі крові через 2,5 год після застосування;<sup>e</sup> — зазвичай одніакова для різних петлевих діуретиків;<sup>f</sup> — існуєть відмінності між фармацевтичними торговими марками метолазону;<sup>g</sup> — перевірено на пацієнтах без СН; FENA є відсотком натрію, що фільтрується нирками, який у результаті виводиться нирками. Він визначається на основі вмісту натрію у плазмі крові та сечі. У клінічній практиці FENA може визначатися як частина оцінки ефективності діуретиків. Нормальне значення головним чином залежить від ШКФ пацієнта, проте зазвичай становить &lt; 2 % у пацієнтів із відносно нормальною функцією нирок. Діуретики, найактивнішими серед яких є петлеві, підвищують FENA.</p>					



**Рисунок 3. Схема застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності: А) застій з об'ємним перевантаженням; В) алгоритм терапії через 24 години. Загальна доза петлевих діуретиків може застосовуватися у вигляді тривалої або болюсної інфузії**

**Примітки:** AT — артеріальний тиск; SGLT-2-I — інгібітор натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу; UF — ультрафільтрація; UO — діурез; \* — для пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації слід розглянути вищу дозу; \*\* — розгляніть інші причини диспnoe у випадку швидкого усуення застою; \*\*\* — максимальною дозою внутрішньовенных петлевих діуретиків зазвичай вважається доза фуросеміду 400–600 мг або 10–15 мг бутеманіду; # — у пацієнтів із добрим діурезом після разового застосування петлевих діуретиків можна розглянути режим дозування один раз на добу.



**Рисунок 3 (закінчення). Схема застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності: В) алгоритм терапії через 24 години. Загальна доза петлевих діуретиків може застосовуватися у вигляді тривалої або болюсної інфузії**

93]. По-третє, пацієнти часто госпіталізуються до відділень невідкладної допомоги протягом перших днів, коли інтенсивна адаптація до терапії є більш ймовірною, ніж у звичайному відділенні. Окрім того, більш швидке усунення застійних явищ може бути особливо цінним у системах охорони здоров'я, що передбачають коротке перебування у стаціонарі.

Окрім оцінки основних показників життедіяльності, щоденної маси тіла та ознак/симптомів застійних явищ згідно з настановами ESC (рекомендація класу I, рівень доказовості C), ця група дослідження кардіorenальної дисфункції пропонує активно оцінювати відповідь на діуретики на ранніх етапах після початку терапії. Відповідь на діуретики може оцінюватися з використанням об'єму виведення сечі та післядіуретичного (разова порція) вмісту натрію у сечі (рис. 3). Для забезпечення стандартизації та вірогідних результатів пацієнтам із застійними явищами необхідно звільнити сечовий міхур перед застосуванням діуретиків. Ступінь наповнення сечового міхура можна перевірити за допомогою його сканування. Після цього визначення вмісту натрію в разовій порції сечі дозволяє клініцисту інтерпретувати відповідь на діуретики, що дає можливість втручання при низькому вмісті натрію. На фоні застійних явищ з об'ємним перевантаженням уміст натрію у разовій порції сечі  $< 50-70 \text{ мЕКВ/л}$  через 2 години та/або щогодинний діурез об'ємом  $< 100-150 \text{ мл}$  протягом перших 6 годин зазвичай вказує на недостатню відповідь на діуретики [72, 73, 94]. У пацієнтів із недостатнім діурезом після першого внутрішньовенного застосування петлевих діуретиків уміст натрію в сечі майже завжди є високим. Проте останні дані вказують на те, що в пацієнтів із невеликим/середнім об'ємом виведення сечі вміст натрію в разовій порції сечі забезпечує незалежну прогностичну інформацію щодо госпіталізації у з'язку з серцевою недостатністю, окрім об'єму діурезу [71]. Своєчасне подвоєння дози петлевих діуретиків може забезпечити більш швидке досягнення порогової дози петлевих діуретиків (як зазначено в розділі «Петлеві діуретики»). Після досягнення цих доз слід розглянути можливість додавання іншого діуретика, оскільки подальше підвищення дози петлевого діуретика не забезпечує поступового збільшення діурезу/натрійурезу. У досліджені кадіorenальної допомоги при гострій декомпенсованій серцевій недостатності (CARRESS-HF) стратегія поетапної фармакологічної терапії порівнювалася з ультрафільтрацією у пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю з погіршенням функції нирок і стійким застоем (рис. S1 у допоміжних матеріалах online). Підхід до фармакологічного лікування з використанням оцінки діурезу на ранньому етапі з корегуванням дози петлевого діуретика та додаванням тіазидного діуретика забезпечив аналогічне усунення застою порівняно з ультрафільтрацією, проте з меншою кількістю серйозних небажаних явищ [95]. Результати порівняльних аналізів post-

hos досліджень DOSE-AHF і ROSE-AHF вказують на те, що підхід поетапного фармакологічного лікування також пов'язується з більшим загальним об'ємом утраченої рідини та маси без погіршення функції нирок [77, 78]. Оскільки вміст натрію в сечі зазвичай змінюється пропорційно об'єму діурезу протягом першого дня протизастійної терапії (за відсутності надмірного споживання рідини пацієнтом), оцінка вмісту натрію в сечі разом з об'ємом сечі є доцільною для корегування інтенсивності дози діуретиків у перший день. Дані щодо доцільності використання вмісту натрію у сечі протягом наступних днів протизастійної терапії є неповними. У досліджені CARRESS-HF діурез  $> 5 \text{ л}$  на добу дозволив лікарям знижити дозу діуретиків, проте продовження режиму лікування з діуретиками може бути прийнятним при стабільній функції нирок та стабільному артеріальному тиску.

