

УДК 616.12-008.46-036.12:615.254.1.015.46
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-152-167>

Резистентность к диуретикам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: механизмы, профилактика и преодоление

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹, Терентьева Н.Н.³,
Лившиц И.К.¹, Останко В.Л.¹, Гракова Е.В.², Копьева К.В.², Усов В.Ю.², Гарганеева Н.П.¹,
Горелова Ю.В.¹

¹Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

²Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111

³Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Проанализирована проблема резистентности к диуретикам (РД) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Большинство симптомов и признаков ХСН связаны с гиперволемией и застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Выраженность последних является основным фактором, негативно влияющим на общую оценку удовлетворенностью жизнью пациентов с ХСН. Так как пациент даже в инкурабельной стадии ХСН в первую очередь ожидает от назначенной врачом терапии быстрого снижения выраженности проявлений декомпенсации, достижение эуволемии представляет собой суть ее краткосрочной задачи. Без диуретиков этих немедленных эффектов, по которым большинство пациентов с ХСН судят о квалификации врача, добиться практически невозможно. К сожалению, по-видимому, ни одному клиницисту не удалось избежать в своей практике разочарования в эффективности терапии сердечной недостаточности, связанного с РД. Как правило, РД отражает прогрессирующее течение ХСН и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В лекции последовательно рассмотрены вопросы терминологии, диагностики, патогенеза и профилактики РД, отягощающей ХСН, а также обсуждается комплекс мероприятий, направленный на восстановление чувствительности к диуретикам.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, резистентность к диуретикам, терминология, механизмы, водно-солевой режим, секвенциальная блокада нефрона, глифлозины, ваптаны, инотропы, вазоконстрикторы, глюкокортикостероиды, серелаксин, несиритид, альбумин, ультрафильтрация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Останко В.Л., Гракова Е.В., Копьева К.В., Усов В.Ю., Гарганеева Н.П., Горелова Ю.В. Резистентность к диуретикам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: механизмы, профилактика и преодоление. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):152–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-152-167>.

Diuretic resistance in patients with chronic heart failure: mechanisms, prevention, and treatment

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Beshpalova I.D.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Terentyeva N.N.³, Livshits I.K.¹, Ostanko V.L.¹, Grakova E.V.², Kopeva K.V.², Usov V.Yu.², Garganeeva N.P.¹, Gorelova Yu.V.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences (RAS)
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Surgut State University (SurSU)
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

The authors analyzed the problem of diuretic resistance (DR) in patients with chronic heart failure (CHF). Most of the symptoms and signs of CHF are associated with hypervolemia and vascular congestion in the systemic and pulmonary circulation. The severity of the latter is the main factor which negatively affects the overall assessment of life satisfaction in patients with CHF. Since the patient, even at the incurable stage of CHF, primarily expects a rapid decrease in the severity of manifestations of decompensation from the prescribed therapy, achieving euvolemia is the essence of its short-term objective. Without diuretics, these immediate effects, according to which most CHF patients judge the qualifications of the doctor, are almost impossible to achieve. Unfortunately, apparently, not a single clinician was able to avoid disappointment in the effectiveness of CHF therapy associated with DR in their practice. As a rule, DR reflects the progressive course of CHF and is often associated with a poor prognosis. The review consistently covers the issues of terminology, diagnosis, pathogenesis, and prevention of DR, which aggravates CHF, and discusses measures aimed at restoring sensitivity to diuretics.

Keywords: chronic heart failure, diuretic resistance, terminology, mechanisms, water and salt restriction, sequential nephron blockade, gliflozines, vaptans, inotropes, vasoconstrictors, glucocorticoids, serelaxin, nesiritide, albumin, ultrafiltration

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Beshpalova I.D., Kalyuzhina E.V., Terentyeva N.N., Livshits I.K., Ostanko V.L., Grakova E.V., Kopeva K.V., Usov V.Yu., Garganeeva N.P., Gorelova Yu.V. Diuretic resistance in patients with chronic heart failure: mechanisms, prevention, and treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):152–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-152-167>.

ВВЕДЕНИЕ

Многие дефиниции хронической сердечной недостаточности (ХСН) включают в себя описание ее основных проявлений [1]. В частности, эксперты Европейского общества кардиологов определяют клинически выраженную ХСН как клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (например, одышка, отеки лодыжек и усталость), которые могут сопровождаться признаками (например, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких и периферические отеки), вызванными структурной и (или) функциональной аномалией сердца

[2]. Как можно заметить, большинство симптомов (жалоб) и признаков, представленных в этом определении, связаны с гипervолемией и застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Выраженность последних является основным фактором, негативно влияющим на общую оценку удовлетворенностью жизнью пациентов с ХСН, в том числе с коморбидной патологией [3–5].

Несмотря на то, что апологеты медицинской практики, основанной на доказательствах, в качестве главного целевого вопроса фармакотерапии ХСН рассматривают увеличение продолжительности жизни, в ходе лечения не менее важно обеспе-

чить возможность прожить ее качественно [1, 6]. Это диктует необходимость максимально полной ликвидации симптомов сердечной недостаточности даже в инкурабельной стадии заболевания [7]. Так как пациент в первую очередь ожидает от назначенной врачом терапии быстрого снижения выраженности проявлений ХСН, достижение эуволемии представляет собой суть ее краткосрочной задачи [8]. Без диуретиков этих немедленных эффектов, по которым большинство пациентов с ХСН судят о квалификации врача, добиться практически невозможно [9]. Не случайно терапию диуретиками иногда называют краеугольным камнем лечения пациента с декомпенсированной ХСН [7, 10, 11].

К сожалению, по-видимому, ни одному клиницисту не удалось избежать в своей практике разочарования в эффективности терапии сердечной недостаточности, связанного с резистентностью к диуретикам (РД) [7, 12, 13]. Резистентность к диуретикам является серьезной, одной из активно обсуждаемых на страницах рецензируемых научных журналов клинической проблемой, которая, как правило, предвещает плохой прогноз [14]. Несмотря на то, что в последнее время были опубликованы согласованные позиции экспертов Европы, Северной Америки и России, касающиеся применения диуретиков при ХСН [9, 14, 15], не утихают споры о том, какой должна быть наиболее оптимальная стратегия в ситуации, когда достигнуть эуволемии и (или) поддерживать ее не удается.

