

Мареев В. Ю.^{2,3}, Гарганеева А. А.¹, Агеев Ф. Т.⁴, Арутюнов Г. П.⁵,
 Беграмбекова Ю. Л.^{2,3}, Беленков Ю. Н.⁶, Васюк Ю. А.⁷, Галявич А. С.⁸,
 Гиляревский С. Р.⁹, Глезер М. Г.⁶, Драпкина О. М.¹⁰, Дупляков Д. В.¹¹, Кобалава Ж. Д.¹²,
 Козиолова Н. А.¹³, Кужелева Е. А.¹, Мареев Ю. В.¹⁰, Овчинников А. Г.⁴, Орлова Я. А.^{2,3},
 Перепеч Н. Б.¹⁴, Ситникова М. Ю.¹⁵, Скворцов А. А.⁴, Скибицкий В. В.¹⁶, Чесникова А. И.¹⁷

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁶ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

⁹ ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ ГБУЗ «СОККА», Самара, Россия

¹² ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

¹⁵ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

¹⁶ ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В документе рассматриваются ключевые вопросы диуретической терапии при ХСН с позиции современных представлений о патогенезе отечного синдрома, его диагностика, а также особенности применения диуретиков в различных клинических ситуациях.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	14
Эпидемиология хронической сердечной недостаточности	14
Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности	15
Нейроэндокринная регуляция объема жидкости в организме	15
СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ЖИДКОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	16
Патогенез задержки жидкости и развития застоя	16
Клинические признаки застоя при сердечной недостаточности	17
Лабораторные маркеры для выявления застоя	18
Инструментальные методы измерения волемического статуса	19
ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	21
Показания и противопоказания к назначению диуретиков при сердечной недостаточности	23
Комбинированное применение диуретических препаратов	24
Тактика лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам ..	24
Определение устойчивости к действию диуретиков и современные подходы к ее оценке	24
Механизмы развития устойчивости к действию диуретиков	24
Тактика, направленная на преодоление устойчивости к диуретикам	26

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ДИУРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	27
Нежелательные явления при приеме диуретической терапии	27
Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными препаратами	30
ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ	31
Гендерно-возрастные особенности применения диуретиков	31
Сахарный диабет	31
Нарушение пуринового обмена	31
Беременность и лактация	31
Нарушения функции щитовидной железы	32
Печеночная недостаточность и цирроз печени	32
Гипоальбуминемия	32
Артериальная гипотензия	32
Хроническая болезнь почек	32
Варианты нарушения функции почек и стратегия диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности	33
Применение диуретиков у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	34
Некардиальный отечный синдром	34
Диуретическая терапия при асцитах	34
Хронические заболевания вен с отечным синдромом	35
Хронический лимфатический отек нижних конечностей (периферическая лимфедема)	35
ОПТИМИЗАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ, И ВОЗМОЖНОСТИ САМОКОНТРОЛЯ НА ФОНЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	35

<i>Ключевые слова</i>	Диуретики; ХСН; задержка жидкости; отеки; декомпенсация; водно-солевой режим; эвулемия
<i>Для цитирования</i>	Mareev V.Yu., Garganeeva A.A., Ageev F.T., Arutunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(12):13–47. [Russian: Мареєв В.Ю., Гарганеева А.А., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. <i>Общество специалистов по сердечной недостаточности. Кардиология</i> . 2020;60(12):13–47]
<i>Автор для переписки</i>	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Введение

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом

симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме [1]. ХСН диагностируется у 1–4% взрослого населения развитых стран, при этом в популяции лиц старше 70 лет распространенность ХСН существенно увеличивается, достигая 10% [1–5]. В Российской Федерации, согласно результатам исследования ЭПОХА, ХСН встречается у 7–10% взрослого населения [1, 6, 7]. Среди больных, госпитализированных в кардиологический ста-

ционар, ХСН диагностируется у 89–92%, при этом около 70% случаев представлены СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [8, 9]. Уровень летальности больных ХСН составляет от 6,9 до 15,6% в год, что значительно превышает средние популяционные показатели [10, 11].

Под острой СН (ОСН) понимают клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением и/или нарастанием симптомов СН, связанных с нарушением функции сердца, и требующий экстренного вмешательства [12]. Доля пациентов с острой декомпенсацией ХСН среди больных с синдромом ОСН достигает 80–90% [13]. Острая декомпенсация СН (ОДСН) является одной из ключевых причин смертности и повторных госпитализаций больных ХСН. Госпитальная летальность составляет 9%, общая летальность в течение 30 дней после эпизода ОДСН достигает 22%, а в течение года после выписки из стационара – 43% [11]. ОДСН отличается высокой частотой регоспитализаций. Так, по данным Российского регистра ОРАКУЛ-РФ, частота регоспитализации в течение 30, 90, 180 и 360 дней составляет 31, 11, 11 и 9,5% соответственно [11].

Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности

Появление или усугубление симптомов и признаков задержки жидкости при ХСН является прямым показанием к назначению диуретической терапии (ДТ). Существует множество провоцирующих факторов, таких как алиментарные нарушения потребления жидкости и электролитов, прием алкоголя, гемодинамически значимые тахи- и брадиаритмии, острая коронарная недостаточность, обострение сопутствующей патологии, инфекционный процесс, дисфункция щитовидной железы, анемия, нефропатия, хронические заболевания легких, прием некоторых групп лекарственных препаратов и другие причины, приводящие к истощению компенсаторных механизмов системы кровообращения и развитию синдрома задержки жидкости [14–17].

На сегодняшний день не проводилось крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по влиянию диуретиков (за исключением антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР)) на течение и исходы ХСН, а выводы относительно их эффективности и безопасности строятся преимущественно на результатах субанализов. В некоторых наблюдательных постмаркетинговых исследованиях назначение диуретиков больным ХСН ассоциировалось с повышением уровня летальности и частоты повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН [18–21]. Вместе с тем неблагоприятное влияние диуретиков на прогноз ХСН неоднократно опроверга-

лось ввиду наличия научных данных, доказывающих связь неблагоприятного течения и исхода СН не с фактом назначения диуретических препаратов, а с необходимостью применения их высоких доз, а также развитием резистентности к мочегонным средствам [22–24]. Несмотря на имеющиеся противоречия, назначение ДТ при развитии задержки жидкости и декомпенсации ХСН практически неизбежно. Так, по данным Европейского регистра (Euro Heart Failure Survey), 74% больных с ХСН нуждаются в применении ДТ, из них 36% пациентов получают петлевые диуретики, 34% – тиазидные, 17% – АМКР [25].

Решение вопроса о целесообразности и объеме назначения диуретических препаратов основывается на диагностике гипергидратации организма с повышением давления наполнения камер сердца и запуском компенсаторно-приспособительных нейрогуморальных реакций. Прогрессирование водно-электролитного дисбаланса проявляется симптомами и признаками развивающегося застоя в системе кровообращения, что требует применения активной ДТ [1, 26, 27]. Вместе с тем при достижении компенсации ХСН и нормализации объема внутрисосудистой и интерстициальной жидкости доза диуретиков может быть существенно снижена [27, 28]. «Точкой отсечения», при которой возможна обоснованная деэскалация мочегонной терапии, является состояние эуволемии, при котором в организме больного ХСН достигается оптимальный объем жидкости, позволяющий удовлетворять метаболические потребности органов и систем при отсутствии чрезмерного количества интерстициальной жидкости, а также паталогического повышения давления наполнения камер сердца [27].

Нейроэндокринная регуляция объема жидкости в организме

Жидкость составляет 60% массы тела человека и распределена в двух секторах – внутриклеточном (до 40%) и внеклеточном (до 20%). Осмолярность плазмы крови – основной показатель гомеостаза воды, детерминирован количеством растворенных атомов, молекул, комплексов молекул в 1 кг плазмы. В норме осмолярность сыворотки крови в среднем возрасте составляет 290 (285–295) мосм/л. Регуляция осмолярности сводится преимущественно к поддержанию постоянства соотношения воды и натрия (Na⁺). Основным гормоном, регулирующим объем выделяемой мочи – антидиуретический гормон (АДГ). Взаимодействие АДГ с V₂-вазопрессиновыми рецепторами в собирательном канальце нефрона приводит к встраиванию в мембрану клеток белка аквапорина 2, который образует поры, пропускаемые для воды, и ведет к усилению ее реабсорбции.

Регуляцию выделения натрия почками контролируют ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и натрийуретические пептиды (НУП). Снижение объемного кровотока через афферентную артерию, а также уменьшение концентрации натрия и хлора в дистальном отделе нефрона оказывают мощный эффект, стимулирующий синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом, и запускают каскад реакций, приводящий к увеличению синтеза ангиотензина II, который, помимо вазопрессорного действия, стимулирует синтез альдостерона надпочечниками. Альдостерон регулирует объем внеклеточной жидкости, увеличивая реабсорбцию натрия в канальцах почки и толстом кишечнике, что сопровождается задержкой воды. Напротив, увеличение концентрации натрия в дистальном отделе нефрона, воспринятое клетками macula densa, приводит к снижению синтеза ренина, ангиотензина II и альдостерона.

Секреция НУП возрастает в ответ на увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), повышение напряжения миокарда при увеличении давления заполнения левого желудочка. В норме основным источником пептидов является ткань предсердий. При увеличении преднагрузки в первую очередь ускоряется синтез предсердного НУП, при длительной перегрузке объемом и ремоделировании камер сердца значимо возрастает синтез мозгового НУП. Влияние НУП на нефрон заключается в расширении афферентной и сужении эфферентной артериол, повышении гидростатического внутриклубочкового давления и усилении клубочковой фильтрации; снижении тонуса мезангиальных клеток и увеличении площади эффективной поверхности почечного фильтра; снижении реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце; ингибировании секреции ренина и снижении секреции альдостерона. По сути НУП оказывают антагонистическое действие в отношении РААС.

Синдром задержки жидкости при хронической сердечной недостаточности

Патогенез задержки жидкости и развития застоя

Почки оказываются вовлечены в патогенез задержки жидкости на самом раннем этапе СН [29, 30]. Задержка натрия и воды почками у больных ХСН происходит в ответ на снижение эффективного ОЦК, с параллельной активацией трех важнейших систем: симпатической нервной системы, РААС и системы НУП [31].

Первоначально активация прессорного звена системы нейрогормональной регуляции носит компенсаторный характер и направлена на поддержание адекватного перфузионного давления в органах и тканях посредством накопления внеклеточной и интерстициальной жидкости, имеющей важное буферное значение и обеспечивающей компенсаторное увеличение внутрисосудистого объема, восстановление эффективного ОЦК, увеличение венозного возврата крови к сердцу и нормализацию его давления наполнения [32, 33]. Увеличение активности НУП на этапе бессимптомной стабильной ХСН рассматривается, как компенсаторный механизм снижения начальной сердечно-сосудистой дезадаптации, что достигается увеличением натрийуреза [34], ингибированием синтеза альдостерона [35], усилением вазодилатации [36], подавлением клеточной пролиферации и воспаления [37, 38].

Однако формирование в условиях длительной повышенной активности прессорных систем периферической резистентности к НУП оставляет эффекты РААС без должного противодействия, что приводит к развитию чрезмерной задержки натрия и воды, вазоконстрикции и объемной перегрузке [39–41].

Условно выделяют два периода в патогенезе задержки жидкости и развитии застоя: гемодинамический и клинически манифестированный [42]. На начальном этапе наблюдается незначительное повышение давления в легоч-

Таблица 1. Чувствительность и специфичность клинических признаков застоя. Адаптировано из M. Gheorghade с соавт. [27, 55, 56]

Клинические признаки	Чувствительность	Специфичность	Комментарий
Признаки (правосторонние), сопоставимые с наличием ДПП >7 мм рт. ст.			
Давление в яремных венах >8 см вод.ст.	48%	78%	Сложно для определения у больных с ожирением, ХОБЛ
Гепатогюлярный рефлюкс	50%	75%	Сложно для определения у больных с ожирением
Гепатомегалия	51%	62%	Сложно для определения у больных с ожирением; не сердечные причины
Двусторонние периферические отеки	94%	10%	Ложноположительное значение при наличии причин, не связанных с сердцем
Признаки (левосторонние), сопоставимые с наличием ДЗЛА >18 мм рт. ст.			
Одышка	50%	73%	Множество иных причин для наличия одышки
Одышка при нагрузке	66%	52%	Множество иных причин для наличия одышки
Ортопноэ	66%	47%	Не сердечной этиологии; отсутствие у многих больных
Третий тон сердца	73%	42%	Непостоянство проявления признака
Хрипы в легких	13%	90%	Не сердечной этиологии; отсутствие у многих больных

ДПП – давление в правом предсердии; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ной артерии и/или правых отделах сердца, которое сохраняется на определенном уровне длительное время (вплоть до нескольких недель) и является бессимптомным [43, 44]. Дальнейший рост давления наполнения камер сердца может развиваться быстро, с трансформацией гемодинамического застоя в клинический, появлением симптомов и признаков ОДСН.

Появление клинических признаков и симптомов свидетельствует об уже состоявшемся факте задержки значительного количества жидкости у больного ХСН. Важно иметь в виду, что увеличение общего объема циркулирующей в сосудистом русле жидкости у больного при развитии ОДСН всегда связано с трехкратным увеличением ее интерстициального объема, что обусловлено неравномерным распределением задерживаемого почками натрия [45]. В то же время венозная система способна вмещать до 60–70% общего объема крови, преимущественно локализованной в высокоемкостном висцеральном отделе [46, 47]. В этой связи если рассматривать изоосмотическую задержку натрия и воды в качестве основной причины повышения давления наполнения сердца, то увеличение веса пациента должно произойти за недели до развития симптомов ОДСН [48, 49]. Увеличение ОЦК у таких пациентов может возрастать более чем на 100%, (при среднем увеличении около 40%) [49]. Однако длительное развитие венозного застоя за недели до появления явной клинической декомпенсации позволяет предположить его самостоятельный важный вклад в развитие ОДСН [48].

Наряду с этим ряд исследований свидетельствуют о том, что более чем 50% пациентов с клиникой ОДСН не имели значительного прироста веса до развития симптомов декомпенсации, и увеличение веса за 1 месяц до поступления в клинику составляло у этих больных менее 1 кг [50, 51]. В этой связи принято считать, что перераспределение крови из венозных депо в центральное русло системы кровообращения, а не только абсолютная объемная перегрузка, может быть причиной повышенного давления наполнения сердца, и эти два механизма часто не исключают, а дополняют друг друга [1, 32, 52, 53].

Таким образом, необходимо разделять острое перераспределение жидкости от истинной перегрузки объемом вследствие задержки жидкости у больных, поступающих в клинику с симптомами и признаками застоя, в связи с возможным влиянием на дальнейшую тактику лечения этих пациентов [1, 53]. Основное предназначение использования диуретиков у больных СН заключается в ликвидации объемной перегрузки, отечного синдрома, симптомов и признаков застоя в системе кровообращения, связанных с задержкой жидкости – именно этим вопросам будут посвящены следующие разделы.

Клинические признаки застоя при сердечной недостаточности

Появление у больного ХСН клинических признаков и симптомов застоя связано с повышением давления наполнения сердца и избыточным накоплением внесосудистой жидкости.

Наиболее важные клинические признаки, отражающие развитие явлений застоя, используются в качестве суррогатных маркеров наличия повышенного давления наполнения сердца [54]. Диагностическая точность использования неинвазивных клинических признаков застоя у больных ХСН представлена в таблице 1.

Растяжение (набухание) яремных вен является наиболее точным клиническим признаком застоя, отражающим давление наполнения сердца и давление в правом предсердии (ДПП) [57]. Традиционно для оценки давления в яремных венах используют внутренние яремные вены, но информативным является также использование с этой целью наружных яремных вен [58]. Повышение давления/растяжение яремных вен не только достаточно точно отражают выраженность системного застоя у больного ХСН и дисфункцию правых отделов сердца, но и тесно соотносятся (чувствительность 70%, специфичность 79%) со значениями давления наполнения левых отделов сердца [59–61], предопределяя наличие у больного с бивентрикулярной СН повышения уровня давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) >18 мм рт. ст. [62]. Однако для получения точных результатов измерения давления в яремных венах необходимо иметь определенный навык, что предопределяет недостаточно высокую чувствительность и воспроизводимость этого признака в клинической практике [63].

Гепатюгулярный рефлюкс. Для выявления застоя и повышенного давления наполнения сердца этот клинический признак целесообразно использовать вместе с оценкой давления в яремных венах [62, 64, 65]. Наличие гепатюгулярного рефлюкса выявляется при продолжительном надавливании на живот в течение 10 с, что при наличии застоя у больного ХСН повышает верхнюю границу пульсации яремной вены более чем на 3 см, с последующим ее резким снижением. Чем выше становится уровень пульсации яремной вены при нажатии на живот, тем выше венозное давление. Определение гепатюгулярного рефлюкса увеличивает вероятность наличия повышенного давления наполнения желудочков сердца, так как его выявление у пациента с СН и нормальной систолической функцией правого желудочка предопределяет повышение уровня ДЗЛА >15 мм рт. ст. [66]. Оценка этого параметра в клинической практике часто ограничивается особенностями телосложения пациента, такими как ожирение или наличие сопутствующей респираторной патологии.

