

Правила терапии диуретиками при ХСН

В.Г. Грачев

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

- иАПФ (I A)
- АРА (II A A)
При непереносимости иАПФ и НЯ
- β -АБ (I A)
- Ивабрадин (II A C)
При непереносимости БАБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 уд/мин
- АМКР (I A)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

- Диуретики (I C)
При застойных явлениях \geq II ФК ХСН
- Сердечные гликозиды
При ФП (I C),
при синусовом ритме (II A B)
- Ивабрадин (II A B)
При синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин
- Ω ПНЖК (II A B)
при ПИК или ФВ < 35%
- Гепарин или НМГ (II A A)
При венозных тромбозах
- Оральные антикоагулянты (I A)
при ФП или внутрисердечном тромбозе

Не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

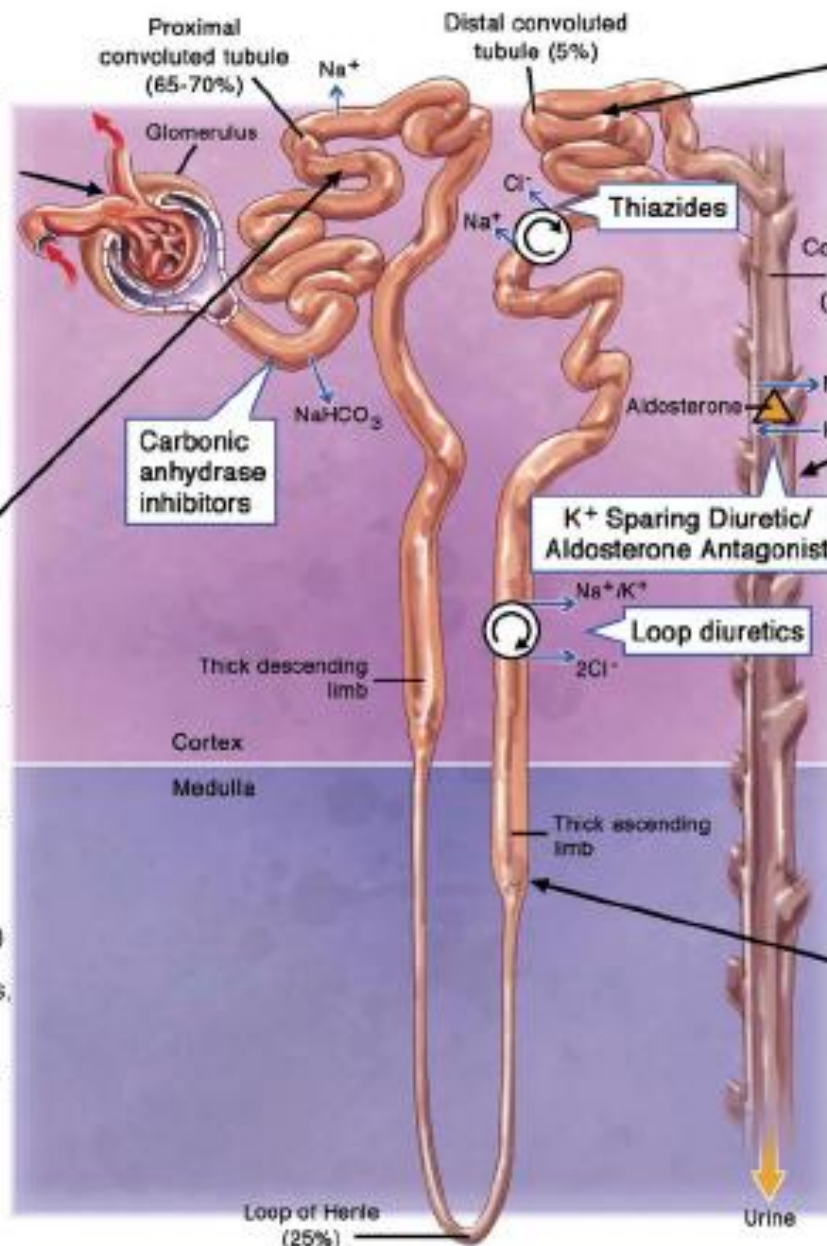
- Антиаритмики III класса (II B B)
Амиодарон (соталол?) при ЖНРС
- БМКК (II B B)
(амлодипин, фелодипин) для контроля АД
- В/в железо (II A B)
При Нв < 12 г/л и дефиците железа
- Статины (при ИБС) (II B A)
(при ишемической этиологии)
- Аспирин (II B B)
При ОКС \leq 8 недель и после стентирования
- Цитопротекторы (II A B)
(триметазидин МВ)
При ишемической этиологии
- ПВД (нитраты \pm гидралазин) (II B B)
- (+) инотропные средства (II B B)
Артериальная гипотония, ОДСН

Reduced GFR:

Barriers	Potential solution
Abnormal glomerular hemodynamics	Discontinue NSAIDs, consider holding ACEI/ARB
Low cardiac output	Hemodynamic support
Chronic kidney disease or functional renal hypoperfusion	Increase LD dose

Proximal Tubule Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Neuro-hormonal activation	ACEI/ARB
Sodium-avid states	Increased LD doses, proximal tubule diuretics (i.e. acetazolamide)
Post-diuretic effect	Multiple daily doses, continuous LD infusion
Excessive daily sodium intake	Sodium restriction



Distal Tubule Hypertrophy:

Barriers	Potential solution
Rebound sodium retention	Sequential nephron blockade (Combination diuretic therapy)

Distal Nephron Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Excessive aldosterone-mediated sodium retention	Aldosterone antagonist, K ⁺ -sparing diuretic (ENaC blocker)
Excessive vasopressin-mediated water retention	Vasopressin antagonist, free water restriction

Loop of Henle Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Braking effect	Higher LD doses

Недостатки традиционной терапии диуретиками при ХСН

- Активация нейрогуморальных вазоконстрикторных систем
- Электролитные нарушения
- Развитие преренальной азотемии
- Рефрактерность к диуретикам
- Ассоциируются с увеличением риска смерти

Нейрогормоны

Вазоконстрикция

Вазодилатация

Пролиферация

Антипролиферация

Задержка Na и H₂O



Ремоделирование



Замедление ремоделирования

РААС

NO

САС

ПНП

Эндотелин

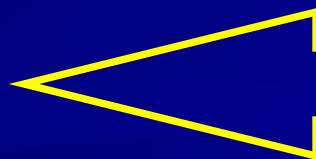
Брадикинин

Вазопрессин

Простаглицлин

Эндотелиальный

ГПФ



Смещение равновесия

Этапы комплексной дегидратации

- 1 этап – перевод избыточной жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло – нейрого르몬альные модуляторы (ИАПФ, АМКР), препараты, повышающие осмотическое (высокие дозы спиронолактона) и онкотическое (альбумин) давление
- 2 этап – доставка избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации – дигоксин, эуфиллин, иноторопные препараты
- 3 этап – блокирование реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах - диуретики

Правила дегидратационной терапии при ХСН

- Комплексное применение препаратов, влияющих на все этапы дегидратации (это не только диуретики)
- Применение диуретиков показано только при наличии признаков застоя (впрямь диуретиками не лечат)
- Существует 2 фазы дегидратационной терапии: активная и поддерживающая

Активная фаза дегидратации

- Проводится при наличии гипергидратации и застоя
- Необходимо превышение количества выделенной жидкости над выпитой на 1-2 л/сутки при снижении веса ежедневно \approx на 1 кг

Диуретики при декомпенсации ХСН

Выраженность задержки жидкости	Диуретики	Доза, мг	Комментарии
Средняя	Фуросемид Торасемид	20-40 10-20	Per os или в/в в зависимости от клиники
Выраженная	Фуросемид в/в инфузии фуросемида Торасемид	40-100 5-40 мг/ч 40-200	В/в Инфузии лучше чем болюс
Толерантность к петлевым диуретикам	Добавление гидрохлортиазида или спиронолактона	25-50 2 раза в день 25-50 один раз в день	Комбинация лучше чем высокие дозы только петлевых диуретиков Препарат выбора при отсутствии ХПН и нормальном уровне K^+
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Допамин или добутамин		Ультрафильтрация или гемодиализ если есть ХПН

Причины рефрактерности к диуретикам

- Уменьшение внутрисосудистого объема (гиповолемия, в том числе - алиментарная)
- Уменьшение почечной перфузии (низкий сердечный выброс)
- Нейрогормональная активация
- Реабсорбция Na + вследствие снижения ОЦК
- Уменьшение канальцевой секреции (ХПН)
- Гипертрофия дистального нефрона (увеличение реабсорбции)
- Гипохлоремический алкалоз
- Нарушение всасываемости при пероральном назначении диуретиков
- Внутримышечное введение петлевых диуретиков
- Применение НПВП
- Гипотония на фоне ИАПФ и вазодилататоров

Варианты кардиоренального синдрома

КРС I типа – острый кардиоренальный синдром	Острое ухудшение функции сердца, вызывающее острое поражение почек
КРС II типа – хронический кардиоренальный синдром	Хроническая дисфункция сердца, вызывающая прогрессирующее почечное поражение
КРС III типа – острый ренокардиальный синдром	Острое поражение почек (острая ишемия, гломерулонефрит) вызывающее острые кардиальные нарушения
КРС IV типа – хронический ренокардиальный синдром	Хроническое поражение почек, вызывающее снижение функции сердца, изменение его морфологии (ГЛЖ), повышение риска сердечно-сосудистых осложнений
КРС V типа – вторичный кардиоренальный синдром	Системные заболевания и состояния (диабет, сепсис), вызывающие поражение сердца и почек

Методы преодоления резистентности к диуретикам - 1

- Рациональный водный режим – ограничение соли, а не жидкости
- Оценка диуреза в динамике и своевременная коррекция дозы диуретиков
- При гиповолемии – восполнение ОЦК
- При гипохлоремии – KCl (при отсутствии гиперкалиемии и выраженной ХПН)
- При гипонатриемии – либерализация солевых ограничений
- При гипотонии – снижение доз ИАПФ, вазодилататоров, бета-блокаторов

Методы преодоления резистентности к диуретикам - 2

- Замена фуросемида на торасемид
- Переход на в/в введение, в том числе 2 раза в сутки для фуросемида
- Переход с болюсного в/в введения на длительную в/в инфузию
- Увеличение дозы в/в диуретика (в 2 раза)
- Комбинация петлевых и тиазидных диуретиков
- Комбинация диуретиков и высоких доз спиронолактона
- Комбинация петлевых диуретиков и ацетазоламида
- Комбинация петлевых диуретиков и препаратов, улучшающих почечный кровоток

Исследование DOSE: дизайн

Декомпенсация ХСН, первые сутки госпитализации

2x2 рандомизация

Низкая доза
Болюсы X 2

Низкая доза
Постоянная
инфузия

Высокая доза
Болюсы X 2

Высокая доза
Постоянная инфузия

48 ч

- 1) Перевод на пероральные диуретики
- 2) Продолжение текущей стратегии
- 3) 50% увеличение дозы

72 ч

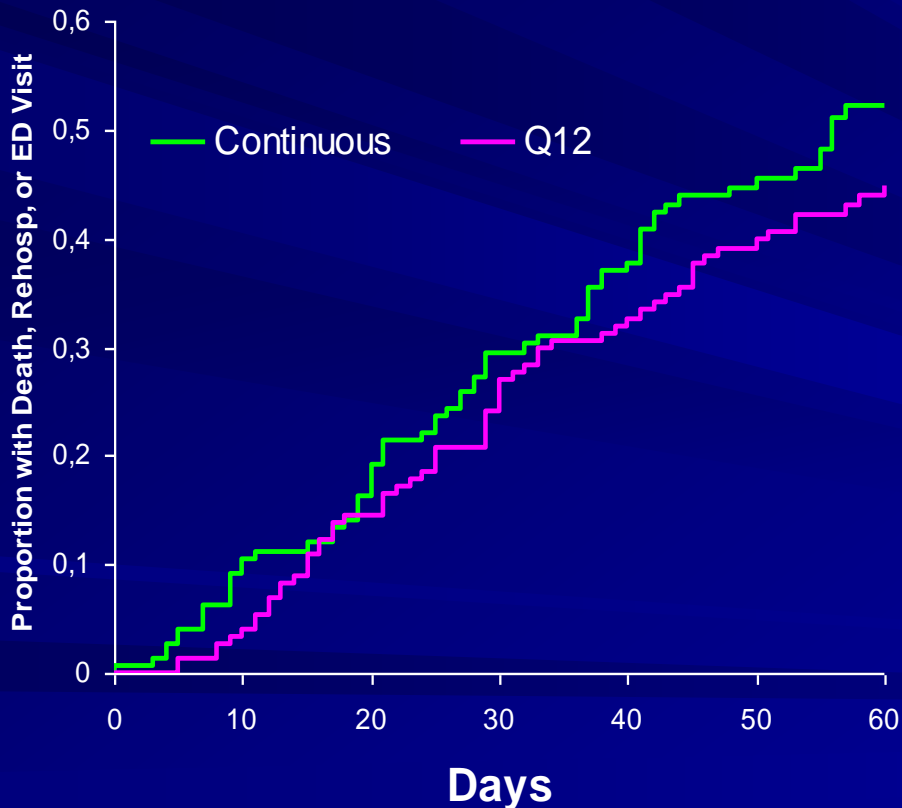
Конечные точки

60 дней

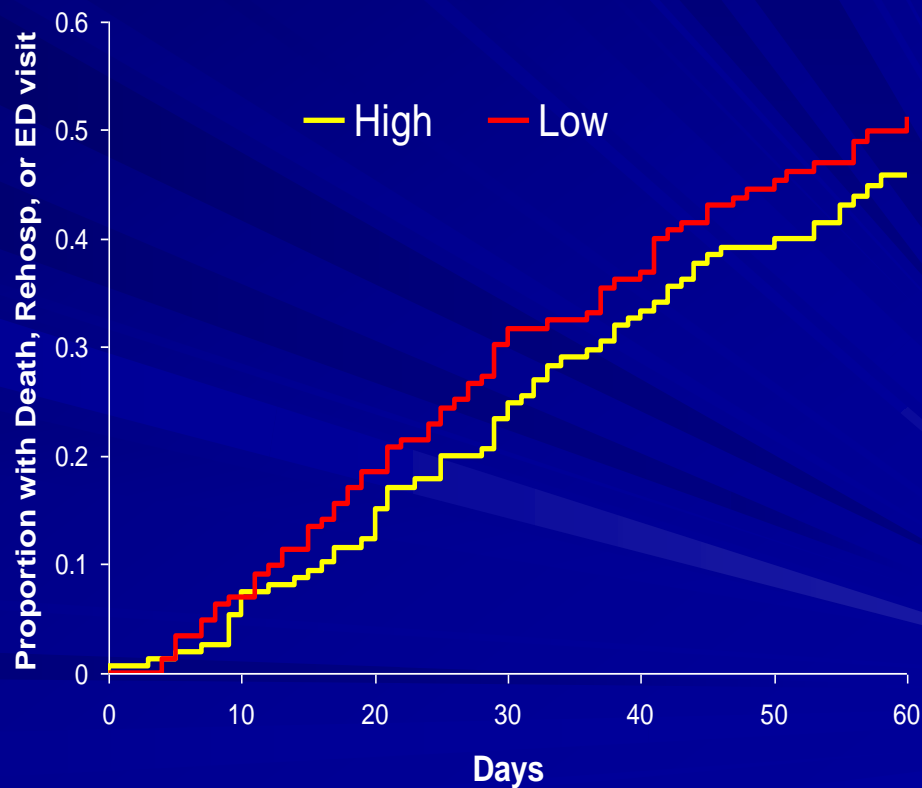
Клинические конечные точки

Исследование DOSE: смерть, повторная госпитализация, обращение за неотложной помощью