О градусе накала страстей свидетельствуют заголовки статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях: «Резистентность к диуретикам при острой декомпенсированной сердечной недостаточности: сложная клиническая головоломка», «Использование диуретиков при сердечной недостаточности с застойными явлениями: мы не можем судить о книге по ее обложке», «Непрекращающийся квест подходящей роли ультрафильтрации» [16–18].

Целью настоящей лекции является рассмотрение современных взглядов на проблему резистентности к диуретикам, развивающейся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с частотой, достигающей 20–35% (при острой декомпенсированной сердечной недостаточности – у половины больных), и на возможность ее преодоления.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Как говорил персидский поэт Шамсуддин ас-Самарканди, если болезнь не определена, невозможно и лечить ее. Так как верное распознавание любой патологии не мыслится без ясного понимания того, что

является целью диагностики, прежде всего следует определиться с терминологией. Проблема кроется в том, что далеко не во всех материалах, отражающих согласованные позиции авторитетных экспертов по применению диуретиков при ХСН, содержится попытка дать определение понятия РД. В свою очередь, дефиниции РД и критерии ее верификации в различных документах не всегда тождественны друг другу, что препятствует установлению границ применения этого термина (табл. 1).

Эксперты Американской коллегии кардиологов предлагают использовать термин «резистентность к диуретикам» для описания недостаточного натрийуреза, несмотря на адекватную диуретическую терапию [14]. Это лишенное количественной характеристики определение справедливо с научной точки зрения, но мало приемлемо для прикроватной диагностики, так как в подавляющем большинстве случаев в клинической практике врач оценивает не натрийурез (также как и не объем внеклеточной жидкости при чреслегочной термодилуции, значение гематокрита, внутригрудной импеданс, число гиперэхогенных артефактов при ультразвуковом исследовании легких или уровень давления наполнения желудочков при инвазивном мониторинге гемодинамики), а диурез и следующее за ним изменение веса тела [1, 19–21].

В свою очередь необходимо понимать, что скрывается за термином «адекватная диуретическая терапия», так как речь может идти о моно- или комбинированной терапии препаратами разных групп, ее различной продолжительности, а также широком диапазоне дозировок препаратов [22]. Так как петлевые диуретики составляют основу диуретической терапии при ХСН, термин «резистентность к диуретикам» в подавляющем большинстве случаев используется для обозначения устойчивости именно к препаратам, действующим на протяжении толстого восходящего сегмента петли Генле [9].

Помимо многообразных способов введения диуретика, выбор которых зависит от конкретной клинической ситуации, оптимальная терапия салуретиками предполагает применение дифференцированных подходов к ее эскалации с учетом отсутствия линейной зависимости между изменением дозы препарата и диуретическим эффектом. Например, увеличение дозы фуросемида на 20 мг у пациента, получающего до этого 20 мг препарата в сутки, даст существенно больший прирост диуреза, чем те же 20 мг, добавленные к терапии в дозе 220 мг/сут [14].

Понятно, что одна доза петлевого диуретика может вызвать в популяции пациентов с ХСН вариативный диуретический эффект, также как, наобо-

рот, одинаковый объем мочи у различных больных может быть получен при применении салуретика в широком диапазоне доз. Следовательно, при рассмотрении вопроса о резистентности к диуретикам

основное внимание следует уделять оценке эффективности препарата, с которой он способствует диурезу, а не абсолютной дозе мочегонного средства или уровню мочи [23].

Таблица 1

Примеры критериев диагностики резистентности к диуретикам

I. Базирующиеся на оценке натрийуреза

Неспособность увеличить экскрецию натрия по меньшей мере на 90 ммоль в течение 72 ч при приеме перорально 160 мг фуросемида, назначенного 2 раза/сут [24].

ФЭН менее 0,2% [25]. Рассчитывается по формуле [25]: $100 \times (\text{Scr} \times \text{Una}) / (\text{Sna} \times \text{Ucr})$, где Scr – сывороточный креатинин; Una – натрий мочи; Sna – натрий сыворотки; Ucr – креатинин мочи.

Кумулятивный 6-часовой натрийурез менее 50 ммоль после внутривенного введения 2–4 мг буметанида (медиана – 3 мг) [26].

Суточная экскреция натрия менее 100 ммоль после внутривенного введения буметанида в дозе 2–4 мг (медиана – 3 мг) [26].

Концентрация натрия менее 50 мэкв/л или значение отношения Na^+/K^+ менее 1,0 в порции мочи, полученной через 8 ч после введения диуретика [27].

Значение отношения концентрации натрия в моче к концентрации фуросемида в моче менее 2 ммоль/мг [28].

Ожидаемый через 6 ч после внутривенного введения петлевого диуретика кумулятивный натрийурез менее 100 ммоль [26]. Рассчитывается по формуле: $\text{СКФ} \times (\text{ППТ}/1,73) \times (\text{Scr}/\text{Ucr}) \times 150 \times (\text{Una}/1000)$, где СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Scr – сывороточный креатинин; ППТ – площадь поверхности тела; Una – натрий мочи; Ucr – креатинин мочи

II. Базирующиеся на оценке диуреза

Диурез менее 1 400 мл в 1-е сут после назначения 40 мг фуросемида (или эквивалентной дозы другого диуретика) [28].

Диурез менее 2 000 мл/сут после внутривенного назначения 40 мг фуросемида [29]

III. Основанные на динамике веса тела

Отсутствие уменьшения веса тела в течение 48–96 ч после начала терапии фуросемидом 40 мг/сут (или эквивалентной дозы другого диуретика) [28, 30]

IV. Основанные на дозе и способе введения диуретиков

Необходимость внутривенного введения фуросемида в дозе более 80 мг/сут [31].

Стойкие явления застоя, несмотря на применение фуросемида в дозе равной и превышающей 80 мг/сут [32].

Необходимость в приеме фуросемида в дозе, превышающей 3 мг/кг/сут (или эквивалентной дозы другого петлевого диуретика) [33]

Примечание. ФЭН – фракционная экскреция натрия – часть электролита, экскретируемая с мочой от общего количества прошедшего через клубочковый фильтр

Поскольку нарушенная чувствительность к диуретикам ограничивает возможность достижения эуволемии, в качестве критерия РД в клинической практике можно использовать неспособность достигнуть при применении высоких доз диуретиков (в первую очередь петлевых) так называемого сухого веса (идеальный вес пациента без лишней жидкости в организме) [9, 34–36]. Сухой вес – термин, который чаще всего используют специалисты по заместительной почечной терапии для описания веса пациента в состоянии эуволемии. Это тот вес, выше которого имеются симптомы и признаки задержки жидкости, а ниже которого у больного появляется гипотензия (при нормальном сухом весе системное артериальное давление, как правило, не ниже 110/50 мм рт. ст.) и нередко отмечаются признаки дисфункции почек [37, 38].