Одышка является наиболее распространенным симптомом и используемым клиническим маркером изменения/уменьшения выраженности застоя у больных декомпенсированной СН. Однако специфичность и чувствительность этого признака являются низкими из-за наличия множества иных причин ее развития. Кроме того, у пациентов с ХСН одышка может отсутствовать при наличии других признаков застоя [67, 68].

Ортопноэ является клиническим признаком выраженного застоя, сопряженным с высоким уровнем ДЗЛА (чувствительность 90%) [69].

Приступы пароксизмальной ночной одышки (сердечной астмы) – важнейший симптом, часто предшествующий развитию у больного отека легких в ближайшие дни или ночи. Однако этот признак встречается гораздо реже и не характерен для пациентов с начальными явлениями задержки жидкости.

Хрипы в легких являются одним из клинических признаков, указывающим на наличие перегрузки жидкостью у больного СН. Но этот признак крайне неспецифичен и может встречаться у больных с патологией легких. В то же время отсутствие хрипов не является чувствительным маркером отсутствия у больного ХСН явлений застоя вследствие наличия у таких больных увеличенного лимфатического дренажа. Более того, больные СН с наличием повышенного давления наполнения сердца могут не иметь каких-либо изменений даже по данным рентгенографии легких [59].

Появление периферических отеков у больного ХСН, имеющего в основе развития патологию левых отделов сердца, относится к поздним клиническим признакам застоя и задержки жидкости. У больных ХСН периферические отеки являются преимущественно двусторонними. Этот признак не специфичен и практически не несет в себе значимой информации о величине давления наполнения камер сердца. Также развитие периферических отеков может быть следствием иных заболеваний и состояний, таких как цирроз печени, венозная недостаточность, лимфедема, нефротический синдром и гипоальбуминемия, анемия, ожирение и т. д.

Изменение веса. Пациентам с ХСН рекомендовано ежедневное взвешивание с фиксацией результатов в дневнике. Быстрое увеличение веса, более чем на 2 кг за 24–72 часа обычно указывает на задержку натрия и воды у больного ХСН и риск развития декомпенсации (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [1, 70]. У больных СН нарастание клинических признаков застоя может происходить без прибавки веса – вследствие перераспределения объема жидкости, приводящего к быстрому изменению давления наполнения сердца, что особенно характерно для больных с СНсФВ [71]. Более того, часто задержка жидкости может быть маскирована

параллельным снижением истинной массы тела в результате развития застоя в желудочно-кишечном тракте, отека стенки кишечника с нарушением усвоения питательных веществ и потери больным аппетита. У многих больных тяжелой ХСН с течением времени происходит развитие кахексии. В этой связи даже при наличии выраженных явлений застоя вес больного может меняться незначительно. Поэтому даже при высокой чувствительности специфичность данного клинического признака для выявления застоя у больного СН крайне низка.

Лабораторные маркеры для выявления застоя

Согласно существующим рекомендациям, НУП могут быть использованы для выявления застоя при ХСН, они вошли в соответствующие клинико-лабораторные шкалы [1, 72]. Остальные рутинные лабораторные маркеры большее значение имеют для оценки безопасности и коррекции проводимой ДТ, мониторинга ликвидации явлений застоя и достижения состояния эуволемии у больного ОДСН [33, 73, 74], а также для исключения несердечных причин развития задержки жидкости [1, 53].

НУП являются наиболее изученными биомаркерами, которые могут быть использованы у больных с застоем для подтверждения его наличия или отсутствия. Наиболее точно отрезные значения НУП определяют отсутствие сердечных причин задержки жидкости, и при уровне мозгового НУП (BNP) <100 пг/мл, N-концевого фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) <300 пг/мл и среднерегинарного предшественника предсердного НУП (MR-proANP) <120 пг/мл наличие явлений застоя и ОДСН маловероятно [1, 53, 75–77]. Чем выше концентрации НУП, тем выше вероятная связь одышки и иных клинических признаков застоя с СН. При использовании НУП для подтверждения наличия застоя и декомпенсации СН следует ориентироваться на концентрации BNP более 400–500 пг/мл [78–80]. Для NT-proBNP с целью улучшения положительной предсказывающей силы маркера выделяют отрезные значения в зависимости от возрастной группы больного. Соответственно возрастным группам (<50/50–75/>75 лет) отрезным значением гормона, которое целесообразно использовать для подтверждения наличия застоя и ОДСН является концентрация пептида более 450/900/1800 пг/мл соответственно [77, 78, 81]. Но, как и у больных стабильной СН, отрицательное предсказывающее значение BNP и NTproBNP выше (0,94–0,98), нежели чем положительное (0,66–0,67).

Более низкое предсказывающее значение существующих отрезных концентраций НУП для подтверждения развития декомпенсации связано с тем, что пациенты стабильной ХСН исходно могут иметь значимо повышенные уровни BNP и NTproBNP, так называемые «сухие» –

эволюемические концентрации НУП. Поэтому большое значение имеет необходимость исследования у каждого больного ХСН исходных концентраций НУП, определенных в состоянии эволюемии, что позволяет с высокой вероятностью предполагать развитие декомпенсации при увеличении уровня этих биомаркеров на 100% и более за короткий временной промежуток [78, 82, 83]. В то же время заподозрить развитие застоя и задержки жидкости у больного стабильной СН возможно и на более раннем этапе гемодинамических изменений за дни и недели до развития развернутой картины декомпенсации СН – высоко вероятно увеличение давления наполнения сердца у пациента уже при повышении концентрации NT-proBNP на >50%, а BNP на >60% от исходного уровня [78, 84, 85]. При этом также необходимо исключить другие возможные причины увеличения концентрации НУП (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и др.), равно как и ухудшение функции почек. Если у больных старше 50 лет и со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отрезным значением для подтверждения диагноза ОДСН является концентрация NT-proBNP ≥ 900 пг/мл, то для пациентов этой же возрастной группы, но со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² отрезное значение пептида увеличивается до уровня в 1200 пг/мл [86].

Таким образом, комплексная оценка клинических признаков развития застоя, наряду с определением концентрации НУП в динамике, является наиболее оптимальным вариантом раннего выявления развития декомпенсации у больного с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХСН.

Маркеры гемоконцентрации. Оценка выраженности гемоконцентрации (увеличения концентрации сывороточного белка, альбумина, гемоглобина и/или гематокрита) в ходе госпитализации больного СН является одним из суррогатных маркеров застоя и его устранения, а позднее ее развитие ассоциировано с улучшением кратко- и среднесрочного прогноза больного с ОДСН [73, 87] даже при наличии ухудшения функции почек [88].

Однако, если изменение концентрации гемоглобина и значений гематокрита может быть использовано для оценки изменения внутрисосудистого объемного статуса и прогноза, использование абсолютных значений этих лабораторных маркеров для верификации застоя нецелесообразно [89].

Маркеры функции почек. Оценка функции почек с определением уровня креатинина, мочевины, СКФ и альбуминурии, соотношений мочевины и степени альбуминурии с креатинином также относится к рутинно и регулярно оцениваемым лабораторным параметрам при ведении больного ХСН или с ОДСН. Показано, что появление и нарастание венозного застоя с увеличе-

нием центрального венозного давления (ЦВД) является одним из важных гемодинамических факторов развития ухудшения функции почек у больного с декомпенсацией СН [90, 91]. Ухудшение функции почек, подтвержденное увеличением исходной концентрации креатинина плазмы на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) или снижением СКФ, негативно влияет на прогноз больного СН [92].

Увеличение реабсорбции мочевины и повышение ее концентрации в крови при СН может происходить как вследствие развития застоя и увеличения степени нейрогормональной активности, так и из-за нарушения функции почек, в то время как повышение уровня креатинина более специфично только для изменения СКФ [93]. По этой причине увеличение уровня мочевины не всегда пропорционально изменению уровня креатинина и не столько отражает функцию почек, сколько ее увеличение оказывается сопоставимо с тяжестью застоя и СН. Также установлено, что концентрация мочевины косвенно отражает степень активации нейрогормональных систем [93–95].

Маркеры функции печени. Развитие признаков холестатического повреждения печени и нарушения функции гепатоцитов у больного СН происходит преимущественно уже при высоких значениях ЦВД и ДПП на поздних стадиях развития застоя. В этой связи билирубин и гамма-глутамилтранспептидаза также могут быть рассмотрены в качестве лабораторных биомаркеров для выявления застоя [96].

Инструментальные методы измерения волемического статуса

Прямые методы

Под волемией обычно подразумевают ОЦК, что с клинической точки зрения не совсем верно, поскольку для адекватного заполнения кровью камер сердца и, соответственно, создания необходимого давления в аорте и легочной артерии принципиально важно соотношение объема крови и емкости сосудистого русла, в котором эта кровь циркулирует [97]. Поэтому волемию делят на абсолютную, то есть некий расчетный объем крови, который в норме должен находиться в кровеносном русле, и относительную, отражающую степень заполнения кровью кровеносных сосудов [97].

Давление крови в верхней или нижней полых венах у места их впадения в правое предсердие принято называть ЦВД, которое соответствует уровню ДПП. В клинической практике ЦВД измеряется в верхней полой вене через подключичный катетер, установленный в ней для инфузионно-трансфузионной терапии [98, 99]. Этот показатель отражает величину венозного возврата крови к сердцу и его наполнение в диастолу [100, 101]. При понижении давления в ПП от 0 до -4 мм рт. ст. приток ве-

Таблица 2. Классификация мочегонных препаратов по месту приложения действия в структуре нефрона и силе диуретического эффекта

Класс мочегонных препаратов	Место приложения действия препарата	Сила диуретического эффекта
Ингибиторы карбоангидразы	Проксимальный каналец	Слабые, экскреция натрия 1-2%
Петлевые диуретики	Восходящая часть петли Генле	Сильные, экскреция натрия 20-25%
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Начальный отдел дистальных канальцев, сегмент петли нефрона в корковом слое	Средней силы, экскреция натрия 5-10%
Калийсберегающие (блокаторы натриевых каналов и антагонисты альдостерона)	Конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубочки	Слабые, экскреция натрия 1-2%

нозной крови к сердцу возрастает на 20–30%, но когда давление в нем становится ниже –4 мм рт. ст., дальнейшее снижение давления уже не вызывает увеличения притока венозной крови, что обусловлено спадением вен, впадающих в грудную клетку, вызванным резким падением давления крови в этих венах. При повышении ДПП на 1 мм рт. ст. венозный возврат к сердцу снижается примерно на 14% [102].

Снижение ОЦК, возникающее при обезвоживании, в том числе на фоне избыточной ДТ или при значительной кровопотере, влечет за собой понижение венозного давления. Таким образом, ЦВД отражает способность правого желудочка перекачивать весь объем поступающей в него крови, поэтому оно является объективным критерием насосной функции правого желудочка. При правожелудочковой недостаточности ЦВД повышается.

Для объективной оценки насосной функции левых отделов сердца необходимо измерять давление крови в системе легочных вен. С этой целью определяется так называемое ДЗЛА, которое является одним из основных гемодинамических показателей насосной функции сердца и, за некоторым исключением, фактически всегда соответствует давлению в левом предсердии и конечно-диастолическому давлению в левом желудочке, отражая таким образом состояние легочного капиллярного кровообращения и риск развития отека легких у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью. В норме это давление составляет 6–12 мм рт. ст. При ДЗЛА менее 6 мм рт. ст. наполнение левого желудочка признается недостаточным. Производительность сердца будет заведомо ограничена столь низкой преднагрузкой, тогда как при ДЗЛА более 12 мм рт. ст., как правило, не происходит прироста работы сердца, более того, усугубляется опасность объемной перегрузки малого круга кровообращения.

Непрямые методы

Для не прямой оценки волемического статуса в клинической практике на фоне проводимой терапии у пациентов могут быть использованы динамические измерения артериального давления и параметров преднагрузки сердца: пульсового давления, ударного и конечно-диасто-

Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры петлевых диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	Пути элиминации: почки/печень, %	Длительность действия, ч
Фуросемид	10-90	65 / 35	4–6
Торасемид	80-90	20 / 80	12–18
Этакриновая кислота	100	67 / 33	6
Буметанид	60-90	62 / 38	6–8

лического объема левого желудочка, а также показатели давления в камерах сердца по данным эхокардиографии [103–105]. Нормальные значения показателей давления в камерах сердца представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Важный критерий оценки волемического статуса – ультразвуковое исследование (УЗИ) нижней полой вены (НПВ) с измерением ее диаметра в процессе дыхательных циклов. Глубокий вдох пациента вызывает понижение внутригрудного давления и увеличение наполнения ПП за счет повышения притока крови из НПВ, в результате эта вена спадается и ее диаметр уменьшается. При глубоком выдохе наблюдается обратная ситуация и НПВ расширяется [106–108]. Для оценки выраженности изменений просвета НПВ в процессе дыхания предложен так называемый индекс коллабирования (ICVCI) НПВ [109]. Этот показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$ICVCI = \left[\frac{\text{Диаметр НПВ макс.} - \text{диаметр НПВ мин.}}{\text{диаметр НПВ макс.}} \right] \times 100\%.$$

ICVCI более 75% свидетельствует о гиповолемии; от 40 до 75% – об эуволемии, а спадение НПВ на высоте вдоха менее 40% характерно для гиперволемии. Малый диаметр НПВ (1,2 см и менее) предполагает наличие абсолютной гиповолемии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки не способно выявить признаки легочного застоя у каждого пятого пациента с декомпенсацией ХСН [27]. В сравнении с рентгенологическим исследованием УЗИ легких обладает большей чувствительностью и специфичностью. В основе УЗИ легких лежит определение арте-

фактов – В-линий, появляющихся вследствие увеличения экстравазальной (интерстициальной и альвеолярной) жидкости в легких [110]. Диагностическим признаком застоя является обнаружение более чем трех В-линий в более чем двух межреберных промежутках с обеих сторон [27]. Относительно высокая чувствительность УЗИ легких в выявлении застоя позволяет диагностировать его еще на субклинической стадии. Показано, что у 81% пациентов с ХСН, имеющих В-линии в легких, аускультативные признаки застоя могут отсутствовать [110, 111]. При этом наличие даже такого субклинического застоя повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [112]. Кроме этого, в исследовании LUS у пациентов с ХСН после выписки из стационара коррекция ДТ, основанная на данных УЗИ легких, позволила снизить риск наступления первичной конечной точки (визиты в отделения неотложной помощи, госпитализация по поводу ХСН, смерть от всех причин) на 48% по сравнению со стандартным подходом [113]. Представляется, что протоколы ведения пациентов с ХСН, основанные на периодическом выполнении УЗИ легких, нуждаются в дополнительном изучении.

Еще одним количественным методом оценки застоя, в том числе на субклинической стадии, может быть биоимпедансометрия с оценкой внутригрудного (легочно-го) импеданса. И хотя методика пока не получила широкого распространения, в исследовании IMPEDANCE-НФ терапия амбулаторных пациентов с ХСН, основанная на периодической оценке легочного импеданса, и коррекция в соответствии с его изменениями терапии, привела к уменьшению количества госпитализаций по поводу ХСН в течение года наблюдения [114].

Диуретические средства

Диуретики (мочегонные средства) – лекарственные средства, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей и увеличивающие их выведение с мочой, повышающие скорость образования мочи и таким образом уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях.

Классификация

Диуретики, применяемые для лечения ХСН, классифицируют соответственно локализации действия в нефроне [115], а также по силе, скорости наступления и продолжительности эффекта [116] (табл. 2). Сила диуретического эффекта коррелирует со способностью лекарственного средства нарушать реабсорбцию натрия, то есть с его натрийуретическим действием.

Петлевые диуретики – самые эффективные мочегонные средства, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле. Петлевые ди-

уретики связываются с переносчиком $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют его, подавляя реабсорбцию Na^+ , K^+ и Cl^- в данном отделе нефрона. Петлевые диуретики способствуют торможению канальцево-клубочковой обратной связи, поэтому не снижают СКФ и почечный кровоток. Активность петлевых диуретиков сохраняется при уровне почечной фильтрации >5 мл/мин [116–118].

Петлевые диуретики (особенно фуросемид) обладают прямым вазодилатирующим действием. Они быстро увеличивают емкость венозного русла и тем самым снижают преднагрузку левого желудочка.

В настоящее время именно петлевые диуретики – основа лечения отечного синдрома при ХСН.

Фуросемид применяется как в виде внутривенных инъекций (при декомпенсации ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения [1]. Диуретический эффект препарата длится 6–8 часов. Наличие серьезных побочных реакций диктует необходимость применения минимально эффективных доз фуросемида в сочетании с блокаторами РААС и калийсберегающими диуретиками [1, 115].

Торасемид самый эффективный и безопасный на сегодняшний день петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид, имеет лучшую и предсказуемую всасываемость, которая не зависит от приема пищи [1, 119]. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется, так как он метаболизируется в печени на 80% (табл. 3).

Торасемид может применяться в двух формах: с немедленным и замедленным высвобождением. При использовании торасемида немедленного высвобождения максимальная концентрация наступает через 1–2 часа и снижается быстро до субтерапевтических уровней. Торасемид замедленного высвобождения поступает в плазму крови постепенно, что позволяет избежать резких колебаний концентрации препарата в плазме крови, а также феномена «повышенной постдиуретической реабсорбции» [120, 121].

Главным положительным отличием торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой локальных РААС и симпатической нервной системы. Торасемиду присущи антиальдостероновые эффекты, сопровождающиеся уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением его диастолических свойств [122, 123].

