

Іванов Д.Д. 

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Продовжена тривала діуретична терапія

For citation: *Pochki*. 2020;9(3):134-136. doi: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211458

Резюме. Розглянуті практичні аспекти призначення діуретичної терапії при хронічній хворобі нирок (ХХН), цукровому діабеті (ЦД) і серцевій недостатності (СН) — як окремих нозологіях, так і при їх комбінації. Незважаючи на те, що ці захворювання мають різну етіологію, хронічна затримка рідини є загальним проявом при їх прогресуванні. Починаючи з 2020 року комбінована діуретична терапія антагоністом альдостерону та петльовим діуретиком доповнена інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) при ХХН, ЦД і хронічній СН зі зниженою фракцією викиду. Така тактика демонструє кращу дегідратацію, збільшення виживаності пацієнтів і зниження серцево-судинної смертності. Проте зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) супроводжується зменшенням ефективності позначених ліків. Такою межею є ШКФ менше за 30 мл/хв/м², хоча існують індивідуальні коливання. Можливим рішенням питання індивідуалізації продовження потрібної тривалої діуретичної терапії є визначення функціонального ниркового резерву. Його збереження та контроль калію крові дозволяє продовжувати потрібну терапію. Інакше пацієнт вимушений відмінити антагоніст альдостерону, іНЗКТГ2, переходити з торасеміду на фуросемід і готуватись до нирково-замісної терапії.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; серцева недостатність; антагоніст альдостерону; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; петльові діуретики

Проблема тривалої діуретичної терапії є актуальною для пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом (ЦД) та серцевою недостатністю (СН). Провідні механізми затримки рідини при цих захворюваннях є різними: зниження водовидільної функції нирок, гіперглікемія та зменшення насосної функції серця відповідно. Їх комбінація значно ускладнює можливості терапевтичної тактики щодо досягнення судинної та клітинної нормоволемії. Проте сучасні ліки значно розширили можливості полегшення стану пацієнтів і збільшили тривалість їх життя.

До 2020 року тривала терапія гіперволемії при ХХН/ЦД/СН передбачала застосування великих доз петльових діуретиків та призначення антагоністів альдостерону відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1–3]. Починаючи з цього року рекомендації ADA [2] та FDA [4] визначили тактику застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) при ЦД 2-го типу і СН (зі зниженою фракцією викиду) або ХХН та без них. Підставою для цих рекомендацій стала низка досліджень. Згадаємо деякі з них.

Дані скандинавського реєстру показують, що застосування іНЗКТГ2 пов'язано з меншим ризиком розвитку та прогресування діабетичної хвороби нирок у пацієнтів без цих явних супутніх захворювань. Ці дані отримані при аналізі 38 273 нових осіб, які приймали інгібітори НЗКТГ, та 107 854 нових осіб, які приймали інгібітори дипептидилпептидази-4 ($P < 0,001$), у даних національних реєстрів з 2013 по 2018 рік у Швеції, Данії та Норвегії [5].

В дослідженні CREDENCE пацієнти з ЦД 2-го типу та ХХН мали кращі результати при застосуванні канагліфлозину, ніж плацебо, що дозволило FDA затвердити його у вересні 2019 року для зниження ризику прогресування ХХН і погіршення функції нирок.

Серед тих, у кого розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) становила від 30 до 45 мл/хв на 1,73 м², канагліфлозин призвів до початкового зниження 2,03 мл/хв на 1,73 м². Після цього зниження рШКФ було повільнішим у групі канагліфлозину порівняно з плацебо (–1,72 проти –4,33 мл/хв на 1,73 м²; різниця між групами — 2,61 мл/хв на 1,73 м²). Таким чином, канагліфлозин безпечно знижував ризик виникнення ниркових і серце-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

во-судинних подій, маючи стійкі результати по підгрупах рШКФ, включаючи підгрупу, що розпочала лікування з рШКФ від 30 до < 45 мл/хв на 1,73 м². Абсолютна користь від ниркових результатів була найбільшою у підгрупах з нижчим рШКФ [6].

Дапагліфлозин у хворих на хронічну СН показав переважачу ефективність у дослідженні DAPA-CKD, тому воно було припинено достроково у березні 2020 р. Проте ертугліфлозин не продемонстрував ренопротекторні властивості. Так, згідно з дослідженням VERTIS, ертугліфлозин не перевершував плацебо за складеним результатом термінальної ниркової недостатності, діалізом/трансплантацією або подвоєнням рівня креатиніну в сироватці крові [7].

