

УДК 616.61-616-08-039.33

DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790

Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Rostaing Lionel<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина<sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, FranceD.D. Ivanov<sup>1</sup>, Lionel Rostaing<sup>2</sup><sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France

## Диуретики и новые возможности в нефропротекции

### Diuretics and advanced features of nephroprotection

For cite: *Pochki*. 2019;8(1):2-6. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790

**Резюме.** В статье рассмотрены наиболее часто используемые в нефрологии диуретики, схемы и дозы их применения. Особое внимание уделено новому классу сахароснижающих препаратов (глифлозины), которые способны оказывать нефропротективное действие у больных с диабетической нефропатией, а также, вероятно, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

**Ключевые слова:** диуретики; хроническая почечная недостаточность; петлевые диуретики; ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа; нефропротекция

**Abstract.** The most frequently used diuretics in nephrology, and the scheme and dosages used for their prescription are considered. Attention is focused on a new class of hypoglycemic drugs (gliflozins) that can provide nephroprotection to patients with diabetic nephropathy, and probably those with chronic kidney disease without diabetes mellitus type 2.

**Keywords:** diuretics; chronic kidney disease; loop diuretics; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; nephroprotection

Выделение мочи относится к ведущей функции почек. Внезапное прекращение диуреза является признаком их острого повреждения. Напротив, постоянное умеренное снижение выделения мочи характеризует хроническую болезнь почек (ХБП). Риски возникающей при ХБП гипергидратации реализуются в повышении артериального давления и развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) (рис. 1) [1].

Как следует из рис. 1, диуретики практически не используются при остром повреждении почек (острой почечной недостаточности), за исключением выраженной гипергидратации. Наоборот, основной терапией отечного синдрома и/или гипергидратации при ХБП являются ди-

The main function of kidneys is urinary excretion. A sudden arrest of diuresis indicates that the organ is severely injured. Conversely, a constant moderate decrease in urinary excretion is a characteristic of chronic kidney disease (CKD). Overhydration that occurs in CKD manifests as high blood pressure and congestive heart failure (CHF) (Fig. 1) [1].

The Fig. 1 shows that diuretics are rarely used for acute kidney injury unless there is severe overhydration. Conversely, the primary treatment for edema syndrome and/or over-hydration in CKD is the use of diuretics; however, their clinical effec-

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Pochki), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Иванов Дмитрий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; 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

уретики, клиническая эффективность которых ограничена длительностью их действия и выраженностью эффекта перераспределения жидкости между сосудами и тканями.

В связи с этим небезынтересными явились результаты исследования превентивной роли водной нагрузки у пациентов с ХБП, которые показали отсутствие органосохраняющей способности воды. Среди взрослых с хроническим заболеванием почек тренировка по увеличению потребления воды по сравнению с обычным потреблением не замедляла снижение функции почек через 1 год [2].

Напротив, при ХБП актуальным является контроль лишней жидкости за счет регулярного использования диуретиков в связи с постоянным/персистирующим снижением водовыделительной функции почек. Диуретическая терапия при ХБП осуществляется преимущественно при помощи антагонистов альдостерона (альдактон, эплеренон) и петлевых диуретиков (торасемид, ксипамид) [3].

Идеальный диуретик должен действовать все время суток, за исключением сна, давать стойкое выделение мочи без формирования резистентности к нему и не нарушать значимо баланс жидкости между сосудами и тканями. Эти свойства на примере трех наиболее часто применяемых в нефрологии петлевых диуретиков представлены в табл 1.

Главными причинами смертности пациентов с ХБП являются сердечно-сосудистые события, к которым приводят гипертензия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В их развитии особую роль играет гипергидратация, поэтому постоянная диуретическая терапия является одной из главных составляющих ведения таких пациентов. Для лечения ХСН традиционно предпочтение отдается немедленной форме высвобождения торасемида (IR). Это связано с тем, что все исследования, доказавшие неоспоримые преимущества торасемида перед фуросемидом, проведены исключительно с использованием обычной неретардированной формы препарата (исследование TORIC) [4]. Более того, в исследовании TORAFIC [5] не удалось обнаружить преимущества торасемида SR перед обычным фуросемидом в отношении влияния на прогноз у пациентов с ХСН. Пикообразный натрийурез для торасемида IR отмечен через 3 и 6 часов после приема, для торасемида SR — через 9, 12 и 15 часов после приема, он скорее негативен для клинической практики, чем несет в себе какие-либо преимущества.