Стремление врачей, приступающих к лечению пациента с ХСН, к эуволемии по образному выражению К. Watson и соавт. [38], ясно также как то, что «ночь темна, а день светел». Однако отсутствие надежного и в то же время простого прикроватного

способа определения эуволемии (сухого веса) приводит к тому, что на пути к заветной эуволемии интернисты вынуждены идти дорогой проб и ошибок, эмпирически пытаясь установить оптимальную точку прекращения/деэскалации противоотечной терапии или без опоздания определить время для ее интенсификации, а также своевременно распознать развитие РД [9, 35].

Ситуация усугубляется тем, что клиницисты вынуждены действовать в вакууме общепринятых качественных и количественных критериев верификации РД. К сожалению, приходится констатировать, что быстрых изменений к лучшему ожидать не стоит, так как определение решающего правила диагностики в данном случае может быть сравнимо с попыткой справиться с уравнением с множеством неизвестных, которое, как известно, имеет бесконечное число решений.

Наконец, нельзя забывать о весьма распространенной псевдорезистентности к диуретикам, которую врач должен исключить прежде, чем высказываться о РД. О ложной резистентности к диуретикам

следует говорить, когда пациент по какой-либо причине не получает оптимальную диуретическую терапию. Например, при выборе врачом неадекватной стратегии терапии салуретиками (назначение низкой дозы петлевого диуретика или его применение в интермиттирующем режиме, а также неудачная комбинация с препаратами, снижающими эффективность диуретика) или плохой приверженности пациента к лечению. Прежде чем обсуждать РД, следует исключить отечный синдром, вторичный по отношению к венозной недостаточности, нарушениям циркуляции лимфы (лимфедема), гипоальбуминемии и патологии желез внутренней секреции (например, гипотиреоз или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона), а также таковой, связанный с лекарственной терапией (например, с применением производных дигидропиридина) [20].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ДИУРЕТИКАМ

Патогенез задержки жидкости при ХСН не может быть сведен к одному механизму, так как экспансия внеклеточной жидкости является сложным многоступенчатым процессом [39]. В свою очередь, фармакокинетика и фармакодинамика салуретиков включают ряд дискретных этапов, многообразные нарушения на каждом из которых дают ключ к пониманию неоднородности механизмов РД [9, 14, 40].

Идентификация механизма (механизмов) РД может способствовать выработке эффективной индивидуальной стратегии улучшения реакции на диуретики у пациента с ХСН. Важно учитывать, что многие механизмы РД были описаны в ходе исследований, выполненных в популяции здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией или хронической болезнью почек. Интуитивный вывод о том, что эти результаты в полной мере применимы по отношению к пациентам с сердечной недостаточностью, может быть ошибочным [20]. Так, очевидно, что дисфункция почек (депрессия скорости клубочковой фильтрации) как причина РД у пациентов с ХСН менее значима, чем при хронических заболеваниях почек. Полагаем, что, принимая во внимание большое количество фенотипов сердечной недостаточности, которую не случайно называют многоликой, осторожность необходима и при экстраполяции итогов исследований когорты пациентов с острой сердечной недостаточностью на популяцию больных ХСН.

Z.L. Cox и J.M. Testani в работе «Резистентность к петлевым диуретикам у пациента с острой сердечной недостаточностью» [36] выделили экстраренальную и ренальную формы РД и систематизировали ключевые механизмы развития последней на основе принципа выделения преимущественно задействованных сегментов нефрона. Адаптированные результаты этой систематизации, дополненные другими авторами, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные механизмы развития резистентности к диуретикам [14, 36, 41]			
Преренальные нарушения	Уровень ренальных сдвигов		
	до петли Генле	петля Генле	после петли Генле
Кардиоренальный синдром (1-й и 2-й типы). Патология почечного кровотока. Гипоальбуминемия. Высокое потребление натрия. Нарушение всасывания диуретика. Повышение внутрибрюшного давления	Редукция числа нефронов. Снижение скорости клубочковой фильтрации. Конкуренция за проникновение диуретиков в нефрон со стороны органических анионов. Альбуминурия	Низкая доза петлевого диуретика. Неоптимальная частота назначения петлевого диуретика. Слабый натрийуретический ответ на уровне петли Генле. Гипохлоремический алкалоз	Гипертрофия дистальных канальцев. Гиперфункция дистальных канальцев

Примечание. Перечень не является исчерпывающим.

Перечисление и детализацию механизмов первичной и вторичной РД можно было бы продолжить. Например, повышение экспрессии гена пендрина, полиморфизм других генов, кодирующих ионные транспортеры, котранспортеры (симпортеры) или обменники (антипортеры), а также обусловленная вазопрессинном активацией встраивания каналов аквапорина 2 в апикальную мембрану эпителиоцитов собирательной трубочки [14, 41, 42]. Их распростра-

ненность, клиническое и прогностическое значение остаются неясными и являются предметом для изучения в будущем.

Предполагают, что больше всего распространены формы РД, связанные с структурными и функциональными сдвигами, развивающимися на уровне дистальных канальцев [36], а наиболее важными причинами устойчивости к диуретикам являются компенсаторная реабсорбция натрия в дистальных

канальцах (независимо от того, что лишь 10% натрия в норме реабсорбируется в этом сегменте нефрона) и низкая доза петлевого диуретика [14]. Однако последняя, по большому счету, к РД никакого отношения не имеет, так как истинная резистентность, как уже отмечалось выше, предполагает наличие адекватной диуретической терапии, способной обеспечить достаточный уровень внутривещной концентрации диуретика [20].

Несмотря на совпадающее мнение большинства экспертов об ассоциации РД с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью (особенно с острой декомпенсацией) [41, 43], механизмы устойчивости к салуретикам нельзя рассматривать как исключительно патологические [20]. Физиологический смысл отработанных до совершенства эволюцией механизмов почечной ауторегуляции и нейрогормональных реакций заключается в устранении чрезмерных отклонений состояния водно-солевого баланса, развивающихся вслед за массивным натрийурезом уже на старте терапии высокими дозами диуретиков [44].