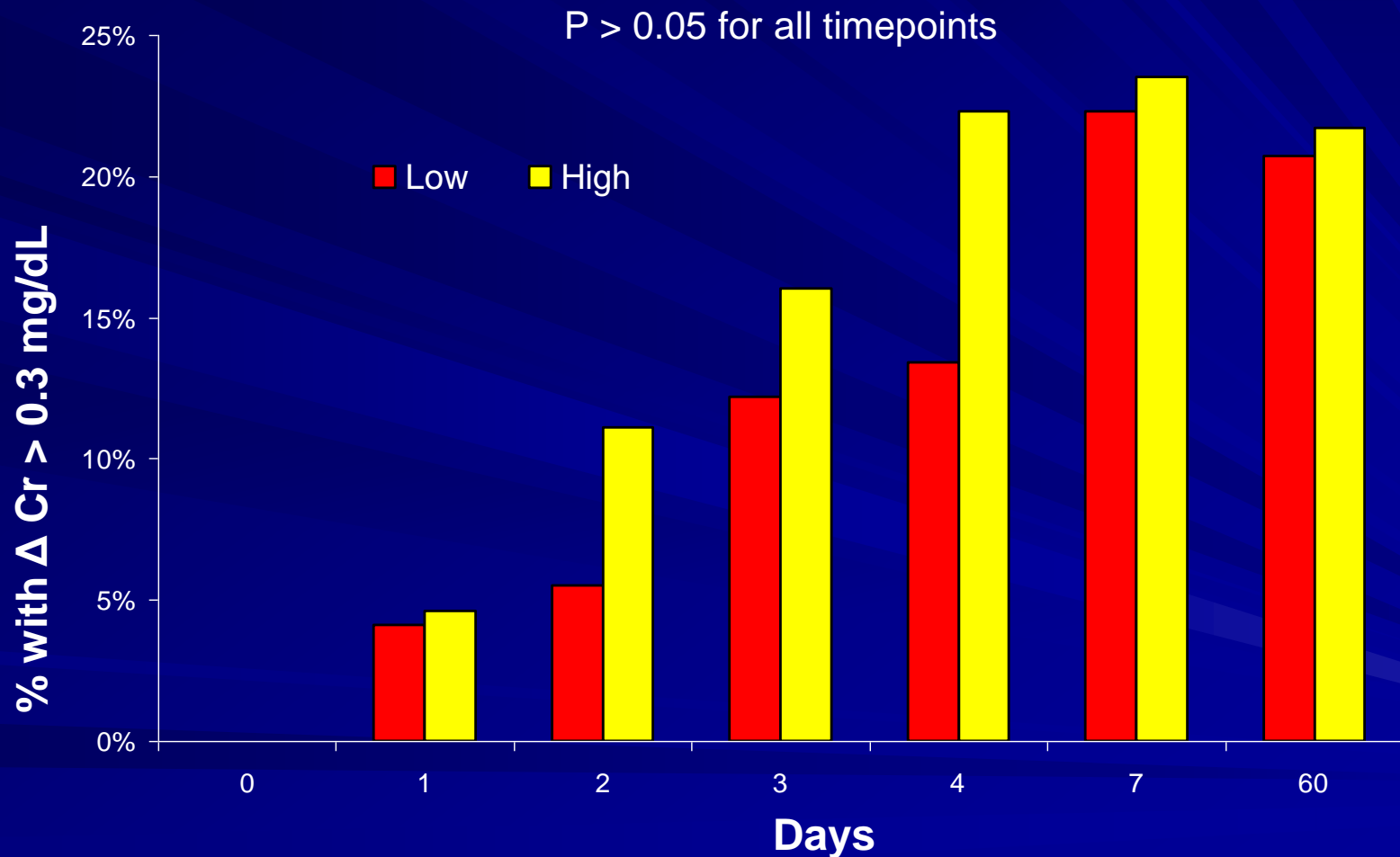
HR for Continuous vs. Q12 = 1.19
95% CI 0.86, 1.66, $p = 0.30$



HR for High vs. Low = 0.83
95% CI 0.60, 1.16, $p = 0.28$

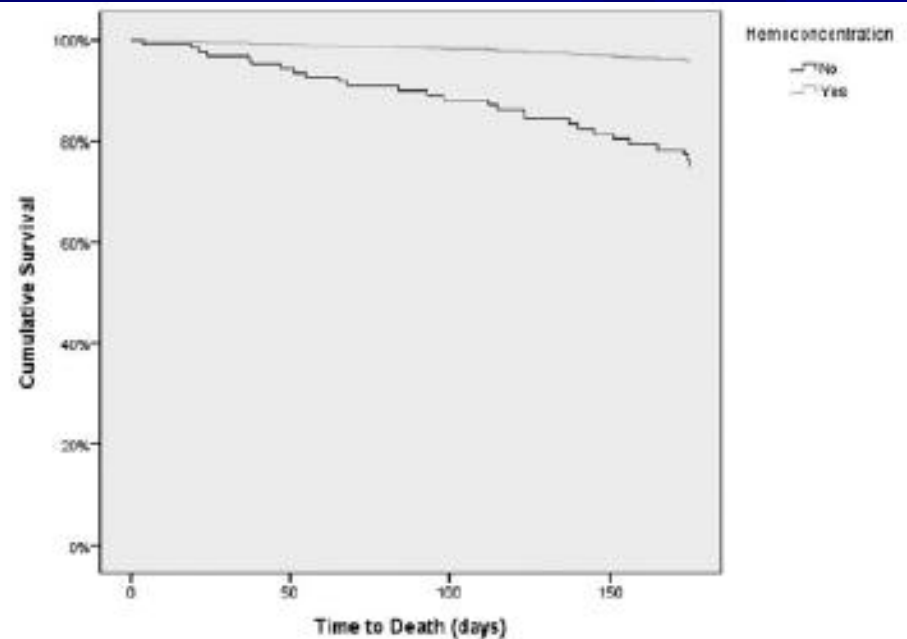
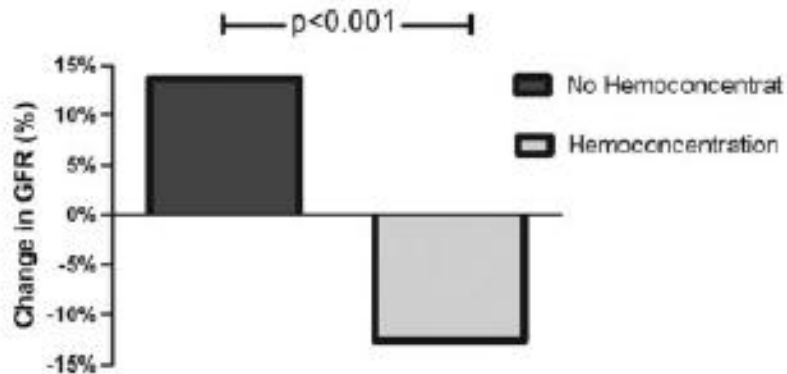


Процент пациентов с ухудшением функции почек*



G.M. Felker, et al.
*Based on local lab creatinine values N Engl J Med 2011;364:797-805

Активная деконгестивная терапия при декомпенсации ХСН: признаки гемоконцентрации и выживаемость

