

**ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка**

Петлевые диуретики при хронической сердечной недостаточности

**доцент, к.м.н. Приколота О.А., доцент, к.м.н. Ракитская И.В.,
ассистент, к.м.н. Приколота А.В.**

Эпидемиология ХСН

- Несмотря на значительные улучшения фармакологического и аппаратного лечения (ресинхронизирующая терапия, ИКД и др.), сердечная недостаточность (СН) остается синдромом с высокой заболеваемостью и смертностью, низким качеством жизни и высокими затратами на медицинское обслуживание.
- Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди взрослого населения составляет 2-3%, а среди лиц старше 70 лет достигает 10-20%.
- Прогноз при ХСН является *«удручающе мрачным»*, и *«сравнимым с прогнозом при наиболее неблагоприятных вариантах злокачественных новообразований»*.
- По данным эпидемиологических исследований показано, что среди пациентов, которым был впервые выставлен диагноз ХСН, около 50% погибают в течение 4-х лет.

Эпидемиология ХСН

- **Особенно неблагоприятным является прогноз у пациентов, с обострением симптомов СН: до 40% умирают или повторно госпитализируются в течение 1 года.**
- **Есть несколько объяснений устойчиво высоких показателей смертности и заболеваемости у пациентов с ухудшением признаков и симптомов СН:**
 - ✓ **пациенты часто не получают оптимального лечения из-за несоблюдения режима лечения со стороны пациентов и медицинских работников;**
 - ✓ **современные методы лечения обычно нацелены на пагубные последствия СН (например, нейрогумональную и симпатическую активацию), а методы лечения, непосредственно нацеленные на миокард, отсутствуют;**
 - ✓ **при обострении ХСН используются диуретики, которые в высоких и/или неадекватных дозах ухудшают прогноз у этих пациентов.**

Aronson D. The complexity of diuretic resistance. Eur J Heart Fail. 2017; Aug;19(8):1023-1026.

Диуретики при ХСН

Несмотря на прорывы последних десятилетий в области ведения пациентов с ХСН, диуретики остаются основой лечения для облегчения симптомов и признаков, связанных с застойными явлениями, у этих пациентов. Диуретики сопровождаются рекомендацией класса I по этому показанию. Около 80% пациентов с ХСН получают диуретики.

При мета-анализе целого ряда исследований не было показано, что диуретики благоприятно влияют на прогноз у больных с ХСН

В то же время, около 2/3 пациентов с ХСН на различных этапах течения болезни испытывают резистентность к диуретикам, что заставляет увеличивать дозы последних, увеличивает количество госпитализированных пациентов с явлениями декомпенсации.

Wierda E. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature ESC Heart Fail. 2020; Jun;7(3):892-902.

Диуретическая резистентность

Неадекватный ответ на диуретическую терапию (недостаточность дозы диуретика 0,5 – 1 мг на кг массы тела), когда отсутствуют следующие явления:

- **Отсутствие перегрузки объемом**
- **Ограничение употребления поваренной соли**
- **Использование НПВП**

Патофизиология

Снижение гломерулярной фильтрации

Феномен торможения

Постдиуретическая реабсорбция натрия

Тубулярная компенсаторная адаптация к диуретикам

Варианты лечения

Высокие разовые дозы петлевого диуретика

Множественная суточная доза петлевого диуретика

Длительная инфузия петлевого диуретика

Последовательная блокада нефрона

Причины резистентности к диуретикам

1. Неправильно поставленный диагноз

- Венозный отек
- Лимфатический отек
- Перегрузка внеклеточного пространства с истощением внутрисосудистого объема

2. Несоблюдение рекомендованного ограничения натрия и/или жидкости

3. Плохая доставка диуретика в просвет нефрона

- Несоблюдение режима приема диуретика
- Слишком низкая или слишком редкая доза диуретика
- Плохое всасывание (пример: отечная кишка)
- Гипоальбуминемия и нефротический синдром
- Цирроз печени

4. Снижение секреции диуретика

- Нарушение канальцевого поглощения диуретика из-за уремических токсинов
- Снижение кровотока в почках
- Снижение функциональной массы почек

Причины резистентности к диуретикам (продолжение)

5. Недостаточный ответ почек на препарат

- Низкая скорость клубочковой фильтрации
- Снижение эффективного внутрисосудистого объема, несмотря на повышенный общий объем внеклеточной жидкости
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической активности почечных нервных волокон
- Повышенная доставка и абсорбция натрия в дистальных сегментах канальцев
- Компенсирующая задержка натрия после периода действия диуретика
- Адаптация нефрона (гипертрофия и гиперплазия клеток дистальных канальцев)
- Использование нестероидных противовоспалительных препаратов

Frederik H. Verbrugge et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?', Eur J Heart Fail. 2014; Feb;16(2):133-42.