В сравнительных контролируемых исследованиях торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость, а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в свя-

Таблица 4. Основные диуретические препараты, применяемые при ХСН: показания, режим дозирования, необходимый уровень скорости клубочковой фильтрации [1]

Название	Показание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Стартовая доза, мг, кратность	Максимальная доза в сутки, мг
Фуросемид	II–IV ФК	>5	20 x 1–2	600
Торасемид	II ФК	>5	2,5 x 1	5
Торасемид	II–IV ФК	>5	10 x 1	200
Гидрохлоротиазид	II–IV ФК	>30	25 x 1–2	200
Индапамид	II ФК	>30	1,5 x 1	4,5
Спиринолактон	Декомпенсация ХСН, ФК III–IV	>10	50 x 2	300
Ацетазоламид	В составе комбинированной терапии при декомпенсации ХСН, резистентности к диуретикам (алкалоз)	>10	250 x 1–3–4 дня с перерывами (10–14 дней)	750

зи с обострением ХСН и улучшать прогноз больных, снижая показатели общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с фуросемидом [124–126].

Таким образом, торасемид является средством выбора в терапии застойных явлений при ХСН, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [1].

Этакриновая кислота по диуретическим свойствам мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий в молекуле остатков сульфаниловой кислоты. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида (или торасемида) может быть обоснован временный перевод «диуретик-зависимых» больных на прием этакриновой кислоты.

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид, но он является самым короткодействующим петлевым диуретиком, что снижает обоснованность его использования в лечении ХСН.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибируя котранспорт $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, нарушают реабсорбцию Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах. Однако их эффект довольно умеренный, экскретируемая фракция Na^+ достигает не более 5–10%. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как и петлевые, увеличивают экскрецию K^+ и H^+ , увеличивая поступление Na^+ в дистальные канальцы. Повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30 мл/мин [116, 117].

При длительном применении тиазидные и тиазидоподобные диуретики (особенно индапамид) снижают чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, что обусловлено уменьшением содержания натрия в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимулируют синтез простагландинов и таким образом уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов.

Гидрохлоротиазид – основной представитель класса тиазидных диуретиков, который может применяться

у больных умеренной ХСН (II функциональный класс (ФК)) или в комбинации с другими диуретиками.

Следует помнить, что гидрохлоротиазид при всех своих положительных эффектах – препарат, требующий аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений [1].

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно. Еще один представитель этого класса диуретиков – хлорталидон обычно используется в лечении больных артериальной гипертензией. Но, как и индапамид, он может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН, при сохраненной фильтрационной функции почек.

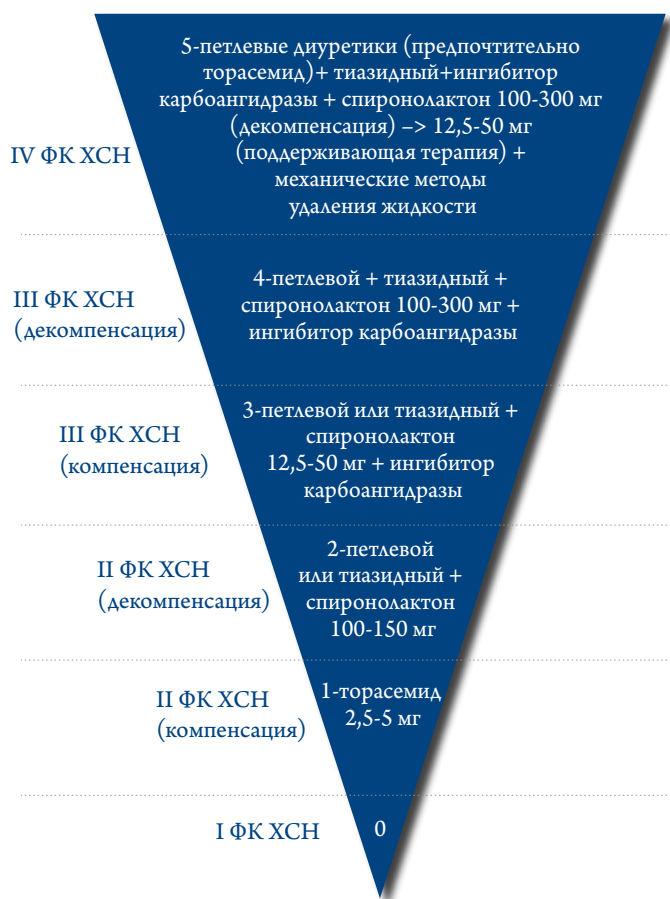
Калийсберегающие диуретики, действующие на дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки, применяются вместе с активными диуретиками. Препараты этой группы незначительно повышают экскрецию натрия, обычно их назначают для того, чтобы уменьшить почечные потери K^+ , вызываемые другими диуретиками.

Их клиническая эффективность пропорциональна уровню альдостерона в организме: чем он выше, тем сильнее спиронолактон и эплеренон влияют на почечную экскрецию.

Спиринолактон в контексте мочегонной терапии используется в качестве калийсберегающего препарата в комбинации с активными диуретиками [127]. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отеочного синдрома являются: увеличение диуреза в пределах 20–25%; уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта; стабильная концентрация калия и магния в плазме. Концентрация спиронолактона достигает плато к 3-му дню лечения. После достижения состояния компенсации применение высоких доз спиронолактона прекращается.

Спиринолактон является неселективным АМКР и имеет высокую тропность к андрогенным и прогесте-

Рисунок 1. Алгоритм дегидратационного лечения больных хронической сердечной недостаточностью



роновым рецепторам, в связи с чем может вызывать гинекомастию и импотенцию у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Эплеренон, в отличие от спиронолактона, является селективным АМКР, благодаря чему имеет очень слабый антиандрогенный эффект, что значительно снижает риск развития побочных эффектов. В настоящее время результаты РКИ позволяют рекомендовать эплеренон в дозах 25–50 мг/сут. в качестве третьего нейrogормонального модулятора с целью улучшения прогноза больных СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [1, 128], тогда как при декомпенсации ХСН по-прежнему препаратом выбора является спиронолактон в высоких дозах.

Другие калийсберегающие препараты (триамтерен) в настоящее время используются редко и лишь при непереносимости АМКР.

Ингибиторы карбоангидразы действуют в области проксимальных почечных канальцев. Обладают незначительным диуретическим эффектом и в лечении ХСН применяются для увеличения эффективности петлевых диуретиков. Назначается в дозе 250 мг 3 р./сут. в течение 3–4 дней с двухнедельным перерывом. Показано, что ацетазоламид способен уменьшать почечный кровоток, за-

щищая клубочки от повышенной нагрузки, особенно усиленной на фоне лечения петлевыми диуретиками [129].

Особенно важно сочетать активные диуретики и ацетазоламид у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией, что способствует экскреции HCO_3^- с мочой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [1, 129]. Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 250 мг за 1 час до отхода ко сну позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [1, 130–132].

Показания и противопоказания к назначению диуретиков при сердечной недостаточности

Основным показанием к назначению диуретических препаратов при ХСН является наличие отечного синдрома (гипергидратации организма), диагностированного по наличию клинических и параклинических признаков застоя. Терапия диуретиками у больных ХСН преследует цель устранения отечного синдрома и уменьшения клинической симптоматики [1].

Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы – активную (в период гипергидратации) и поддерживающую (для поддержания состояния эуволемии после его достижения). В активной фазе необходимо добиваться положительного диуреза с превышением объема выделенной мочи над принятой жидкостью на 1–2 литра в сутки при регистрации снижения веса, в среднем, на 1 кг в сутки. Более стремительные темпы дегидратации могут привести к серьезным нарушениям нейрорегуляторных систем и «рикошетной» задержке жидкости в организме с развитием резистентности к диуретическим препаратам.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным (объем выделенной мочи должен составлять не менее 75% от объема выпитой жидкости), а масса тела должна быть стабильной. Неприемлем «ударный» режим назначения диуретических препаратов – 1 раз в несколько дней, дегидратационная терапия должна назначаться ежедневно в минимально эффективных дозах на фоне комплексной патогенетической терапии СН.

Инициация ДТ осуществляется при диагностике II ФК ХСН по NYHA, тогда как при отсутствии симптомов застоя и удовлетворительной толерантности к физической нагрузке (ФК I) назначение мочегонных препаратов не требуется (табл. 4).

Противопоказания к диуретикам

Основными противопоказаниями к назначению всех групп мочегонных препаратов, помимо индивидуальной непереносимости действующего вещества и вспомогательных компонентов препарата, являются выраженные

электролитные нарушения (необходима их коррекция до начала терапии), терминальная почечная недостаточность с анурией, цирроз печени с энцефалопатией (риск увеличения концентрации эндогенных токсинов, усугубление тяжести состояния), гиповолемия и дегидратация, резко выраженные нарушения оттока мочи, противопоказания к назначению основных диуретических препаратов представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Комбинированное применение диуретических препаратов

Комбинация диуретических препаратов основывается на особенностях механизма действия каждого из них для достижения синергического эффекта и определяется выраженностью симптомов застоя при ХСН. На рисунке 1 представлен алгоритм комбинации диуретических препаратов в зависимости от ФК и статуса гидратации больного СН.

Тактика лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам

Определение устойчивости к действию диуретиков и современные подходы к ее оценке

Трудность выявления устойчивости к диуретикам (УД) в клинической практике затрудняется ограничениями применения стандартных подходов к количественной оценке диуреза. В последние годы отмечен рост интереса к использованию натрийуреза в качестве индикатора ответа на проводимую ДТ у больных ХСН [133–137]. Более того, при уровне экскреции натрия <35,4 ммоль в течение 1 ч после введения диуретика с чувствительностью,

равной 100%, пациента ожидает нарастание явлений СН [138]. При уровне рассчитанной 6-часовой экскреции натрия с мочой >100 ммоль в зависимости от величины суточного диуреза (~ 3–4–5 л мочи) потенциальный суточный натрийурез находится в пределах от 230 до 500 ммоль [139]. Однако важно учитывать тот факт, что при проведении ДТ больному с застоем концентрация натрия в моче значительно меняется, с каждым последующим днем при увеличении диуреза величина натрийуреза снижается, что обусловлено изменением нейрогормональной активности, почечной гемодинамики и структурной перестройкой почек [140].

Механизмы развития устойчивости к действию диуретиков

Прежде чем оценивать устойчивость к диуретикам, считается обоснованным проверить, может ли отсутствие ответной реакции на применение мочегонных препаратов быть признаком небезопасности использования диуретиков у данного пациента, так как действие механизмов, тормозящих диуретический эффект, предотвращает потенциально смертельные потери натрия и жидкости [141].

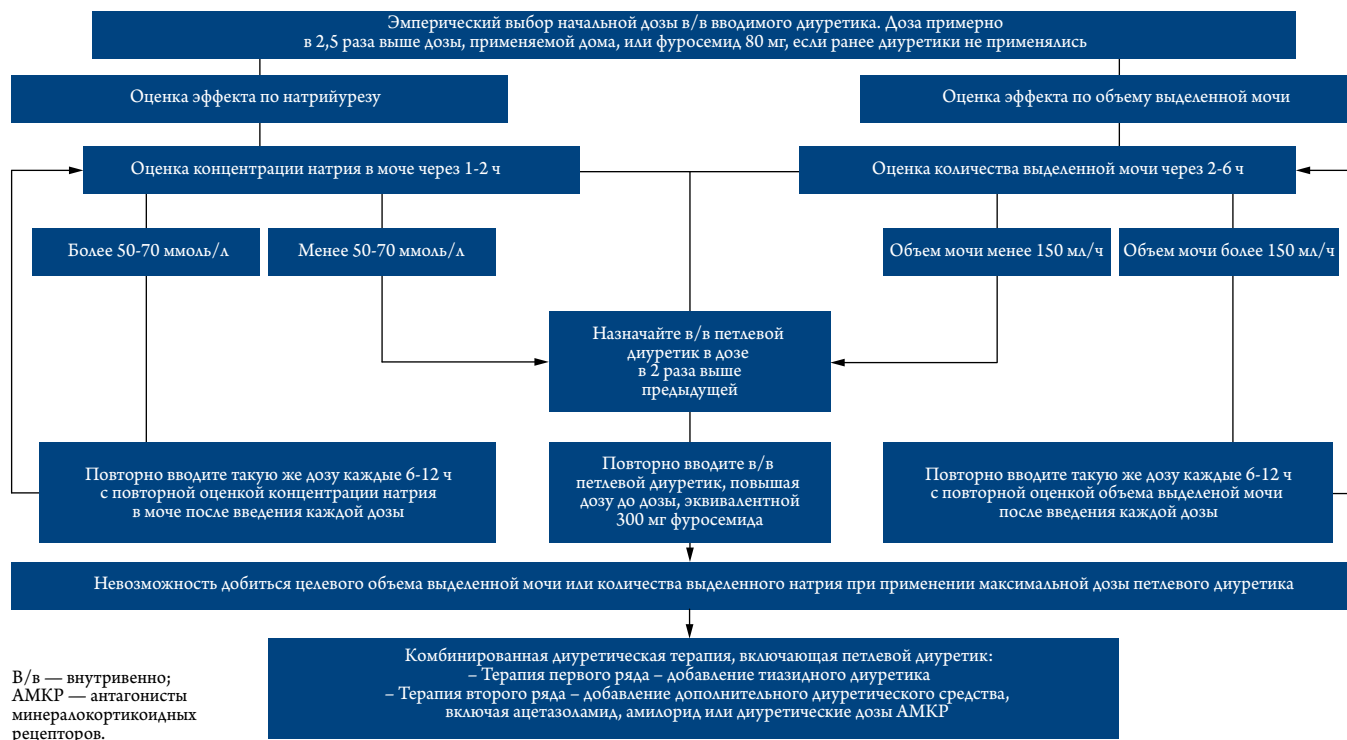
Уточнение анатомических структур, ответственных за развитие УД, может быть полезным для выбора оптимальной терапевтической тактики для преодоления устойчивости. В соответствии с таким подходом УД разделяют на две категории: преренальная и ренальная. Ренальную УД, в свою очередь, разделяют в зависимости от анатомических сегментов нефрона, в которых реализуется механизм развития УД (табл. 5).

Преренальные механизмы развития УД у пациентов с СН играют меньшую роль по сравнению с внутриво-

Таблица 5. Типы устойчивости к диуретикам и механизмы их развития (адаптировано из G. M. Felker с соавт.) [141]

Значимость специфических причин или механизмов устойчивости к диуретикам	Типы устойчивости к диуретикам			
	Преренальная	Внутрипочечная		
		До петли Генле	На уровне петли Генле	После петли Генле
Высокая значимость	–	–	Доза петлевого диуретика	Компенсаторная реабсорбция натрия в дистальных канальцах
Неизвестно, но предполагается, что может быть значимо	Венозный застой	–	Ответная реакция на уровне петли Генле	Протеолитическая активация эпителиальных натриевых каналов
	Повышение внутрибрюшного давления			
Несущественные и слабовыраженные или умеренные нарушения у большинства пациентов с сердечной недостаточностью	Снижение минутного объема сердца	Увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах	Гипохлоремический алкалоз	Повышенная регуляция натрийхлоридного котранспортера, пендррина, зависящего от натрий-хлоридно-бикарбонатного обменника, эпителиально-натриевого канала
	Гипоальбуминемия	Снижение скорости клубочковой фильтрации		
	Высокое потребление натрия	Увеличение количества органических анионов		
		Альбуминурия		

Рисунок 2. Возможный алгоритм применения диуретиков у пациентов с сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам. Адаптировано из G.M. Felker с соавт. [141]



чечными механизмами [90, 142]. В отсутствие тяжелых нарушений гемодинамики применение вазодилататоров, допамина и милринона не приводит к увеличению диуреза, снижению массы тела и / или выделения натрия с мочой у пациентов с ОДСН [143–146]. Вместе с тем применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) в сочетании с внутривенным введением петлевых диуретиков сопровождается увеличением натрийуреза и повышением эффективности диуретиков при отсутствии ухудшения функции почек [147, 148].

У отдельных пациентов артериальная гипотония или СН с синдромом низкого выброса играют важную роль в развитии УД, а устранение этих нарушений позволяет улучшить ответную реакцию на применение диуретиков [141]. Вместе с тем в большинстве случаев развитие УД не обусловлено нарушениями гемодинамики, а добавление к терапии препаратов с положительным инотропным действием с единственной целью увеличения диуреза обычно неэффективно [141]. Сложилось мнение о том, что потребление большого количества натрия становится причиной развития преренальной псевдоустойчивости к диуретикам [149]. В ходе выполнения исследования по сравнительной оценке применения диуретиков с высоким и низким содержанием натрия у пациентов с ОДСН были получены данные об одинаковой ответной реакции на применение диуретиков при употреблении разного количества натрия [150]. Более того, сообщалось о том, что введение гипертонического раствора

в сочетании с высокой дозой петлевого диуретика приводит к более выраженному диурезу и к увеличению объема мочи по сравнению с изолированным введением высокой дозы петлевого диуретика у пациентов с ОДСН и УД [151–153].