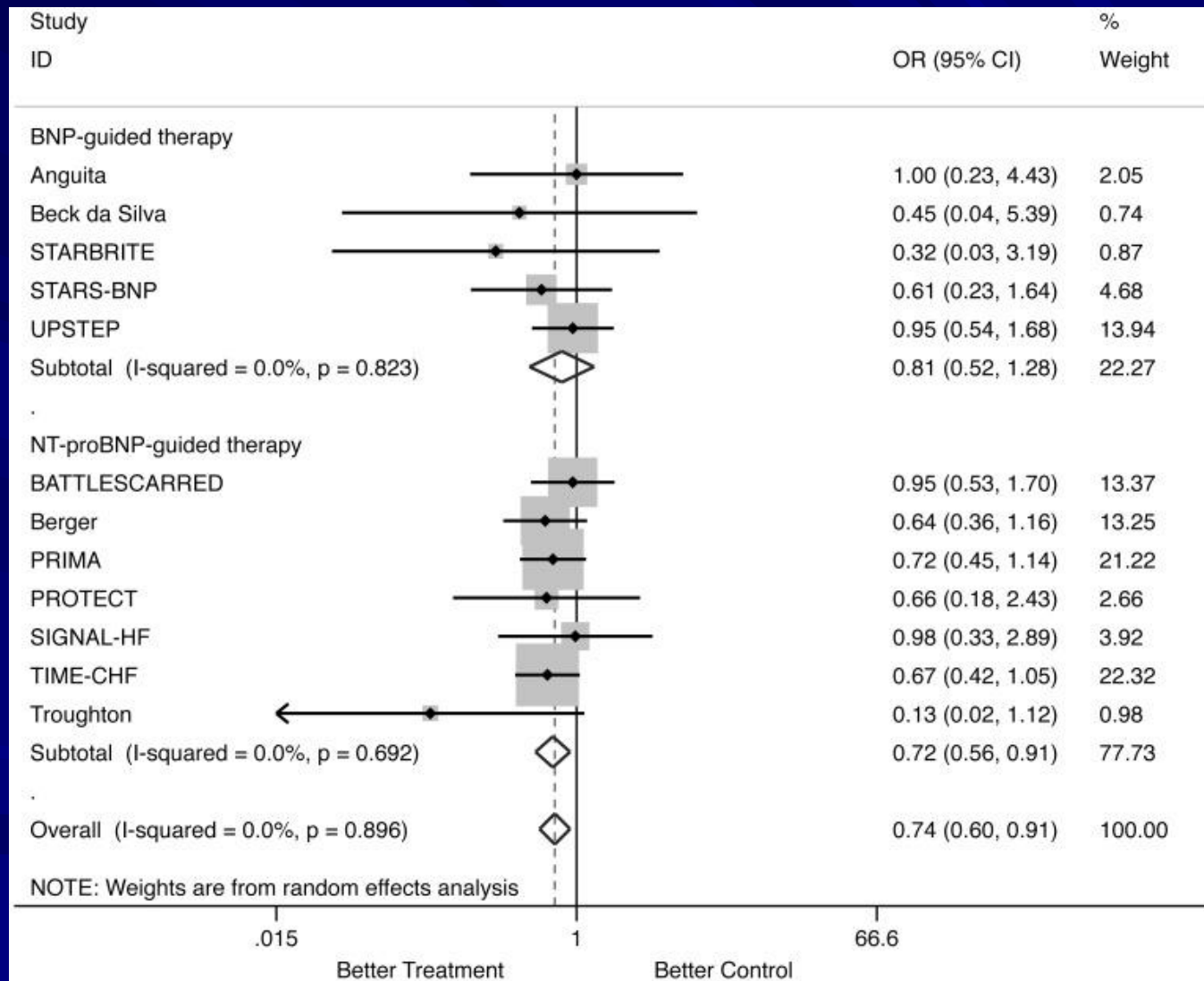


Прогнозирование и мониторинг декомпенсации ХСН

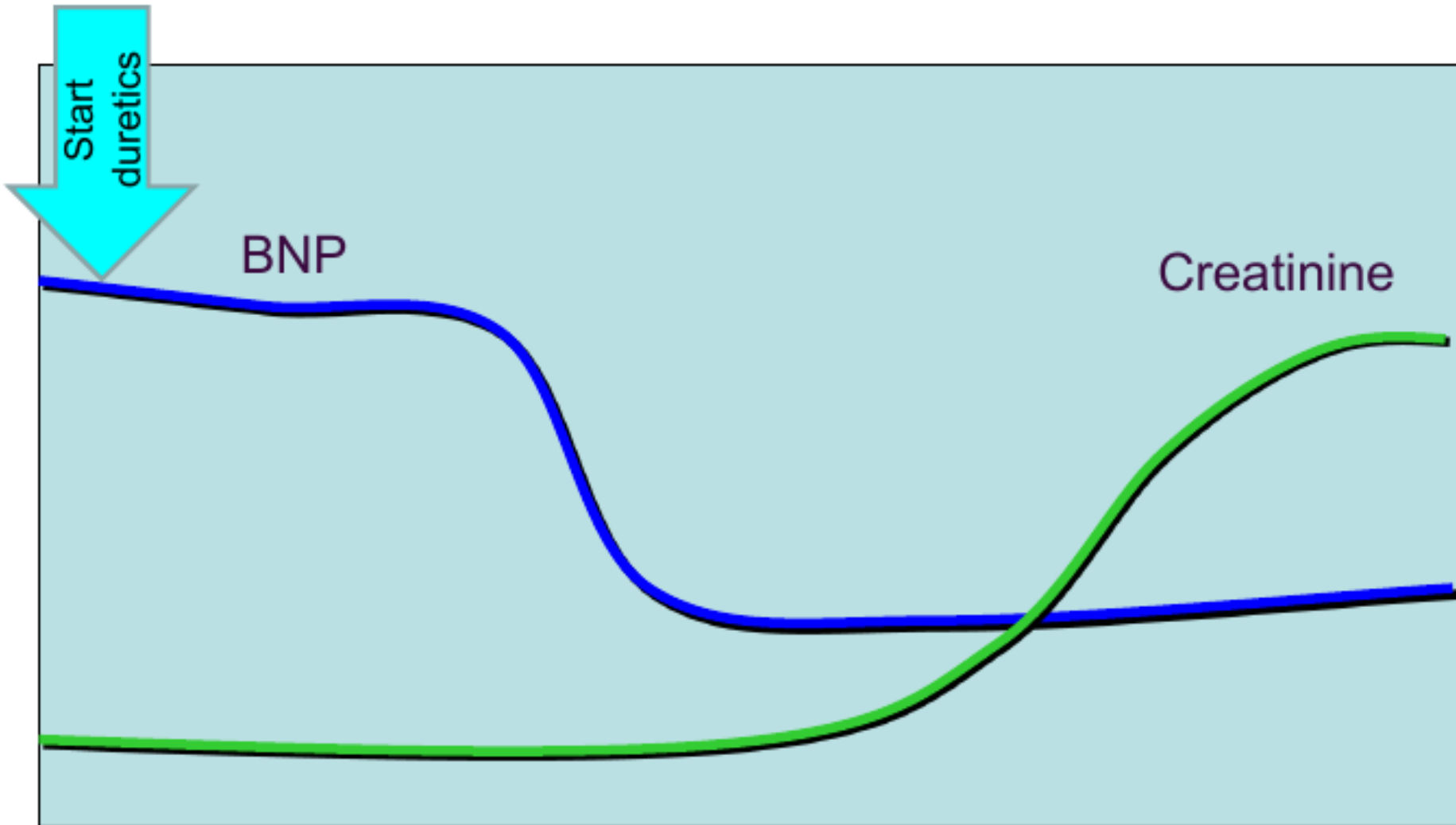
- Бендопноэ – появление одышки при наклоне вперед в течение 30 секунд, ассоциируется с типом гемодинамики С («холодные и влажные») с повышением давления наполнения ЛЖ и низким сердечным индексом¹
- Мониторинг интраторакального импеданса (у пациентов с имплантированными устройствами)²
- Мониторинг давления в легочной артерии³
- Неинвазивный мониторинг трансторакального импеданса⁴
- Терапия ХСН по динамике мозгового натрийуретического пептида⁵

1. JT Thibodeau, et al. JACC Heart Fail 2014;2:24-31
2. WT Abraham, et al. Congest Heart Fail 2011;17:51-55
3. WT Abraham, et al. Lancet 2011;377:658-666
4. G Malfatto, et al. Congest Heart Fail 2012;18:25-31
5. G Malfatto, et al. Clin Cardiol 2013;36:103-109
6. RW Troughton, et al. Eur Hert J 2014;35:1559-1567

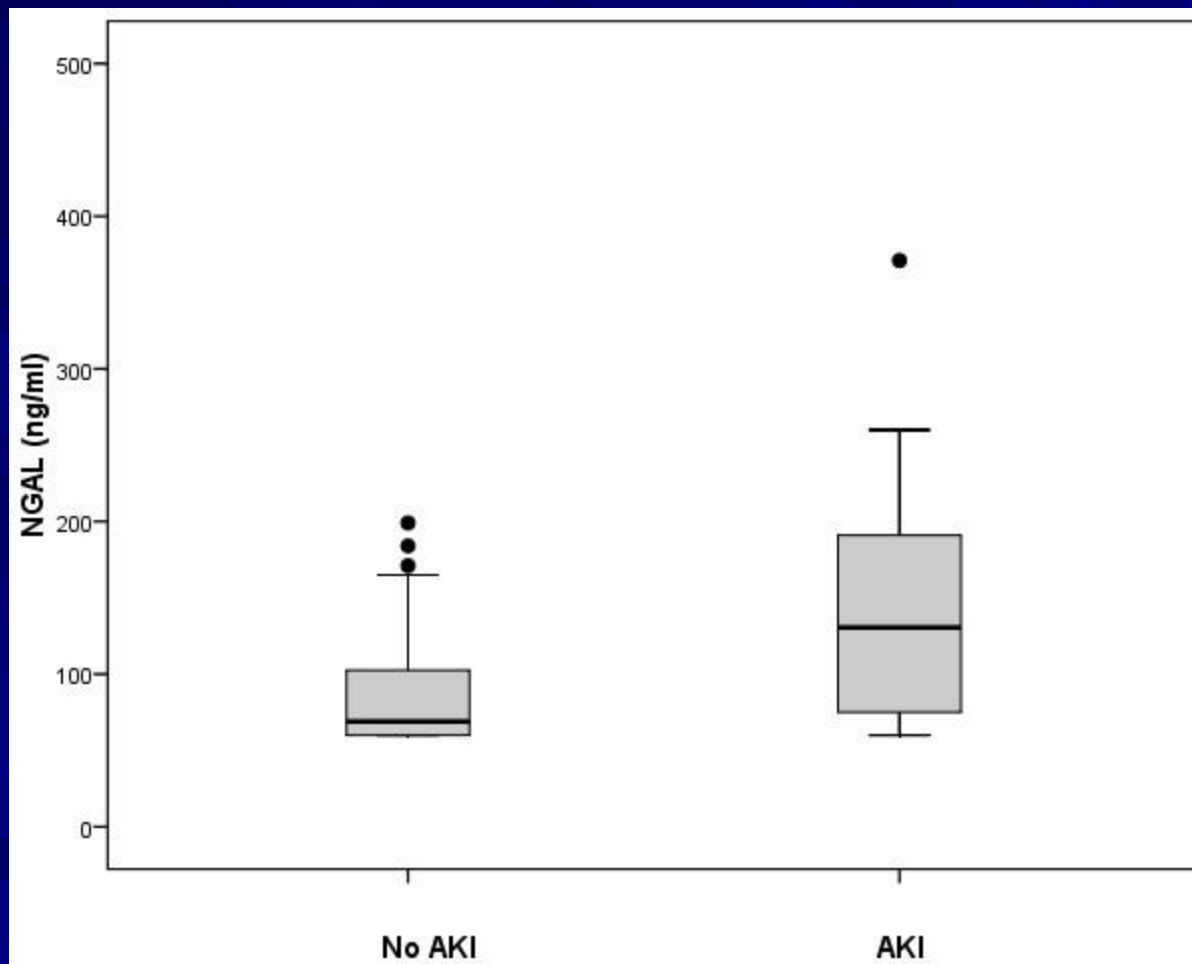
Терапия ХСН под контролем натрийуретических пептидов – мета -анализ



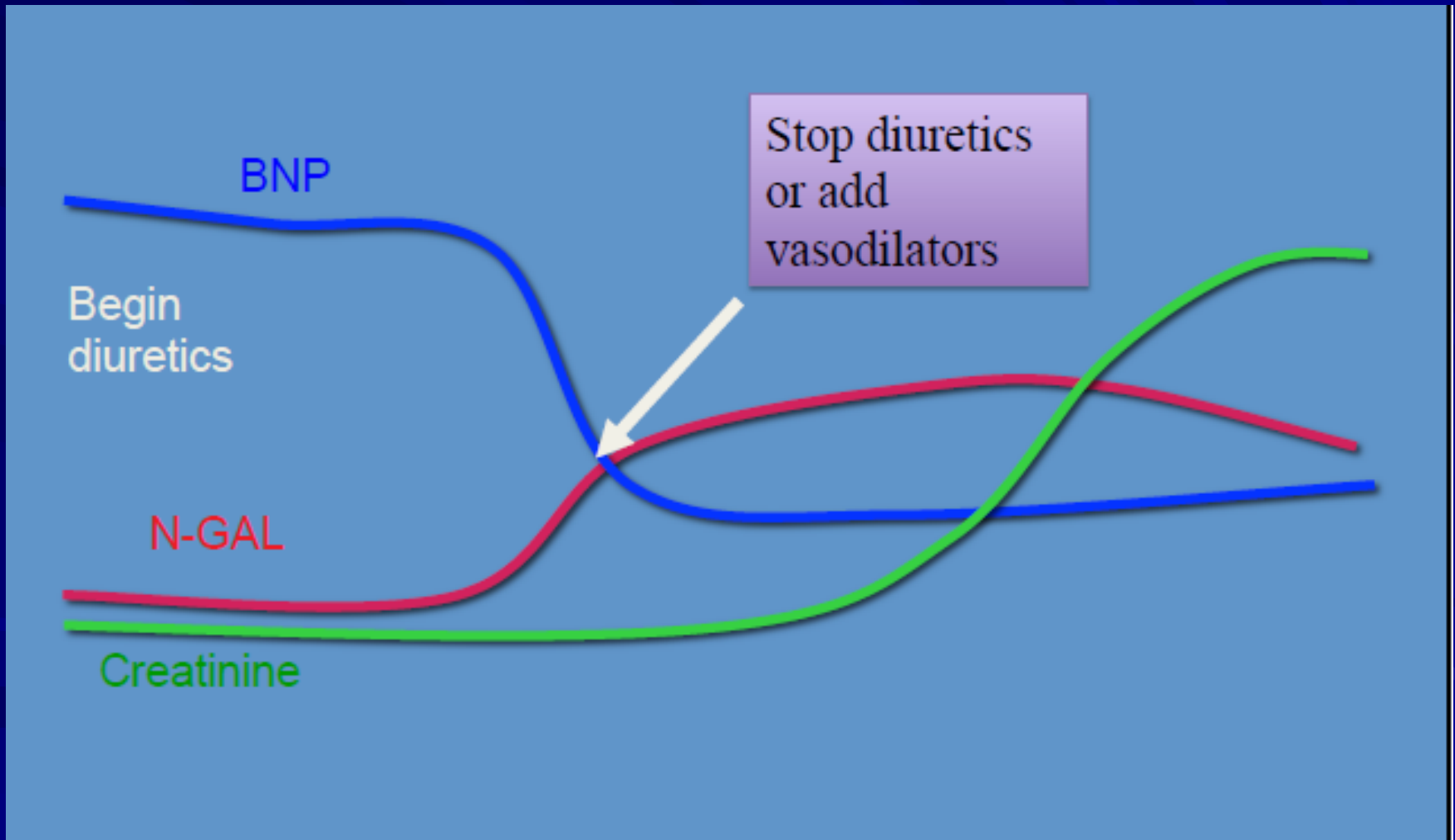
Динамика креатинина и МНП на фоне терапии диуретиками



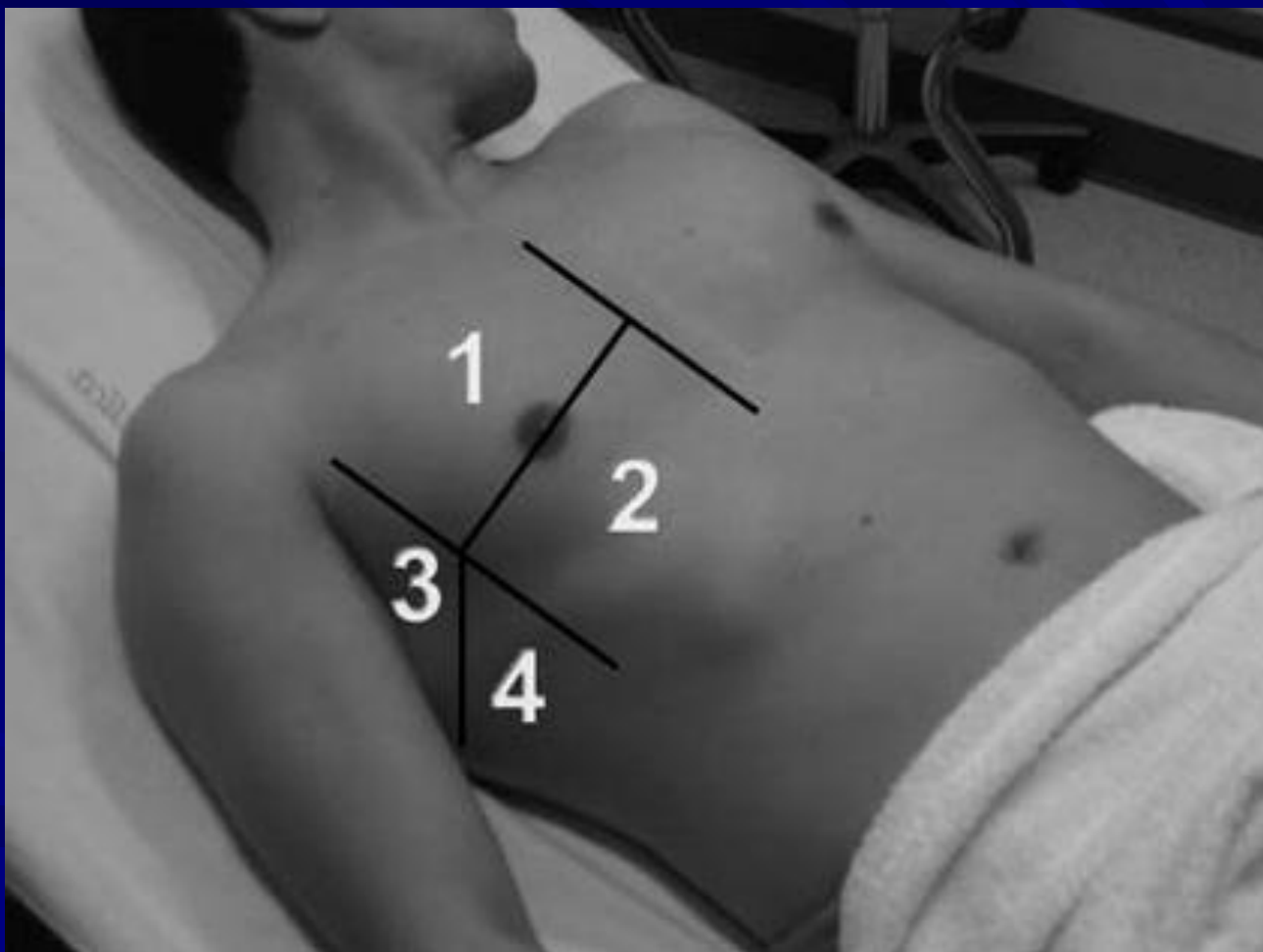
Липокалин ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) и повреждение почек при декомпенсированной ХСН