#### *Паралельне застосування з тіазидом або тіазидними препаратами*

Тіазид і тіазидні діуретики становлять великий клас препаратів, що блокують котранспортер хлориду натрію (NCC) у дистальному зивицтому каналці [96]. Тому з теоретичної точки зору вони можуть частково обходити дистальну підвищену авідність до натрію, що виникає на фоні тривалого застосування петлевих діуретиків. Існують значні географічні відмінності у використанні тіазидних діуретиків, і метолазон є найпоширенішим тіазидним діуретиком у Сполучених Штатах Америки [97]. Різні молекули мають одинаковий ефект блокування NCC, проте вони відрізняються щодо періодів напіввиведення та побічних ефектів (табл. 2). На відміну від петлевих діуретиків метолазон і хлорталідон характеризуються повільною шлунково-кишковою абсорбцією (час до піку до 8 годин) і дуже довгим періодом напіввиведення, тому при початку терапії з низькими пероральними дозами їх слід застосовувати з великою перервою перед застосуванням петлевих діуретиків, оскільки досягнення стабільного стану потребує тривалого часу. Проте хлортіазид має короткий період напіввиведення, тому повинен застосовуватися більше до часу застосування петлевих діуретиків. У здорових пацієнтів максимальний діуретичний ефект тіазиду обмежений та забезпечує діуретичну відповідь максимум 30–40 % при застосуванні петлевого діуретика у монотерапії [96]. Тіазиди також зв'язуються з білками та потребують достатнього ниркового кровотоку для секреції в каналці. Окрім того, тіазиди можуть стимулювати значний калійурез, оскільки при втраті кожного іона натрію виділяються 2–3 іони калію [98]. Цей ефект втрати калію є особливо вираженим при підвищенні альдостероні, як при серцевій недостатності [99]. Наукове обґрунтування застосування тіазидів при гострій серцевій недостатності обумовлене підвищеною авідністю дистальних нефронів до натрію у випадку (тривалого) застосування петлевих діуретиків [100]. Окрім того, дані досліджень

на тваринах свідчать про те, що гіпертрофія дистальних відділів нефронів виникає після тривалого застосування петлевих діуретиків, що певною мірою пояснює резистентність до петлевих діуретиків [101]. На відміну від традиційної школи останні дані свідчать про ефективність тіазидів у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (< 30 мл/хв) [102]. Результати рандомізованих контролюваних досліджень застосування тіазидних діуретиків при серцевій недостатності не були опубліковані. У даний час триває дослідження порівняння метолазону із хлортіазидом при гострій декомпенсованій серцевій недостатності зі стійкістю до діуретиків (NCT03574857). Метааналіз доступних даних спостережень підкреслює часте виникнення гіпокаліємії. В аналізі за показником схильності застосування тіазидів на практиці (у комбінації з петлевими діуретиками у низьких дозах) та петлевих діуретиків у високих дозах у пацієнтів із серцевою недостатністю тіазиди, але не петлеві діуретики у високих дозах були незалежними прогностичними факторами виникнення гіпонатріємії та гіпокаліємії з показником високого ризику смертності з усіх причин [103]. Враховуючи відносну безпеку петлевих діуретиків у дослідженні DOSE-AHF, бажаним є початкове збільшення дози петлевого діуретика перед додаванням тіазидного діуретика [42]. Проте у дослідженні CARRESS-HF додавання метолазону було невід'ємною частиною поетапного фармакологічного алгоритму, що обумовило рекомендацію застосування тіазидів як препаратів другої лінії у практичних настановах Товариства серцевої недостатності Америки [90].

#### *Анtagоністи мінералокортикоїдного рецептора*

Анtagоністи мінералокортикоїдного рецептора (AMP) проявляють плейотропні ефекти, проте їх ренальні ефекти включають модуляцію натрієвих та калієвих каналів у дистальному відділі нефронів. AMP мають рекомендацію І класу як лікарські засоби, що змінюють перебіг захворювання при симптоматичній хронічній HFrEF, нейтралізуючи виведення альдостерону, викликане надмірною нейрогормональною активацією [104, 105]. Нещодавно поступовий діуретичний ефект терапії з AMP у високих дозах на додаток до стандартної терапії з петлевими діуретиками при гострій серцевій недостатності вивчався у дослідженні цільової нейрогормональної терапії, спрямованої на альдостерон у комбінації з натрійурезною терапією при серцевій недостатності (ATHENA-HF) [106]. Терапія з 100 мг спіронолактону на добу не була більш ефективною порівняно з 25 мг на добу щодо зниження рівня NT-proBNP або підвищення діурезу через 96 годин. Проте, як показано у табл. 2, спіронолактон є пролікарським засобом, що проявляє дію через 48–72 години після перорального застосування, що може пояснити відсутність ефекту, що спостерігався. Проте AMP у високих дозах були безпечними, оскільки не призвели до гіперкаліємії або погіршен-

ня функції нирок. Окрім того, терапія з AMP може бути корисною для нейтралізації гіпокаліємічного ефекту петлевих і тіазидних діуретиків, що призводить до втрати калію [106–108]. Варто відзначити, що дані свідчать про виражене низьке використання AMP як класу препаратів, що змінюють перебіг захворювання, при HFrEF [109]. Згідно з висновком експертної групи, початок застосування AMP на ранній стадії у регулярній дозі (25 мг) може бути корисним для зниження частоти гіпокаліємії, викликаної терапією, та може забезпечити вищий шанс виписки пацієнтів із HFrEF з оптимізованим режимом лікування, що змінює перебіг захворювання. Проте застосування AMP на гострій стадії захворювання повинне бути індивідуалізовано з тимчасовим припиненням застосування у випадку розвитку гіперкаліємії.