Стандартной практикой для пациентов с ХБП и гипергидратацией является постоянный прием антагони-

тивности is restricted by duration of usage and intensity of fluid redistribution between vessels and tissues. In this regard, results have demonstrated the preventive role of coaching to increase water intake in patients with CKD. The CKD WIT (Chronic Kidney Disease Water Intake Trial) randomized clinical trial was conducted in 9 centres in Ontario, Canada, from 2013 until 2017. Patients had stage 3 chronic kidney disease (eGFR 30–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria or macroalbuminuria) and a 24-hour urine volume of less than 3.0 L. In adults with CKD, coaching to increase water intake compared with coaching to maintain the same water intake did not significantly slow the decline in kidney function after 1 year [2].

In contrast, in CKD, the main issue is the control of excess fluid through regular intake of diuretics because of decreased renal-water excretion. Diuretic therapy in CKD is mainly carried out using aldosterone antagonists (aldactone, eplerenone) and loop diuretics (torasemide, xipamide) [3].

Ideal diuretic use should last throughout the day, except when sleeping, and should provide regular urine flow without developing resistance. It should not significantly affect fluid balance between vessels and tissue. Table 1 shows some of the properties of three commonly used loop diuretics.

The main causes of death of patients with CKD include cardiovascular events caused by hypertension and heart failure (HF). Over-hydration can be a contributory factor, that is why continuous diuretic therapy is needed to treat such patients. Traditionally, immediate release (IR) torasemide is preferred to treat CHF: in the TORIC study, there was a proven advantage to use the non-retarded form of torasemide compared to furosemide [4]. In comparison, in the TORAFIC study [5], there was no advantage to torasemide SR over furosemide for patients with CHF. Peak-shaped natriuresis was observed 3 and 6 hours after intake of torasemide IR, whereas natriuresis was observed 9, 12, and 15 hours after taking torasemide SR. Clinically torasemide SR have no benefit to treat CKD.

The routine treatment for patients with CKD and over-hydration includes the continuous use of aldosterone antagonists (mild around-the-clock

<p><b>Внезапное прекращение диуреза: острое повреждение почек</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диуретики противопоказаны, рекомендовано поддержание эуволемии</li> </ul>
<p><b>Хроническая задержка жидкости: хроническая болезнь почек</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Показана длительная диуретическая терапия (петлевые диуретики и антагонисты альдостерона), следует избегать сосудистой гиповолемии</li> </ul>

**Рисунок 1. Виды и тактика лечения при нарушении водовыделительной функции почек**

<p><b>Sudden arrest of diuresis: acute kidney injury</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretics are contraindicative; euvolemia maintenance is recommended</li> </ul>
<p><b>Chronic fluid retention: chronic kidney disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long-term diuretic therapy is recommended (loop diuretics and aldosterone antagonists), vascular hypovolemia should be avoided</li> </ul>

**Figure 1. Types of renal water excretion disorders and their management**

ста альдостерона (мягкий контроль жидкости в течение суток) и 5–10 мг торасемида в монорежиме или в сочетании с ксипамидом в средних терапевтических дозах с «выходными днями» для восстановления чувствительности рецепторов к петлевому диуретику [3].

Диуретическая терапия *per se* помогает уменьшить кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистую заболеваемость, но не сохраняет функцию почек, т.е. не относится к ренопротекторному лечению. В определенной мере антагонисты альдостерона усиливают действие блокаторов рениновой системы, поэтому рассматриваются вместе как ингибция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Их постоянный прием ограничивается нередко возникающей гиперкалиемией (более 5,5 ммоль/л по европейским рекомендациям и более 5,0 ммоль/л по американским). Профилактикой гиперкалиемии является использование минимальной дозы антагониста альдостерона (25 мг) или совместное использование антагонистов альдостерона с калиевыми биндерами (полистиролсульфонат натрия, циклосиликат циркония, патиномер).