Внутрипочечная УД. Нарушение функции почек считается основным фактором, определяющим резистентность к развитию УД у пациентов с СН, как это отмечается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [154]. Следует, однако, отметить, что расчетная СКФ не столь сильно связана с суммарной ответной реакцией на диуретики у пациентов с СН [155, 156]. У больных с меньшей СКФ отмечается тенденция к менее выраженной канальцевой УД по сравнению с пациентами с большей СКФ, а выделение натрия в расчете на один нефрон у них почти в два раза выше [157]. Таким образом, у пациентов с СН и низкой СКФ сниженное число нефронов компенсируется тем, что каждый нефрон экскретирует большее количество натрия [141]. Давно было установлено, что развитие гипохлоремического метаболического алкалоза за счет введения бикарбоната натрия приводит к существенному снижению ответной реакции на диуретики, так что у госпитализированных с ОДСН пациентов гипохлоремический алкалоз может считаться важным фактором развития УД [158]. Механизмы такого эффекта могут включать снижение концентрации хлорида в просвете канальцев или прямое влияние сниженного содержания хлорида внутри клеток на факторы, регулирующие avidность натрия.

Таблица 6. Изменения электролитного обмена, ассоциирующиеся с применением диуретической терапии

Эффект /Группа препаратов	Динамика pH плазмы	Выведение электролитов				
		Ca ²⁺	HCO ³⁻	K ⁺	Mg ²⁺	Na ⁺
Тиазиды и индапамид	0 или ↑	–	0 или +	++	++	++
Петлевые диуретики	0 или ↑	++	0	++	++	+++
Калийсберегающие диуретики	0 или ↓	–	0	–	–	+
Ацетазоламид	↓	0 или +	+++	+	–	+

0 – нет изменений; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; + – незначительно; ++ – умеренно; +++ – сильно.

Тактика, направленная на преодоление устойчивости к диуретикам

Несмотря на то, что тактика преодоления УД будет зависеть от преобладающих механизмов ее развития у конкретного пациента, общая цель лечения в таких случаях состоит в уменьшении объективных признаков и субъективных симптомов застоя, а также в достижении отрицательного баланса натрия [141].

Предлагают следующие подходы к преодолению УД у пациентов с СН, у которых имеется стабильная гемодинамика и признаки гиперволемии. В настоящее время неизвестно, имеет ли преимущества тактика увеличения доз петлевого диуретика до максимальных или тактика сочетанного применения диуретиков [141]. По мнению большинства экспертов, считается обоснованным откладывание сочетанного применения разных диуретиков до тех пор, пока не будет предпринята попытка назначения оптимальной дозы петлевого диуретика. В то же время отсутствует согласованное мнение по поводу того, до какой дозы следует увеличивать дозу петлевого диуретика до добавления тиазидного диуретика.

Несмотря на то, что с физиологической точки зрения использование комбинированной ДТ представляется обоснованным, имеется существенный риск развития электролитных нарушений, которые могут быть

достаточно тяжелыми [159]. В ходе выполнения РКИ CARRESS-HF были получены данные о том, что применение ступенчатого алгоритма подбора дозы, который включал сочетание постепенного увеличения дозы петлевого диуретика с добавлением при необходимости тиазидного диуретика (метолазона) [160], имело преимущество по сравнению с использованием ультрафильтрации по влиянию на функцию почек в течение 96 ч после начала вмешательства в отсутствие различий по степени снижения массы тела [161].

Эффективность эмпирически выбранной дозы петлевого диуретика можно оценить по количеству выделенной мочи, по возможности с помощью измерения количества выделенного натрия. На рисунке 2 представлен алгоритм, отражающий общие подходы к применению диуретиков у пациентов с устойчивостью к их действию [27]. Доза вводимого внутривенно петлевого диуретика считается недостаточной, если через 2 ч после введения концентрация натрия в порции мочи составляет менее 50–70 ммоль/л или скорость выделения мочи составляет менее 150 мл/час. В таких случаях обычно доза должна быть увеличена в два раза и в дальнейшем, в случае отсутствия эффекта, должна быть увеличена до максимальной (формально такая доза не установлена, но часто считают, что она составля-

Таблица 7. Виды гипонатриемии при сердечной недостаточности и терапевтическая тактика по ее коррекции

Вид/ период развития	Патогенез/ лабораторные данные	Терапия
Гипонатриемия разведения (гемодилюция). Обычно при ОДСН	Гиперволемия из-за сниженного выведения воды/ Высокая осмолярность мочи (U _{осм} >100 мосм/л)	Временно отменить диуретики, работающие на уровне дистальных канальцев, сократить потребление воды до 1 л/сут, улучшить поток в дистальных канальцах: назначить петлевой диуретик, гипертонический раствор натрия хлорида, ацетазоламид, ингибиторы SGLT2 (глифлозины), ваптаны, коррекция K ⁺ и Mg ²⁺
Абсолютный дефицит натрия в организме. Обычно при длительной массивной ДТ на фоне снижения употребления натрия	Гиповолемия. Низкая U _{осм} (<100 мосм/л). Низкая UNa (<50 экв/л)	Отменить ДТ дистального действия, восполнить дефицит натрия в/в, восполнить дефицит K ⁺ и Mg ²⁺

ОДСН – Острая декомпенсированная сердечная недостаточность; U_{осм} – осмолярность мочи;

UNa – концентрация натрия в моче, SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ДТ – диуретическая терапия.

Таблица 8. Методы лечения гипокалиемии

Стадия	Умеренная гипокалиемия (К >2 ммоль/л)	Тяжелая гипокалиемия (К ≤2 ммоль/л)
Коррекция предрасполагающих факторов	Устранить: – Алкалоз – Гипомагниемия Отменить тиазидные диуретики	
Терапия	В/в инфузия КСI со скоростью ≤10 ммоль/час	В/в инфузия КСI со скоростью ≤40 ммоль/час. Мониторирование ЭКГ. При жизнеугрожающем состоянии (ЖТ, ФЖ): болюсное введение 5–6 ммоль.

В/в – внутривенная; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков.

ет дозу вводимого болюсом фуросемида 200–300 мг или эквивалентную дозу другого петлевого диуретика). В ходе подбора эффективной дозы повторно измеряют концентрацию натрия в моче и объем выделяемой мочи [27]. После достижения достаточной ответной реакции на введение диуретика (определенный диуретический и/или натрийуретический эффект) подобранная доза может вводиться повторно каждые 6–12 ч для достижения отрицательного баланса натрия или жидкости.

При сохранении застоя, несмотря на применение достаточно высоких доз петлевого диуретика, обычно следующим этапом должна быть последовательная блокада нефрона с помощью тиазидного (или тиазидоподобного) диуретика. В настоящее время отсутствуют доказательные данные, свидетельствующие о преимуществах какого-то одного средства по сравнению с другим, причем даже у пациентов с низкой СКФ [159]. Изучение эффективности применения ацетазоламида в сочетании с внутривенно вводимыми петлевыми диуретиками продолжается, в частности, в ходе выполнения РКИ ADVOR [162]. Считается, что диуретическая доза АМКР (более 50 мг/сут.) оказывает натрийуретическое действие, которое теоретически может дополнять эффект петлевых диуретиков. Нельзя не упомянуть и другие дополнительные средства, эффективность которых изучалась в ходе выполнения РКИ, включавших пациентов с СН и УД или с высоким риском развития такой устойчивости. Такие средства включали допамин [163], низкую дозу несиритида [163] и антагонист вазопрессина толваптан [164]. Несмотря на то, что введение низкой дозы допамина не приводило к клиническим преимуществам в ходе выполнения РКИ ROSE-AHF, результаты анализа в подгруппе пациентов с СНнФВ позволяют предположить возможную эффективность допамина в таких случаях [163]. Известно, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера оказывают диуретический эффект и улучшают прогноз пациентов с хронической СНнФВ [165], но их влияние на УД еще предстоит изучить.

Нежелательные явления и межлекарственные взаимодействия при приеме диуретических препаратов

Нежелательные явления при приеме диуретической терапии

Гиповолемия – избыточное снижение ОЦК, нередко может развиваться при сохраняющейся задержке жидкости в тканях. Может осложнить любой этап ДТ, но чаще бывает в начале терапии декомпенсации СН после избыточного диуреза. Гиповолемия закономерно приводит к падению ударного объема, гипоперфузии тканей и снижению почечного кровотока [166], что может способствовать развитию УД вследствие преренальной почечной недостаточности. Клинические проявления – гипотония, ортостатическая гипотония, нарастание азотемии, падение диуреза.

Острая задержка мочи может быть спровоцирована наличием препятствия к оттоку повышенного количества мочи, например, при аденоме предстательной железы. Развивается на фоне активной ДТ.

Дисэлектролитемия. Изменения электролитного обмена, ассоциирующиеся с применением современной ДТ, представлены в таблице 6.

Гипонатриемия (снижение натрия в плазме крови <135 ммоль/л) может развиваться как в ранние, так и в поздние сроки ДТ. Выявляется у 20% больных при госпитализации и развивается еще у 10–15% больных в ходе ДТ в стационаре [27].

Гипонатриемия чаще встречается у пожилых женщин с низкой массой тела, у больных тяжелой ХСН, высок риск тиазид-опосредованной гипонатриемии у носителей варианта гена SLC02A1, инактивирующего транспортер простагландинов [167]. Это нежелательное явление чаще развивается у пациентов, получающих терапию тиазидами и комбинацию петлевой диуретик+тиазидный диуретик+ацетазоламид, а также строго соблюдающих рекомендации по сокращению употребления натрия.

Тиазиды приводят к гипонатриемии чаще уже в течение первой недели, а петлевые диуретики – обычно в течение нескольких месяцев терапии, однако при форсирован-

ных диурезах такое осложнение может развиваться в течение 1–2 суток. Снижение ОЦК вследствие ДТ способствует выработке АДГ и задержке свободной воды, вследствие чего может развиваться гипонатремия разведения. Еще одна причина – снижение осмолярного градиента и концентрирующих возможностей в мозговом веществе почки. Причиной гипонатриемии может быть совместное применение калийсберегающих диуретиков и ингибиторов АПФ/БРА, и это осложнение бывает даже чаще, чем гиперкалиемия при таком сочетании препаратов.

Клинические проявления гипонатриемии включают анорексию, тошноту, сонливость, апатию, нередко – гиповолемию. В тяжелых случаях развиваются дезориентация, агитация, судороги, подавление рефлексов, очаговая неврологическая симптоматика и дыхание Чейн–Стокса. Это осложнение приводит к полидипсии, которая будет далее способствовать декомпенсации и развитию рефрактерных отеков. Следует различать гипонатриемию вследствие потери натрия и гипонатриемию разведения (табл. 7).

Отмена ДТ приводит к быстрому восстановлению уровня натрия, но при ХСН отказ от диуретиков мало перспективен, а повторное их назначение приведет к рецидиву такого осложнения. Поэтому лечение гипонатриемии при СН происходит без отмены ДТ и предполагает отказ от тиазидов, ограничение употребления жидкости до 1 л, восполнение дефицита K^+ , Mg^{2+} и парентеральное применение раствора натрия хлорида. Восполнение натрия должно проходить постепенно, скорость введения не должна превышать 8 ммоль/л за сутки [168, 169]. В первые 24–48 часов вводят обычно 1–2 ммоль/ч, до достижения уровня в крови 130 ммоль/л и исчезновения симптомов. Введение >20 ммоль/л в первые сутки или быстрое введение солевого раствора приводят к развитию понтийного миелиноза и повышению риска смерти.

В случаях гипонатриемии разведения показано строгое ограничение употребления жидкости (не более 1 л/сут.), соли и применение антагонистов V_2 рецепторов вазопрессина (в настоящее время в Российской Федерации эти препараты не зарегистрированы).

Профилактика гипонатриемии должна включать введение гипертонического раствора натрия хлорида одновременно с инициацией активной фазы ДТ и тщательный контроль содержания электролитов в крови.

Гипокалиемия. Гипокалиемия – снижение уровня калия в плазме крови менее 3 ммоль/л – развивается на фоне применения петлевых и тиазидных диуретиков, причем снижение калия на 0,5 ммоль/л отмечается часто (более чем в 50% случаев) [170] и является следствием неоправданно активной ДТ при лечении больного с декомпенсацией СН. Одной из важных причин является вторичный гиперальдостеронизм на фоне ДТ, метаболи-

ческий алкалоз, возросший канальцевый поток. Однако плановая ДТ при ХСН нечасто сопровождается ее развитием. На фоне оптимальной полнотозовой терапии ХСН, включающей блокаторы РААС и β -адреноблокаторы, гипокалиемия развивается довольно редко, так как препараты этих групп задерживают калий. Именно поэтому проявление гипокалиемии у пациента с ХСН, получающего плановую ДТ, должно насторожить в отношении иных причин ее развития – например, гиперальдостеронизма. Клинические проявления гипокалиемии включают мышечную слабость, судороги, нарушения ритма и проводимости сердца, слабость, усталость, депрессию, безразличие к окружающему, анорексию, запор, тошноту, рвоту, парестезии, судороги икроножных мышц, полиурию, рабдомиолиз, метаболический алкалоз, нарушение сердечной деятельности – предсердные и желудочковые экстрасистолы и повышение чувствительности к сердечным гликозидам. Острая гипокалиемия приводит к гиперполяризации кардиомиоцитов, повышению их эктопической активности, развитию феномена re-entry, пароксизмальных тахикардий и нарушения проведения [171]. Типичные изменения электрокардиограммы при гипокалиемии включают низкий вольтаж Т, появление волны U, депрессию сегмента ST [172]. Гипокалиемия повышает риски передозировки дигоксина. Риски развития клинически значимой гипокалиемии возрастают у больных тяжелой ХСН при развитии вторичного альдостеронизма и нарушения функции печени. Методы лечения представлены в таблице 8 [173]. При умеренно сниженном уровне калия в крови (3–3,5 ммоль/л) необходимости в парентеральном применении калия нет, предпочтительно назначение калийсодержащих препаратов внутрь, коррекция дозы АМКР, и в редких случаях – комбинация с калийсберегающими диуретиками.

Скорость внутривенного введения калия зависит от выраженности гипокалиемии и проводится под тщательным контролем электрокардиограммы и содержания K^+ в крови во избежание развития гиперкалиемии [174]. Допустимо струйное введение калия в случаях, связанных с жизнеугрожающими состояниями на фоне тяжелой гипокалиемии. Коррекция гипокалиемии без лечения гипокальциемии может привести к развитию судорожного синдрома.

Гипомагниемия может быть следствием применения петлевых и тиазидных диуретиков, калийсберегающие диуретики магний задерживают. В норме содержание магния в крови составляет 1,5–1,9 мэкв/л (0,75–0,95 ммоль/л или 1,7–2,2 мг/дл). Проявления гипомагниемии ($Mg^{2+} < 1,8$ мг/дл) аналогичны таковым при гипокальциемии (см. далее), но мышечные симптомы обычно не бывают так ярко выражены, как при дефиците кальция. Однако дефицит магния потенцирует желу-

дочковые нарушения ритма. Коррекцию проводят внутривенной инфузией сульфата магния.

Метаболический алкалоз. Развивается на фоне терапии тиазидными и петлевыми диуретиками, способствует УД [175] и дает типичную клинику (тошнота, рвота). Причиной его является избыточное выведение ионов водорода в канальцах. Коррекция проводится введением калия хлорида, калийсберегающими диуретиками и ацетазоламидом [176].

Нарастание креатинина (и некоторое снижение СКФ) нередко сопровождает начальные этапы активной и/или комбинированной ДТ и, наиболее вероятно, связано как с гиповолемией и развитием преренальной почечной недостаточности, так и с увеличением пассажа натрия через нефрон [177]. По мере разрешения отека синдрома, как правило, происходит снижение уровня азотемии и возрастание СКФ. Однако в любом случае при прогрессировании дисфункции почек у пациента с декомпенсацией ХСН следует исключить воздействие нефротоксичных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пр.) и активно выявлять гиповолемию (например, измеряя артериальное давление при переходе в ортостаз). Большого клинического значения временное повышение креатинина не имеет [177].

Гипокальциемия (ионизированный $\text{Ca}^{2+} < 4,0$ мг/дл или $< 1,0$ ммоль/л) развивается на фоне применения петлевых диуретиков. Длительный дефицит кальция провоцирует выпадение волос, ломкость ногтей, множественный кариес, остеопороз. Клинические проявления развиваются при снижении ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 0,7$ ммоль/л и включают судороги поперечнополосатой мускулатуры и симптоматику, связанную с гладкой мускулатурой (кишечные колики, учащенное мочеиспускание), нарушения ритма, снижение чувствительности к дигиталису, модифицируют суточный ритм паратгормона, что у пожилых пациентов может негативно сказываться на плотности костей.

Коррекция гипокальциемии проводится при снижении уровня ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 0,7$ ммоль/л или наличии симптомов: сначала вводят внутривенно в течение 10 мин 10 мл 10% раствора глюконата кальция, далее каждые 6 ч – по 50–100 мг элементарного кальция внутрь в сочетании с препаратами витамина Д.

Применение препаратов кальция в комплексе с витамином Д может способствовать коррекции остеопении, ассоциированной с длительным приемом петлевых диуретиков [178].