#### *Ацетазоламід*

У зв'язку з гемодинамічними змінами при серцевій недостатності при зниженні ниркового кровотоку з відповідним підвищением фільтраційної фракції виникають значні підвищення авідності до натрію у проксимальному канальці нефrona [9, 63]. По-перше, більшість натрію реабсорбується у проксимальному канальці нефrona, особливо при декомпенсованій серцевій недостатності. По-друге, збільшене постачання хлору до клітин щільної плями призводить до зниження вироблення реніну, зменшуючи нейрогуморальну активацію [9]. По-третє, ендогенні натрійуретичні пептиди (що діють у дистальному нефроні), імовірно, відновлять свої ефекти [110]. Інгібітор карбоангідрази ацетазоламід пригнічує реабсорбцію натрію у проксимальних канальцях. Неекспериментальне дослідження за участю пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю та вираженим об'ємним перевантаженням показало, що додавання ацетазоламіду (500 мг у вигляді внутрішньовенної болюсної інфузії на додаток до петлевих діуретиків) призвело до покращення відповіді на петлеві діуретики з виведенням ~100 ммоль Na<sup>+</sup> при дозах, еквівалентних 40 мг фуросеміду [69]. Окрім того, ацетазоламід ефективно підвищує діуретичну відповідь у комбінації з петлевими діуретиками, як показало одне невелике рандомізоване дослідження за участю 24 пацієнтів із гострим об'ємним перевантаженням та стійкістю до терапії з петлевими діуретиками [110]. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні IV фази діуретичних ефектів ацетазоламіду при декомпенсованій серцевій недостатності з об'ємним перевантаженням (ADVOR, NCT03505788) буде досліджуватися комбінована терапія з ацетазоламідом на предмет покращення відповіді на петлеві діуретики для підвищення діурезу в пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю [111]. У неекспериментальних дослідженнях вивчалася лише роль внутрішньовенного ацетазоламіду, а дані щодо ролі ацетазоламіду для перорального застосування відсутні.



### *Інші потенційні препарати*

Окрім того, новий діабетичний клас натрійзалежних переносників глюкози (інгібітори SGLT-2) також пригнічує проксимальну абсорбцію натрію (рис. 2) [9, 112, 113]. Два дослідження за участю діабетичних пацієнтів, у більшості з яких було діагностовано серцево-судинне захворювання, показали, що інгібітори SGLT-2 забезпечили зниження кількості госпіталізацій із приводу серцевої недостатності та меншу крутизну зниження швидкості клубочкової фільтрації з часом [114, 115]. Проте потенціал інгібіторів SGLT-2 при серцевій недостатності з діабетом або без нього не встановлений. Триває декілька досліджень ефекту зміни перебігу захворювання інгібіторів SGLT-2 при хронічній та гострій серцевій недостатності. Амілорид пригнічує дистальні епітеліальні натрієві канали ( $e\text{NaC}$ ), а неофіційні дані свідчать про те, що інгібування  $e\text{NaC}$  може забезпечити усунення застійних явищ зі зниженням тиску наповнення [116]. Окрім того, постійна надмірна експресія  $e\text{NaC}$  була наслідком опосередкованої тiazолідиндіоном затримки рідини, що спостерігається при діабеті. Нарешті, антагоністи вазопресину обмежують повторне засвоєння вільної води в дистальному відділі нефрина шляхом нейтралізації аргінін-вазопресину, що призводить до обмеженої доступності водних каналів люмінального аквапорину у збиральних протоках нирок. Це призводить до збільшення акварезу без значного впливу на натрійуретичну відповідь. Селективний антагоніст рецептора  $V_2$  толвалтан не забезпечив зниження показників супутніх захворювань або смертності в дослідженні ефективності антагоністів вазопресину щодо серцевої недостатності (EVEREST) у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю на додачу до стандартної терапії [117]. Це обмежує його використання при застійній серцевій недостатності, оскільки розширенню позаклітинного об'єму головним чином сприяє затримка натрію. Проте на більш пізніх стадіях серцевої недостатності недоцільно високі рівні аргінін-вазопресину сприяють збільшенню об'єму плазми та гіперволемічній гіпонатрійуремії. Нещодавно застосування толвалтану на ранніх стадіях та в пацієнтів зі стійкістю до діуретиків, дисфункцією нирок або гіпонатріемією призвело до збільшення втрати маси тіла, проте не забезпечило значного покращення щодо полегшення диспніє [118, 119]. На сьогодні антагоністи вазопресину показані лише пацієнтам із гіпонатріемією тяжкого ступеня, а їх широке використання може обмежуватися високою вартістю лікарського засобу. У Європі толвалтан доступний, але не є офіційно схваленим Європейською агенцією з лікарських засобів для застосування при серцевій недостатності.