Поистине прорывным в совмещении диуретического эффекта и ренопротекции стало установление свойства ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Это послужило основанием для включения их в рекомендации второй линией после метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и СН или ХБП [6].

Как реализуется эффект нефропротекции у этих пациентов? Принято считать, что через модуляцию (повы-

fluid control) and low-dosage torasemide as a monotherapy or combined with xipamide at a median therapeutic dose: patients are given so-called “off days” to recover receptor sensitivity to loop diuretics [3].

Diuretic therapy helps reduce cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity, but does not maintain renal function, i.e., it is not considered a reno-protective therapy. Aldosterone antagonists, to some extent, potentiate the renin inhibitor and together are considered as renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors. Continuous intake of these drugs is restricted because of increased hyperkalemia (> 5.5 mmol/L according to European recommendations, and > 5.0 mmol/L according to American specifications). Preventive measures against hyperkalemia include using a minimum dose of 25 mg or the co-use of aldosterone antagonists and potassium binders (sodium polystyrene sulfonate, zirconium cyclosilicate, patiromer).

The combination of diuretics and reno-protection is considered a breakthrough since identifying the properties of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) in patients with type 2 diabetes mellitus. This has made this drug a second choice (after metformin) for patients with type 2 diabetes mellitus and HF or CKD [6].

How is nephroprotection realized in these patients? It can be achieved through modulation (tonicizing) of afferent arterioles. Thus, SGLT2 inhibitors

**Таблица 1. Сравнительная характеристика диуретиков**

Наименование	Длительность эффекта, часы	Формирование резистентности	Быстрое перераспределение жидкости между сосудами и тканями	Примечание
Фуросемид	4	Да	Да	Для ургентной терапии и при резко сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), не сочетаем с торасемидом
Торасемид	6–8	Да (нет — при высоком натрийуретическом пептиде, например, при ХСН)	Да	Для диуретического эффекта важна нормонатриемия
Ксипамид	8–12	Да	Да/нет	Сочетаем с торасемидом

**Table 1. Comparative analysis of diuretics**

Item	Duration of effect, hours	Resistance formation	Fast fluid redistribution between vessels and tissues	Importance
Furosemide	4	Yes	Yes	Used for urgent therapy and effective in rapidly decrease GFR; it cannot be combined with torasemide
Torasemide	6–8	Yes (but no if the level of natriuretic peptide is high, for example, in CHF)	Yes	Normonatremia is important for diuretic effect
Xipamide	8–12	Yes	Yes/no	Can be combined with torasemide

шение тонуса) приводящей артериолы. Таким образом, ингибиторы SGLT2 снижают избыточный приток крови к гломеруле, а блокаторы РААС улучшают отток крови из гломерулы. В результате нефрон, как структурно-функциональная единица, нормализует свою функцию и суммарная функция почек сохраняется.

Остается открытым вопрос о возможности использования ингибиторов SGLT2 у пациентов без сахарного диабета. Хорошо известна клиническая модель изолированной почечной глюкозурии с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью, которая обусловлена главным образом мутациями в гене котранспортера-2 натрия-глюкозы (SGLT2) [7]. Ген SGLT2 локализован в p11.2 в хромосоме 16. Он состоит из 14 отдельных экзонов, охватывающих приблизительно 7,7 геномной ДНК, и кодирует 672 аминокислотных белка SGLT2. Глюкозурия у этих пациентов может варьировать от  $< 1$  до  $> 150$  г/1,73 м<sup>2</sup> в день (нормальное значение от 0,03 до 0,3 г/день). В целом почечная глюкозурия является доброкачественным состоянием и не требует какой-либо специфической терапии [8].