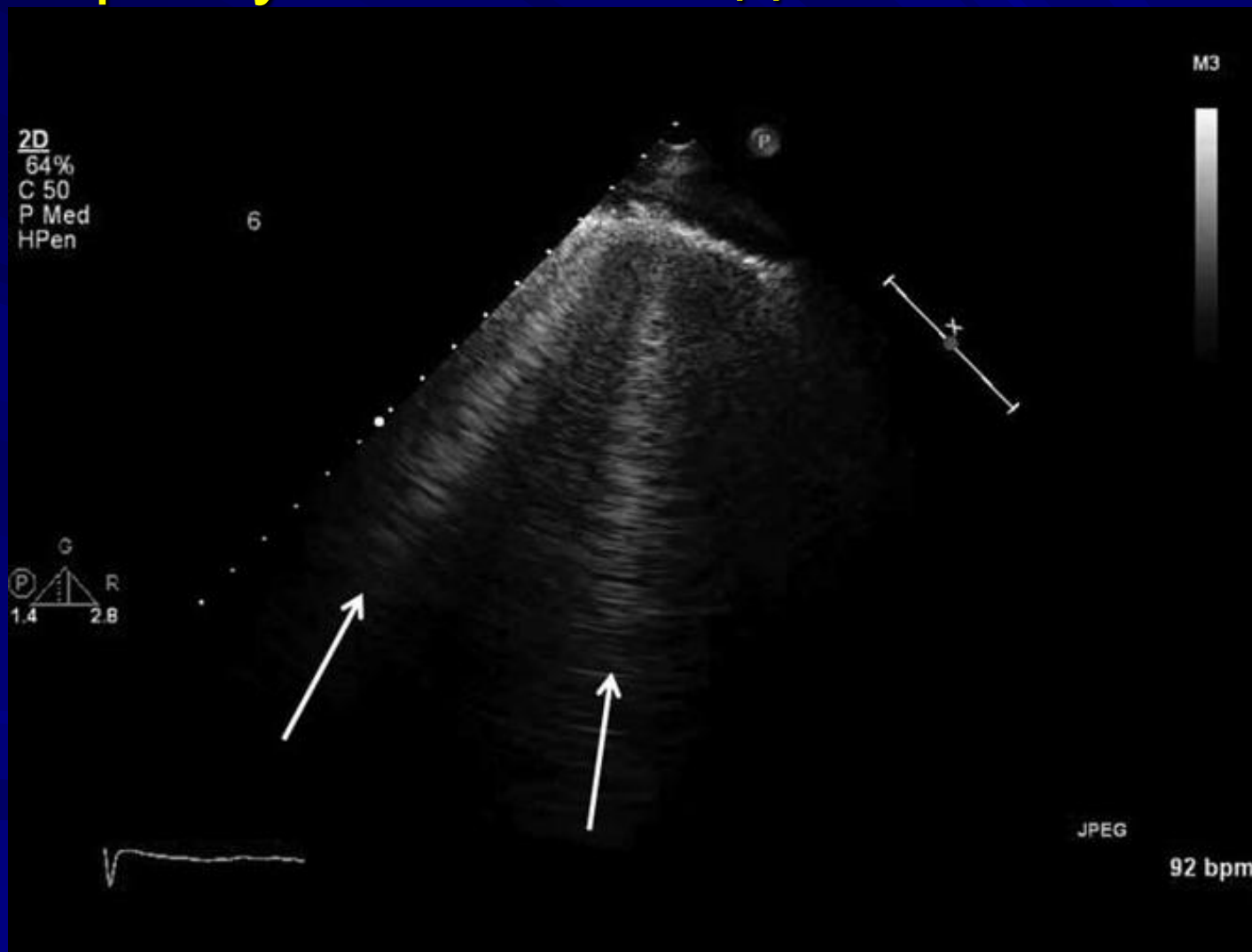
Повышение NGAL – время остановить активную разгрузку?



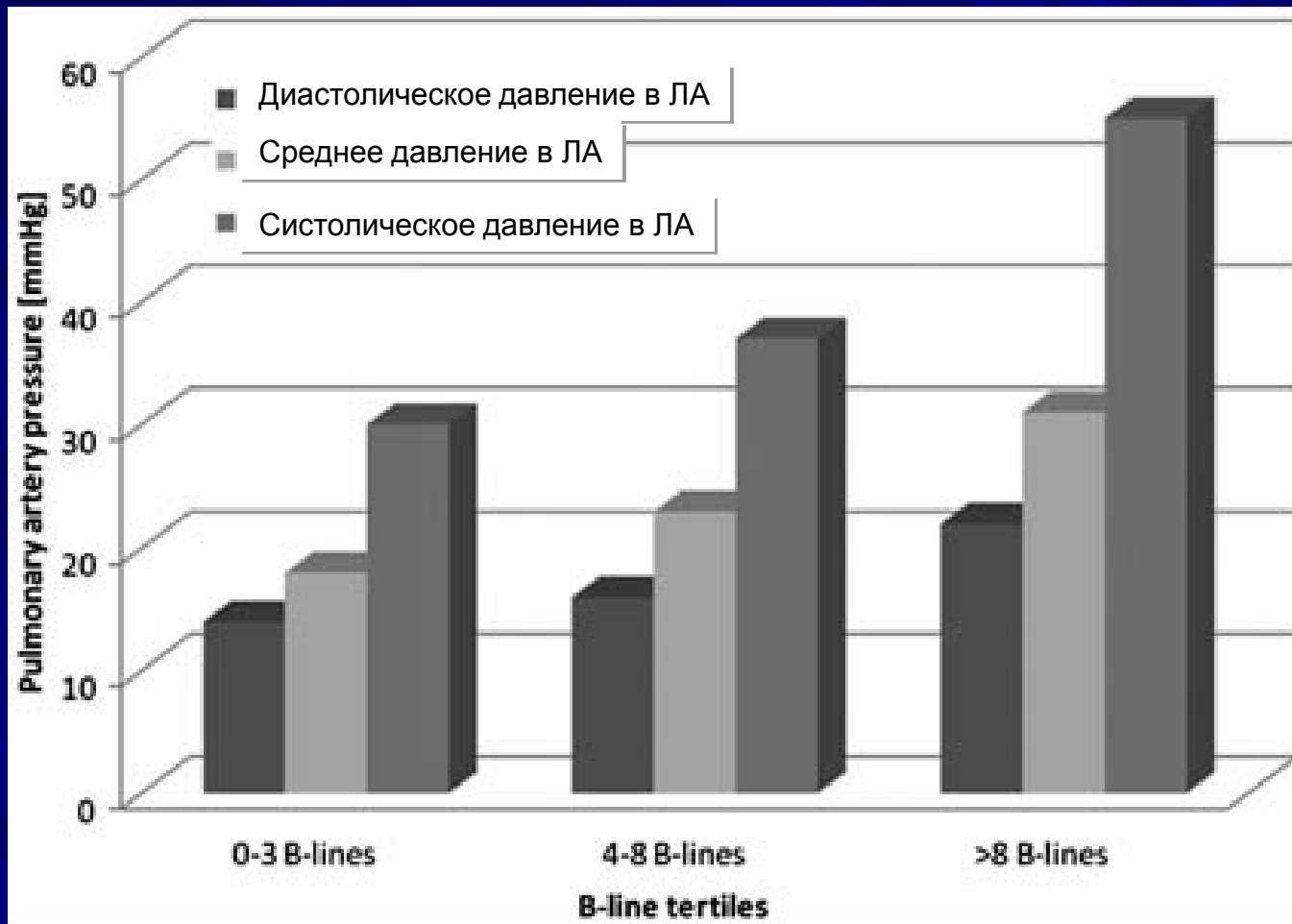
Оценка застоя в легких с помощью ультразвукового исследования: методика



Оценка застоя в легких с помощью ультразвукового исследования: В-линии

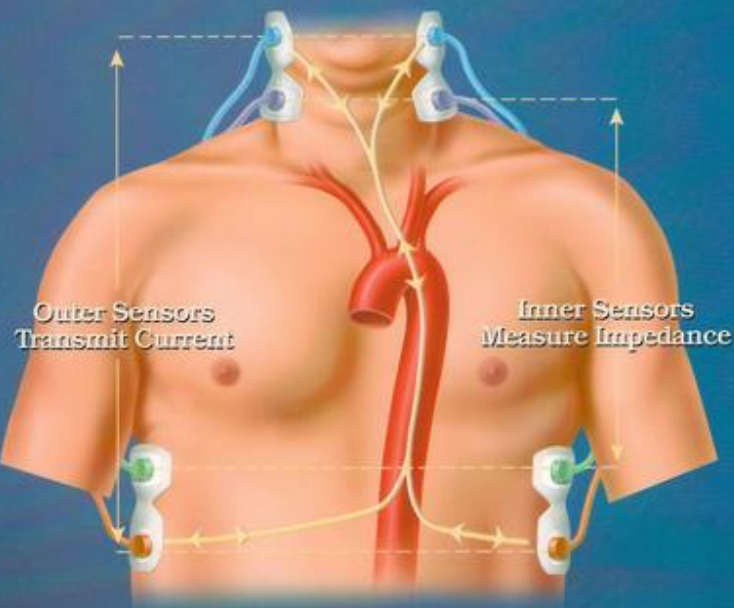


Количество В-линий и давление в легочной артерии

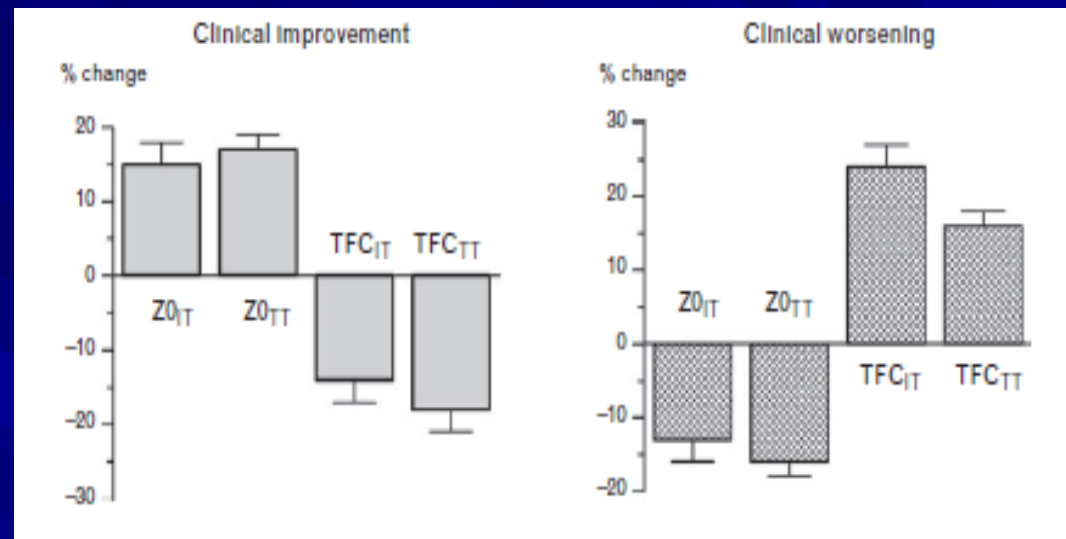


Трансторакальный импеданс и динамика клинического статуса пациентов с ХСН

Impedance Cardiography (ICG)



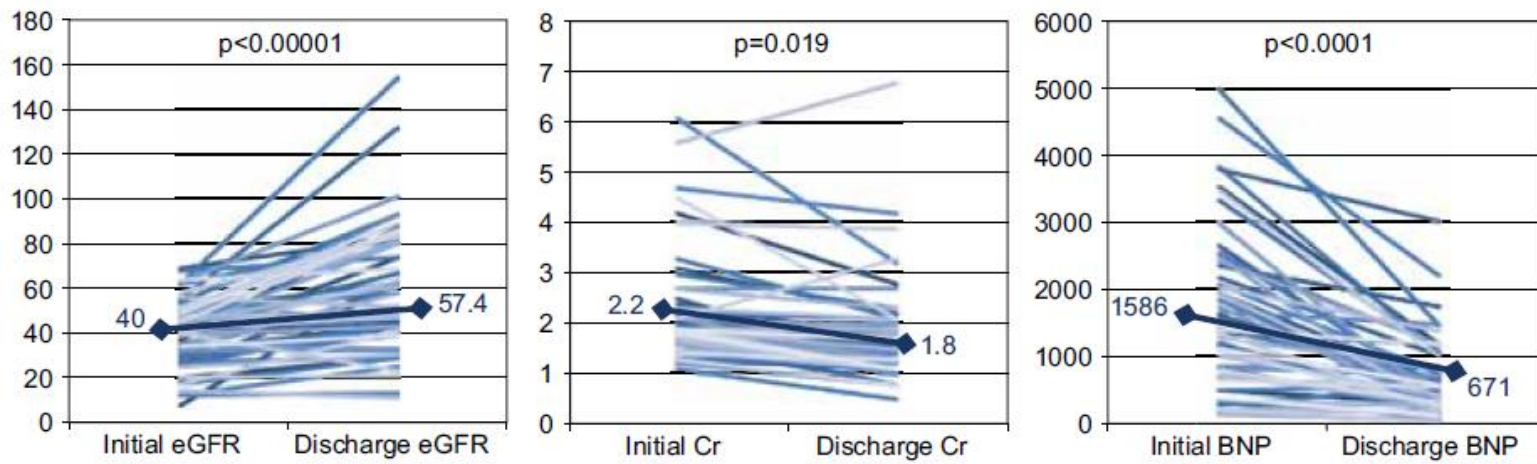
- Alternating current transmitted through chest
- Current seeks the path of least resistance: blood filled aorta
- Baseline impedance to current measured
- Blood volume and velocity in aorta change with each heartbeat
- Corresponding changes in impedance are used with ECG to measure and calculate hemodynamic parameters