Доказові дані свідчать, що емпагліфлозин (EMPA-REG OUTCOME) та канагліфлозин (CANVAS) демонструють однакове вірогідне зниження ризику виникнення 3Р-МАСЕ на 14 % (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт), що не показано для дапагліфлозину. Проте останній у дослідженні DECLARE-TIMI продемонстрував вірогідне зниження комбінованої ренальної точки (поєднання $\geq 40\%$ зниження рШКФ до рівня менше за 60 мл/хв/м², розвитку кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок і смерті від ниркових причин). Таким чином, ефекти іНЗКТГ2 різняться. Але в контексті проблеми статті є більш важлива інформація. Частота інфаркту міокарда та ішемічного інсульту у пацієнтів з ЦД 2-го типу при прийомі дапагліфлозину зменшувалась на 34 і 39 % відповідно лише при їх тривалості понад 20 років, тобто при наявній діабетичній хворобі нирок у більшості пацієнтів. І навпаки, при тривалості ЦД 2-го типу ≤ 5 років призначення дапагліфлозину супроводжувалось підвищенням частоти інфаркту міокарда на 11 % ($P = 0,019$) та ішемічного інсульту на 32 % ($P = 0,015$) [8]. Таким чином, можна припустити, що при збереженні водовидільної функції нирок при нетривалому перебігу ЦД 2-го типу діуретичний ефект дапагліфлозину може сприяти надмірній втраті рідини та розвитку ішемічних подій. Із втратою функції нирок такий ефект нівелюється, але, ймовірно, втрачається і діуретичний ефект дапагліфлозину. Доречно також нагадати, що емпагліфлозин у дозі 25 мг краще знижував рівень глікованого гемоглобіну при рШКФ понад 60 мл/хв/м², ніж 10 мг, а при рШКФ менше за 60 мл/хв/м² обидві дози емпагліфлозину — 10 і 25 мг — демонстрували однаковий вплив на зниження глікованого гемоглобіну при ЦД 2-го типу [8], що ще раз повертає нас до значущості водовидільної функції нирок.

Зважаючи на те, що іНЗКТГ2 діють протягом усього дня, стало можливим говорити про постійну або продовжену діуретичну терапію пацієнтів з ХХН/ЦД/СН. Фактично терапія на сьогодні складається з базового препарату іНЗКТГ2, антагоніста альдостерону (відповідно до рШКФ для уникнення гіперкаліємії) та дворазового призначення петльового діуретику. Така потрібна терапія різного механізму дії дає вражаючий результат. Більш того, інструкція до дапагліфлозину розширена щодо можливості застосування препарату при рШКФ менше за 60 мл/хв/м².

Разом з тим клінічні спостереження свідчать про прогресуюче зниження діуретичної ефективності іНЗКТГ-2 та петльових діуретиків при прогресуючій втраті функції нирок. Збільшення дози іНЗКТГ2 або переведення на пролонговані форми торасеміду не призводять до підвищення діурезу. Взагалі, пролонговані форми торасеміду не демонструють переваг перед звичайною молекулою торасеміду [8].

Із втратою функції нирок знижується їх водовидільна здатність, що обмежує кількість виведення сечі, та ферментативна активність, що погіршує дію антагоністів альдостерону та іНЗКТГ2. Змінюється також і відгук на петльові діуретики: зменшується ефективність торасеміду, що має переваги при рШКФ понад 30 мл/хв і поступається фуросеміду при менших значеннях рШКФ. Така втрата функцій нирок є індивідуальною (але при рШКФ менше за 30 (40) мл/хв прогнозувати ефективність усіх трьох груп діуретиків стає досить складно) та допомагає зрозуміти ситуацію з визначенням функціонального ниркового резерву (ФНР) [9]. При значеннях ФНР понад 10 % можна сподіватись на некатастрофічну втрату водовидільної функції нирок, при ФНР понад 50 % очікується збережена ефективність тривалої діуретичної терапії. При цьому слід звернути увагу на підтримання нормонатріємії і магніємії та запобігання розвитку гіперкаліємії.

Таким чином, алгоритм продовженої тривалої діуретичної терапії в нефрологічній практиці виглядає так (рис. 1).

Висновки

1. Тривала продовжена діуретична терапія за наявності гіперволемії при ХХН, ЦД та/або СН складається з потрібної комбінації антагоніста альдостерону (селективно-го), іНЗКТГ2 та петльового діуретику (торасеміду).

2. Із прогресуючим зниженням рШКФ (менше за 30 мл/хв/м²) ефективність такої терапії зменшується. Прогностичним критерієм збереження її ефективності виступає ФНР.