Гиперкальциемия (ионизированный $\text{Ca}^{2+} > 1,5$ ммоль/л, общий $\text{Ca}^{2+} > 10,5$ мг/дл) может развиваться на фоне длительной монотерапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Это редкое осложнение, чаще встречается

у пожилых женщин (в возрасте 70–79 лет – с частотой 55/100000), развиваясь спустя годы (в среднем – 6 лет) после начала терапии. Средние величины ионизированного кальция достигают 2,7 (2,54–2,88) ммоль/л [179]. Клиника при содержании общего $\text{Ca}^{2+} > 11,5$ мг/дл включает мышечную слабость, депрессию, нарушения памяти, эмоциональную лабильность, аритмии, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости и повышенную чувствительность к дигиталису. Значимая гиперкальциемия может развиваться при совместном применении тиазида и препаратов кальция [180] и всегда требует дообследования для исключения гиперпаратиреоза. В связи с последним обстоятельством при развитии гиперкальциемии рекомендуется отмена гидрохлоротиазида до исключения гиперфункции паращитовидных желез.

Гиперурикемия является следствием повышения реабсорбции уратов в проксимальных канальцах на фоне снижения СКФ, ассоциированного с ДТ, а также результатом снижения секреции мочевой кислоты в проксимальном канальце. Выраженность ее зависит от дозы диуретиков, но лишь у 3–5% пациентов гиперурикемия ассоциируется с развитием подагры [181]. Чаще подагра развивается на фоне приема петлевых диуретиков; у потребителей тиазидов она в основном развивается у больных с избыточным весом и при злоупотреблении алкоголем. Клиническое значение гиперурикемии, ассоциированной с ДТ, в настоящее время не определено. Согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC), при ХСН коррекция гиперурикемии для поддержания уровня < 357 мкмоль/л (< 6 мг/дл) показана лишь пациентам, уже имеющим подагру [182]. Такая точка зрения основана на результатах РКИ EXACT-HF, в котором не было продемонстрировано преимуществ терапии аллопуринолом больных ХСН без подагры, имевших гиперурикемию [183], и подтверждается результатами более поздних исследований [184]. Появление гиперурикемии и даже подагры у больного СН, нуждающегося в ДТ, не является основанием для отмены или снижения дозового уровня ДТ. Вместе с тем появление подагры требует назначения терапии в соответствии с текущими рекомендациями. (См. раздел «Нарушения пуринового обмена»).

Дислиппротеидемия. Тиазиды и петлевые диуретики повышают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, очень низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов в 5–20% случаев [185], это дозозависимый эффект, развивается уже в начале применения ДТ. Влияние на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности variabelно. Механизмы неясны, возможно, такой эффект связан с нарушением секреции инсулина или снижением объема циркулирующей крови (то есть как следствие гемоконцентрации). К 3–12-му месяцу терапии эти изменения липидного профиля обычно исче-

зают [185, 186]. Достоверных сведений о влиянии калийсберегающих диуретиков на липидный профиль нет.

Гипергликемия. Обычно фиксируется в первые 4–8 недель применения ДТ. Причинами являются возрастание инсулинорезистентности и снижение секреции инсулина на фоне гипокалиемии, при этом сахарный диабет (СД) развивается лишь у 1–3% больных, употребляющих ДТ; при наличии СД может развиваться некетоновая гипергликемия. Чаще вызывают гипергликемию диуретики, имеющие длительное действие; тиазиды вызывают дозозависимую гипергликемию, и их применение требует пристального внимания к оценке уровня гликемии в течение всего периода применения [187]. После отмены ДТ нарушение толерантности к глюкозе обычно проходит в течение нескольких месяцев. Гипергликемия и дислипидемия, развивающиеся на фоне применения современной ДТ, в настоящее время не относятся к значительным нежелательным явлениям и не оказывают существенного негативного влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Сексуальные расстройства на фоне терапии тиазидами и тиазидоподобными диуретиками у мужчин встречаются с широкой вариабельностью (3–32%) и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, нарушения эякуляции. Достоверность этих отклонений не очевидна [188]. У женщин сексуальные отклонения на фоне терапии диуретиками не описаны.

Специфические нежелательные явления, присущие отдельным видам диуретической терапии.

Тиазиды вызывают фотосенсибилизацию, задерживают кальций и способствуют развитию синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу; их длительное применение ассоциируется с повышением риска развития рака кожи и носит дозозависимый характер [189].

На фоне терапии петлевыми диуретиками может развиваться гипернатриемия в результате непропорционально большего выведения свободной воды [190, 191].

Фуросемид-зависимая почка [192] – это зависимость функционирования почки от применения фуросемида. При снижении дозировки или попытке его отмены у некоторых пациентов, длительно применявших препарат, диурез резко, вплоть до полного прекращения, уменьшается, появляются и нарастают отеки, возникает одышка, быстро увеличивается масса тела, может развиваться острая почечная недостаточность и потребность в заместительной почечной терапии. При длительном употреблении этого препарата может сформироваться псевдо-Барттеровский синдром (гипокалиемия, алкалоз, активация РААС при нормальном или пониженном уровне артериального давления). Проявлением фуросемид-зависимой нефропатии мо-

гут быть гломерулонефрит и гиперплазия почечного интерстиция.

Терапия в таких случаях сводится к постепенному снижению дозы фуросемида на фоне коррекции кислотно-основного состояния и введения гипертонического раствора хлорида натрия, либо к замене фуросемида на тиазиды, что позволяет провести постепенно отмену ДТ [193]. Для полного восстановления физиологического диуреза требуется 1,5–4 недели.

Симптомный метаболический ацидоз – специфический побочный эффект ацетазоламида, он описан у 50% пациентов с глаукомой. Риск развития ацидоза выше у пожилых, при СД или ХБП. Увеличение содержания аммиака в крови может усиливать энцефалопатию у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Лучшей профилактикой развития метаболического ацидоза является интермиттирующий режим приема этого препарата у больных СН.

Слабость, вялость, недомогание, нарушения вкуса, парестезии, желудочно-кишечные расстройства и снижение либидо, развивающиеся при терапии ацетазоламидом, могут быть уменьшены приемом гидрокарбоната натрия, однако это увеличивает риск нефрокальциноза и нефролитиаза [194].

Ацетазоламид увеличивает риск нефролитиаза более чем в 10 раз, иногда вызывает аллергические реакции, гепатит, нарушения со стороны гемопоэза, а при одновременном использовании с фенитоином или фенобарбиталом – остеопороз [195]. Нежелательные явления, встречающиеся на фоне применения диуретиков, представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными препаратами

Межлекарственное взаимодействие подразумевает изменение эффекта одного лекарственного средства в ответ на совместный прием с другим лекарственным средством. Неблагоприятные межлекарственные взаимодействия для диуретиков связаны с развитием на фоне их приема электролитного дисбаланса, что повышает риск развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти в случае одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QT (макролидные антибиотики, антиаритмические препараты, антидепрессанты и другие), токсических эффектов сердечных гликозидов, токсических эффектов препаратов лития.

Следует учитывать, что риск гипокалиемии повышается при сочетании диуретиков с кортикостероидами, β_2 -агонистами и теофиллином, а гипонатриемии – с карбамазепином. Одновременное назначение фуросемида с ризперидоном повышает риск смерти пожилых

Таблица 9. Дозирование диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности

Препарат	Начальная доза (мг/сут.)	Обычная доза (мг/сут.)
Фуросемид	20–40	40–240
Буметанид	0,5–1,0	1–5
Торасемид	5–10	10–20
Гидрохлоротиазид	25	12,5–100
Индапамид	2,5	2,5–5
Спиронолактон/ эплеренон	12,5–25/50	50/100–200
Триамтерен	25/50	100/200

пациентов с деменцией [196]. Кроме этого, фуросемид может снижать уровень ванкомицина в плазме на 50% [196]. Алискирен, фенитоин, индометацин (возможно, и другие НПВС) могут снижать эффективность диуретических препаратов, что может потребовать увеличения их дозировки. Нефротоксический эффект возникает при совместном приеме с другими потенциально нефротоксическими препаратами, например, НПВС, а ототоксический – с аминогликозидами и ванкомицином. Вместе с тем у пациентов с ХСН не отмечено неблагоприятного влияния на фармакодинамику и фармакокинетику одновременного приема мелоксикама (группа НПВС) и фуросемида [197], а большинство пациентов, принимающих торасемид, не требуют коррекции дозировки варфарина [198]. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Применение диуретиков в отдельных клинических ситуациях
Гендерно-возрастные особенности применения диуретиков

Связанных с полом специфических особенностей применения диуретиков у пациентов с ХСН не существует. Вместе с тем известно, что у женщин при приеме диуретиков быстрее развивается гипонатриемия, что объясняется более высокой по сравнению с мужчинами активностью натрий-глюкозного котранспортера [199], и чаще возникает острое почечное повреждение (ОПП) [200]. В целом частота побочных эффектов диуретиков у женщин больше, чем у мужчин [201].

С возрастом надежность механизмов регуляции гомеостаза снижается, поэтому вероятность неблагоприятных сдвигов водно-солевого обмена и кислотно-основного баланса на фоне применения диуретиков у больных пожилого и старческого возраста увеличивается.

При развитии УД у пациентов пожилого и старческого возраста увеличение его дозы, как правило, приводит не к усилению мочегонного эффекта, а к усугублению электролитных расстройств и нарастанию сдвигов кислотно-основного баланса. При лечении пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста рекомендуется назначение диуретиков с замедленным развитием мочегонного действия в минимально эффективных дозах, постоянная оценка клинического эффекта и тщательный контроль за содержанием электролитов в крови [202].

Сахарный диабет

Сахарный диабет рассматривается, как фактор устойчивости к диуретической терапии. Пациенты с ХСН и ОДСН, страдающие СД, нуждаются в более высоких дозах фуросемида, чем пациенты без СД [203]. Основной причиной вынужденного снижения дозы диуретиков у пациентов с сочетанием ХСН и СД является нарушение функции почек, обусловленное диабетической нефропатией.

Нарушение пуринового обмена

Учитывая неблагоприятное влияние диуретиков на пуриновый обмен, при лечении пациентов с ХСН в сочетании с гиперурикемией и подагрой для уменьшения выраженности застоя следует, по возможности, применять АМКР, а не тиазидные и петлевые диуретики. В случаях, когда ДТ тиазидными/петлевыми диуретиками не обходима, следует рассмотреть назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, препятствующего образованию мочевой кислоты, и обеспечить контроль ее содержания в крови. Важным фактором, влияющим на выбор и дозирование диуретиков у больных с сочетанием ХСН и подагры, является нарушение функции почек вследствие хронического интерстициального нефрита.

Важно отметить, что отмена ДТ у пациента с ХСН с признаками застоя недопустима даже при наличии гиперурикемии и острого подагрического артрита.

У больного ХСН коррекция гиперурикемии показана для поддержания уровня мочевой кислоты в крови менее 357 мкмоль/л (менее 6 мг/дл) только при наличии подагры [53]. В остальном терапия подагры должна проводиться согласно текущим рекомендациям относительно этого заболевания. Гиперурикемия у пациента с ХСН без подагры не требует медикаментозной коррекции аллопуринолом вне зависимости от наличия ДТ [53].

Беременность и лактация

Лечение ХСН при беременности и лактации проводят по общим принципам с исключением блокаторов РААС, противопоказанных для данной категории больных [204]. Диуретики назначают при наличии признаков застоя в малом круге кровообращения, которые сохраняются,

несмотря на применение β -адреноблокаторов. Использовать диуретики следует с осторожностью, учитывая возможное уменьшение плацентарного кровотока. Согласно классификации Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) установлены следующие категории риска применения диуретиков у беременных: амилорид, торасемид, индапамид – В (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было), буметанид, фуросемид, тиамтерен – С (исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск), спиронолактон – D (получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск). Наиболее опасным периодом применения диуретиков является I триместр беременности.

Степень проникновения в молоко и безопасность для ребенка при кормлении грудью определены не для всех диуретиков. Но известно, что все диуретики снижают лактацию. Если существует необходимость назначения диуретиков кормящей матери, особенно в высоких дозах, целесообразно до начала их применения прекратить грудное вскармливание.

Нарушения функции щитовидной железы

Как гиперфункция, так и гипофункция щитовидной железы могут приводить к нарушению сократимости сердечной мышцы, тахи- или брадикардии, возникновению нарушений ритма сердца, которые становятся причиной развития ХСН с формированием отечного синдрома. Основным направлением лечения этой категории пациентов является коррекция функции щитовидной железы, что может привести к исчезновению явлений застоя без применения мочегонных средств. При гипотиреозе основным механизмом образования периферических отеков является повышение онкотического давления в тканях за счет накопления альбуминов и муцина, поэтому применение диуретиков для лечения микседемы малоэффективно.

Печеночная недостаточность и цирроз печени

При лечении отечного синдрома у пациентов с циррозом печени в качестве мочегонного препарата первой линии рассматривают спиронолактон. Лечение спиронолактоном может сочетаться с применением как тиазидных, так и петлевых диуретиков. Предпочтительным пет-

левым диуретиком у пациентов с циррозом печени считается торасемид [205, 206]. ДТ у пациентов с циррозом печени начинается с минимальных доз препаратов. Повышающее титрование доз проводится медленно – увеличение дозы рекомендуется не чаще, чем один раз в 3–4 дня под контролем показателей функции печени. Тяжелая печеночная недостаточность рассматривается как противопоказание к применению диуретиков.

Гипоальбуминемия

Снижение уровня белка в крови у пациентов с ХСН является самостоятельной причиной отечного синдрома и предиктором неблагоприятного исхода [207]. Механизмами развития гипоальбуминемии являются нарушение всасывания, недостаточное поступление с пищей, повышенное выведение, нарушение синтеза белка. Дополнительными (а нередко и основными) факторами, способствующими развитию гипоальбуминемии у пациентов с ХСН, являются почечная недостаточность и цирроз печени. Основной причиной отечного синдрома у пациентов с гипоальбуминемией является снижение онкотического давления плазмы крови. Отеки образуются, как правило, при снижении содержания альбумина в крови до значений <35 г/л. При наличии гипоальбуминемии у пациента с ХСН противоотечное действие диуретиков значительно ослабевает. Для восстановления эффекта диуретиков требуется коррекция уровня альбуминов в плазме крови.

Артериальная гипотензия

Снижение систолического артериального давления до значений <90 мм рт. ст. сопровождается ухудшением кровоснабжения почек, вследствие чего эффект диуретиков значительно ослабевает. При развитии артериальной гипотензии у пациентов с ХСН, нуждающихся в ДТ, следует выявить и, по возможности, устранить причину снижения артериального давления. Допускается уменьшение доз и даже временная отмена препаратов, обладающих гипотензивным эффектом (ингибиторы АПФ, БРА, АМКР, β -адреноблокаторы, антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина ингибитор). Если этого недостаточно, назначаются средства с положительным инотропным действием (добутамин, допамин). У пациентов с артериальной гипотензией и отечным синдромом необходимо оценить содержание альбуминов в плазме крови и при необходимости обеспечить его нормализацию.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек не только ухудшает прогноз, но и затрудняет проведение фармакотерапии ХСН. Нарушение функции почек ограничивает применение

ингибиторов АПФ, АМКР и препаратов других классов, в том числе диуретиков. Правила применения диуретиков у больных с сочетанием ХСН и ХБП сформулированы в национальных рекомендациях по кардио-нефропротекции [208]. Для выбора безопасной дозы диуретика необходимо оценить исходное функциональное состояние почек по величине СКФ и уровню калия в сыворотке крови. Начинать лечение следует с минимальных доз диуретиков (табл. 9). Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и после повышения дозы диуретика.

Коррекции дозы петлевых диуретиков при снижении СКФ не требуется. Тиазидные диуретики утрачивают эффективность при снижении СКФ до значений <30 мл/мин/1,73 м², а индапамид – при СКФ <10 мл/мин/1,73 м². Сочетание петлевых и тиазидных диуретиков у пациента с ХБП существенно повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и усиления функциональной неполноценности почек. В случае ухудшения функции почек на фоне комбинированной ДТ следует отменить тиазидный диуретик. АМКР рекомендуется назначать с особой осторожностью в исключительных случаях при уровне калия сыворотки >5 ммоль/л, уровне креатинина сыворотки крови >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) и СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Повышающее титрование дозы, если необходимо, следует начинать через 4–8 недель от начала терапии. У пациентов с ХБП, принимающих АМКР, контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем – через 8 и 12 недель, 6, 9 и 12 месяцев, после чего – 1 раз в 4 месяца. Если уровень калия составляет $>5,5$ ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) или СКФ <30 мл/мин/1,73 м², следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина. При повышении уровня калия до 6,0 ммоль/л, креатинина до 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении СКФ до значений <20 мл/мин/1,73 м² препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу. Рекомендуется избегать комбинации АМКР с калийсберегающими и калийсберегающими диуретиками (амилорид, триамтерен) и нефротоксичными препаратами (НПВС), а также некоторыми заменителями соли, так как они содержат значительное количество калия.

Варианты нарушения функции почек и стратегия диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности

Динамические колебания креатинина при проведении активной ДТ наблюдаются у 30–65% у пациентов с декомпенсацией СН [209–211].