### **Ультрафільтрація**

Ультрафільтрація дозволяє видалити плазмо-ву рідину навколо напівпроникної оболонки за

допомогою градієнта трансмембранного тиску, згенерованого апаратом. Існують обмежені переважно докази ефективності ультрафільтрації як терапії першої лінії порівняно з петлевими діуретиками у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю [95, 120]. У зв'язку з цим у більшості центрів ультрафільтрація використовується лише як допоміжна терапія для полегшення застійних явищ при неефективності поетапного фармакологічного лікування [121]. Варто відзначити, що в дослідженнях периферичної ультрафільтрації для полегшення застою при серцевій недостатності (PURE-HF) (NCT03161158) оцінюється, чи пов'язується індивідуальна периферична вено-венозна ультрафільтрація (система CHIARA) при застосуванні на додаток до діуретиків у низьких дозах зі зниженням серцево-судинної смертності та частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності через 90 днів після рандомізації порівняно зі стандартною терапією, включаючи поетапне застосування внутрішньовенних діуретиків при хронічній серцевій недостатності з гострою декомпенсацією з об'ємним перевантаженням (за відсутності повної відповіді на терапію з діуретиками). Замісна ниркова терапія забезпечує лікування метаболічних ускладнень анурії/олігурії, таких як гіперкаліємія, ацидоз та уремія [95, 121], хоча більшість пацієнтів, які отримують таку терапію, мають поганий довгостроковий прогноз, особливо при низькому тиску системної перфузії [122]. Окрім того, у дослідженнях CARRESS-HF частка пацієнтів із кровотечею та інфекціями, пов'язаними з катетерним доступом, була значно вищою у групі ультрафільтрації.

### **Використання діуретиків та порушення балансу електролітів**

Порушення балансу електролітів у результаті нейрогормональної активації, дисфункції нирок або ятрогенічні порушення у зв'язку із застосованим режимом терапії з діуретиками часто виникають під час епізодів гострої серцевої недостатності, головним чином впливаючи на контроль натрію та калію [121, 123, 124]. Нешодавно було визначено, що зміни в метаболізмі хлору є незалежним прогностичним фактором несприятливих результатів [125]. Гіпонатріемія, що визначається як концентрація натрію у плазмі крові  $< 135 \text{ мЕкв/л}$ , є основним порушенням гомеостазу натрію, що виникає при гострій серцевій недостатності, у той час як гіпернатріемія виникає рідко. Додатковий аналіз Організованої програми ініціювання рятувальної терапії госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю (OPTIMIZE-HF) показав, що у 20 % пацієнтів на момент госпіталізації була гіпонатріемія [126]. Частота госпітальної гіпонатріемії під час протизастійної терапії при гострій серцевій недостатності коливається в діапазоні 15–25 % [127]. Патофізіологія гіпонатріемії при серцевій недостатності пов'язана або з неможливістю ви-

ведення вільної води (гіпонатріємія розведення), або зі зменшенням об'єму натрію (гіповолемічна гіпонатріємія) [123], або з комбінацією цих факторів. Практичний підхід до гіпонатріємії поданий у табл. 3. Після підтвердження низької осмоляльності плазми на основі клінічної картини та аналізу сечі розрізняють розведення та гіповолемію. Порушення гомеостазу калію зазвичай є результатом застосованої фармакологічної терапії при серцевій недостатності в комбінації з порушенням функції нирок в анамнезі. Гіпокаліємія (К у плазмі  $< 3,5$  мЕкв/л) зазвичай виникає при гострій серцевій недостатності на фоні діурезу з виведенням калію, індукованого діуретиками [110]. У клінічній практиці застосування петлевих діуретиків є найпоширенішою причиною гіпокаліємії, проте тіазидні діуретики проявляють навіть більший калійуретичний ефект [110]. Терапія включає додавання терапії першої лінії з АМР під час усунення застійних явищ, підвищення блокади РААС та додавання калію (табл. 3). Окрім виведення калію, діуретики часто призводять до втрати магнію, що може спричинити гіпокаліємію, стійку до терапії. Хоча переконливі докази відсутні, можна розглянути додавання магнію під час терапії з діуретиками. Гіперкаліємія ( $K > 5,0$  мЕкв/л) може виникнути в пацієнтів, які отримують блокатори РААС, особливо за наявності порушення функції нирок в анамнезі, хоча і є менш поширеним явищем, ніж гіпокаліємія [128]. Клінічний підхід до лікування гіперкаліємії поданий у табл. 3.