Первая доза диуретика нередко вызывает обнадеживающий диурез. Однако, когда после профузного диуреза объем внеклеточной жидкости уменьшается, активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводит к развитию так называемого феномена торможения [20, 44, 45]. Отсутствие возможности во всех случаях эффективно модулировать выраженность феномена торможения с помощью блокаторов нейрогуморальных систем, позволяет обсуждать альтернативные, объем независимые механизмы ранней РД. В частности, высказывается гипотеза об эффекте памяти эпителия почечных канальцев на воздействие диуретиков [46]. Вне зависимости от его механизма, торможение эффекта в определенных пределах полезно тем, что оно спасает от мочеизнурения, с одной стороны, и, как это не парадоксально, предупреждает развитие связанной с гиповолемией РД – с другой. Если бы первоначальный мочегонный эффект, связанный с увеличением экскретируемой фракции Na^+ на 20%, сохранялся при продолжении непрерывной инфузии петлевого диуретика, при скорости клубочковой фильтрации 120 мл/мин, пациент за сутки терял бы 280 г соли и 50 л осмотически связанной жидкости [20].

В отличие от связанной с феноменом торможения ранней РД, поздняя рефрактерность развивается спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии. Вызванная диуретиками хроническая внутрисосудистая перегрузка дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек ионами Na^+ и Cl^- запускает процесс структурной и функциональной

адаптации почек [40]. Ведущим механизмом поздней РД является гипертрофия и гиперфункция клеток однослойного кубического эпителия дистальных извитых канальцев, а также главных и вставочных клеток эпителия собирательных трубочек, которые иногда ошибочно называют канальцами [20].

Ремоделирование дистального сегмента нефрона и собирательных трубочек ассоциируется с активацией тиазид-чувствительного Na^+ - Cl^- -котранспортера, альдостерон-чувствительного эпителиального натриевого канала, хлоридно-бикарбонатного обменника (пендрин), что приводит к возрастанию канальцевой реабсорбции натрия [47]. Так, при хроническом внутривенном применении петлевого диуретика в высокой дозе (медиана фуросемида – 160 мг/сут) фракционная экскреция натрия у пациентов с острой сердечной недостаточностью возросла лишь на 4,8% [48], указывая на то, что около 70% ионов натрия, покидающих петлю Генле, подвергается дистальной канальцевой реабсорбции [20].

Наряду с ремоделированием и гиперфункцией дистальных канальцев, в качестве важного механизма РД можно также отметить развитие гипохлоремического метаболического алкалоза, обычно вызванного одновременным применением петлевых и тиазидных мочегонных, которые способствуют ретенции бикарбонатов. Даже умеренно выраженный метаболический алкалоз, который является наиболее распространенным нарушением кислотно-основного состояния у пациентов с ХСН, приводит к снижению натрийуретического эффекта петлевого диуретика примерно на 20% [46].

ПРОФИЛАКТИКА И ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ДИУРЕТИКАМ

ХСН является синдромом, а не заболеванием, и при разработке индивидуальной тактики лечения следует учитывать ее этиологическую неоднородность [49]. Правильно подобранное лечение основного заболевания, лежащего в основе ХСН, во многих случаях может значительно уменьшить выраженность проявлений сердечной декомпенсации, а иногда позволяет полностью избавиться от них пациента (например, после успешной хирургической коррекции порока сердца) [50]. Следовательно, своевременно назначенное эффективное лечение основного заболевания является первым шагом на пути предупреждения развития ХСН, требующей применения диуретиков, с одной стороны, и снижает вероятность того, что врач столкнется с проблемой РД, – с другой.

Ключом ко второму шагу профилактики РД является понимание многогранности механизмов гипер-

волемии и застоя у пациентов с сердечной недостаточностью, следствием которого является вывод о том, что диуретики должны рассматриваться лишь как один из компонентов в комплексе мероприятий вторичной профилактики ХСН, включающих немедикаментозные воздействия, оптимальную комбинированную патогенетическую фармакотерапию, электрофизиологические методы лечения, хирургические вмешательства и применение аппаратов вспомогательного кровообращения [1, 15, 51].

Применению диуретиков должны предшествовать немедикаментозные мероприятия, которые следует начинать проводить уже на этапе скрытой ХСН и продолжать после появления признаков декомпенсации, тем активнее, чем выраженнее застойные явления. Из немедикаментозных мероприятий, возможно, наиболее эффективным и в то же время требующим наименьших затрат является тщательное соблюдение рекомендаций по питанию [1, 52].

Так как результаты обсервационных исследований свидетельствуют о связи между потреблением натрия с задержкой жидкости и риском госпитализации у пациентов с ХСН [53–55], а потребление натрия в общей популяции, как правило, высокое (более 4 г/сут), то ограничение ежедневного потребления Na^+ до рекомендованного экспертами Всемирной организацией здравоохранения уровня, равного 2,5–3 г (6–7 г поваренной соли), является разумной целью для пациентов с умеренно выраженной ХСН [15, 46]. Такой подход препятствует задержке Na^+ в постдиуретическом периоде и рассматривается в качестве способа преодоления феномена торможения [45]. Для пациентов с РД требуется еще более строгое ограничение потребления Na^+ до уровня 2 г/сут (в таком случае обычно необходима помощь диетолога) [45]. Соблюдение диеты с более значительным ограничением Na^+ в амбулаторных условиях является сложной задачей, а ее выполнение может даже существенно увеличивать риск общей смерти и повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН [56–58].

Ограничение потребления жидкости в пределах 1,5–2 л/сут актуально только при тяжелой ХСН, требующей внутривенного введения диуретиков [15, 57]. Отметим, что тяжелая ХСН – термин, который в России традиционно применяется для обозначения сердечной недостаточности, соответствующей II Б стадии [57] и IV функциональному классу [59, 60]. При выраженной гиперволемиической гипонатриемии (концентрация Na^+ в плазме крови ниже 125 ммоль/л) может потребоваться более жесткое ограничение (до 800–1 000 мл/сут) потребления жидкости [51]. При гипонатриемии разведения показано применение селективного, конкурентного антаго-

ста V2-рецептора вазопрессина толваптана (в настоящее время изучается эффективность и безопасность других ваптанов, в частности неселективного антагониста V1a/V2-рецепторов вазопрессина пекаваптана [61]), без которого в такой ситуации эффективное и быстрое преодоление РД практически невозможно [62, 63].