Уменьшение доставки диуретика к месту его действия

- **Уменьшение доставки диуретика к месту его действия тесно связано с его уменьшенной биодоступностью.**
- **У пациентов с СН усиление отека кишечных стенок приводит к снижению абсорбции диуретика с более низким эффектом при пероральном применении фуросемида.**
- **ХСН, а также сопутствующая ХБП могут приводить к снижению СКФ, что, приводит к нарушению секреции диуретиков (а именно фуросемида) транспортером органических кислот в проксимальный каналец.**
- **Почечная дисфункция, вызванная внутрибрюшной гипертензией и кардиоренальным синдромом, также является вероятным механизмом устойчивости к диуретикам посредством венозного застоя. Снижение внутрибрюшной гипертензии улучшает перфузию почек, почечную фильтрацию и диурез. Обычно внутрибрюшная гипертензия присутствует у 60% пациентов с острой декомпенсацией ХСН.**

Повышенная реабсорбция натрия и хлорида в проксимальных канальцах

Другой механизм нарушения диуретической активности включает повышенную реабсорбцию натрия и хлорида в проксимальных канальцах, что приводит к снижению доставки этих субстратов в дистальные области нефрона, где действуют петлевые диуретики. Этот механизм вызывает устойчивость к диуретикам из-за снижения доступности субстрата для системы котранспорта натрий-калий-хлорид.

Гипоальбуминемия

Уровни альбумина также коррелируют с диуретическим действием, поскольку они представляют собой молекулы, связывающие альбумин с высоким сродством (> 90%). Гипоальбуминемия увеличивает объем распределения лекарственного средства и препятствует адекватной доставке диуретика к почкам. Кроме того, высокий уровень альбуминурии снижает доставку петлевых диуретиков. Повышенный уровень альбумина в моче связывается с диуретиками, препятствуя их связыванию с рецепторами натрия-калия-хлорида и тем самым ослабляя их действие.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Петлевые диуретики могут активировать РААС с помощью следующих механизмов:

- Увеличение секреции ренина за счет прямой блокады системы котранспорта натрия-калия-хлорида macula densa, что приводит к увеличению ренина и альдостерона в независимом от объема пути.
- Диуретики вызывают выработку простаглицлина почками, что увеличивает секрецию ренина.
- Диуретики вызывают сокращение объема, тем самым активируя секрецию ренина за счет стимуляции сосудов.
- Активация РААС приводит к усилению реабсорбции натрия, вызывая возникновение постдиуретической задержки натрия и феномена торможения. Отрицательный чистый баланс натрия в течение 24 часов между натрийурезом и постдиуретической задержкой натрия может не быть достигнут в случае несоблюдения диеты, что делает диуретический эффект незначительным. Феномен торможения, с другой стороны, определяется как уменьшение объема диуреза после многократного введения диуретика в одинаковых дозах. Это связано с активацией РААС и компенсаторными изменениями в нефроне.

Тубулярная компенсаторная реадaptация

Тубулярная реадaptация - еще один механизм, который помогает объяснить снижение диуретического ответа. В связи с активацией РААС, а также феноменом торможения, увеличивается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах нефрона. Одновременно с этим хроническое использование петлевых диуретиков, которые ингибируют захват натрия в петле Генле - приводит к увеличению доставки натрия в дистальную трубчатую систему, что приводит к компенсаторной гиперплазии и гипертрофии проксимальных канальцев.

Это означает, что пациент длительно принимающий диуретики будет удерживать больше натрия и, следовательно, воды, чем пациент, ранее не принимавший их.

Этот механизм можно преодолеть с помощью последовательная блокада нефрона тиазидными диуретиками.

Лекарственные взаимодействия

НПВП могут вызывать резистентность к диуретикам по ряду причин:

- **снижение синтеза простагландинов**
- **снижение почечной вазодилатации**
- **увеличение почечной реабсорбции в областях нефрона, кроме петли Генле**
- **их способности вызывать гипертензию**

Доказательства относительно эффекта низких доз аспирина (< 1 мг/кг/день) на диуретический ответ, в частности, является спорным.

Verbrugge FH. at all .The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?' Eur J Heart Fail. 2014; Feb;16(2):133-42.