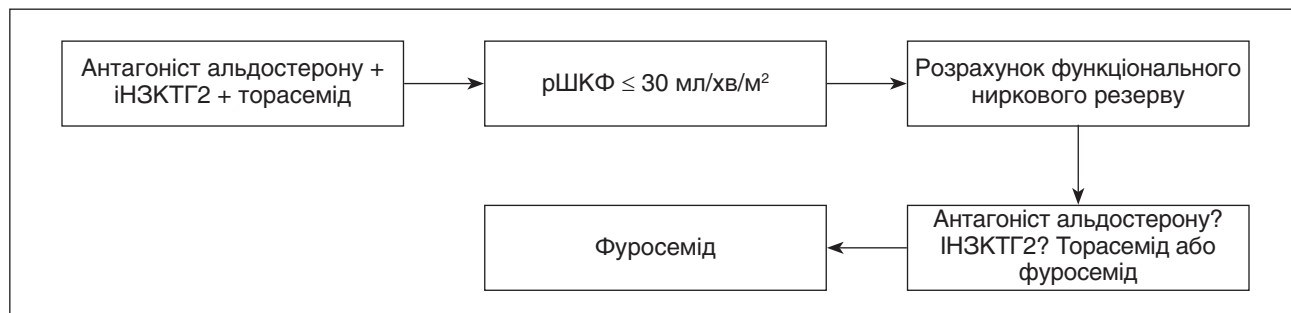


Рисунок 1. Тактика постійної продовженої діуретичної терапії при ХХН, ЦД та/або СН

Конфлікт інтересів. Автор отримував гонорари за представлення окремих молекул груп іНЗКТГ2 та петльових діуретиків у своїх публічних виступах і публікаціях. Наведений матеріал не має фінансової підтримки з боку фармацевтичного бізнесу.

Етичний конфлікт. Висновки автора базуються на даних літератури та особистому клінічному досвіді. Стаття повністю підготовлена автором і вперше подана для друку.

References

1. Mullens W, Damman K, Harjola VP, 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. *Pocki*. 2019;8(1):43–61. doi:10.22141/2307-1257.8.1.2019.157796.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2020: Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020 Jan; 38(1): 10–38. doi:10.2337/cd20-as01.
3. Ivanov D. Diuretics in modern nephrology. *Pocki*. 2019;8(2):124–128. doi:10.22141/2307-1257.8.2.2019.166668.
4. FDA. Approves new treatment for a type of heart failure. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>. Accessed: May 05, 2020.

5. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1186. Published 2020 Apr 29. doi:10.1136/bmj.m1186.

6. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):1128–1139. doi:10.1681/ASN.2019111168.

7. Busko M. SGLT2 Inhibitors May Prevent Diabetic Kidney Disease. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/929866>. Accessed: May 4, 2020.

8. Ivanov D.D. Marketing ploy: the benefits of slow release torasemide? *Liki Ukraine*. 2017;6(212):43–47. (in Russian).

9. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(3):11–17.

Отримано/Received 03.08.2020

Рецензовано/Revised 17.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2020 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Продолжающаяся длительная диуретическая терапия

Резюме. Рассмотрены практические аспекты назначения диуретической терапии при хронической болезни почек (ХБП), сахарном диабете (СД) и сердечной недостаточности (СН) — как отдельных нозологиях, так и при их комбинации. Несмотря на то, что эти заболевания имеют разную этиологию, хроническая задержка жидкости является общим проявлением при их прогрессировании. С 2020 года комбинированная диуретическая терапия антагонистом альдостерона и петлевым диуретиком дополнена ингибиторами натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2) при ХБП, СД и хронической СН со сниженной фракцией выброса. Такая тактика демонстрирует лучшую дегидратацию, увеличение выживаемости пациентов и снижение сердечно-сосудистой смертности. Однако снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

сопровождается уменьшением эффективности упомянутых лекарств. Такой гранью является СКФ менее 30 мл/мин/м², хотя существуют индивидуальные различия. Возможным решением вопроса индивидуализации продолжения тройной длительной диуретической терапии является определение функционального почечного резерва. Его сохранение и контроль калия крови позволяет продолжать тройную терапию. В противном случае пациенту необходимо отменять антагонист альдостерона и иНЗКТГ2, переходить с торасемида на фуросемид и готовиться к почечно-заместительной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; сахарный диабет; сердечная недостаточность; антагонист альдостерона; ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа; петлевые диуретики

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Continuing long-term diuretic therapy

Abstract. The practical aspects of prescribing diuretic therapy in chronic kidney disease, diabetes mellitus and heart failure, both as separate nosologies and in their combination, are considered. Although these diseases have different etiologies, chronic fluid retention is a common manifestation as they progress. Since 2020, combined diuretic therapy with an aldosterone antagonist and a loop diuretic has been supplemented with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor for chronic kidney disease, diabetes mellitus and chronic heart failure with reduced ejection fraction. This approach demonstrates better dehydration, increased patient survival, and reduced cardiovascular mortality. However, a decrease in the glomerular filtration rate is accompanied by a decrease in the effec-

tiveness of these agents. This border line is glomerular filtration rate less than 30 ml/min/m², although there are individual differences. A possible solution for the individualization of the continuation of triple long-term diuretic therapy is to determine the functional renal reserve. Its maintenance and control of blood potassium allows the triple therapy to be continued. Otherwise, the patient needs to cancel an aldosterone antagonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, switch from torasemide to furosemide and prepare for renal replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease; diabetes mellitus; heart failure; aldosterone antagonist; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; loop diuretics