Для профилактики развития феномена торможения диуретическую терапию следует начинать с наименьшей эффективной дозы препарата (предпочтение следует отдавать петлевому диуретику) [45]. С этой же целью диуретики следует назначать в комбинации с нейрогуморальными модуляторами (ингибиторы ангиотензипревращающего фермента или комбинация валсартана с сакубитрилом, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных/альдостероновых рецепторов) и ингибитором натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (дапаглифлозин или эмпаглифлозин). Подобная комбинированная терапия является оптимальной и при развитии поздней РД, связанной с адаптивными изменениями в дистальных сегментах нефрона во время длительной диуретической терапии [45, 51].

В активной фазе терапии дозу диуретика необходимо постепенно подбирать таким образом, чтобы превышение диуреза над принятой жидкостью составляло 1–2 л/сут, при снижении веса тела ежедневно на 0,75–1 кг. Более стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме [15, 45]. Однозначно ущербной также является тактика применения диуретика в интермиттирующем режиме с «ударным» диурезом один раз в несколько дней (по четным/нечетным числам, один раз в неделю и т.п.), неизбежно приводящей к псевдорезистентности. Хотя для поддержания эволемического состояния у амбулаторных пациентов со стабильной гемодинамикой, получающих непрерывную пероральную терапию салуретиками, полезным может быть интермиттирующее болюсное внутривенное введение диуретиков [64]. Такая тактика приводит к снижению числа госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной деятельности за счет предупреждения развития устойчивости к пероральным формам петлевых диуретиков. В частности, у пациентов с умеренно выраженной декомпенсацией для достижения эволемии может потребоваться всего одна или две дозы внутривенного диуретика [64–67].

В поддерживающей фазе терапии, к которой переходят после достижения эволемического состояния, дозу диуретика можно уменьшить. Но в любом случае последняя должна быть выше натрийурети-

ческого порога (крутая часть кривой «доза–ответ») и способной обеспечить сбалансированный диурез и поддержание сухого веса [45]. Как и в активную фазу, с учетом снижающих вероятность развития РД особенностей фармакокинетического профиля (высокая и предсказуемая биодоступность, плавное и продолжительное действие с минимальной постдиуретической задержкой натрия даже при однократном применении в течение дня) и плеотропной антиальдостероновой активности, торасемид является препаратом выбора [68–70].

Пациенты должны быть обучены самостоятельной корректировке дозы мочегонных средств на основе мониторинга симптомов/признаков застоя и ежедневных измерений веса тела [51]. В случае значительного усиления одышки и отеков или неожиданной прибавки веса более чем на 2 кг за 3 сут пациент должен без промедления сообщить об этом своему лечащему врачу [51]. В такой ситуации первым шагом эскалации терапии является удвоение дозы петлевого диуретика (если он по какой-то причине до этого не применялся, то начинают с дозы эквивалентной 40–80 мг фуросемида) до тех пор, пока не будет достигнут эффект или максимальная безопасная доза [14, 45, 51]. При этом внутривенное введение петлевого диуретика предпочтительнее его перорального применения (рисунок) [64].

Необходимо иметь в виду, что для преодоления РД простого увеличения дозы вводимого внутривенно диуретика нередко недостаточно. При сохраненной функции почек максимальная суточная доза фуросемида, выше которой происходит лишь незначительное дальнейшее нарастание натрийуреза, составляет 80–160 мг. У пациентов с хронической болезнью почек 3–4-й стадий или нефротическим синдромом эта доза составляет 160–240 мг [46]. Очень высокие дозы (500 мг фуросемида и выше!) могут потребоваться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [45]. Большинство экспертов едины во мнении о том, что сокращение интервалов между введением диуретика (или их непрерывная инфузия) позволяет преодолеть постдиуретическую задержку натрия и более эффективно, чем однократное введение препарата в высокой дозе [9, 14]. Так разделенная на два введения суточная доза диуретика дает больший эффект, чем та же доза, вводимая один раз в сутки, при условии, что обе дозы превышают мочегонный порог [45].

Комбинированная терапия диуретиками разных групп является следующим за увеличением дозировки шагом преодоления РД [14]. Эффект достигается как за счет секвенциальной блокады нефрона, так и взаимного потенцирования диуретической активно-

сти [21, 29]. Например, ацетазоламид обеспечивает повышение чувствительности к петлевым диуретикам за счет коррекции метаболического алкалоза [71, 72], а к тиазидным диуретикам – за счет снижения экспрессии пендрина [40].

Помимо оценки эффективности при проведении комбинированной терапии необходим тщательный клинический и лабораторный контроль ее безопасности. На старте агрессивной комбинированной терапии диуретиками, которая сочетается с применением современных нейрогуморальных модуляторов, ожидается некоторое снижение артериального давления, повышение уровня мочевины и креатинина (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации) крови, изменение концентрации калия в плазме крови. Бессимптомная артериальная гипотензия обычно не требует каких-либо изменений в терапии. Дурнота/легкое головокружение являются обычным явлением и часто исчезают со временем – пациентов следует успокоить, внимательно отслеживая динамику артериального давления. Увеличение креатинина на 20–30% выше исходного уровня является приемлемым [51]. Ключевым моментом терапии при РД является то, что, хотя агрессивное противоотечное лечение связано с ухудшением функции почек, выживаемость, как это ни парадоксально, улучшается [46, 73, 74].

Представленный на рисунке алгоритм в полной мере применим лишь по отношению к гемодинамически стабильным пациентам с гиперволемией, демонстрирующих РД [14]. Клиницистам хорошо известно, что одной из основных причин, препятствующих применению высоких доз диуретиков (как и титрованию дозировки болезнь-модифицирующих лекарственных препаратов до целевого уровня) у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью, является системная артериальная гипотензия [75, 76]. Имеют низкое систолическое артериальное давление с признаками и (или) симптомами гипоперфузии или без них 5–25% пациентов с клинически выраженной ХСН [75–78]. Симптомная или тяжелая бессимптомная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.) может усугубляться вазодилатацией и гиповолемией, вызванной диуретиками [51].