Варианты преодоления устойчивости к диуретикам

Стратегия	Механизмы	Рекомендации
<u>Начальные меры</u>		
Использование диуретиков внутривенно	Улучшенная фармакокинетика при декомпенсированной ХСН	Первоначальная мера у госпитализированных пациентов
Увеличение дозы диуретика	Дозы ≥ 500 мг / день перорального фуросемида были безопасными Высокие внутривенные дозы безопасны и более эффективны	Следует рассмотреть амбулаторным пациентам с легкими симптомами
Использование альтернативных петлевых диуретиков (торасемид)	Имеет лучшее энтеральное всасывание, чем фуросемид	Рассмотрите вариант при плохом ответе на пероральный фуросемид
Длительная инфузия	Более низкие общие суточные дозы для достижения такой же степени натрийуреза по сравнению с болюсными дозами	Применить в случае неадекватного ответа на болюсные дозы

Варианты преодоления устойчивости к диуретикам (продолжение)

Стратегия	Механизмы	Рекомендации
<u>Начальные меры</u>		
Комбинация петлевых диуретиков для внутривенного введения с одним или несколькими диуретиками разных классов	-Тиазид - повышение натрия в моче и / или потеря веса - Ацетазоламид - повышение диуреза	Рассмотреть возможность в случае неадекватного ответа на увеличение доз петлевых диуретиков.
	Антагонист минералокортикоидных рецепторов - увеличение диуреза и более быстрое облегчение симптомов	Рассмотреть возможность в случае неадекватного ответа на увеличение доз петлевых диуретиков.
<u>Дополнительные меры</u>		
Инфузия гипертонического раствора	Улучшение диуреза и функции почек, сокращение госпитализации	Подумайте, когда вышеперечисленные варианты не помогли

Варианты преодоления устойчивости к диуретикам (продолжение)

Стратегия	Механизмы	Рекомендации
<u>Дополнительные меры</u>		
Допамин (доза (<3 мкг / кг / мин)	<ul style="list-style-type: none">- Сходный диурез при добавлении низких доз фуросемида для внутривенного введения по сравнению с одним фуросемидом для внутривенного введения в высоких дозах- Последующие испытания не продемонстрировали преимущества	Рассматривайте только тогда, когда все остальные варианты не сработали

Wierda E., Dickhoff C. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature ESC Heart Fail. 2020; Jun;7(3):892-902.

Ограничение употребления поваренной соли

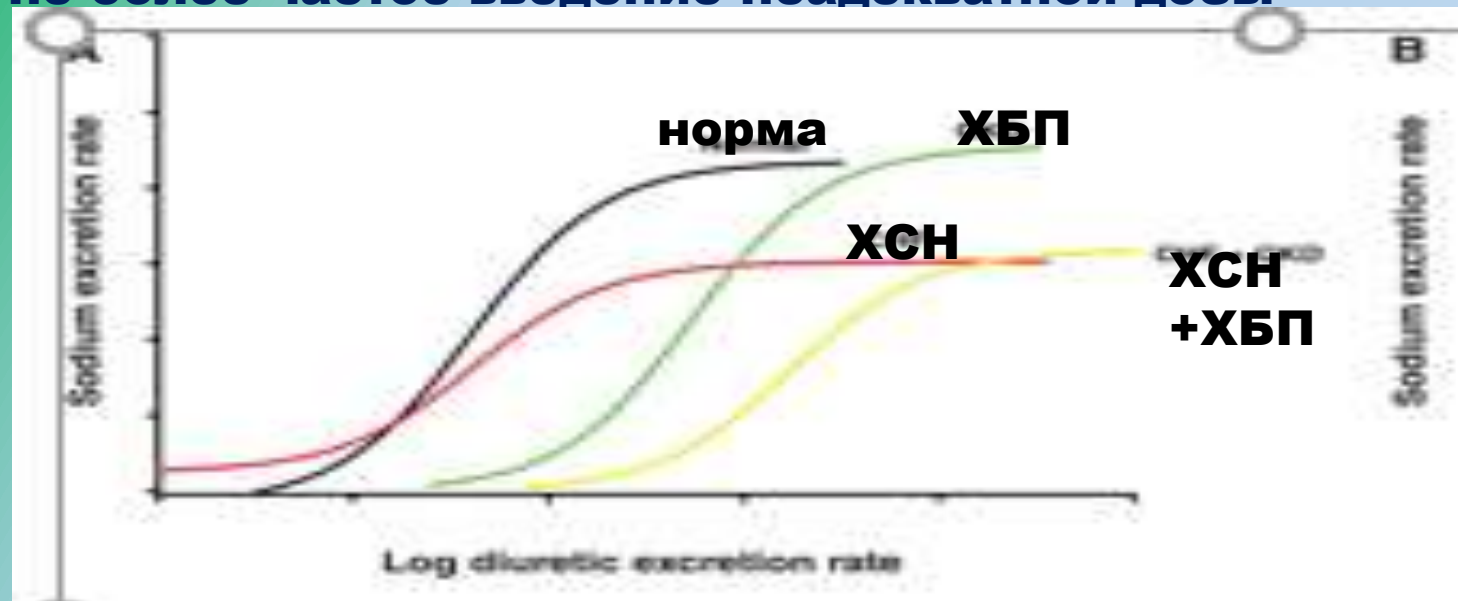
Ограничение натрия в пище – ключевой фактор, определяющий эффективность диуретика. Когда потребление натрия с пищей высокое, задержка натрия после приема диуретика почти полностью компенсирует потерю натрия, вызванную петлевым диуретиком. И наоборот, если потребление натрия ограничено, постдиуретическая задержка натрия сводится к минимуму, что приводит к отрицательному балансу жидкости и натрия.