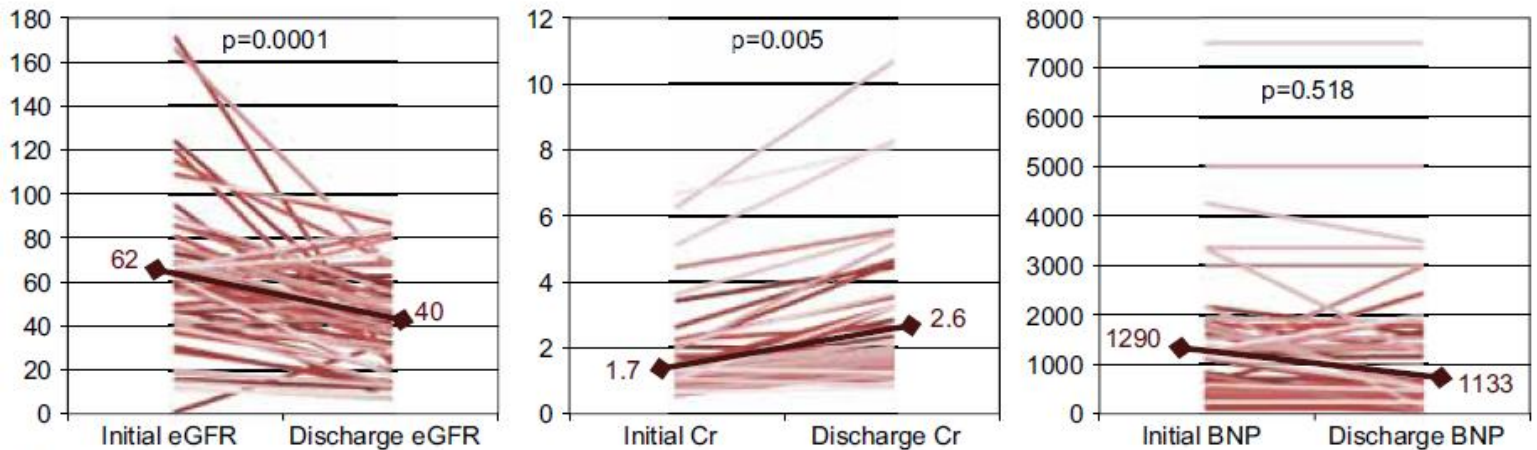
Длительная в/в инфузия фуросемида и допамина в сравнении с болюсным введением фуросемида при декомпенсации ХСН

- 116 пациентов с декомпенсацией ХСН, средний ФК $3,5 \pm 0,5$, ФВ ЛЖ $21\% \pm 7\%$
- Группа А: после первого болюса фуросемида - в/в инфузия фуросемида 0,2-0,4 мг/кг/час с коррекцией по гидробалансу + в/в инфузия допамина 1-2 мкг/кг/мин
- Группа В: болюсы фуросемида с коррекцией по гидробалансу

Динамика СКФ, креатинина и МНП на фоне длительной инфузии Ф+Д в сравнении с болюсным введением Ф



A



B

Результаты -1

Показатель	Группа А	Группа В	р
Диурез, мл/мин	147±72	91 ±27	0,00001
Креатинин, мг/дл	1,8 ±0,9	2,6 ±1,9	0,006
Снижение веса, кг	7,3 ±4,0	4,0 ±4,5	0,0001

Результаты -2

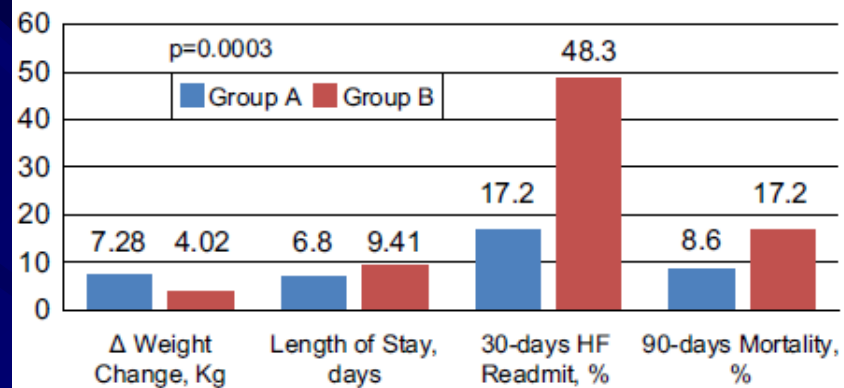
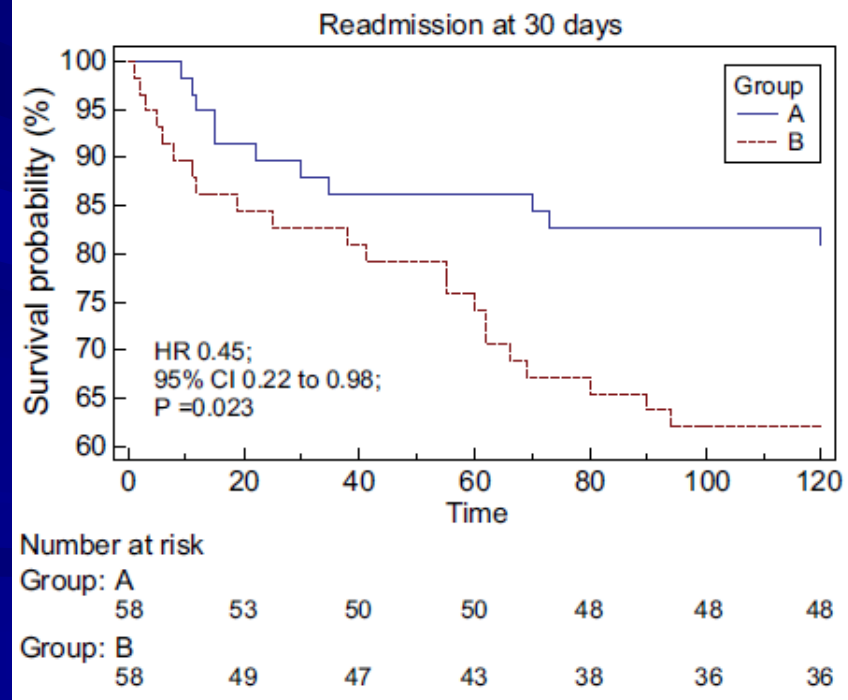
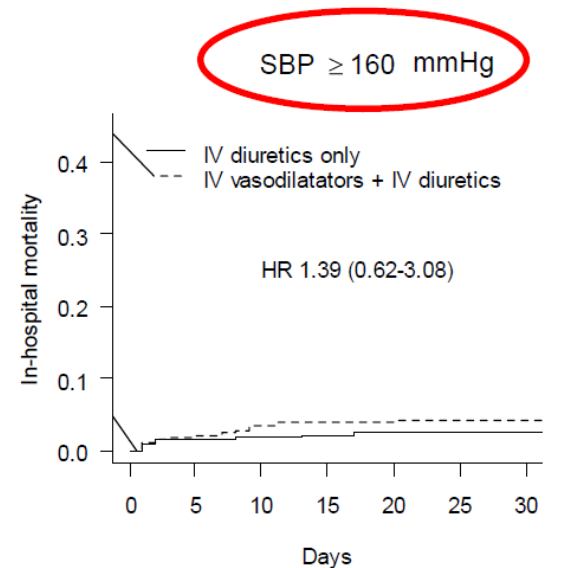
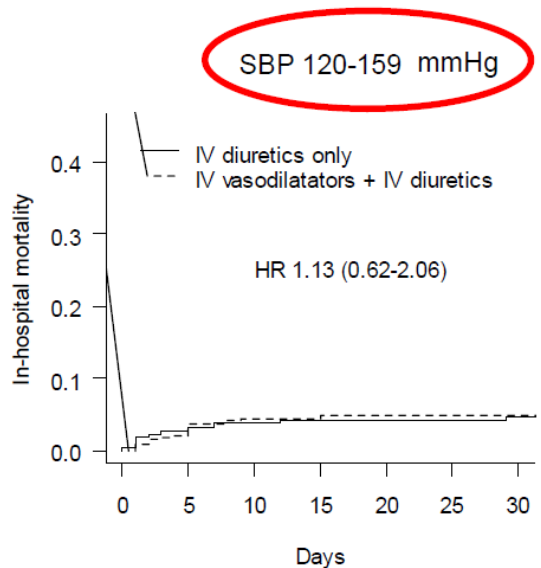
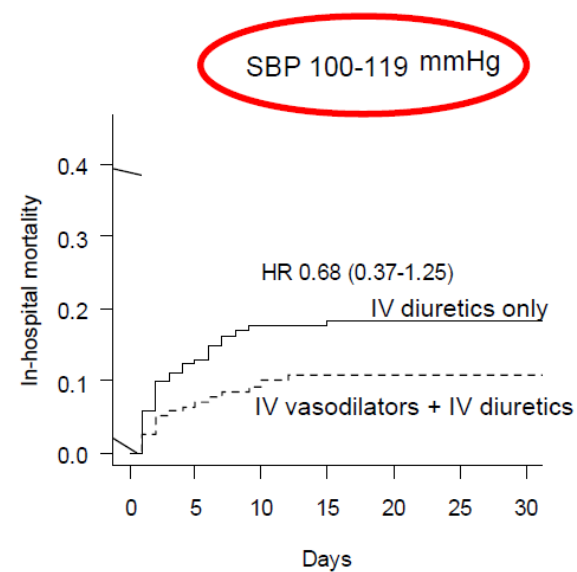
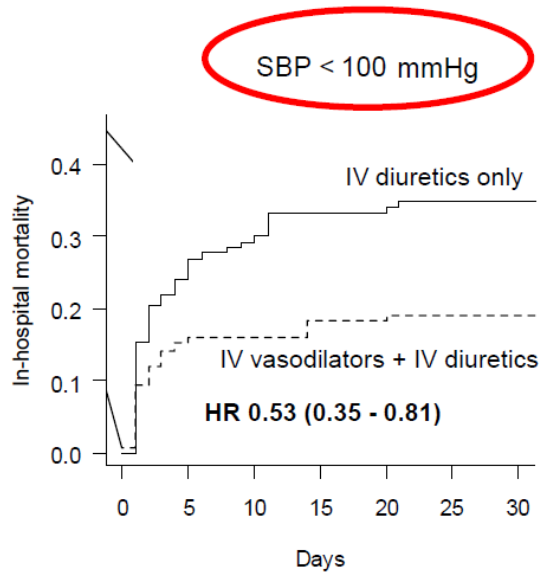


Figure 2. Primary and secondary outcomes.



Госпитальная летальность в зависимости от уровня АД и проводимой терапии



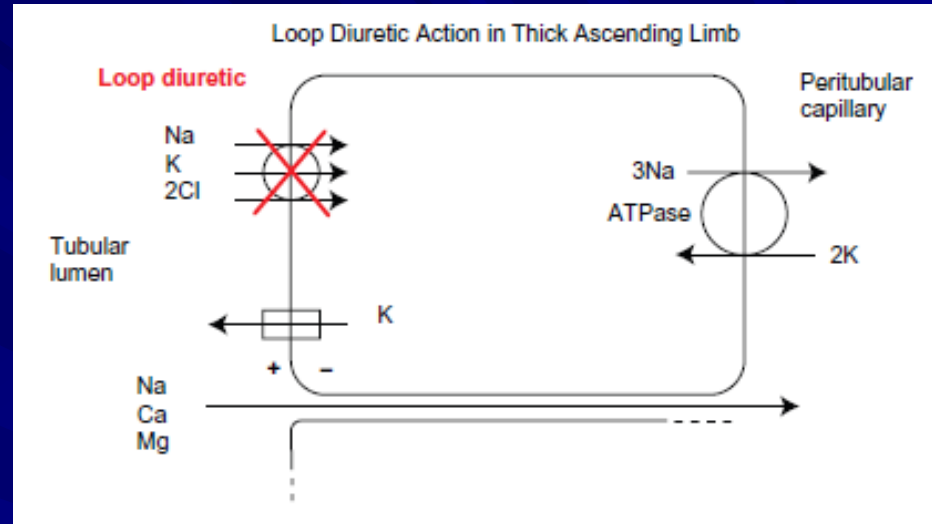
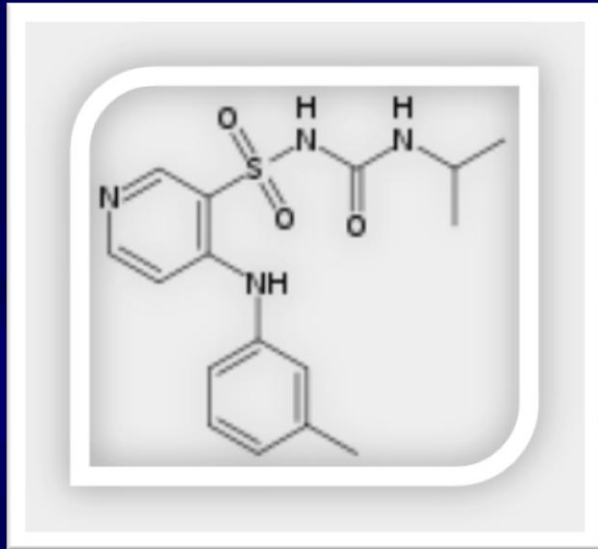
Этап поддерживающей дегидратационной терапии

- Цель – сбалансированный диурез и стабильный вес
- Необходимо использовать минимальную эффективную дозу диуретика
- Прерывистые схемы назначения диуретиков не должны использоваться
- Всегда – сочетание с блокаторами РААС (ИАПФ/сартаны, АМКР)