Можно предположить, что развитие гипогликемии у пациентов с ХБП, в особенности с нарушенной толерантностью к глюкозе, не будет частым побочным эффектом при приеме ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров. В клинике в настоящее время наблюдаются несколько пациентов с ХБП без диабета, которые получают канаглифлозин 10 мг и действительно имеют лучший контроль баланса жидкости в организме, чем при терапии петлевыми диуретиками и антагонистами альдостерона. Более того, наши предварительные результаты указывают, что ключевую роль в контроле гипергидратации с помощью диуретиков у пациентов с ХБП играет функциональный почечный резерв в диапазоне рСКФ 60–30 мл/мин и его взаимосвязь с уровнем урикемии [3, 9–11].

Резюмируя вышеприведенное, сообщаем о практике использования диуретиков в нашей клинике (рис. 2).

Пациент с ХБП с целью ренопротекции в качестве базовой терапии получает блокатор ренин-ангиотензиновой системы (блокаторы рецепторов ангиотензина — БРА или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ) независимо от наличия артериальной гипертензии. При нормотензии это маленькая доза

reduce excessive blood flow to the glomerulus, and RAAS inhibitors promote better blood outflow from the glomerulus. As a result, the nephron regains normal function and total kidney function is improved.

The unclarified issue is the possibility of prescribing SGLT2i to patients that do not suffer from type 2 diabetes mellitus. There is a clinical model of isolated renal glucosuria with an autosomal dominant inheritance pattern and incomplete penetrance, which is caused mainly by mutations in the sodium-glucose co-transporter 2 gene [7]. This gene is localized in p11.2 in chromosome 16. It consists of 14 different exons that cover about 7.7 of the genomic DNA and codes for 672 amino acid proteins. Glycosuria in patients ranges from 1 to 150 g/L/1.73 m<sup>2</sup> per day (normal values are 0.03–0.3 g/day). In general, renal glycosuria is a benign state and does not require a specific therapy [8].

Development of hypoglycemia in patients with CKD, especially with impaired glucose tolerance, may not be a common side effect associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. We are currently monitoring some patients with CKD and without diabetes mellitus who are receiving canagliflozin 10 mg/day and have better fluid balance control; this treatment is more effective than loop diuretic therapy combined with aldosterone antagonists. Our preliminary findings indicate a key role for functional renal reserve with GFR ranging from 60–30 mL/min. In addition, it is interrelated with uremia and the possible control of over-hydration using diuretics in patients with CKD [3, 9–11].

Figure 2 describes the use of diuretics in our clinic (Fig. 2).

For the purpose of reno-protection, a patient with CKD receives a renin-angiotensin system blocker (ARB or ACEI) as a basic therapy, regardless of whether a patient has arterial hypertension. In normotension, the patient takes one small dose of ARB/ACEI at bedtime that does not lower blood pressure; in hypertension, the patient takes a therapeutic dose of ARB/ACEI. In hyperten-