Таким образом, ограничение потребления натрия до уровня менее 100 мг-экв/день смягчает эффект постдиуретической задержки натрия и помогает достичь отрицательный баланс натрия. 24-часовая экскреция натрия с мочой более 100 мг-экв/день или фракционная экскреция натрия > 2% указывает на несоблюдение ограничения натрия и исключает истинную резистентность к диуретикам.

Wierda E., Dickhoff C. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature ESC Heart Fail. 2020; Jun;7(3):892-902.

Установление эффективной дозы диуретика

У диуретиков есть кривая доза-реакция, и эффект начинается только тогда, когда уровень диуретика достигает терапевтического порога в просвете почечных канальцев. В таких условиях, как ХБП и кардиоренальный синдром, кривая "доза-ответ" смещается вниз и вправо. Это означает, что этим пациентам необходимы более высокие дозы петлевых диуретиков для достижения терапевтического уровня препарата в месте действия. Дозы диуретика ниже указанного порогового значения неэффективны, поэтому необходима более высокая эффективная доза диуретика с однократным приемом, а не более частое введение неадекватной дозы



Внутривенное использование диуретика

- **Иногда введение диуретиков внутривенно вместо перорального приема - это все, что необходимо для улучшения диуреза. Пероральная абсорбция может изменяться при наличии отека желудочно-кишечного тракта, гастропареза и задержки опорожнения желудка. Концентрация лекарственного средства в месте действия диуретика в просвете канальцев может быть недостаточной из-за декомпенсированной СН, гипоперфузии почек или нарушения секреции в результате гипоальбуминемии**
- **По сравнению с болюсными дозами непрерывная инфузия диуретиков может быть более эффективной для улучшения диуреза. Он может уменьшить колебания внутрисосудистого объема, что приведет к более постепенному и относительно постоянному почасовому диурезу и ограничению эффекта постдиуретической задержки натрия. Болюсную дозу петлевого диуретика следует вводить перед началом непрерывной инфузии или при увеличении скорости инфузии, чтобы сократить время начала действия препарата**

Режимы дозирования при постоянном внутривенном введении диуретиков

Препарат	Первоначальная доза	Скорость инфузии (мг/час)			
		СКФ (мл/мин)	< 25	25-75	≥ 75
Фуросемид (мг)	40		20 потом 40	10 потом 20	10
Торасемид (мг)	20		10 потом 20	5 потом 10	5

Wierda E., Dickhoff C. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature ESC Heart Fail. 2020; Jun;7(3):892-902.

Стратегия «последовательной блокады нефрона»

Последовательная блокада захвата натрия в разных сегментах нефрона с помощью комбинации двух или более диуретиков из разных классов может приводить к аддитивному или синергетическому механизму действия и увеличивать диуретический ответ, являясь эффективным подходом в резистентных случаях.

На практике наиболее распространено использование петлевых диуретиков и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков с калийсберегающим агентом или без него. Тем не менее, при отсутствии данных о сравнительной эффективности различных комбинаций диуретиков, выбор стратегии должен основываться на индивидуальных факторах пациента и профилях побочных эффектов различных комбинаций.

**Стратегия «последовательной блокады нефрона»
Комбинированная диуретическая терапия**

**К эффективной или максимально безопасной дозе
петлевого диуретика добавляют**

Диуретики, действующие в дистальных извитых канальцах:

- гидрохлоротиазид 25-100 мг/сутки

Диуретики, действующие в проксимальных канальцах:

- ацетазоламид 250 – 375 мг в день

Калийсберегающие диуретики:

- спиронолактон 25 – 100 мг в день

- эплеренон 25 – 200 мг в день

- амилорид 5-10 мг в день

Заключение

Устойчивость к диуретикам стала независимым фактором ухудшения исходов пациентов с ХСН, а именно ухудшения состояния в стационаре и повторных госпитализаций.

Для преодоления резистентности к диуретикам можно использовать немедикаментозные меры и несколько медицинских вариантов, таких как непрерывная инфузия диуретиков и последовательная блокада нефронов. Терапия должна подбираться индивидуально для каждого случая.



Спасибо за
внимание.