## Діуретики при хронічній серцевій недостатності

### Амбулаторна доза петлевих діуретиків відрізняється

Застосування петлевих діуретиків рекомендується при хронічній серцевій недостатності для запобігання ознакам і симптомам застійних явищ [7]. Ця рекомендація є дійсною для всього спектра фракції викиду лівого шлуночка. Насправді діуретики є єдиною групою препаратів з рекомендацією I класу для пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою, частково збереженою або збереженою фракцією викиду [7]. Проте ефекти діуретиків при хронічній серцевій недостатності щодо супутніх захворювань та смертності не вивчалися в масштабних проспективних рандомізованих контролюваних дослідженнях. У декількох неекспериментальних дослідженнях застосування петлевих діуретиків пов'язувалося з підвищением рівня смертності навіть після багатопараметричного коригування або підбору за показником схильності [129]. Проте залишається потенційна систематична помилка, оскільки більш тяжко хворим пацієнтам зазвичай призначають петлеві діуретики (у більш високих дозах). Метааналіз Кохрейна показав, що в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю петлеві діуретики та тіазиди можуть знижувати ризик смерті

та прогресування серцевої недостатності порівняно з плацебо і можуть забезпечувати більш високу здатність до навантаження [86]. Проте цей метааналіз включав лише невеликі дослідження з обмеженим періодом подальшого спостереження, що показували нереалістично великі зниження частоти подій. Окрім того, цей аналіз не був оновлений у 2016 р. згідно з вимогами інституту Кохрейна, і після цього був анульований. У зв'язку з цим прогностичний ефект терапії з діуретиками досі невідомий. Без сумніву, для пацієнтів із ризиком застою підтримуюча терапія з петлевими діуретиками буде корисною. Проте у пацієнтів з низьким ризиком прогресування застійних явищ застосування петлевих діуретиків насправді може привести до порушень балансу електролітів, подальшої нейрогормональної активізації, прискореного погіршення функції нирок та симптоматичної гіпотензії [130]. Остання може бути особливо важливою для пацієнтів із HFrEF, оскільки вона може обумовити терапію з більш низькими дозами нейрогормональних блокаторів [43]. У зв'язку з цим загалом рекомендується застосовувати найнижчу можливу дозу діуретиків, а доза петлевих діуретиків часто потребує корекції відповідно до індивідуальних потреб [131, 132]. Варто відзначити, що індивідуальна потреба в діуретиках значно змінюється з часом. Це було чітко відображене в аналізі post-hoc дослідження датчика CardioMEMS для моніторингу тиску з метою покращення результатів лікування при серцевій недостатності III класу (CHAMPION), який показав, що в основному підвищення, але також і зниження дози петлевих діуретиків були найпоширенішими змінами в терапії, до яких вдавалися лікуючі лікарі [133]. Незважаючи на це, існує невизначеність щодо оптимальної дози петлевих діуретиків після виписки. Для пацієнтів, у яких розвинувся епізод гострої серцевої недостатності при попередньому прийомі петлевих діуретиків перед госпіталізацією, може бути доцільним застосування більш високої дози після виписки. Окрім того, у випадку, якщо попереднім петлевим діуретиком був фуросемід, можна розглянути переход на буметанід або торасемід, оскільки вони мають більш передбачувану схему абсорбції та біодоступність, особливо у світлі безсимптомного застою. Проте визначення найбільш доцільної дози діуретика після виписки може бути складним та потребує ретельного подальшого спостереження, особливо на ранніх етапах після виписки. Слід за можливості уникати тривалого застосування тіазидів у стабільних амбулаторних умовах (послідовна блокада нейронів), оскільки така практика часто призводить до тяжких порушень балансу електролітів, які можуть залишитися невиявленими в амбулаторних умовах. Необхідні додаткові дослідження для оцінки амбулаторних показників (на додаток до тиску в легеневій артерії) об'ємного статусу, що можуть забезпечити більш легку адаптацію терапії з діуретиками. Дані реєстрів досліджень свідчать про те,

що пацієнти зі слабковираженими симптомами серцевої недостатності (клас I або II за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)) зазвичай отримують такі самі дози петлевих діуретиків, що й пацієнти з більш вираженими симптомами серцевої недостатності (клас I і IV за класифікацією

NYHA) [134]. Це підкреслює значення повторної оцінки потреби в петлевих діуретиках після початку терапії, що покращує кардіостатус (така, як ресинхронізуюча серцева терапія або сакубітрил/валсартан) [112, 135]. Нешодавне пошукове дослідження продемонструвало потенціал самостійного