Рисунок 2. Тактика диуретической терапии при ХБП

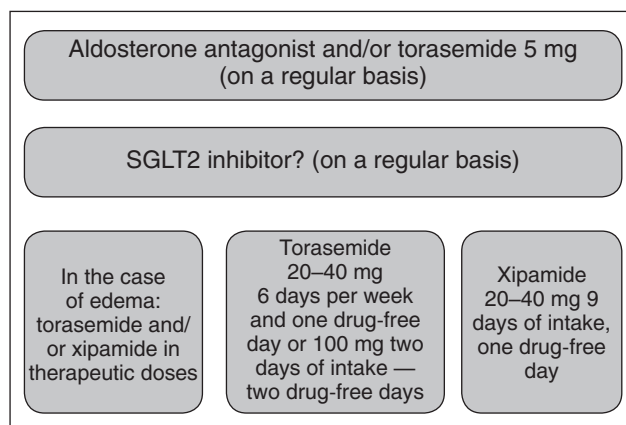


Figure 2. Diuretic therapy in CKD

БРА/ИАПФ однократно на ночь, не снижающая артериальное давление, при наличии гипертензии — терапевтическая доза БРА/ИАПФ. При наличии гипертензии терапия БРА/ИАПФ дополняется антагонистом альдостерона (и торасемидом в дозе 5 мг), обеспечивая более полный контроль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Если пациент имеет диабет 2-го типа или принято решение о возможности использования ингибитора SGLT2, то обеспечивается комбинированный эффект ренопротекции, при котором модифицируется тонус приносящей и выносящей артериолы клубочка. Наличие видимых отеков или гипергидратации, документируемой, например, по импедансу, предполагает дополнительно использование петлевых диуретиков, а именно торасемида и/или ксипамида. Режимы их назначения определяются целью, которую ставит клиницист: диуретический эффект (торасемид 20–40 мг 6 дней в неделю, один — перерыв, ксипамид 20–40 мг 9 дней, один — перерыв), выраженный диуретический эффект при резистентных отеках (торасемид 100–200 мг, два дня — прием, два — перерыв, ксипамид 80 мг, 6 дней — прием, один — перерыв).

Приглашаем к обсуждению специалистов.

**Конфликт интересов.** Не заявлен. ■

sion, ARB/ACEI therapy is used in combination with an aldosterone antagonist (and torasemide 5 mg) to provide better control over the renin-angiotensin-aldosterone system. If a patient has type 2 diabetes mellitus or it has been decided to use the SGLT2 inhibitor, the combined effect of renoprotection is provided and many afferent and efferent glomerular arterioles are modified.

Evident edema or over-hydration can involve the use of loop diuretics, torasemide, and/or xipamide in particular. The goal set by clinicians is to determine the ideal treatment regimen: i.e., to achieve a diuretic effect (torasemide 20–40 mg, 6 days per week, one drug-free day; xipamide 20–40 mg, 9 days, one drug-free day) and a significant diuretic effect in resistant edema (torasemide 100–200 mg, 2 days intake, two drug-free days; xipamide 80 mg, 6 days intake, 1 drug-free day).

We invite experts to join this discussion.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. ■

## References

- 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. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jan 1. doi: 10.1002/ehfj.1369.
- Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930.
- Ivanov DD, Gozhenko AI, Savitskay LN. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *Pochki.* 2018;7(4):238-244. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512.
- Cosin J, Diez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):507-13.
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study. *Clin Ther.* 2011 Sep;33(9):1204-1213.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.08.006.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Ottosson-Laakso E, Tuomi T, Forsén B, et al. Influence of Familial Renal Glycosuria Due to Mutations in the SLC5A2 Gene on Changes in Glucose Tolerance over Time. *PLoS One.* 2016 Jan 6;11(1):e0146114. doi: 10.1371/journal.pone.0146114.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):5-14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.
- Ivanov DD. RAS antagonists correct hyperfiltration in DKD stage 1. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018 May;33(Suppl 1):i493. doi: 10.1093/ndt/gfy104.SP429.
- Ivanov DD, Sinichenko OV, Golovach IYu, Bevzenko TB, Ivanova MD. THU0687 The impact of urate-lowering therapy on kidney function (IMPULSKF): preliminary results. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77(Suppl 2):537. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3962.
- Ivanov D, Ivanova M, Bevzenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 6 years treatment and follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018 May;33(suppl 1):i626. doi: 10.1093/ndt/gfy104.Su0025.

Получено/Received 03.01.2019 ■

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Lionel Rostaing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Госпітальний центр Університету Гренобль-Альпи, м. Гренобль, Франція

### Диуретики й нові можливості нефропротекції

**Резюме.** У статті розглянуті найбільш часто використовувані в нефрології діуретики, схеми й дози їх застосування. Особливу увагу приділено новому класу цукрознижувальних препаратів (гліфлозини), що здатні справляти нефропротективну дію у хворих із діабетичною нефропатією, а та-

кож, імовірно, у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які не страждають від цукрового діабету 2-го типу.

**Ключові слова:** діуретики; хронічна ниркова недостатність; петльові діуретики; інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу; нефропротекція