Недостатки традиционной терапии диуретиками при ХСН

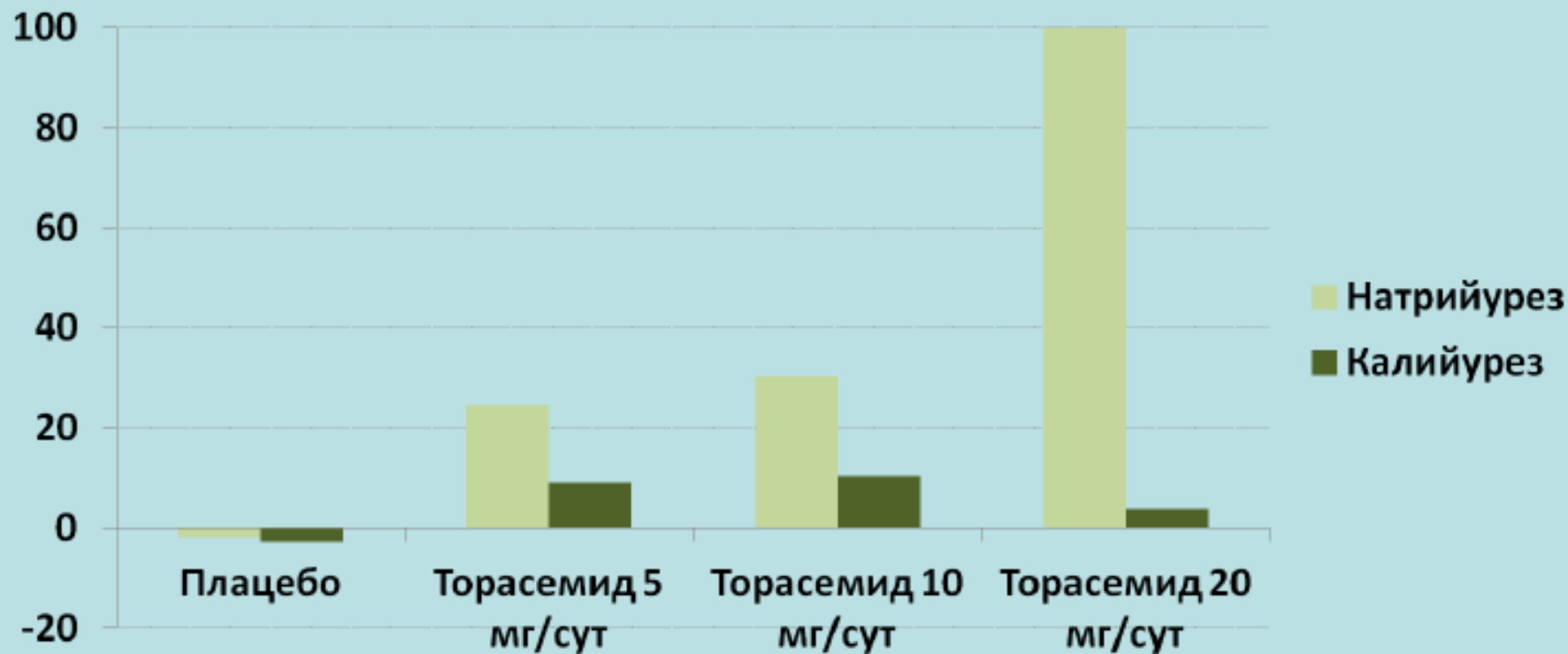
- Активация нейрогуморальных вазоконстрикторных систем
- Электролитные нарушения
- Развитие преренальной азотемии
- Резистентность к диуретикам
- Ассоциируются с увеличением риска смерти

Торасемид- эффективный петлевой диуретик

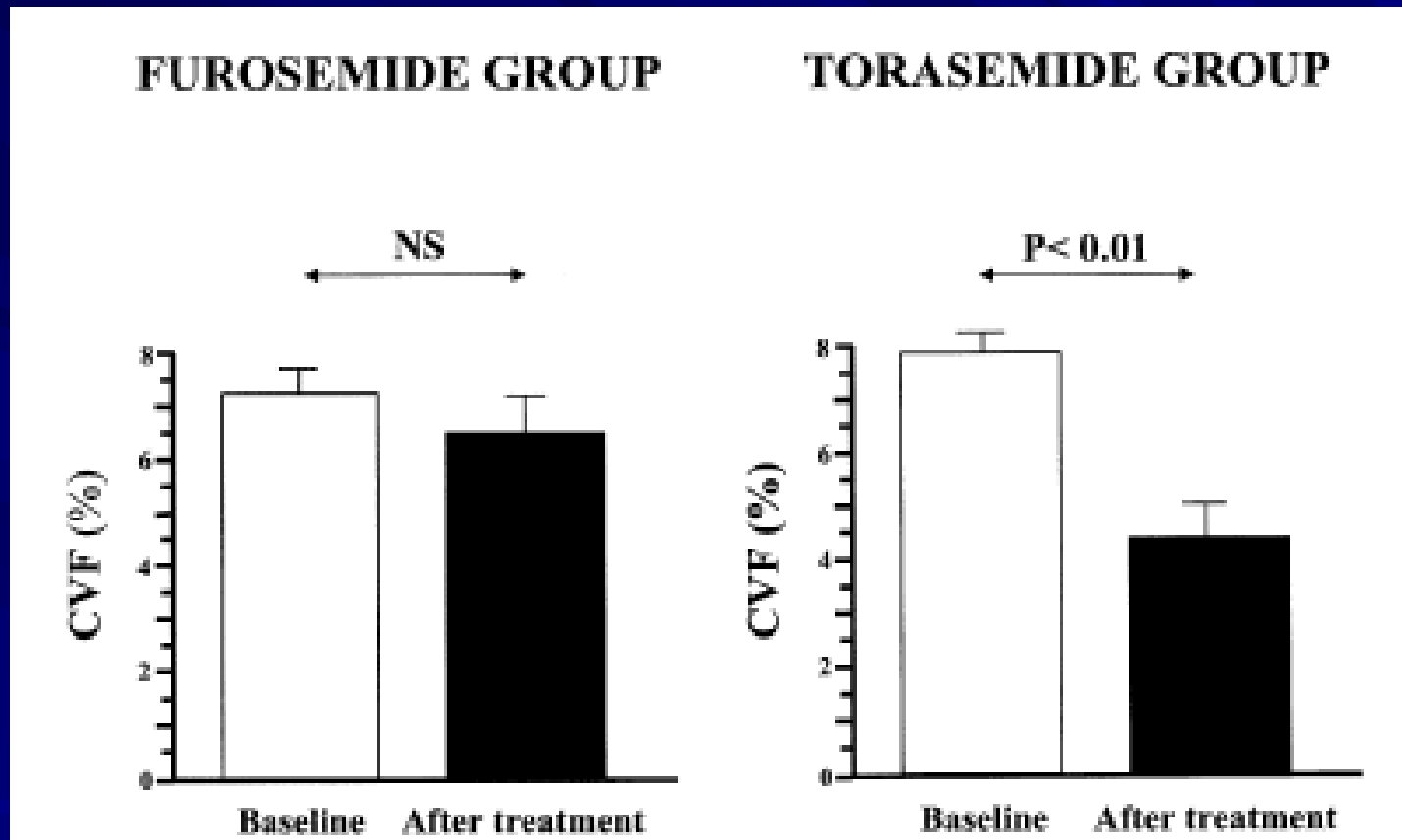


1. Производное сульфонилмочевины
2. Блокирует систему переноса $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ в восходящем отделе петли Генле
3. Период полувыведения 4 часа
4. 80% метаболизируется в печени, 20%- в почках
5. Биодоступность 99%

Увеличение дозы торасемида не приводит к увеличению экскреции калия



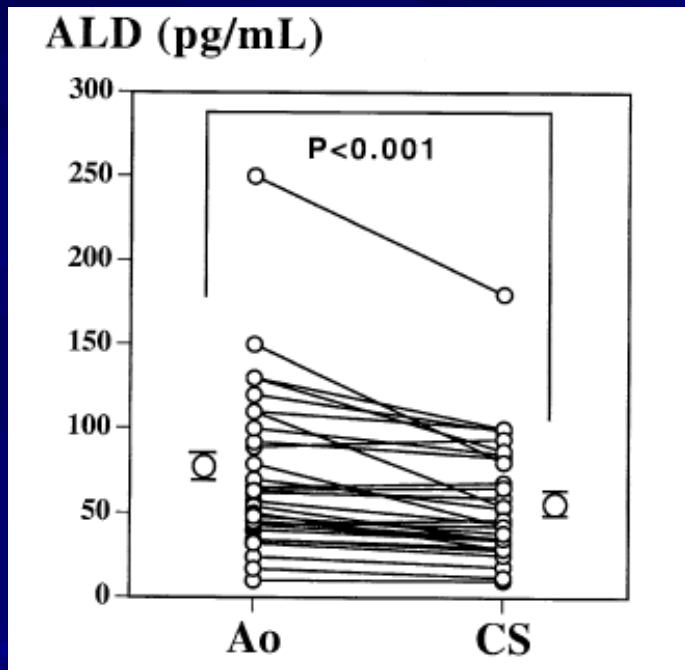
Петлевые диуретики и миокардиальный фиброз



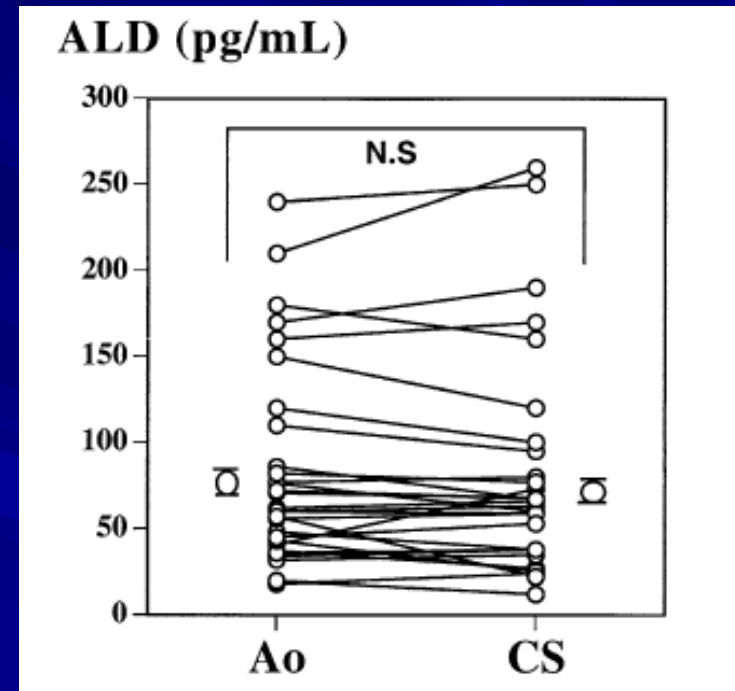
Объемная фракция коллагена

Влияние петлевых диуретиков на миокардиальную экскрецию альдостерона у больных с ХСН

Фуросемид

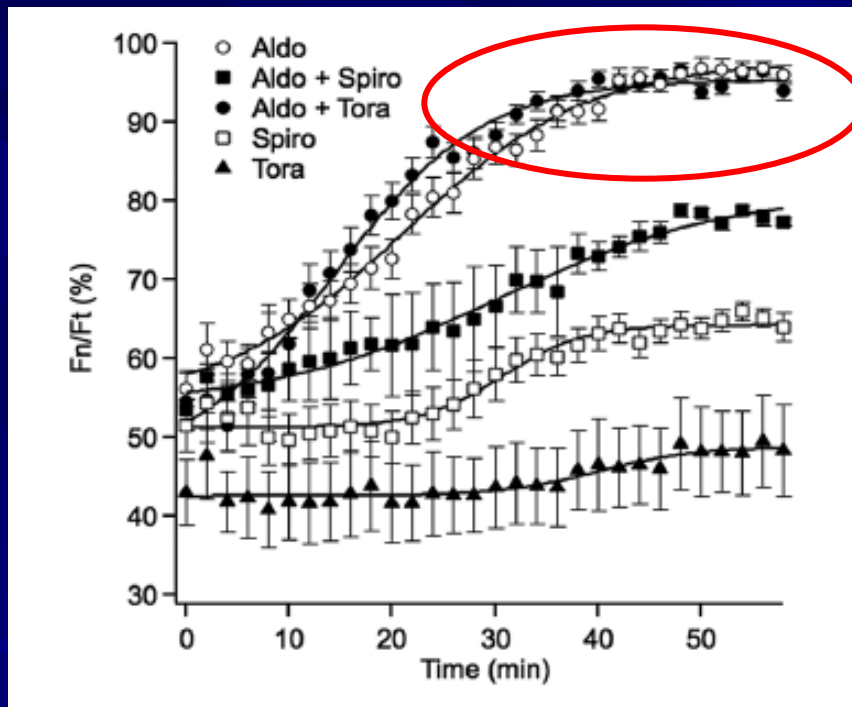


Торасемид

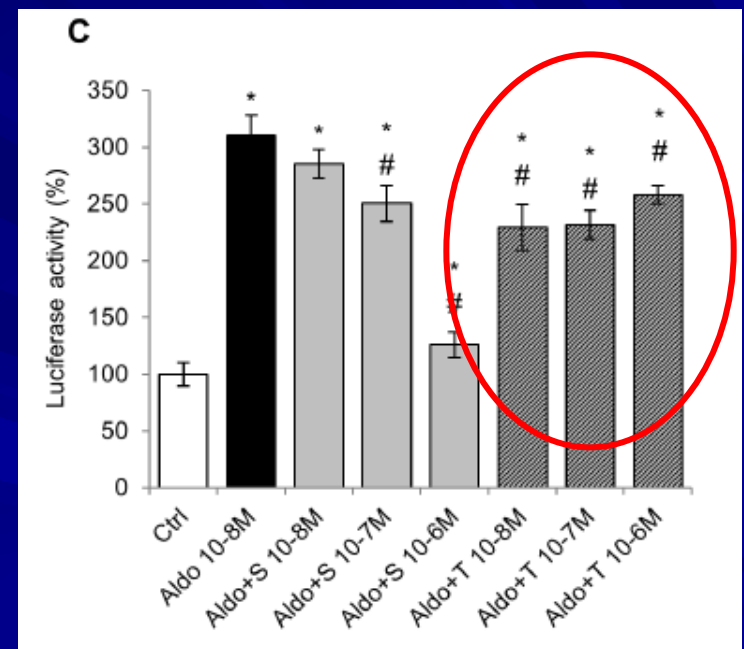


Торасемид и активация минералокортикоидных рецепторов в кардиомиоцитах

Ядерная транслокация минералокортикоидных рецепторов



Экспрессия генов, зависимых от минералокортикоидной активности



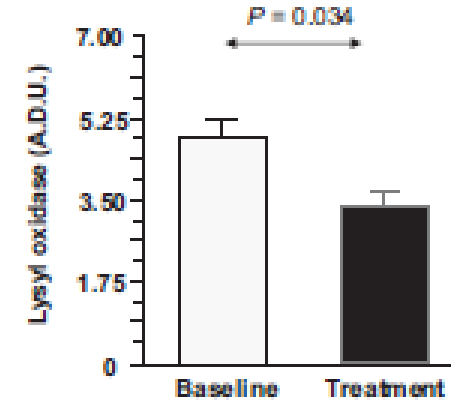
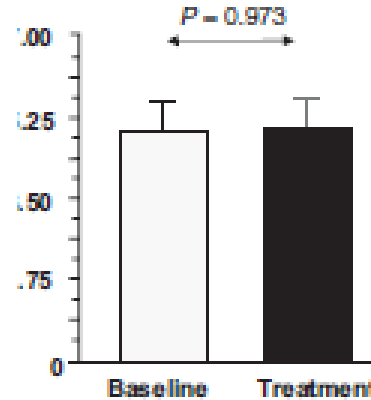
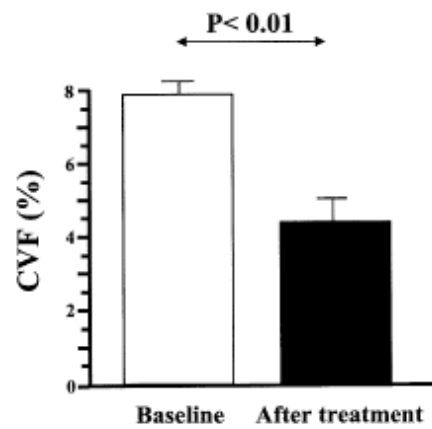
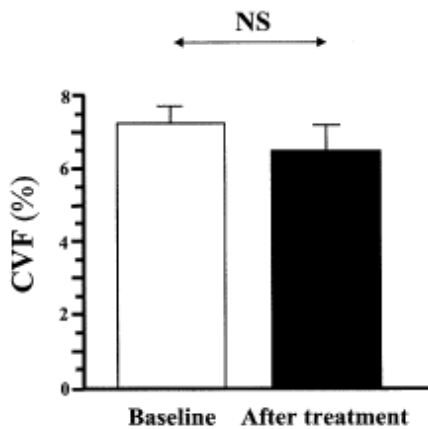
Механизмы антифибротического действия торасемида