При лечении пациентов с декомпенсацией СН с учетом разных патофизиологических механизмов и влияния на исходы выделяют истинное ОПП и функциональное повреждение почек (функциональное снижение клубочковой фильтрации или псевдоухудшение функции почек) [212–214]. Последнее может быть связано как с влиянием известных гемодинамических факторов, так и непосредственно с лечением, в том числе с агрессивной терапией, направленной на разрешение застоя. Функциональное снижение СКФ чаще развивается спустя некоторое время с момента госпитализации (обычно более 3 дней) и, в отличие от истинного ОПП, сопровождается улучшением клинического состояния пациента, не сопровождается значительным повышением биомаркеров почечного повреждения, характеризуется достаточно быстрым обратным развитием и не ассоциировано с неблагоприятными исходами в том случае, когда сопровождается достижением эволемии. Напротив, значительное повышение креатинина и маркеров повреждения почек, особенно в сочетании с гиперкалиемией и метаболическим ацидозом, должны наводить на мысль об истинном ОПП [27, 209]. Таким образом, интерпретация изменений креатинина и/или СКФ должна проводиться в контексте клинического статуса конкретного пациента [213].

При назначении ДТ пациентам с декомпенсацией СН следует соблюдать определенный алгоритм действий [27, 209]:

- Тщательно мониторировать функцию почек (креатинин, электролиты). Появление ухудшения функции почек должно быть интерпретировано в контексте клинического статуса и общего ответа ДТ.
- Необходимо рано и ежедневно оценивать диуретический ответ и выраженность застоя. При хорошем ответе на диуретики приложить все усилия для достижения эволемии.
- Одновременно у всех пациентов с низкой фракцией выброса рассмотреть назначение и титрацию доз блокаторов РААС.
- Снижение дозы диуретиков следует рассматривать только при достижении эволемии.

Таким образом, при ухудшении функции почек у пациента, получающего лечение по поводу декомпенсации СН, необходимо оценить сроки его возникновения, клинический статус пациента, выраженность повышения креатинина и снижения СКФ, наличие нарушений кислотно-основного и электролитного баланса и выраженность ответа на терапию диуретиками. Только совокупная оценка позволит избежать преждевременной отмены необходимой терапии в случае развития функционального поражения почек.

Применение диуретиков у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

У больных СНсФВ, как и у больных с СНнФВ, применение петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) направлено на устранение симптомов и признаков задержки жидкости по малому и/или большому кругам кровообращения и улучшение качества жизни – уменьшение одышки и отеков, повышения переносимости нагрузки. У больных с СНсФВ диуретики следует использовать с большей осторожностью, чем при СНнФВ в связи с бóльшим риском развития синдрома фиксации сердечного выброса¹. Основной причиной этого синдрома при СНсФВ является чрезмерное снижение давления наполнения малоподатливого левого желудочка на фоне повышенного диуреза, из-за чего желудочек не в состоянии в должной мере увеличить свой ударный объем при нагрузке. При СНсФВ податливость левого желудочка снижается вследствие фиброза (разрастания соединительной ткани) и повышения диастолического напряжения кардиомицитов.

У больных с СНсФВ петлевые диуретики в ряде случаев могут быть использованы при отсутствии клинических признаков задержки жидкости. В этом случае показанием для их применения является повышенное давление наполнения левого желудочка в покое, которое диагностируется по факту обнаружения у больного диастолической дисфункции II–III степени и/или высокого доплеровского соотношения E/e' (>14), легочной гипертензии (скорости трикуспидальной недостаточности $>2,8$ м/с), расширения левого предсердия (индекса его максимального объема >34 мл/м²) [215]. У таких зуволемических больных терапию диуретиками следует начинать с минимальных доз (2,5–5 мг в случае торасемида и 10 мг в случае фуросемида) с последующим ее медленным (не быстрее, чем 1 раз в 2 недели) увеличением под контролем клинического состояния, артериального давления, частоты сердечных сокращений и электролитов крови. Критериями прекращения титрования дозы диуретика являются уменьшение степени диастолической дисфункции/переход к I степени (что свидетельствует о снижении/нормализации давления наполнения); снижение ФК СН (на две единицы или до I ФК); появление начальных признаков фиксации сердечного выброса (слабости, быстрой утомляемости, тахикардии) [216].

Положительный эффект диуретиков обычно становится заметен уже в начале лечения и проявляется в виде улучшения переносимости нагрузки, что связано с нормализацией притока крови к сердцу и снижением давле-

ния наполнения левого желудочка. Однако спустя 1–2 месяца от начала терапии мочегонный эффект препаратов может ослабевать, и в случае фуросемида достигнутое улучшение состояния больного может нивелироваться в результате частичного возврата давления наполнения к прежнему уровню. В отличие от этого положительное клиническое и гемодинамическое влияние торасемида со временем, как правило, не ослабевает [216], что объясняется наличием у препарата антифибротического эффекта [217]. Этот эффект торасемида наступает позже мочегонного эффекта и заключается в повышении податливости левого желудочка, в результате чего поддерживается адекватное наполнение левого желудочка без сопутствующего повышения его давления наполнения.

Таким образом, петлевые диуретики у больных с СНсФВ показаны при наличии симптомов и признаков задержки жидкости в организме; также их можно использовать у больных без застойных явлений, но при наличии повышенного давления наполнения в покое [1]. В любом случае необходимо тщательно контролировать клиническое состояние, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и электролиты крови; мочегонную терапию следует осуществлять посредством медленного повышения дозы, что позволяет избежать появления синдрома фиксации сердечного выброса. При СНсФВ диуретиком выбора (особенно при отсутствии клинических признаков задержки жидкости) является торасемид, который характеризуется высокой безопасностью, большой продолжительностью действия, минимальным влиянием на уровень электролитов крови, а также наличием антифибротического эффекта. Последнее обстоятельство имеет принципиальное значение именно для больных с СНсФВ, где фиброз миокарда является основной причиной прогрессии диастолической дисфункции левого желудочка и повышения его давления наполнения [218].

**Некардиальный отечный синдром
Диуретическая терапия при асцитах**

Причиной развития асцита в 81,5% случаев являются заболевания печени (цирроз печени, острый алкогольный гепатит, цирроз-рак), в 10% – злокачественные опухоли, в 3% – ХСН, в 1,7% – туберкулезный перитонит, в 1% – панкреатит и другие заболевания [219].

Принципы терапии асцита заключаются в лечении основного заболевания и его осложнений, которые привели к развитию асцита [220]. Подходы к ДТ при асцитах не зависят от основного заболевания, но связаны со степенью асцита. Так, больным с асцитом первой степени назначение диуретиков и/или диеты с ограничением на-

¹ Клинически синдром фиксации сердечного выброса проявляется утомляемостью, апатией, гипотонией и тахикардией. Кроме того, при чрезмерном снижении давления наполнения левого желудочка может возникнуть гипоперфузия почек с преренальной азотемией, активацией РААС и задержкой воды и натрия в организме.

трия не рекомендуется. Для пациентов со второй степенью асцита рекомендуется умеренное ограничение потребления натрия (4,6–6,9 г NaCl в сутки), назначение АМКР в начальной дозе 100 мг/сут. с постепенным увеличением ее на 100 мг/сут. каждые 72 ч до максимум 400 мг/сут., если нет эффекта, соответствующего снижению массы тела 2 кг в неделю. Если на максимальной дозе АМКР не удается снизить массу тела на 2 кг в неделю или если на фоне приема АМКР развивается гиперкалиемия, рекомендуется добавить фуросемид в минимальной дозе 40 мг/сут с постепенным увеличением ее на 40 мг каждые 7 дней до максимума 160 мг/сут. Снижение концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л, прогрессирование ХБП до терминальной служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л пациенту следует отменить фуросемид; при повышении уровня калия выше 6 ммоль/л – отменить спиронолактон. ДТ не рекомендуется пациентам со стойкой явной печеночной энцефалопатией. Парацентез с удалением большого объема жидкости в качестве терапии первой линии рекомендуется для пациентов с асцитом тяжелой степени.

Хронические заболевания вен с отечным синдромом

Хронические заболевания вен (ХЗВ) широко известны и имеют высокую распространенность в мире [221]. Так, среди взрослого населения разных стран частота ХЗВ варьирует в широких пределах от 2 до 60%.

К типичным симптомам ХЗВ, наряду с тяжестью и болью в голенях (в икрах), утомляемостью ног, относится и чувство распирания в икрах, отек стоп и голеней [222].

При проведении дифференциально-диагностического поиска причин отеков нижних конечностей следует выполнить ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей с целью выявления или исключения ХЗВ, как этиологического фактора отечного синдрома [223].

Клиницисты отмечают, что при ХЗВ нередко применяется ДТ при наличии отечного синдрома, но ее использование не показано и может даже увеличивать риск тромботических осложнений [224, 225].

Основным методом лечения ХЗВ является компрессионная терапия, которая может быть использована самостоятельно или в дополнение к инвазивным вмешательствам [226].

Средствами базисной фармакотерапии ХЗВ служат флеботропные лекарственные препараты [227].

Хронический лимфатический отек нижних конечностей (периферическая лимфедема)

По данным эпидемиологических исследований, лимфедемой страдают от 90 до 250 млн. человек в мире, причем до 90% из них – люди трудоспособного возраста [228].

В зависимости от причин развития выделяют первичную и вторичную лимфедему. Первичная лимфедема обусловлена наличием генетических дефектов лимфатической системы, вторичная – связана с травмами, воспалительными заболеваниями (лимфадениты, лимфангиты), оперативными вмешательствами по поводу злокачественных новообразований, ятрогенными повреждениями лимфатических сосудов.

При наличии периферической лимфедемы для диагностики аномалий лимфатической системы рекомендуется выполнение лимфангиосцинтиграфии [229].

Диуретическая терапия для лечения периферической лимфедемы не рекомендуется из-за отсутствия эффекта и возможности осложнений, связанных с дисбалансом жидкости и электролитов [230].

В основе терапии периферической лимфедемы лежат консервативные немедикаментозные методы, такие как комплексный физический или физиотерапевтический подход, прерывистая аппаратная пневматическая компрессия, кинезиотейпирование и другие, а также микрохирургические процедуры, направленные на увеличение возврата лимфы в лимфатическую систему [230].

Оптимизация образа жизни и возможности самоконтроля на фоне диуретической терапии

Регулярное обучение пациентов с СН имеет фундаментальное значение для поддержания приверженности к ДТ и эффективного контроля признаков нарастания застоя или избыточного диуреза.

Для снижения риска побочных явлений и предотвращения отказа пациентов от ДТ вследствие ухудшения качества жизни с пациентом следует обсудить следующие вопросы, а затем возвращаться к ним, по мере необходимости, на каждом визите:

- Правила приема диуретиков
- Изменения в режиме дня, которые могут потребоваться
- Уровень потребления поваренной соли
- Режим приема жидкости
- Возможные побочные эффекты от приема диуретиков
- Важность взвешивания и ведения дневника веса
- Рекомендации для периода усиления застоя
- Двигательный и питьевой режим при усилении застойных явлений

Режим дня должен быть спланирован с учетом того, что в первую половину дня после приема диуретиков пациенту может быть необходимо оставаться дома. Физические тренировки также планируются с учетом приема диуретиков. Если тренировки проходят утром,

возможен прием диуретика в полдень. Однако недопустимо пропускать прием препарата.

В силу особенностей национальной кухни потребление соли в Российской Федерации очень велико и превышает рекомендуемые Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) уровни в 2,3–4,2 раза. Пациентам следует предоставлять информацию о разумных уровнях потребления соли, не превышающих рекомендованную ВОЗ норму 2,5–3 г натрия или 5–6 г поваренной соли.

При этом пациенту должно быть разъяснено, что имеется в виду общее поступление соли из всех продуктов питания, и дан примерный перечень продуктов, содержащих наибольшее количество соли, таких как колбасные изделия, соленья, консервы. Ограничение потребления хлорида натрия менее 3 мг/сут, по некоторым данным, может быть полезно пациентам с СН III–IV ФК [231].

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем внутривенного введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сут (минимум приема жидкости в активной фазе диуретической терапии – 1,5 л/сут) [232, 233].

Побочные эффекты диуретиков в большинстве случаев обусловлены нарушением водно-электролитного равновесия, вызываемого этими препаратами.

Симптомы водно-электролитных нарушений, требующие внимания медицинского персонала

Сухость во рту, жажда, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (включая тошноту, рвоту), слабость, сонливость, спутанность сознания, мышечные боли или судороги, гипотензия (включая постуральную гипотензию), олигурия, аритмия.

Мониторинг веса

Мониторинг веса является одним из основных методов самоконтроля у пациентов с СН, и коррекция дозы диуретика на основании динамики веса часто рекомендуется, как часть самоконтроля при СН для снижения вероятности застоя и предотвращения обострения СН. Показано, что клинически значимое увеличение массы тела может начинаться, по крайней мере, за 1 неделю до госпитализации по поводу СН. Более того, в течение этого периода риск госпитализации по поводу СН постоянно пропорционально увеличивался с нарастанием веса [50]. Также существуют данные о том, что наличие отеков стоп в течение первой недели после выписки из стационара повышает риск повторной госпитализации в течение года почти в 3 раза [234]. Показано, что эффективность вмешательств по контролю веса оказалась достоверно выше, когда пациенты вели дневник взвешиваний, а не просто сообщали об этом [235].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.10.2020

ПРИЛОЖЕНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ МНЕНИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приложение I. Нормальные значения показателей давления в камерах сердца

Показатель	Норма
Давление в правом предсердии	1–6 мм рт. ст. (среднее – 3 мм рт. ст.)
Систолическое давление в правом желудочке	20–30 мм рт. ст. (среднее – 25 мм рт. ст.)
Среднее диастолическое давление в правом желудочке	2 мм рт. ст.
Систолическое давление в легочной артерии	20–30 мм рт. ст.
Диастолическое давление в легочной артерии	10–15 мм рт. ст.
Среднее давление в легочной артерии менее	менее 20 мм рт. ст.
Давление заклинивания легочной артерии	6–12 мм рт. ст.
Среднее давление в левом предсердии	8–9 мм рт. ст.
Среднее систолическое давление в левом желудочке	120 мм рт. ст.
Среднее диастолическое давление в левом желудочке	4 мм рт. ст.

Приложение II. Нежелательные явления (НЯ), встречающиеся на фоне применения диуретиков

Воздействия на гемодинамику	Нарушения обмена	Гематологические и аллергические НЯ
-----------------------------	------------------	-------------------------------------

НЯ общие для ПД и ТД

<p>Гемоконцентрация, гиповолемия, гипотония, дегидратация, дисфункция почек (нарастание креатинина), остуральная гипотензия, ренальная азотемия, головокружение и обмороки</p>	<p>Гипонатриемия, гипокалемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, дебют и обострение подагрического артрита, нарушение белкового обмена. <i>Редкие симптомы:</i> головная боль, фотосенсибилизация кожных покровов, интерстициальный фиброз в почках, миалгия, спазмы в животе анорексия, диарея, запоры, желтуха, панкреатит, печеночная энцефалопатия, лихорадка, некротизирующий ангиит, затуманивание зрения, снижение потенции, повышение печеночных ферментов, ксантопсия (для фуросемида)</p>	<p>Тромбоцитопения, лейкопения, анемия, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, аллергические проявления (при непереносимости сульфаниламидов), крапивница, анафилактический шок, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивена–Джонсона, токсический эпидермальный некроз, синдром DRESS – реакция на лекарство с эозинофилией и системными симптомами</p>
--	--	---

НЯ специфичные для отдельных видов ДТ

НЯ, специфичные для ПД	НЯ, специфичные для ТД
<p>Гипокальциемия; глухота (этакриновая кислота обладает наибольшей ототоксичностью, на фоне торасемида риск ниже, чем на фоне приема фуросемида*); звон в ушах; запоры или поносы; фуросемид-зависимая почка; остеопороз, переломы плоских костей</p>	<p>Гиперкальциемия, гидрохлоротиазид повышает риск перелома позвонков у женщин, при сочетании с аллопуринолом: повышение риска развития DRESS- синдрома</p>

НЯ, специфичные для калийсберегающих диуретиков (Амилорид и Триамтрин)

<p>Гиперкалемия при сочетании с ИАПФ / АРА, калий-содержащими препаратами и пищевыми добавками, гипонатриемия (при сочетании с ИАПФ / АРА), нефролитиаз (триамтрин), почечная недостаточность при сочетании с НПВС.</p>

* DiNicolantonio JJ. Should Torsemide Be Loop Diuretic of Choice in Systolic HF? [Internet] Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/771976_5

Приложение III. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков

Диуретик	Препарат / взаимодействия	Возможные реакции
Фуросемид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Варфарин, антагонисты витамина К	Увеличение антикоагулянтного действия
	ГКС	Увеличение риска гипокалиемии
	Аминогликозиды	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	Цефалоспорины	Увеличение риска повреждения почек, особенно при использовании цефалоспоринов, выводящихся преимущественно почками, в высоких дозах
	НПВС	Уменьшение диуретического действия. Увеличение риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с гиповолемией и дегидратацией на фоне фуросемида
	Инсулин и другие противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия в результате гипокалиемии
	Цисплатин	Увеличение риска повреждения почек
	Амфотерицин В	Увеличение риска повреждения почек
	Салицилаты в высоких дозах	увеличение риска развития салицилизма (конкурентная почечная экскреция)
	Тубокурарин (курареподобные миорелаксанты)	Уменьшение миорелаксирующей активности
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
	Рентгенконтрастные вещества	У пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих фуросемид, при введении рентгеноконтрастных средств нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили внутривенную гидратацию
Торасемид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и как следствие аритмии
	Варфарин, антагонисты витамина К	Увеличение антикоагулянтного действия
	Глюкокортикостероиды	Увеличение риска гипокалиемии
	Аминогликозиды	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	Цефалоспорины	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	НПВС	Уменьшение диуретического действия
	Инсулин и другие противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия в результате гипокалиемии
	Цисплатин	Увеличение риска повреждения почек
	Амфотерицин В	Увеличение риска повреждения почек
	Салицилаты в высоких дозах	Увеличение риска развития салицилизма (конкурентная почечная экскреция)
	Метотрексат	Уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). Снижение почечной элиминации метотрексата
	Пробенецид	Уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). Снижение почечной элиминации пробенецида
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Рентгенконтрастные вещества	У пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих торасемид внутрь, при введении рентгеноконтрастных средств, нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили внутривенную гидратацию	
Гидрохлортиазид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Амиодарон	Повышение риска аритмий, связанных с гипокалиемией
	Бета-блокаторы	Рост усталости, летаргии, повышение уровня глюкозы
	НПВС	Уменьшение диуретического действия