Несмотря на то, что рутинное применение негликозидных инотропных стимуляторов и вазоконстрикторов в качестве инструмента решения проблемы РД не рекомендуется [14], в клинической ситуации с низким сердечным выбросом и нестабильностью гемодинамики без них не обойтись [51]. В таком случае их применение может иметь драматическую эффективность и обеспечить преодоление РД

[36]. В арсенал лекарственных хорошо изученных и изучающихся в настоящее время средств входят вазоконстрикторы (например, норэпинефрин, мидодрин и вазопрессин), инотропы с вазоконстрикторными свойствами (например, допамин, эпинефрин и доксамина), кардиотоники (например, добутамин,

милринон и омекамтив мекарбил), а также инодилататоры, среди которых, по мнению ряда экспертов, наиболее перспективным является применение лево-симендана (допустимо применение при отсутствии выраженного снижения систолического артериального давления более 85 мм рт. ст.) [51, 79–84].

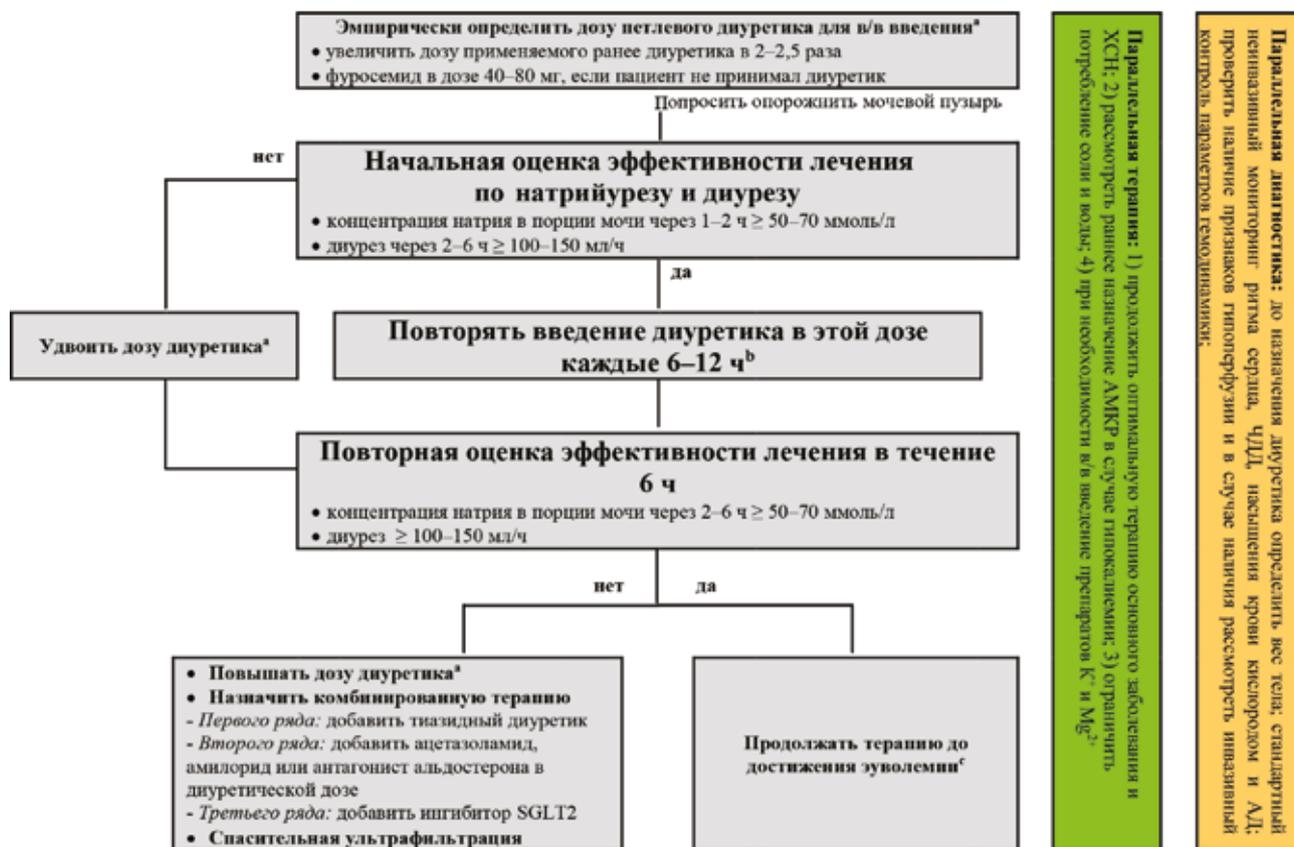


Рисунок. Блок-схема применения диуретиков при декомпенсированной сердечной недостаточности и РД [9, 14, 51]: *a* – максимальная суточная доза вводимого внутривенно (в/в) диуретика эквивалентна 400–600 мг фуросемида (например, буметанид 10–15 мг), однако у больных с тяжелой дисфункцией почек может потребоваться увеличение дозы до 1 000 мг; *b* – у пациентов с хорошим диурезом после однократного введения диуретика можно рассмотреть возможность дозирования один раз в сутки; *c* – рассмотреть уменьшение дозы диуретика, если суточный диурез превышает 5 л; *d* – более 50 мг/сут; в/в в виде непрерывной инфузии либо болюсно. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ЧДД – частота дыхательных движений; АД – артериальное давление; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

Если РД ассоциируется со стойкой клинически выраженной артериальной гипотензией, которую образно называют ахиллесовой пятой пациента с сердечной недостаточностью [85], может также потребоваться краткосрочное применение глюкокортикоидов, которые не только способствуют повышению артериального давления, но и благоприятно влияют на функциональное состояние почек, демонстрируя в эксперименте и клинике усиление реакции почек на диуретики [85–88].

У пациентов с нормальным или повышенным системным артериальным давлением эффективной может быть комбинация диуретиков с вазодилататорами, в частности серелаксином (рекомбинантный аналог человеческого релаксина-2), низкими дозами несиритида (рекомбинантный человеческий мозговой наутрийуретический пептид), антагонистом вазопрессина толваптаном (особенно при гипонатриемии разведения, когда акваретик имеет существенное преимущество перед салуретиком) и

антагонистами рецепторов аденозина 1-го типа (например, аминофиллином) [7, 14, 45, 89–96].