**Таблиця 3. Підхід до лікування порушення балансу електролітів при гострій серцевій недостатності**

	Гіпонатріємія	Гіпокаліємія	Гіперкаліємія
Визначення	$\text{Na}^+ < 135 \text{ мЕкв/л}$	$\text{K}^+ < 3,5 \text{ мЕкв/л}$	$\text{K}^+ > 5 \text{ мЕкв/л}$
Діагностичні тести	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <math>P_{\text{osm}}</math>: повинна становити <math>&lt; 285 \text{ мОsm/l}</math> (інакше — псевдогіпонатріємія)</li> <li>Фізичне обстеження: для розрізнення об'ємного перевантаження або зниження об'єму циркулюючої крові</li> <li>— Аналіз сечі: <math>U_{\text{osm}}</math> та <math>U_{\text{Na}}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>ABG</b>: підтвердження за допомогою ABG, перевірка статусу pH</li> <li>— <b>EKG</b>: перевірка потенційних порушень</li> <li>— <b>Фізичне обстеження</b>: зазвичай без відхилень, проте в деяких випадках наявна слабкість або паралізованість у м'язах</li> <li>— <b>Лабораторні дослідження</b>: перевірка на предмет дефіциту Mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— За допомогою ABG, перевірка статусу pH</li> <li>— <b>EKG</b>: перевірка потенційних порушень</li> <li>— <b>Фізичне обстеження</b>: зазвичай без відхилень, проте в деяких випадках наявна слабкість або паралізованість у м'язах</li> <li>— <b>Лабораторні дослідження</b>: перевірка функції нирок, виключення гемолізу як причини псевдогіперкаліємії</li> </ul>
Патофізіологія	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Розведення: порушення виведення вільної води. Клінічна картина об'ємного перевантаження з невідповідно високою <math>P_{\text{osm}} (&gt; 100 \text{ мОsm/l})</math>. Типова у випадку ГДСН</li> <li>— Гіповолемія: істинний дефіцит <math>\text{Na}^+</math> в організмі. Типово при тривалому/надмірному використанні діуретиків (та строгому споживанні <math>\text{Na}^+</math>)</li> <li>— Клінічна картина гіповолемії з низькою <math>U_{\text{osm}} (&lt; 100 \text{ мОsm/l})</math> та <math>U_{\text{Na}} (&lt; 50 \text{ мЕкв/л})</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Застосування діуретиків</b> призводить до гіпокаліємії</li> <li>— <b>Провокуючі фактори</b> при СН можуть бути важливими, наприклад, кахексія з низьким засвоєнням <math>\text{K}^+</math> та хронічна гіпомагніємія</li> </ul>	Найбільш вірогідно у зв'язку з комбінацією з блокатором РААС та низькою функцією нирок з порушенням можливості екскреції ниркового калію
Терапія	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Розведення: тимчасово припинити застосування діуретиків дистальної дії<sup>a</sup>, обмежити споживання води, забезпечити відтік дистального канальця нефрона (петлеві діуретики, гіпертонічний розчин NaCl для внутрішньовенного введення, ацетазоламід/інгібітор SGLT-2) або каптани, корекція недостатності <math>\text{K}^+</math> і <math>\text{Mg}^{2+}</math></li> <li>— Гіповолемія: тимчасово припинити застосування діуретиків дистальної дії<sup>a</sup>, визначити дефіцит Na та застосувати внутрішньовенний <math>\text{Na}^+</math> для корекції дефіциту <math>\text{K}^+</math> і <math>\text{Mg}^{2+}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Розгляньте припинення застосування тіазидних діуретиків</li> <li>— Застосування AMP як <b>терапії першої лінії</b> при усуненні застою</li> <li>— <b>Підвищення</b> дози блокатора РААС</li> <li>— <b>Внутрішньовенне</b> заміщення <math>\text{K}^+</math> і <math>\text{Mg}^{2+}</math>: периферичне або центральне залежно від ступеня дефіциту <math>\text{K}^+</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Гостра гіперкаліємія</b>: за наявності аномалій на ЕКГ профілактика аритмій за допомогою внутрішньовенного введення кальцію. Проміжні стратегії включають: внутрішньовенний інсулін/альбутерол/натрій <math>\text{HCO}_3</math>. У результаті калій повинен бути виведений з організму за допомогою діуретиків, смол, що зв'язуються з калієм, або ЗНТ</li> <li>— <b>Хронічна гіперкаліємія</b>: зниження дози блокатора РААС, збільшення дози петлевих діуретиків, речовин, що зв'язуються з калієм</li> </ul>

**Примітки:** ABG — дослідження газового складу артеріальної крові; ГДСН — гостра декомпенсована серцева недостатність; АВР — аргінін-вазопресин; ЕКГ — електрокардіограма;  $\text{HCO}_3$  — бікарбонат;  $P_{\text{osm}}$  — осмоляльність плазми; ЗНТ — замісна ниркова терапія; SGLT-2 — натрій-залежний переносник глукози 2;  $U_{\text{osm}}$  — осмоляльність сечі;  $U_{\text{Na}}$  — вміст натрію у сечі; <sup>a</sup> — діуретики дистальної дії включають тіазидні діуретики, АМР та амілорид.

контролю вмісту хлору в сечі після застосування петлевих діуретиків за допомогою тест-смужки з метою визначення потреби в підтримуючій терапії з петлевими діуретиками в амбулаторних пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю [136]. Незважаючи на рекомендацію у настановах щодо застосування найнижчої можливої дози діуретиків та припинення застосування петлевих діуретиків за можливості, доступна недостатня кількість інформації щодо припинення застосування петлевих діуретиків у пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримують лікування з використанням сучасних методів [137, 138]. У проспективному інтервенційному дослідженні за участю 50 амбулаторних пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю оцінювалася можливість зниження дози та припинення застосування петлевих діуретиків [138]. Через 30 днів зниження дози було успішним у 62 % пацієнтів, проте дослідження на вихідному рівні, включаючи фізичне обстеження, ехокардіографію та визначення NP, не допомогли передбачити, у яких пацієнтів зниження дози петлевих діуретиків буде успішним, а у яких ні [138].