FUROSEMIDE GROUP

TORASEMIDE GROUP

FUROSEMIDE GROUP

TORASEMIDE GROUP



Сывороточная карбокси-терминальная пептидаза проколлагена I типа (участвует в синтезе коллагена)¹

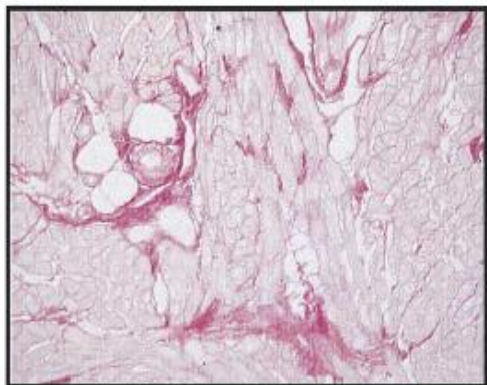
Экспрессия лизил-оксидазы – (участвует в «сшивании» нитей коллагена в волокна)²

1. B. Lopez, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:2028-2035
2. B. Lopez, et al. Hypertension 2009;53:236-242

Результаты эндомикардиальной биопсии у пациентов, получавших фуросемид и торасемид

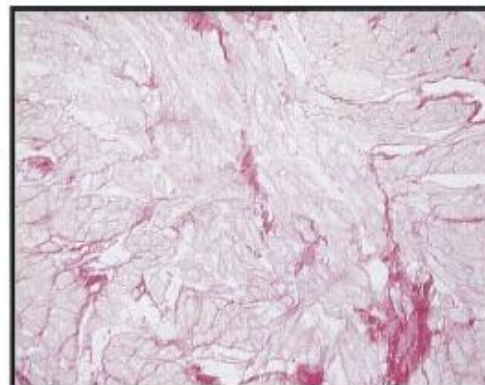
Исходно

После терапии

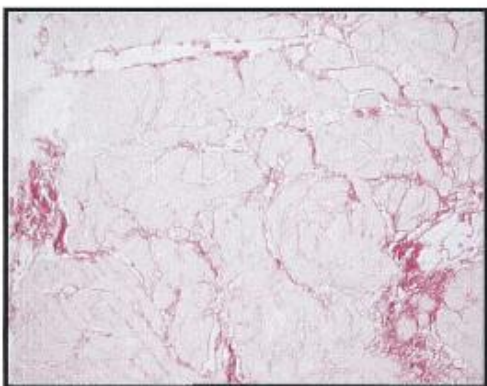


CVF = 7.58%

Furosemide

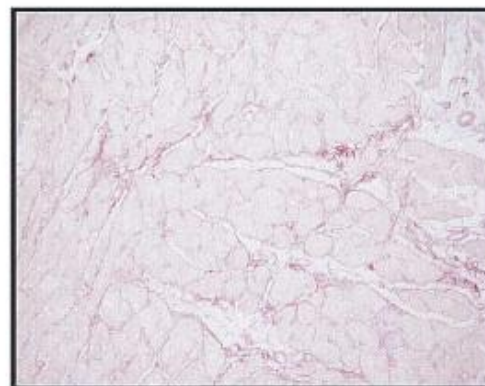


CVF = 6.28%



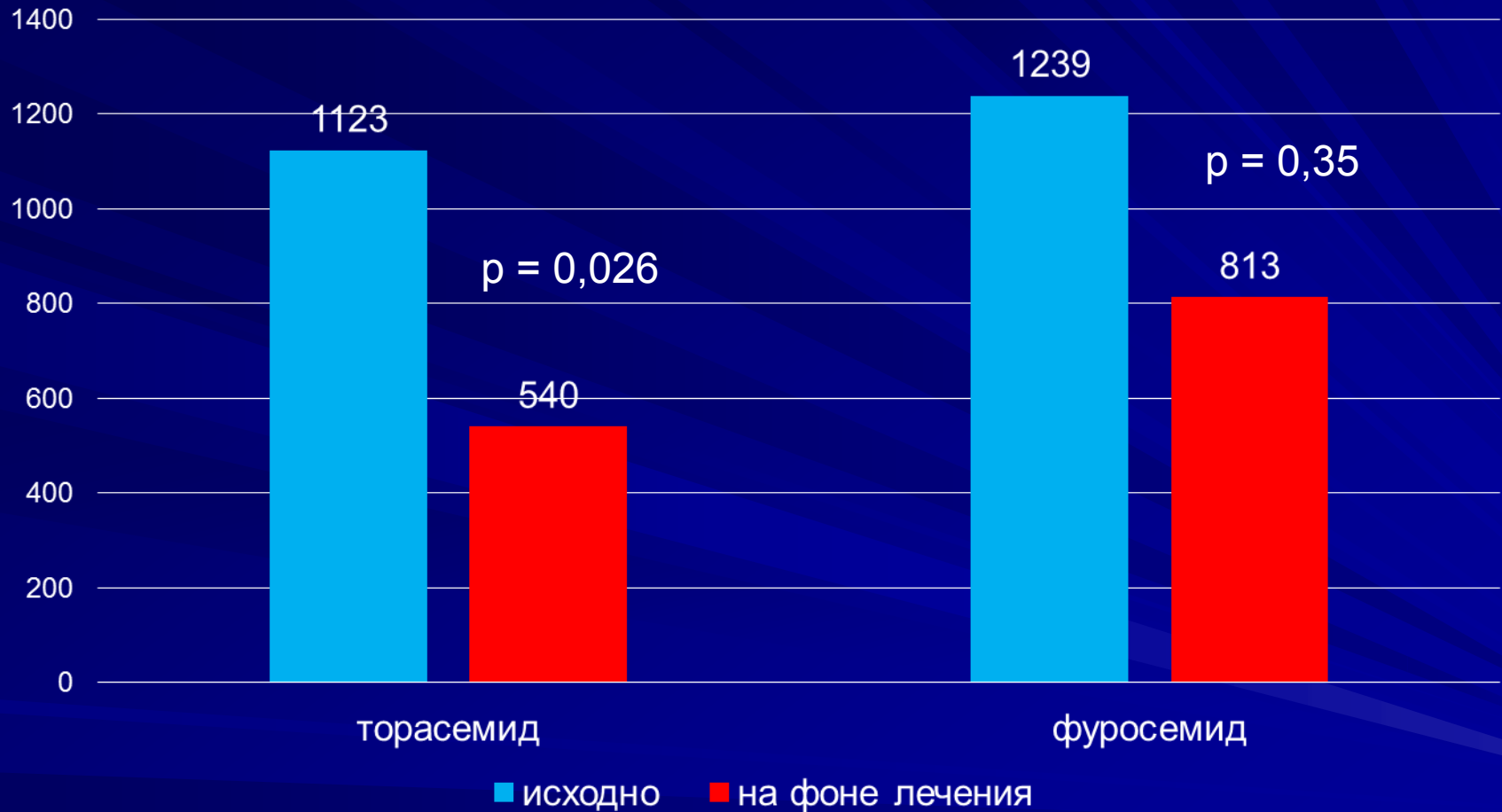
CVF = 6.21 %

Torasemide

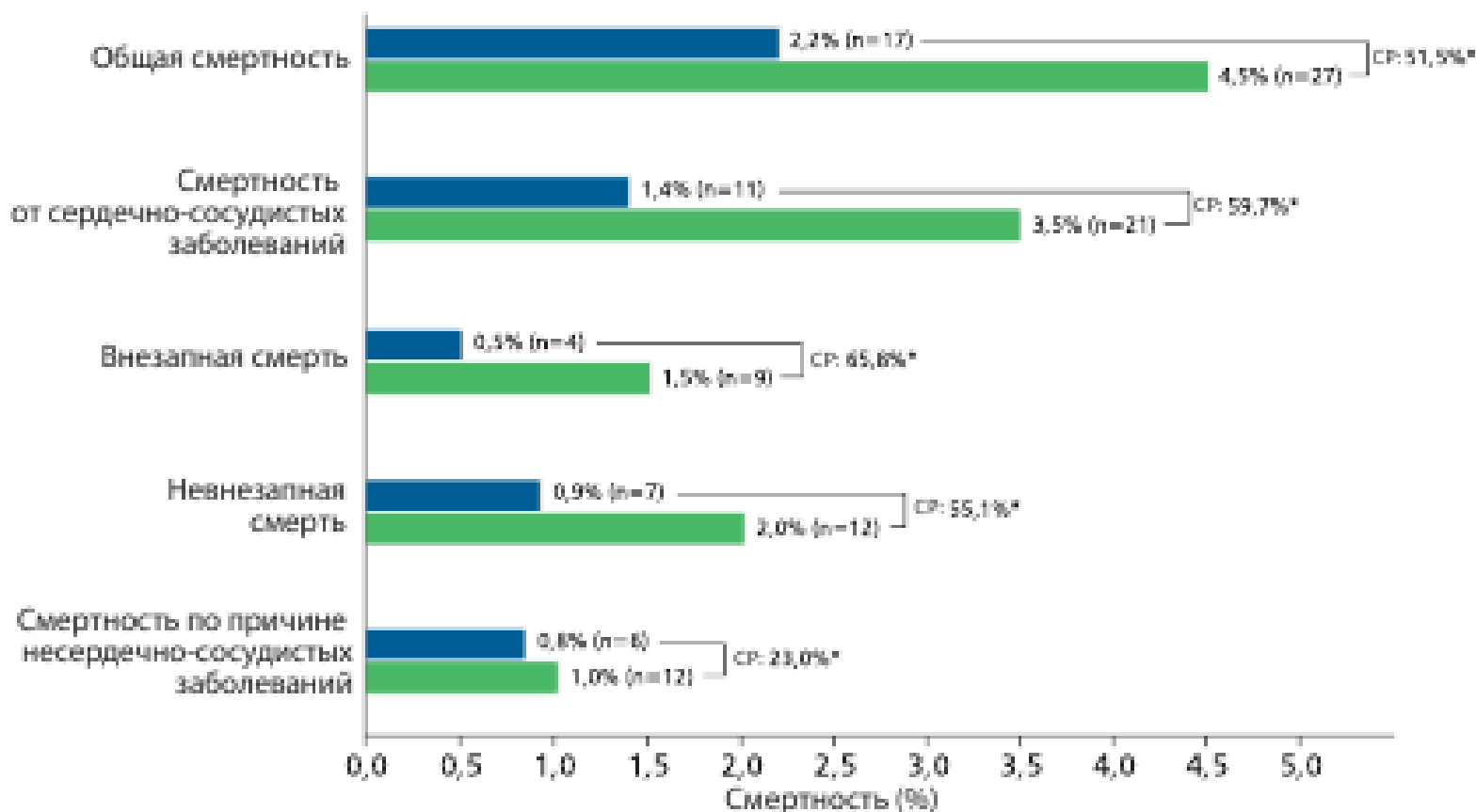


CVF = 3.71 %

Динамика NT-proBNP у больных с ХСН при лечении торасемидом и фуросемидом



Сравнение торасемида с фуросемидом и другими диуретиками при ХСН: регистр TORIC



CP – снижение риска

*Положительная релаксия: p < 0,05





Ничто так хорошо
не ориентирует человека
на местности,
как поиски туалета.