Сдвинуть процесс с мертвой точки и достигнуть заветной эуволемии при рефрактерном отежном синдроме может помочь применение в составе комбинированной терапии препаратов из группы ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (например, дапаглифлозина или эмпаглифлозина), не только улучшающих прогноз при ХСН, но и обладающих диуретической и нефропротективной активностью [14, 97–100].

При наличии гипоальбуминемии (менее 35 г/л) у пациента с ХСН (например, при сочетании с нефротическим синдромом или циррозом печени) эффективность диуретиков значительно снижается [15, 36]. В этом случае для усиления диуретического эффекта (особенно при уровне альбумина ниже 25 г/л) следует обсудить внутривенное введение альбумина непосредственно перед терапией диуретиками [40, 101, 102], хотя целесообразность такого подхода не всегда подтверждается результатами клинических исследований [45, 103]. Альбумин следует также вводить для восполнения его потери после лапароцентеза (20–50 г с каждой процедурой) с эвакуацией большого объема асцитической жидкости (иногда удаляют 4–6 л/сут), который выполняют у пациентов с ХСН, осложнившейся устойчивой РД в терминальной стадии заболевания [45].

Заместительная почечная терапия является для некоторых пациентов с РД терапией последней надежды [9, 104]. Не зря ее называют спасительной [105]. С учетом того, что на этапе принятия решения о проведении заместительной почечной терапии у многих пациентов нет «запаса» артериального давления (помните, ахиллесова пята), предпочтительным является выбор щадящих режимов с использованием минимального объема экстракорпоральной крови и скоростью ультрафильтрации не более 250 мл/ч либо перитонеального диализа [79, 106–108].

Следует четко понимать, что если дело дошло до ультрафильтрации, то ее применение далеко не всегда изменяет к лучшему судьбу пациента с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Летальность у пациентов с РД, у которых возникает потребность в диализной поддержке выше, чем среди тех, у кого для достижения эуволемии было достаточно оптимизировать фармакотерапию (вероятность смерти от всех причин в 3 раза выше) [109]. Улучшить прогноз в этой когорте тяжелых больных нередко с нестабильной гемодинамикой может механическая поддержка кровообращения (моно- и бивентрикулярная) [79, 110–112].

Рассматривая перспективные подходы, направленные на преодоление РД, которые обсуждаются в настоящее время, можно отметить введение гипертонического солевого раствора в сочетании с высокой дозой петлевого диуретика [113, 114], подкожный способ инфузии фуросемида [115, 116], совершенствование секвенциальной блокады нефрона за счет хронотерапевтического подхода (например, назначение препарата тиазидного ряда за 30 мин до петлевого диуретика) [43, 117], применение не нейтрализующих моноклональных антител к адреномедуллину, увеличивающих период его полувыведения и способствующих перемещению этого вазоактивного пептида из интерстиция в кровоток (адрецизумаб) [117, 118], воздействие на апелинергическую систему [119, 120], а также блокаду симпатических грудных ганглиев (на уровне от Т6 до Т11) лидокаином [121, 122].

Результаты назначения антикоагулянтов в нефрологической клинике [19, 123] позволяют надеяться на то, что их применение при РД будет способствовать восстановлению чувствительности к петлевым диуретикам и пациентов с ХСН [19, 124]. С учетом известной роли медиаторов воспаления в механизмах дисфункции почек у пациентов с кардиоренальным синдромом 1-го и 2-го типов, возможно полезной будет и иммунная разгрузка сердца и почек [125–128].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «резистентность к диуретикам» остается недостаточно определенным, но обычно считают, что это неспособность поддерживать натрийурез и диурез на уровне, достаточном для обеспечения эуволемии, несмотря на адекватную дозу и режим приема петлевого диуретика. Резистентность к диуретикам может развиваться как на старте терапии диуретиками, так и при их длительном применении и определяться различными механизмами. Как правило, РД отражает прогрессирующее течение ХСН и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Профилактика, раннее выявление развития и комплекс мероприятий, направленный на преодоление РД, способствуют если не улучшению прогноза, то, по крайней мере, существенному повышению качества жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018:376.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. 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 fail-