### **Стратегія лікування серцевої недостатності**

Цілі лікування серцевої недостатності є динамічними та відрізняються залежно від ступеня серцевої недостатності. В амбулаторних пацієнтів лікування повинне зосереджуватися на підвищенні дози препаратів, що змінюють перебіг захворювання, оціні потріби в апаратній терапії, включені пацієнтів до міждисциплінарних програм зміни перебігу захворювання, спрямованості на самоконтроль, фізичну активність та дотримання дієти [7]. Окрім того, слід вжити заходів, спрямованих на зниження кількості повторних госпіталізацій та покращення якості та подовження тривалості життя. З огляду на середнє споживання солі в західних країнах — 6–8 г, у настановах ESC рекомендується уникати надмірного споживання солі ( $> 6 \text{ г NaCl} = 2,4 \text{ г Na на добу}$ ) та надмірного споживання води (некласова рекомендація) [7]. Обмеження споживання солі та води часто недооцінюється у програмах зміни перебігу захворювання. З іншого боку, дані досліджень на тваринах та епідеміологічні дані свідчать про те, що недостатнє споживання натрію ( $< 2 \text{ г Na}^+$  на добу) пов'язується з ремоделюванням міокарда та гіршим клінічним результатом [139]. У даний час тривають чотири дослідження, у яких оцінюється користь обмеження споживання натрію, включаючи одне дослідження, у якому оцінюється жорстка кінцева точка [140]. Метааналіз обмеження споживання рідини не показав користі або шкоди в пацієнтів із серцевою недостатністю. У зв'язку з цим дієта повинна бути адаптована відповідно до клінічного контексту. У випадку гострої серцевої недостатності з гіпонатріємією розведення доцільним є більш строгое обмеження споживання рідини.

### **Прогалини у знаннях та майбутні напрямки**

Клінічна епідеміологія щодо терапії з діуретиками при серцевій недостатності залишається складною у зв'язку з невеликою кількістю проведених проспективних досліджень. Для визначення ідеальної стратегії терапії з діуретиками та оптимальної оцінки повного усунення застійних явищ (нормоволемії) при серцевій недостатності необхідні додаткові поточні дослідження. Роль умісту натрію у сечі для оцінки доцільності терапії з діуретиками при гострій серцевій недостатності повинна оцінюватися проспективно. Роль інфузії з гіпертонічним розчином NaCl разом із петлевими діуретиками у високих дозах у пацієнтів із гіпонатріємією на фоні об'ємного перевантаження потребує дослідження, оскільки ця концепція підтверджується декількома аналізами, проте на неї поширюються методологічні обмеження [142]. Оцінка протизастійних властивостей інших діуретиків, окрім петлевих діуретиків і АМР, потребує рандомізованих контролюваних досліджень. Є потреба в новітніх ефективних та безпечних фармакологічних або механічних методах усунення застою без індукування ішемічного ураження органів. Окрім того, у декількох запланованих дослідженнях буде вивчатися оптимальне використання доступних на сьогодні варіантів лікування з діуретиками. У дослідженні TRANSFORM-HF буде оцінюватися вища ефективність торасеміду порівняно з фуросемідом щодо зниження смертності з усіх причин. Окрім того, у поточних дослідженнях вивчається ефект підшкірного введення фуросеміду порівняно з пероральним прийомом [143].

### **Додаткова інформація**

Додаткова інформація доступна online у розділі «Додаткова інформація» в кінці статті.

**Рисунок S1.** Зведеній огляд дослідження CARRESS-HF.

**Конфлікт інтересів:** W.M. отримав дослідницькі гранти від компаній Novartis, Vifor, Medtronic, Biotronik, Abbott and Boston Scientific. V.P.H. отримав дослідницькі гранти від компанії Abbott Laboratories та особисті винагороди від компаній Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche Diagnostics, Thermo Fisher i Vifor. A.M. отримав гонорар доповідача від компаній Abbott, Orion, Roche та Servier та винагороду як член експертної ради та/або керівного комітету та/або дослідницькі гранти від компаній BMS, Adrenoméd, Neurotronik, Roche, Sanofi та Sphyngotec. H.P.B.L.R. отримав дослідницькі гранти від компаній Roche Diagnostics, Novartis, Servier i Vifor pharma та винагороду експертної ради від компаній Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma та Servier. P.M. отримав дослідницький грант від компанії Vifor pharma та Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

(номер гранту: 1127917N) та консультаційні винагороди від компаній AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis і Vifor pharma. J.M.T. отримав дослідницькі гранти від NIH, FDA, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbott, FIRE1, Sequana Medical, Otsuka та консультаційні винагороди від Sanofi, Boehringer Ingelheim, Novartis, BMS, AstraZeneca, FIRE1, Sequana Medical, Cardionomic і RenalGuard. W.H.W.T. отримав гранти від компанії NIH (R01HL103931) та працював консультантом компаній Advisory Board Company, MyoKardia Inc. та Sequana Medical Inc. P.R. повідомляє про особисті винагороди (консультації) від компаній Fresenius, Grünenthal, Idorsia, Novartis, Novo-Nordisk, Relypsa, Stealth Peptides, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, Vifor, а також лекторські винагороди від компаній Bayer і CVRx; він є співзасновником компанії CardioRenal. М.М. отримав консультаційні гонорари від компаній Bayer, Novartis і Servier та лекторські винагороди від Abbott Vascular і Novartis. G.F. працював у комітетах досліджень за підтримки компаній Bayet, Novartis, Servier, Vifor, BI та Medtronic. P.S. повідомляє про гранти/отримання допомоги на дослідження від міністерства

освіти, науки та технологічного розвитку Сербії; та гонорари або консультаційні винагороди від компаній Servier, Boehringer Ingelheim, Hemofarm, Novartis, AstraZeneca; він брав участь у бюро доповідачів, спонсорованих компанією Fondazione Internationale Menarini. F.R. повідомляє про гранти та персональні винагороди від компаній SJM/Abbott, Novartis, Bayer, Servier; особисті винагороди від компаній Zoll, AstraZeneca, Sanofi, Amgen, BMS, Pfizer, Fresenius, Vifor, Roche, Cardiorentis, Boehringer Ingelheim, окрім Heartware, грантів від Mars під час проведення дослідження; з 1 січня 2018 року не отримував особистих виплат/всі виплати безпосередньо передавалися до Цюрихського університету. А.Ж.С. повідомляє про отримання особистих винагород від компаній Respicardia, Vifor і Servier. Інші автори не мають конфліктів інтересів.