Приложение III. Продолжение. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков

Диуретик	Препарат/ взаимодействия	Возможные реакции
Гидрохлортиазид	Противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия
	Глюкокортикостероиды	Увеличение риска гипокалиемии
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Индапамид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Бета-блокаторы	Рост усталости, летаргии, повышение уровня глюкозы
	НПВС	Уменьшение диуретического действия
	ГКС	Увеличение риска гипокалиемии, снижение диуретического действия
	Трициклические антидепрессанты, нейролептики	Увеличение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект)
	Инсулин	Ослабление гипогликемического действия
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Спиринолактон	Гепарин, производные кумарина, индандиола	Снижение эффективности антикоагулянтов
	Дигоксин	Повышение риска гликозидной интоксикации за счет увеличения периода полувыведения дигоксина
	Норэпинефрин	Снижение чувствительности сосудов к норэпинефрину, что требует соблюдения осторожности при проведении анестезии
	Препараты лития	Усиление токсического действия лития
	Глюкокортикостероиды	Усиление и ускорение диуретического и натрийуретического эффектов
	Препараты калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензина II, блокаторы альдостерона, индаметацин, цикло-спорин, хлорид аммония, колестирамин	Повышение риска развития гиперкалиемии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–158. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (6S): 8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Lopez-Sendon J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33 (4):363–9. [Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>]
- Longjian Liu, Howard J. Eisen. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiology Clinics*. 2014;32 (1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
- Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106 (11):913–22. DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93 (9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Yu. V., Polyakov D. S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (ЕРОСНА trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12 (2):63–8. [Russian: Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап) *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (2):63–8]
- Ministry of Health of Russian Federation. Chronic heart failure. clinical recommendations. KR 156/1. Av. at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. КР 156/1. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>]
- Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aguilar J, Dietz R, Follath F et al. The Euro Heart Failure Survey of the EURO-HEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *European Journal of Heart Failure*. 2000;2 (2):123–32. DOI: 10.1016/s1388–9842 (00) 00081–7
- Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Kuzmichkina M. A., Ryabov V. V., Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58 (12S): 18–26. [Russian: Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Кузьмичкина М. А., Рябов В. В., Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58 (12S): 18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605

10. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (6):613–25. DOI: 10.1002/ejhf.566
11. Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55 (5):12–21. [Russian: Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55 (5):12–21]
12. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*. 2003;24 (5):442–63. DOI: 10.1016/s0195-668x (02) 00823-0
13. Gheorghiadu M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (7):557–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.041
14. Orlova Ya. A., Tkacheva O. N., Arutyunov G. P., Kotovskaya Yu. V., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58 (12S): 42–72. [Russian: Орлова Я. А., Ткачева О. Н., Арутюнов Г. П., Котовская Ю. В., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58 (12S): 42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
15. Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M., Bendeliani N. G. Anemia in Patients with Heart Failure: Current State of the Problem. *Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'*. 2019;8 (1):68–73. [Russian: Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М., Бенделиани Н. Г. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2019;8 (1):68–73]. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73
16. Kolegova I. I., Chernyavina A. I., Koziolova N. A. Characteristics of the chronic heart failure course and target organ condition in cardiorenal syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (1):21–6. [Russian: Колегова И. И., Чернявина А. И., Козилова Н. А. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (1):21–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-21-26
17. Tarlovskaya E. I., Mikhailova Yu. V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (1):59–64. [Russian: Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (1):59–64]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677
18. Fudim M, O'Connor CM, Mulder H, Coles A, Bhatt AS, Ambrosy AP et al. Loop diuretic adjustments in patients with chronic heart failure: Insights from HF-ACTION. *American Heart Journal*. 2018;205:133–41. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.017
19. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L et al. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67 (7):656–64. DOI: 10.1111/ijcp.12144
20. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, Austin PC, Newton GE, Lee DS. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *American Heart Journal*. 2010;160 (2):264–271.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.032
21. Devroey D, Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Central European Journal of Public Health*. 2010;18 (4):209–14. PMID: 21361105
22. DeVore AD, Hasselblad V, Mentz RJ, O'Connor CM, Armstrong PW, McMurray JJ et al. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: insights from ASCEND-HF: Diuretics in ASCEND-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17 (3):340–6. DOI: 10.1002/ejhf.235
23. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY et al. Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes During Acute Heart Failure Hospitalization: An Analysis From the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24 (7):428–38. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002
24. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2: CD003838. DOI: 10.1002/14651858. CD003838.pub3
25. Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert KC, Storp D, Molling J et al. Euro heart failure survey: Medical treatment not in line with current guidelines. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94 (8):510–5. DOI: 10.1007/s00392-005-0245-y
26. Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Fedorov A. N., Skorodumova E. G. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute De-compensation of Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57 (6):33–9. [Russian: Костенко В. А., Ситникова М. Ю. Скородумова Е. А., Федоров А. Н., Скородумова Е. Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57 (6):33–9]
27. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
29. Schrier RW. Body Fluid Volume Regulation in Health and Disease: A Unifying Hypothesis. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113 (2):155–9. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155
30. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52 (19):1527–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
31. Bekheirnia M, Schrier R. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6 (2):202–7. DOI: 10.1016/j.coph.2005.09.008
32. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (6):485–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.070
33. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e002922. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922
34. Burnett JC, Opgenorth TJ, Granger JP. The renal action of atrial natriuretic peptide during control of glomerular filtration. *Kidney International*. 1986;30 (1):16–9. DOI: 10.1038/ki.1986.144

35. Richards AM. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart (British Cardiac Society)*. 1996;76 (3 Suppl 3):36–44. DOI: 10.1136/hrt.76.3_suppl_3.36
36. Melo LG, Veress AT, Ackermann U, Sonnenberg H. Chronic regulation of arterial blood pressure by ANP: role of endogenous vasoactive endothelial factors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998;275 (5):H1826–33. DOI: 10.1152/ajp-heart.1998.275.5. H1826
37. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *European Heart Journal*. 2014;35 (16):1022–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu067
38. Greene SJ, Gheorghide M, Borlaug BA, Pieske B, Vaduganathan M, Burnett JC et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2 (6):e000536. DOI: 10.1161/JAHA.113.000536
39. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341 (8):577–85. DOI: 10.1056/NEJM199908193410806
40. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290 (1):H17–29. DOI: 10.1152/ajpheart.00684.2005
41. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical Science*. 2015;130 (2):57–77. DOI: 10.1042/CS20150469
42. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *The American Journal of Medicine*. 2006;119 (12):S3–10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011
43. Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF et al. Transition from Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained from Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation*. 2008;118 (14):1433–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910
44. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: New insights from continuous monitoring devices. *Current Heart Failure Reports*. 2009;6 (4):287–92. DOI: 10.1007/s11897-009-0039-z
45. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (4):378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.025
46. Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous Function and Central Venous Pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108 (4):735–48. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181672607
47. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Federation Proceedings*. 1983;42 (6):1678–84. PMID: 6832386
48. Yu C–M, Wang L, Chau E, Chan RH–W, Kong S–L, Tang M–O et al. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients with Heart Failure: Correlation With Fluid Status and Feasibility of Early Warning Preceding Hospitalization. *Circulation*. 2005;112 (6):841–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207
49. Miller WL, Mullan BP. Understanding the Heterogeneity in Volume Overload and Fluid Distribution in Decompensated Heart Failure Is Key to Optimal Volume Management: role for blood volume quantitation. *JACC: Heart Failure*. 2014;2 (3):298–305. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.007
50. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2007;116 (14):1549–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690768
51. Dovancescu S, Pellicori P, Mabote T, Torabi A, Clark AL, Cleland JGF. The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure: Medication omission in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (5):643–9. DOI: 10.1002/ejhf.748
52. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically Mediated Changes in Capacitance: Redistribution of the Venous Reservoir as a Cause of Decompensation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4 (5):669–75. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961789
53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
54. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345 (8):574–81. DOI: 10.1056/NEJMoa010641
55. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12 (5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
56. Martens P, Mullens W. How to tackle congestion in acute heart failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33 (3):462–73. DOI: 10.3904/kjim.2017.355
57. Cohn JN. Jugular venous pressure monitoring: A lost art? *Journal of Cardiac Failure*. 1997;3 (2):71–3. DOI: 10.1016/S1071–9164 (97) 90037–3
58. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the External Jugular Vein Examination in Detecting Abnormal Central Venous Pressure in Critically Ill Patients. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166 (19):2132–7. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2132
59. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American Journal of Medicine*. 1991;90 (3):353–9. DOI: 10.1016/0002–9343 (91) 80016-f
60. Campbell P, Drazner MH, Kato M, Lakdawala N, Palardy M, Nohria A et al. Mismatch of Right- and Left-Sided Filling Pressures in Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17 (7):561–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.02.013
61. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *American Heart Journal*. 1998;136 (1):10–8. DOI: 10.1016/s0002–8703 (98) 70175–9
62. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22 (4):968–74. DOI: 10.1016/0735–1097 (93) 90405-P
63. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients with Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6 (7):543–51. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.005
64. Sochowski RA, Dubbin JD, Naqvi SZ. Clinical and hemodynamic assessment of the hepatojugular reflex. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66 (12):1002–6. DOI: 10.1016/0002–9149 (90) 90940–3
65. Wiese J. The abdominojugular reflux sign. *The American Journal of Medicine*. 2000;109 (1):59–61. DOI: 10.1016/S0002–9343 (00) 00443–5
66. Ewy GA. The Abdominojugular Test: Technique and Hemodynamic Correlates. *Annals of Internal Medicine*. 1988;109 (6):456–60. DOI: 10.7326/0003-4819-109-6-456
67. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiological targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96 (6A): 11G–17G. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.016

68. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8 (4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
69. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41 (10):1797–804. DOI: 10.1016/S0735-1097 (03) 00309-7
70. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *International Journal of Cardiology*. 2007;120 (2):237–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.10.004
71. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *European Heart Journal*. 2005;27 (10):1207–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi845
72. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC: Heart Failure*. 2018;6 (4):273–85. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.09.023
73. Van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, Cleland JG, O'Connor CM, Cotter G et al. The Predictive Value of Short-Term Changes in Hemoglobin Concentration in Patients Presenting with Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61 (19):1973–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.050
74. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD et al. Decongestion in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16 (5):471–82. DOI: 10.1002/ejhf.74
75. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347 (3):161–7. DOI: 10.1056/NEJMoa020233
76. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95 (8):948–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
77. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro – B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71 (11):1191–200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021
78. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (6):715–31. DOI: 10.1002/ejhf.1494
79. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10 (9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
80. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: Results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *American Heart Journal*. 2006;151 (5):1006–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.10.017
81. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genis A, Ordoñez-Illanos J, Santaló-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27 (3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
82. Araújo JP, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual Variation of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients with Stable Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98 (9):1248–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.017
83. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijck-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (3):357–65. DOI: 10.1002/ejhf.669
84. Mair J, Falkensammer G, Poelzl G, Hammerer-Lercher A, Griesmacher A, Pachinger O. B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. *Clinica Chimica Acta*. 2007;379 (1–2):163–6. DOI: 10.1016/j.cca.2006.12.018
85. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*. 2012;33 (16):2001–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509
86. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47 (1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
87. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WHW. Timing of Hemoconcentration During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure and Subsequent Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (6):S16–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.027
88. Breidhardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, Gantenbein C, Stal-lone F, Rentsch K et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (2):226–36. DOI: 10.1002/ejhf.667
89. Miller WL, Mullan BP. Peripheral Venous Hemoglobin and Red Blood Cell Mass Mismatch in Volume Overload Systolic Heart Failure: Implications for Patient Management. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8 (7):404–10. DOI: 10.1007/s12265-015-9650-4
90. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (7):S89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
91. Mebazaa A. Congestion and Cardiorenal Syndromes. *Contributions to Nephrology*. 2010;165:140–4. DOI: 10.1159/000313752
92. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10 (2):188–95. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.01.011
93. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1 (1):2–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770834
94. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *The American Journal of Medicine*. 2004;116 (7):466–73. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.11.014
95. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD et al. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure: Insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13 (5):360–4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.02.005
96. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Naruke T et al. Prognostic Significance of Increased Serum Bilirubin Levels Coincident with Cardiac Decompensation in Chronic Heart

- Failure. *Circulation Journal*. 2008;72 (3):364–9. DOI: 10.1253/circ.72.364
97. Kirov M. Yu., Gorobets E. S., Bobovnik S. V., Zabolotskikh I. B., Kokhno V. N., Lebedinskii K. M. et al. Principles of perioperative infusion therapy in adults. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;63 (6):82–103. [Russian: Киров М. Ю., Горобец Е. С., Бобовник С. В., Заболотских И. Б., Кохно В. Н., Лебединский К. М. и др. Принципы периоперационной инфузионной терапии у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63 (6):82–103]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806182
 98. Kalashnikov R. N., Nedashkovskiy E. V., Savin P. P., Smirnov A. V. Technical complications of puncture and functional anatomy of the subclavian vein. *Anesthesiology and Reanimatology*. 1991;2:50–4. [Russian: Калашников Р. Н., Недашковский Э. В., Савин П. П., Смирнов А. В. Технические осложнения пункции и функциональная анатомия подключичной вены. *Анестезиология и реаниматология*. 1991;2:50–4]
 99. Chibunovsky V. A. Central venous pressure. Its role in the assessment of blood circulation and in the control of infusion therapy. *Methods for measuring it. (Methodical recommendations)*. -Almaty; 2005. – 19 p. [Russian: Чибуновский В. А. Центральное венозное давление. Его роль при оценке кровообращения и в контроле инфузионной терапии. *Методы его измерения. (Методические рекомендации)*. – Алматы, 2005. – 19с]
 100. Magder S, Bafaqeeh F. The Clinical Role of Central Venous Pressure Measurements. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2007;22 (1):44–51. DOI: 10.1177/0885066606295303
 101. Sumin S. A. The state of emergency. -M.: Medical Information Agency;2006. – 727 p. [Russian: Сумин С. А. Неотложные состояния. –М.: Медицинское информационное агентство, 2006. –727с]
 102. Meduniver.com. Central venous pressure (CVP). The value of Central venous pressure (CVP). Regulation of CVD. [Russian: Центральное венозное давление (ЦВД). Величина центрального венозного давления (ЦВД). Регуляция цвд.] [Internet] Available at: <https://meduniver.com/Medical/Physiology/381.html>
 103. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures. *Anesthesiology*. 2017;126 (3):376–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001452
 104. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124 (3):743–52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001609
 105. Yastrebov K. M., Kohno V. N., Loktin E. M. Basics of heart and lung echosonography for an anesthesiologist-resuscitator. -Novosibirsk: SPF GAUCK NSO GONB;2016. – 156 p. [Russian: Ястребов К. М., Кохно В. Н., Локтин Е. М. Основы эхосонаграфии сердца и легких для анестезиолога-реаниматолога. Новосибирск: ИПО ГАУК НСО НГОНБ, 2016. – 156с]
 106. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine*. 2004;30 (9):1740–6. DOI: 10.1007/s00134-004-2259-8
 107. Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emergency Medicine Australasia*. 2012;24 (5):534–9. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2012.01596.x
 108. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine*. 2004;30 (9):1834–7. DOI: 10.1007/s00134-004-2233-5
 109. Mozzini C, Di Dio Perna M, Pesce G, Garbin U, Fratta Pasini AM, Tincinesi A et al. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13 (1):27–33. DOI: 10.1007/s11739-017-1738-1
 110. Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Kokhan E. V., Islamova M. R. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (1):97–104. [Russian: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Кохан Е. В., Исламова М. Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (1):97–104]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3666
 111. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins W de A. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure – Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110 (6):577–84. DOI: 10.5935/abc.20180097
 112. Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Soloveva A. E., Cabello F. E., Meray I. A., Shavarova E. K. et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59 (8):5–14. [Russian: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Соловьева А. Е., Кабельо Ф. Е., Мерай И. А., Шаварова Е. К. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59 (8):5–14]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n534
 113. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (12):1605–13. DOI: 10.1002/ejhf.1604
 114. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A et al. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided Preemptive Treatment in Chronic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial (IMPEDANCE-HF Trial). *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22 (9):713–22. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.015
 115. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. Chronic heart failure: selected lectures on cardiology. -M.: GEOTAR-Media;2006. – 432 p. [Russian: Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432с]. ISBN 978-5-9704-0119-4
 116. Bizunok N. A., Gayduk A. V. Diuretics. -Minsk: BSMU;2016. – 36 p. [Russian: Бизунок Н. А., Гайдук А. В. Мочегонные средства. – Минск: БГМУ, 2016. – 36с]. ISBN 978-985-567-557-1
 117. Maksimov M. L., Ermolaeva A. S., Kuchaeva A. V. Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist. *Russian Medical Journal*. 2018;26 (1–2):115–9. [Russian: Максимов М. Л., Ермолаева А. С., Кучаева А. В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога. *Русский Медицинский Журнал*. 2018;26 (1–2):115–9]
 118. Gendlin G. E., Ryazanceva E. E. Modern diuretic therapy for patients with chronic heart failure. *Atmosphere. Cardiology news*. 2012;1:18–22. [Russian: Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е. Современная диуретическая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;1:18–22]
 119. Larina V. N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. *Consilium Medicum*. 2018;20 (10):29–35. [Russian: Ларина В. Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. *Consilium Medicum*. 2018;20 (10):29–35]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35
 120. Gropper S, Albet C, Guglietta AA, Gich I, Barbanoj MJ. TDM9 Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2006;99 (s1):48. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1742-7843.2006.t01-1-x>]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.t01-1-x
 121. Miyata M, Sasaki T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Furusho Y et al. Comparative study of therapeutic effects of short- and long-acting loop diuretics in outpatients with chronic heart failure (COLD-CHF). *Journal of Cardiology*. 2012;59 (3):352–8. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.12.007

122. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M et al. Effects of Torasemide on Left Ventricular Function and Neurohumoral Factors in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. 2003;67 (5):384–90. DOI: 10.1253/circj.67.384
123. Ageev F. T., Zhubrina E. S., Gilyarevskiy S. R., Mareev V. Yu., Khosheva E. N., Golshmid M. V. Comparative efficacy and safety of chronic torasemide and furosemide therapy in patients with compensated heart failure. Effect on markers of myocardial fibrosis. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14 (2):55–62. [Russian: Агеев Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р., Мареев В. Ю., Хосева Е. Н., Гошмид М. В. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14 (2):55–62]
124. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5 (6):793–801. DOI: 10.1016/S1388–9842 (03) 00150–8
125. Mareev V. Yu., Vygodin V. A., Belenkov Yu. N. Diuretic therapy with Effective doses of oral diuretics: torasemide (Diuver®) and furosemide in patients with acute exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL—CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12 (1):3–10. [Russian: Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (1):3–10]
126. Cosín J, Díez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4 (4):507–13. DOI: 10.1016/S1388–9842 (02) 00122–8
127. Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, Santos M, Carvalho HC, Bettencourt P et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. *Clinical Research in Cardiology*. 2016;105 (6):489–507. DOI: 10.1007/s00392-015-0945-x
128. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59 (18):1598–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063
129. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Medicine*. 2014;4 (3–4):176–88. DOI: 10.1159/000366168
130. Jones P, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;2001 (1):CD002881. DOI: 10.1002/14651858. CD002881
131. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide Treatment for Infantile Central Sleep Apnea. *Journal of Child Neurology*. 2001;16 (8):600–3. DOI: 10.1177/088307380101600813
132. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173 (2):234–7. DOI: 10.1164/rccm.200507-1035OC
133. Ferreira JP, Girerd N, Bettencourt Medeiros P, Bento Ricardo M, Almeida T, Rola A et al. Lack of Diuretic Efficiency (but Not Low Diuresis) Early in An Acutely Decompensated Heart Failure Episode Is Associated with Increased 180-Day Mortality. *Cardiorenal Medicine*. 2017;7 (2):137–49. DOI: 10.1159/000455903
134. Brinkley DM, Burpee LJ, Chaudhry S-P, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK et al. Spot Urine Sodium as Triage for Effective Diuretic Infusion in an Ambulatory Heart Failure Unit. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24 (6):349–54. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.01.009
135. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W et al. Insufficient Natriuretic Response to Continuous Intravenous Furosemide Is Associated With Poor Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20 (6):392–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.006
136. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebek C, Laur O et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (1):e002370. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
137. Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *American Heart Journal*. 2018;203:95–100. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.013
138. Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow AB, Han JH et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure: Urine electrolytes and worsening heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6 (1):80–8. DOI: 10.1002/ehf.12368
139. Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2020;25 (1):133–45. DOI: 10.1007/s10741-019-09851-9
140. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary Composition During Decongestive Treatment in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7 (5):766–72. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001377
141. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75 (10):1178–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059
142. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation*. 2010;121 (23):2592–600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473
143. Gottlieb SS, Stebbins A, Voors AA, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Califf RM et al. Effects of Nesiritide and Predictors of Urine Output in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (13):1177–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.073
144. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287 (12):1541–7. DOI: 10.1001/jama.287.12.1541
145. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310 (23):2533–43. DOI: 10.1001/jama.2013.282190
146. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;381 (9860):29–39. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12) 61855–8
147. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;284 (5):F1115–9. DOI: 10.1152/ajprenal.00337.2002
148. Kula AJ, Hanberg JS, Wilson FP, Brisco MA, Bellumkonda L, Jacoby D et al. Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (1):e002333. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002333
149. Brater DC. Diuretic Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1998;339 (6):387–95. DOI: 10.1056/NEJM199808063390607
150. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173 (12):1058. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.552
151. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hyper-

- tonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2000;2 (3):305–13. DOI: 10.1016/S1388-9842(00)00094-5
152. Licata G, Pasquale PD, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Folлоне G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects. *American Heart Journal*. 2003;145 (3):459–66. DOI: 10.1067/mhj.2003.166
 153. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2020;8 (3):199–208. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.012
 154. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2002;13 (3):798–805. PMID: 11856788
 155. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR et al. Loop Diuretic Efficiency: A Metric of Diuretic Responsiveness with Prognostic Importance in Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7 (2):261–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
 156. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *American Heart Journal*. 2015;170 (2):313–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.003
 157. ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure: Tubular resistance and diuretic resistance in AHF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (8):1014–22. DOI: 10.1002/ejhf.757
 158. Hanberg JS, Rao V, ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e003180. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180
 159. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics with Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56 (19):1527–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.034
 160. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM et al. Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: Rationale and Design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18 (3):176–82. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.12.009
 161. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;367 (24):2296–304. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357
 162. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20 (11):1591–600. DOI: 10.1002/ejhf.1307
 163. Wan S-H, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM et al. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e002593. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593
 164. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69 (11):1399–406. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.004
 165. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381 (21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
 166. Dossetor JB. Creatininemia Versus Uremia: The Relative Significance of Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine Concentrations in Azotemia. *Annals of Internal Medicine*. 1966;65 (6):1287–99. DOI: 10.7326/0003-4819-65-6-1287
 167. Spital A. Diuretic-Induced Hyponatremia. *American Journal of Nephrology*. 1999;19 (4):447–52. DOI: 10.1159/000013496
 168. Sica DA. Diuretic-Related Side Effects: Development and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004;6 (9):532–40. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2004.03789.x
 169. Diuretics IV: chemistry, pharmacology, and clinical applications: proceedings of the Fourth International Conference on Diuretics, Boca Raton, Florida, U. S. A., 11–16 October 1992. Puschett JB, Greenberg A, editors -Amsterdam; New York: Excerpta Medica;1993. – 899 p. [Fernandez P, Choi M. Thiazide-induced hyponatremia. P. 199–209]. ISBN 978-0-444-89630-8
 170. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83 (11):704–8. PMID: 2250268
 171. Osadchii OE. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity: Hypokalemia and tachyarrhythmia. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2010;24 (5):547–59. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
 172. Kuvin JT. Electrocardiographic Changes of Hyperkalemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;338 (10):662. DOI: 10.1056/NEJM199803053381005
 173. Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia—consequences, causes, and correction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8 (7):1179–88. PMID: 9219169
 174. Gennari FJ. Hypokalemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339 (7):451–8. DOI: 10.1056/NEJM199808133390707
 175. Loon NR, Wilcox CS. Mild Metabolic Alkalosis Impairs the Natriuretic Response to Bumetanide in Normal Human Subjects. *Clinical Science*. 1998;94 (3):287–92. DOI: 10.1042/cs0940287
 176. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner and Rector's the kidney. 9th Edition. E-Book. -Imprint: Saunders;2012. ISBN 978-1-4160-6193-9
 177. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312 (6):F998–1015. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2017
 178. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreassen F, Mosekilde L. Loop Diuretics Increase Bone Turnover and Decrease BMD in Osteopenic Postmenopausal Women: Results from a Randomized Controlled Study with Bumetanide. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;21 (1):163–70. DOI: 10.1359/JBMR.051003
 179. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ. Incidence and Clinical Spectrum of Thiazide-associated Hypercalcemia. *The American Journal of Medicine*. 2007;120 (10):911.e9–911.e15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.07.044
 180. Hakim R, Tolis G, Goltzman D, Meltzer S, Friedman R. Severe hypercalcemia associated with hydrochlorothiazide and calcium carbonate therapy. *Canadian Medical Association Journal*. 1979;121 (5):591–4. PMID: 497950
 181. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 1989;3 (6):457–61. PMID: 2607519
 182. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37 (27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 183. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131 (20):1763–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
 184. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P et al. Hyperuricemia treatment in acute heart failure patients

- does not improve their long-term prognosis: A propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clinical Cardiology*. 2019;42 (8):720–7. DOI: 10.1002/clc.23197
185. Ames RP. The Effects of Antihypertensive Drugs on Serum Lipids and Lipoproteins: II. Non-Diuretic Drugs. *Drugs*. 1986;32 (4):335–57. DOI: 10.2165/00003495-198632040-00003
 186. Ott SM, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Scholes D, Barlow WE. Effect of Low-Dose Thiazide Diuretics on Plasma Lipids: Results from a Double-Blind, Randomized Clinical Trial in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51 (3):340–7. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51107.x
 187. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43 (5):963–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125726.92964.ab
 188. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Current Hypertension Reports*. 2002;4 (3):202–10. DOI: 10.1007/s11906-002-0008-3
 189. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78 (4):673–681.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
 190. Nicholls MG. Interaction of diuretics and electrolytes in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65 (10):17E-21E; discussion 22E-23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90246-w
 191. Aronson JK. Meylers side effects of drugs – the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16th Edition. -Imprint: Elsevier Science;2015. – 7674 p. ISBN 978-0-444-53717-1
 192. Kayukov I. G., Lukichev B. G., Podgaetskaya O. Yu. To the question of the so-called furosemide-dependent kidney. *New St. Petersburg medical records*. 2009;2:92–3. [Russian: Каюков И. Г., Лукичев Б. Г., Подгаецкая О. Ю. К вопросу о так называемой фуросемидзависимой почке. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2009;2:92–3]
 193. Ryabov S. I. Nephrology: a guide for doctors: in 2 vols. T. 2: Kidney failure. -SPb.: СпецЛит;2013. – 232 p. [Russian: Рябов С. И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. Т.2: Почечная недостаточность. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 232с]. ISBN 978-5-299-00501-1
 194. Parfitt AM. Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis; relationship to citrate and calcium excretion. *Archives of Internal Medicine*. 1969;124 (6):736–40. PMID: 5353483
 195. Mallette LE. Acetazolamide-accelerated anticonvulsant osteomalacia. *Archives of Internal Medicine*. 1977;137 (8):1013–7. PMID: 879939
 196. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Furosemide. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;52 (1):144–50. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004
 197. Müller FO, Middle MV, Schall R, Terblanché J, Hundt HKL, Groenewoud G. An evaluation of the interaction of meloxicam with frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;44 (4):393–8. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00586.x
 198. Lai S, Momper JD, Yam FK. Evaluation of the effect of torsemide on warfarin dosage requirements. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;39 (4):831–5. DOI: 10.1007/s11096-017-0479-6
 199. Li J, Xu S, Yang L, Yang J, Wang CJ, Weinstein AM et al. Sex difference in kidney electrolyte transport II: impact of K+ intake on thiazide-sensitive cation excretion in male and female mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;317 (4):F967–77. DOI: 10.1152/ajprenal.00125.2019
 200. Rasmussen TP, Williford NN, DeZorzi C, Hammoud A, Boyle BJ, Zhou Y et al. Women Hospitalized for Acute on Chronic Decompensated Systolic Heart Failure Receive Less Furosemide Compared to Men. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:1505142. DOI: 10.1155/2019/1505142
 201. Werner U, Werner D, Heimbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S et al. Gender Is an Important Determinant of the Disposition of the Loop Diuretic Torasemide. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50 (2):160–8. DOI: 10.1177/0091270009337514
 202. Sica DA, Gehr TWB, Frishman WH. Use of Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*. 2017;13 (3):503–12. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.006
 203. Cunha FM, Pereira J, Marques P, Ribeiro A, Bettencourt P, Lourenço P. Diabetic patients need higher furosemide doses: a report on acute and chronic heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2020;21 (1):21–6. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000896
 204. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesslink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018;39 (34):3165–241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
 205. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G, Pizzaferrari P, Elia G. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *The Clinical Investigator*. 1993;71 (7):579–84. DOI: 10.1007/BF00208486
 206. Abecasis R, Guevara M, Miguez C, Cobas S, Terg R. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2001;36 (3):309–13. DOI: 10.1080/003655201750074672
 207. Gotsman I, Shauer A, Zwass DR, Tahiroglu I, Lotan C, Keren A. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure. *Clinical Cardiology*. 2019;42 (3):365–72. DOI: 10.1002/clc.23153
 208. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava Zh. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллеваальде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;19 (8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
 209. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22 (4):584–603. DOI: 10.1002/ehj.1697
 210. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35 (7):455–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy386
 211. Avdoshina S. V., Efremovtseva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Risk assessment of acute kidney injury in patients with acute cardiovascular disease without invasive intervention. *Kardiologiya*. 2020;59 (12S): 46–56. [Russian: Авдошина С. В., Ефремовцева М. А., Виллеваальде С. В., Кобалава Ж. Д. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства. Кардиология. 2019;59 (12S): 46–56]. DOI: 10.18087/cardio.n466
 212. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35 (48):3413–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu320
 213. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*. 2015;36 (23):1437–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
 214. Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A. Fundamentals of cardiorenal medicine. Kobalava Zh. D., Moiseev V. S., editors -M.: GEOTAR-Media;2014. – 256 p. [Russian: Кобалава Ж. Д., Виллеваальде С. В., Ефремовцева М. А. Основы кардиоренальной медицины. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 256с]. ISBN 978-5-9704-3040-8
 215. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-

- vascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29 (4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
216. Ovchinnikov A. G., Azizova A. G., Masenko V. P., Shatalina L. S., Ageev F. T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NS-FW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13 (6):320–33. [Russian: Овчинников А. Г., Азизова А. Г., Масенко В. П., Шаталина Л. С., Агеев Ф. Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13 (6):320–33]
217. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50 (9):859–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.080
218. Ovchinnikov A. G., Ozhereleva M. V., Masenko V. P., Ageev F. T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. *Russian Heart Journal*. 2017;16 (3):185–96. [Russian: Овчинников А. Г., Ожерельева М. В., Масенко В. П., Агеев Ф. Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16 (3):185–96]
219. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Fedosyina E. A., Bessonova E. N., Pirogova I. Yu. et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26 (4):71–102. [Russian: Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А., Бессонова Е. Н., Пирогова И. Ю. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26 (4):71–102]
220. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69 (2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
221. Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, Woo K, Kistner R, Lurie F et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*. 2020;8 (4):505–525.e4. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.02.001
222. Perrin M, Eklof B, van Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaidis A et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *International Angiology*. 2016;35 (4):374–98. PMID: 27081866
223. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;31 (1):83–92. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.07.019
224. Alsheekh A, Hingorani A, Marks N, Ostrozhynskyy Y, Ascher E. Clinical correlation with failure of endovenous therapy for leg swelling. *Vascular*. 2017;25 (3):249–52. DOI: 10.1177/1708538116667325
225. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2016;310 (10):F958–71. DOI: 10.1152/ajprenal.00476.2015
226. Stücker M, Danneil O, Dörler M, Hoffmann M, Kröger E, Reich-Schupke S. Safety of a compression stocking for patients with chronic venous insufficiency (CVI) and peripheral artery disease (PAD). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18 (3):207–13. DOI: 10.1111/ddg.14042
227. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;176:68–91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075
228. Garza R, Skoracki R, Hock K, Povoski SP. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *BMC cancer*. 2017;17 (1):468. DOI: 10.1186/s12885-017-3444-9
229. Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; S0169-409X (20) 30124–1. [Epub ahead of print. PMID: 32891679]. DOI: 10.1016/j.addr.2020.08.013
230. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53 (1):3–19. PMID: 32521126
231. Lennie TA, Song EK, Wu J-R, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17 (4):325–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.11.008
232. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, Alderman M, Bonventre JV, Di Pasquale P et al. Water and Sodium in Heart Failure: A Spotlight on Congestion. *Heart Failure Reviews*. 2015;20 (1):13–24. DOI: 10.1007/s10741-014-9438-7
233. Li Y, Fu B, Qian X. Liberal Versus Restricted Fluid Administration in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *International Heart Journal*. 2015;56 (2):192–5. DOI: 10.1536/ihj.14–288
234. Dunlay SM, Gheorghide M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12 (4):367–74. DOI: 10.1093/eur-jhf/hfq019
235. Jones CD, Holmes GM, DeWalt DA, Erman B, Wu J-R, Cene CW et al. Self-reported recall and daily diary-recorded measures of weight monitoring adherence: associations with heart failure-related hospitalization. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14 (1):12. DOI: 10.1186/1471-2261-14-12