Бритомар: препарат торасемида с замедленным высвобождением



Cyamopsis tetragonolobus



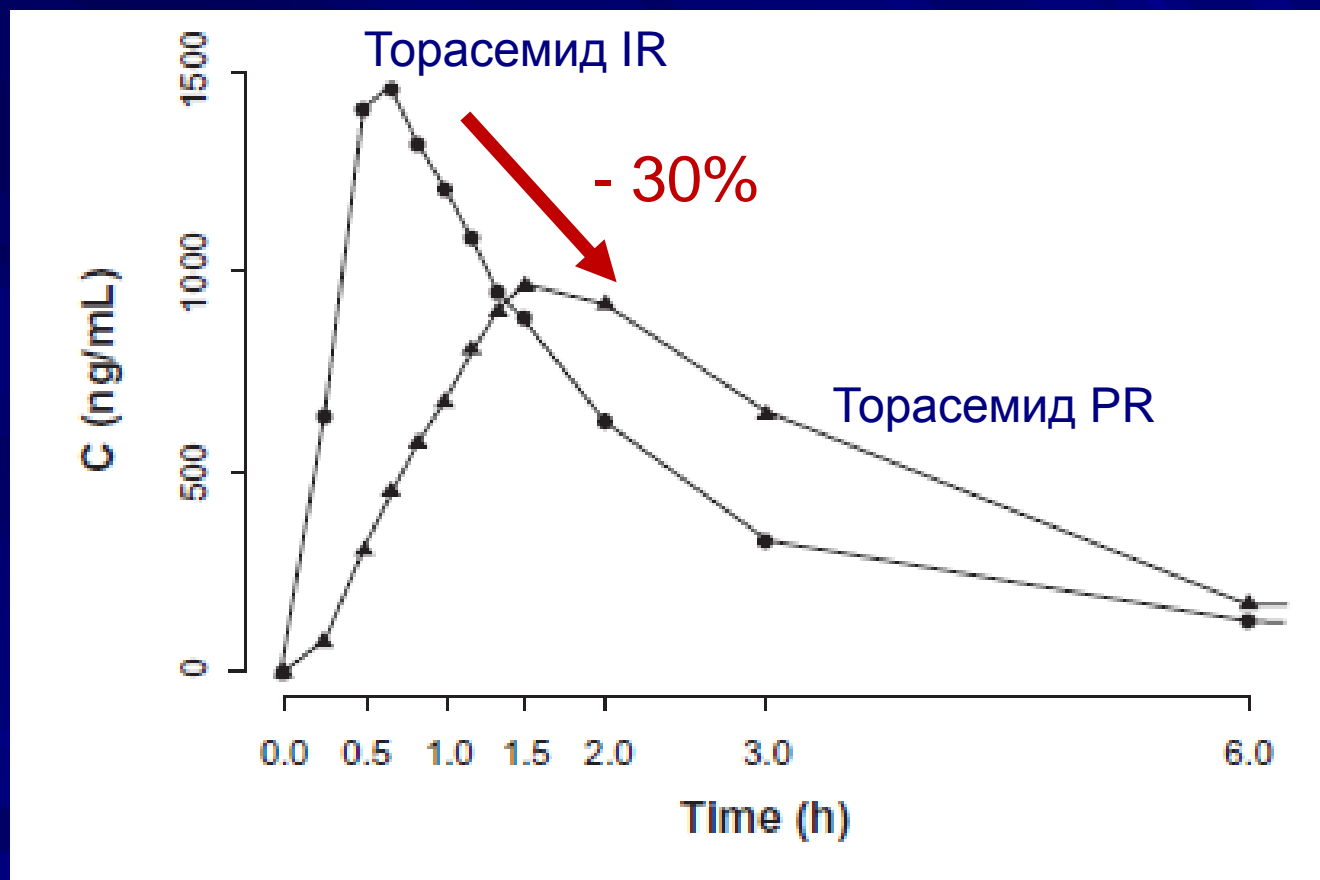
Guar beans



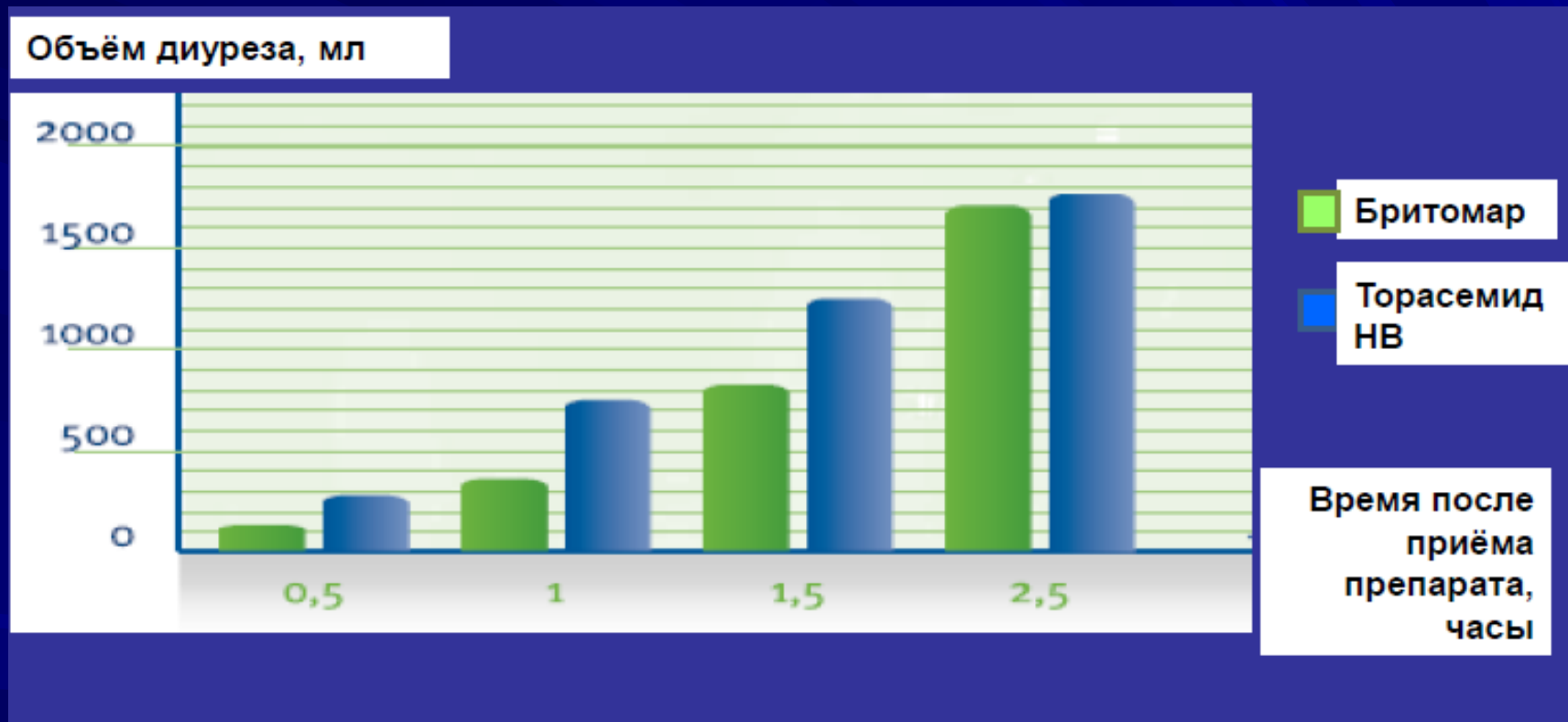
- Бритомар – таблетка на основе гидрофильной матрицы из гуаровой камеди
- **Гуаровая камедь** – натуральный водорастворимый полимер, получаемый из семян растения семейства бобовых
- Гуаровая камедь широко используется при создании лекарственных форм с пролонгированным высвобождением
- В ЖКТ гуаровая камедь образует подобие «губки», который обеспечивает замедленное высвобождение препарата



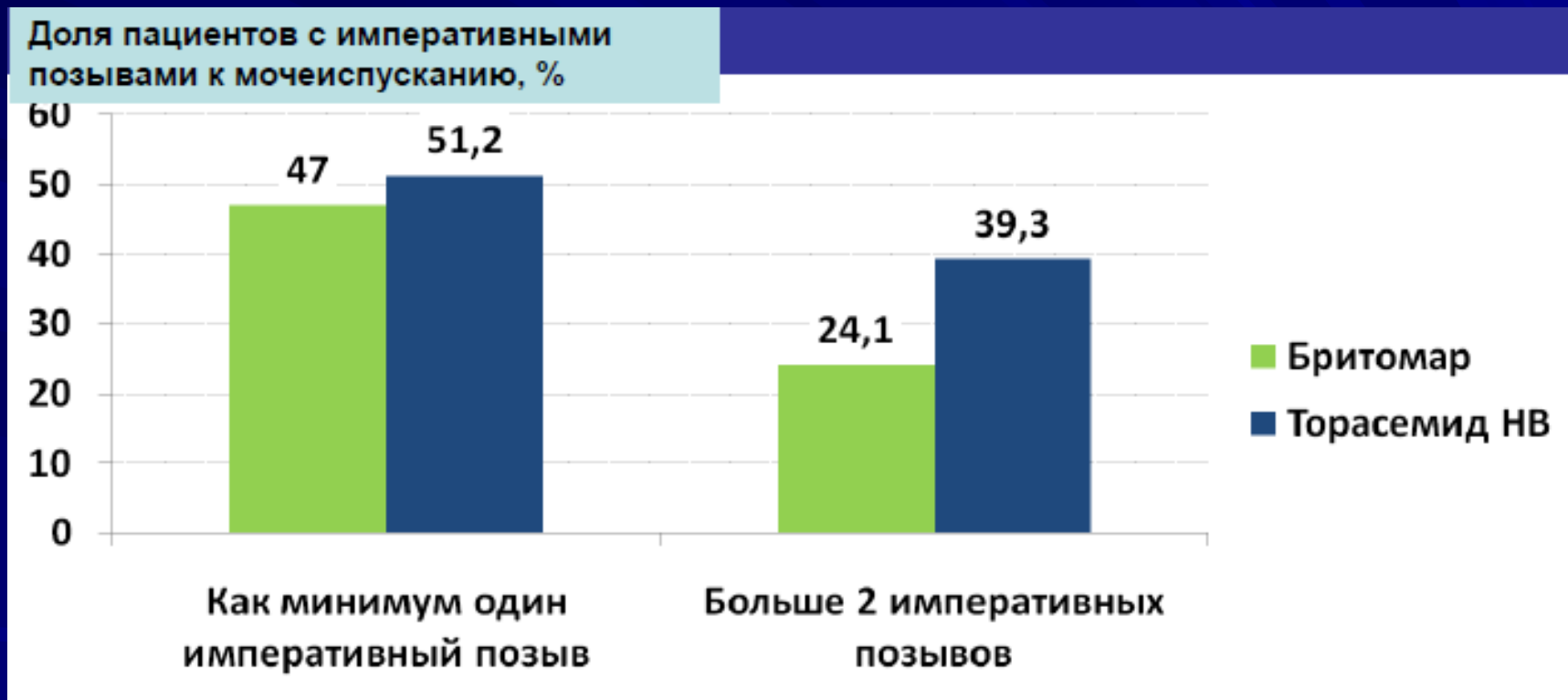
Пиковая концентрация торасемида при приеме формы замедленного высвобождения ниже на 30%



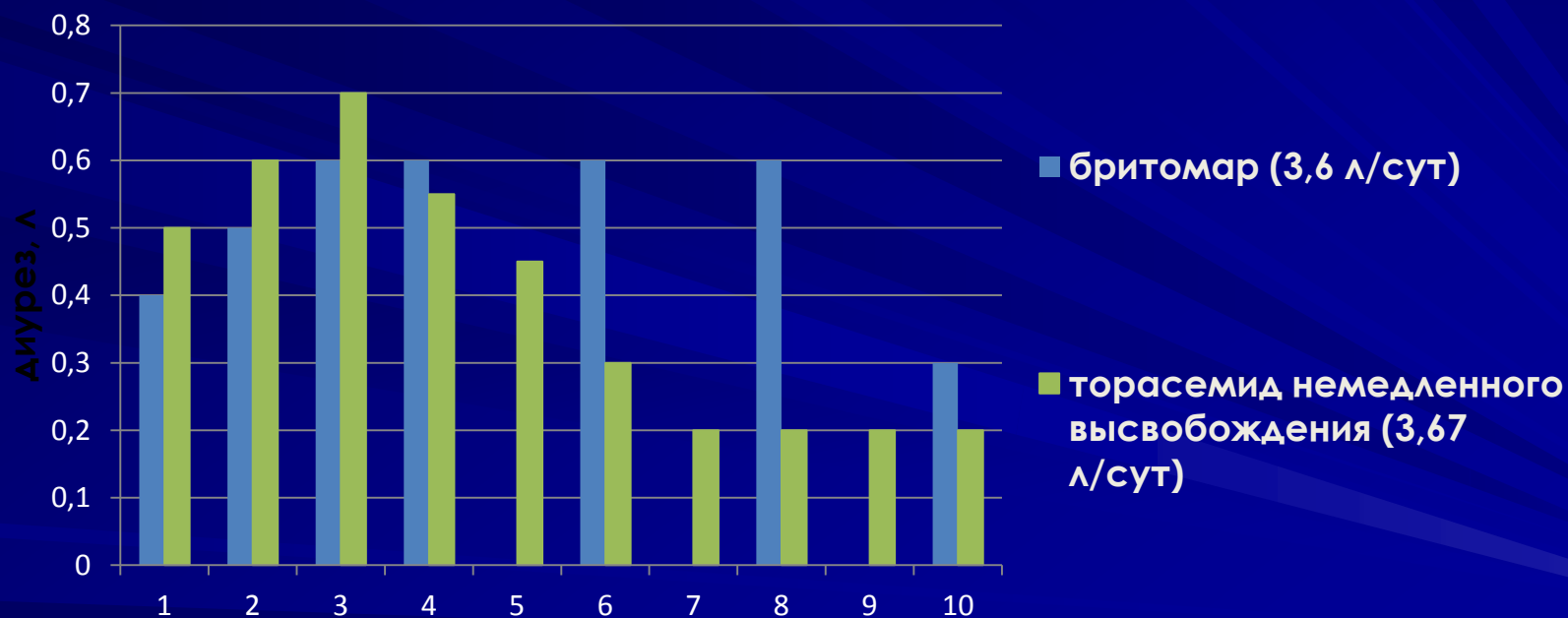
Объем диуреза в первые 2,5 часа при приеме разных лекарственных форм торасемида



Императивные позывы к мочеиспусканию при приеме разных лекарственных форм торасемида



Бритомар по сравнению с торасемидом немедленного высвобождения приводит к **уменьшению кратности мочеиспускания на 30%** при одинаковом суточном диурезе, что увеличивает социальную активность больных



Barbanoj MJ, Ballester MR, Antonijocan RM et al. A bioavailability/ bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10mg): prolonged-release versus the conventional formulation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009;36(5-6):469-477.

Бритомар- инновационный петлевой диуретик с пролонгированным высвобождением активного вещества- Торасемида



МНН	ТОРАСЕМИД
Торговое наименование	Бритомар
Группа	петлевой диуретик
Показание	<ul style="list-style-type: none">■ артериальная гипертензия■ сердечная недостаточность,■ почечная недостаточность,■ печеночная недостаточность
форма выпуска	таблетки
дозировки	5 мг, 10 мг

Спасибо за внимание!