*Редакція перекладу: проф. Іванов Д.Д.,*

*проф. Пархоменко А.Н.*

*Оригінальний текст надрукований в European*

*Journal of Heart Failure, 2019,*

*doi:10.1002/ejhf.1369*

Wilfried Mullens<sup>1,2</sup>, Kevin Damman<sup>3</sup>, Veli-Pekka Harjola<sup>4</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>5</sup>, Hans-Peter Brunner-La Rocca<sup>6</sup>, Pieter Martens<sup>1,2</sup>, Jeffrey M. Testani<sup>7</sup>, W.H. Wilson Tang<sup>8</sup>, Francesco Orso<sup>9</sup>, Patrick Rossignol<sup>10</sup>, Marco Metra<sup>11</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>12,13</sup>, Petar M. Seferovic<sup>14</sup>, Frank Ruschitzka<sup>15</sup>, Andrew J. Coats<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

<sup>2</sup>University of Hasselt, Hasselt, Belgium

<sup>3</sup>University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

<sup>5</sup>University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRN INI-CRCT, Paris, France

<sup>6</sup>Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

<sup>7</sup>Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>8</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

<sup>9</sup>University of Florence, Florence, Italy

<sup>10</sup>Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRN INI-CRCT, Nancy, France

<sup>11</sup>University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>12</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>13</sup>University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

<sup>14</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>15</sup>UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

<sup>16</sup>IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

### **Применение диуретиков при застойной сердечной недостаточности: официальное заявление Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов**

**Резюме.** Для большинства эпизодов острой сердечной недостаточности характерно усиление симптомов и признаков застойных явлений с объемной перенагрузкой. Цель терапии у таких пациентов заключается в облегчении застойных явлений путем достижения нормоволемии, главным образом с помощью терапии диуретиками. Однако должное применение диуретиков остается сложным, особенно при ухудшении функции почек, резистентности к диуретикам и нарушениях баланса электролитов. В этом официальном заявлении рассматривается применение диуретиков при застойной сердечной недостаточности. В работе рассматриваются распространенные проблемы,

такие как: 1) оценка застойных явлений и клинической нормоволемии; 2) оценка ответа на диуретики/резистентности к диуретикам при лечении острой сердечной недостаточности; 3) подход к поэтапным фармакологическим стратегиям применения диуретиков на основе ответа на диуретики; 4) лечение распространенных нарушений баланса электролитов. Рекомендации приведены в соответствии с доступными руководствами, свидетельствами и экспертными выводами.

**Ключевые слова:** диуретики; сердечная недостаточность; острая сердечная недостаточность; фармакотерапия; петлевые диуретики

Wilfried Mullens<sup>1,2</sup>, Kevin Damman<sup>3</sup>, Veli-Pekka Harjola<sup>4</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>5</sup>, Hans-Peter Brunner-La Rocca<sup>6</sup>, Pieter Martens<sup>1,2</sup>, Jeffrey M. Testani<sup>7</sup>, W.H. Wilson Tang<sup>8</sup>, Francesco Orso<sup>9</sup>, Patrick Rossignol<sup>10</sup>, Marco Metra<sup>11</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>12,13</sup>, Petar M. Seferovic<sup>14</sup>, Frank Ruschitzka<sup>15</sup>, Andrew J. Coats<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

<sup>2</sup>University of Hasselt, Hasselt, Belgium

<sup>3</sup>University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

<sup>5</sup>University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRIN INI-CRCT, Paris, France

<sup>6</sup>Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

<sup>7</sup>Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>8</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

<sup>9</sup>University of Florence, Florence, Italy

<sup>10</sup>Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRIN INI-CRCT, Nancy, France

<sup>11</sup>University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>12</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>13</sup>University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

<sup>14</sup>University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>15</sup>UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

<sup>16</sup>IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

### The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

**Abstract.** The vast majority of acute heart failure episodes are characterized by increasing symptoms and signs of congestion with volume overload. The goal of therapy in those patients is the relief of congestion through achieving a state of euvolaemia, mainly through the use of diuretic therapy. The appropriate use of diuretics however remains challenging, especially when worsening renal function, diuretic resistance and electrolyte disturbances occur. This position paper focuses on the use of diuretics in heart failure with congestion. The manuscript ad-

dresses frequently encountered challenges, such as (i) evaluation of congestion and clinical euvoalaemia, (ii) assessment of diuretic response/resistance in the treatment of acute heart failure, (iii) an approach towards stepped pharmacologic diuretic strategies, based upon diuretic response, and (iv) management of common electrolyte disturbances. Recommendations are made in line with available guidelines, evidence and expert opinion.

**Keywords:** diuretics; heart failure; acute heart failure; pharma-cotherapy; loop diuretics