- ure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
3. Moradi M., Daneshi F., Behzadmehr R., Rafiemanesh H., Bouya S., Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2020;25:993–1006. DOI: 10.1007/s10741-019-09890-2.
 4. Comín-Colet J., Martín Lorenzo T., González-Domínguez A., Oliva J., Jiménez Merino S. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:329. DOI: 10.1186/s12955-020-01566-y.
 5. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа. *Терапевтический архив.* 2012;84(12):18–22.
 6. Goudot F.X., Thomas S., Foureur N. Patient âgé insuffisant cardiaque, qualité ou quantité de vie? *Soins Gerontol.* 2020;25(144):38–42. DOI: 10.1016/j.sger.2020.06.009.
 7. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф. и др. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):129–146. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-129-146.
 8. Koshy A.O., Gallivan E.R., McGinlay M., Straw S., Drozd M., Toms A.G. et al. Prioritizing symptom management in the treatment of chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5) 2193–2207. DOI: 10.1002/ehf2.12875.
 9. 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. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
 10. Boorsma E.M., Ter Maaten J.M., Damman K., Dinh W., Gustafsson F., Goldsmith S. et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(10):641–655. DOI: 10.1038/s41569-020-0379-7.
 11. Simonavičius J., Knackstedt C., Brunner-La Rocca H.P. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):17–30. DOI: 10.1007/s10741-018-9735-7.
 12. Jardim S.I., Ramos Dos Santos L., Araújo I., Marques F., Branco P., Gaspar A., Fonseca C. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Rev. Port. Cardiol.* 2018;37(11):935–945. DOI: 10.1016/j.repc.2018.03.014.
 13. Бердибеков Б.Ш. Диуретическая терапия при сердечной недостаточности: фокус на резистентность к диуретикам. *Креативная кардиология.* 2018;12(4):366–382. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-4-366-382.
 14. Felker G.M., Ellison D.H., Mullens W., Cox Z.L., Testani J.M. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(10):1178–1195. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
 15. Мареев 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. Общество специалистов по сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2020;60(12):13–47. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1427.
 16. Reed B.N., Devabhakthuni S. Diuretic resistance in acute decompensated heart failure: a challenging clinical conundrum. *Crit. Care Nurs. Q.* 2017;40(4):363–373. DOI: 10.1097/CNQ.000000000000173.
 17. Palazzuoli A., Ruocco G., Paolillo S., Perrone Filardi P. The use of diuretics in heart failure with congestion: we can't judge a book by its cover. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1222–1225. DOI: 10.1002/ehf2.12515.
 18. Kazory A., Costanzo M.R. The never-ending quest for the appropriate role of ultrafiltration. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(7):949. DOI: 10.1002/ejhf.1490.
 19. Фомин В.В., Хамхоева М.С. Резистентность к диуретикам: причины, механизмы, возможности преодоления. *Фарматека.* 2010;12:19–23.
 20. Cox Z.L., Testani J.M. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020;25(1):133–145. DOI: 10.1007/s10741-019-09851-9.
 21. Suri S.S., Pamboukian S.V. Optimal diuretic strategies in heart failure. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(6):517. DOI: 10.21037/atm-20-4600.
 22. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Щукина Е.В., Ракитская И.В., Зборовский С.П., Сулиман Ю.В. Диуретическая резистентность: механизмы, лечебная тактика и профилактика. *Фарматека.* 2017;18:50–56.
 23. Testani J.M., Brisco M.A., Turner J.M., Spatz E.S., Bellumkonda L., Parikh C.R. et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2014;7(2):261–270. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895.
 24. Epstein M., Lepp B.A., Hoffman D.S., Levinson R. Potential of furosemide by metolazone in refractory edema. *Curr. Ther. Res.* 1977;21:656–667.
 25. Kumar D., Bagarhatta R. Fractional excretion of sodium and its association with prognosis of decompensated heart failure patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(4):OC01–OC03. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11532.5736.
 26. Testani J.M., Hanberg J.S., Cheng S., Rao V., Onyebekwe C., Laur O. et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2016;9(1):e002370. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370.
 27. Doering A., Jenkins C.A., Storrow A.B., Lindenfeld J., Fermann G.J., Miller K.F. et al. Markers of diuretic resistance in emergency department patients with acute heart failure. *Int. J. Emerg. Med.* 2017;10(1):17. DOI: 10.1186/s12245-017-0143-x.
 28. Ter Maaten J.M., Dunning A.M., Valente M.A., Damman K., Ezekowitz J.A., Califf R.M. et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *Am. Heart J.* 2015;170(2):313–321. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.003.
 29. Cox Z.L., Sarrell B.A., Cella M.K., Tucker B., Arroyo J.P., Umanath K. et al. Multinephron segment diuretic therapy to overcome diuretic resistance in acute heart failure: a single-cen-

- ter experience. *J. Card. Fail.* 2021;S1071-9164(21)00333-X. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.07.016.
30. Ter Maaten J.M., Valente M.A., Damman K., Cleland J.G., Givertz M.M., Metra M. et al. Combining diuretic response and hemoconcentration to predict rehospitalization after admission for acute heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2016;9(6):e002845. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002845.
 31. Neuberg G.W., Miller A.B., O'Connor C.M., Belkin R.N., Carson P.E., Cropp A.B. et al. PRAISE Investigators. Prospective randomized amlodipine survival evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2002;44(1):31–38. DOI: 10.1067/mhj.2002.123144.
 32. Trullàs J.C., Casado J., Morales-Rull J.L., Formiga F., Conde-Martel A., Quirós R. et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Intern. Emerg. Med.* 2019;14(4):529–537. DOI: 10.1007/s11739-018-02019-7.
 33. Côté J.M., Bouchard J., Murray P.T., Beaubien-Soulin W. Diuretic strategies in patients with resistance to loop-diuretics in the intensive care unit: A retrospective study from the MIMIC-III database. *J. Crit. Care.* 2021;65:282–291. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.06.009.
 34. Bellomo R., Prowle J.R., Echeverri J.E. Diuretic therapy in fluid-overloaded and heart failure patients. *Contrib. Nephrol.* 2010;164:153–163. DOI: 10.1159/000313728.
 35. Katz S.D. In search of euolemia in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):306–307. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.006.
 36. Cox Z.L., Testani J.M. Loop diuretic resistance in a patient with acute heart failure. In: Tamg W.H.W., Verbrugge F.H., Mullens W., eds. *Cardiorenal syndrome in heart failure*. London, UK: Springer Nature, 2019:153–173.
 37. Elhassan M.G., Chao P.W., Curiel A. The conundrum of volume status assessment: revisiting current and future tools available for physicians at the bedside. *Cureus.* 2021;13(5):e15253. DOI: 10.7759/cureus.15253.
 38. Watson K., Gottlieb S.S. Walking the line of euolemia. *J. Card. Fail.* 2014;20(8):623–624. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.06.356.
 39. Sokolska J.M., Sokolski M., Zymliński R., Biegus J., Siwołowski P., Nawrocka-Millward S. et al. Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: characteristics, treatment response, and outcomes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3830–3840. DOI: 10.1002/ehf2.12973.
 40. Verbrugge F.H. Editor's choice-diuretic resistance in acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2018;7(4):379–389. DOI: 10.1177/2048872618768488.
 41. Gupta R., Testani J., Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2019;16(2):57–66. DOI: 10.1007/s11897-019-0424-1.
 42. Yang Y.J., Kim J., Kwock C.K. Association of genetic variation in the epithelial sodium channel gene with urinary sodium excretion and blood pressure. *Nutrients.* 2018;10(5):612. DOI: 10.3390/nu10050612.
 43. Kenig A., Kolben Y., Asleh R., Amir O., Ilan Y. Improving diuretic response in heart failure by implementing a patient-tailored variability and chronotherapy-guided algorithm. *Front Cardiovasc. Med.* 2021;8:695547. DOI: 10.3389/fcvm.2021.695547.
 44. Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic treatment in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(20):1964–1975. DOI: 10.1056/NEJMra1703100.
 45. Hoorn E.J., Wilcox C.S., Ellison D.H. Chapter 50. Diuretics. Brenner and Rector's the kidney eleventh edition. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020:1708–1740.
 46. Wilcox C.S., Testani J.M., Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension.* 2020;76(4):1045–1054. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
 47. Ravera A., Ter Maaten J.M., Metra M. Diuretic resistance and chronic heart failure. In: Tamg W.H.W., Verbrugge F.H., Mullens W., eds. *Cardiorenal syndrome in heart failure*. London, UK: Springer Nature, 2019:121–135. DOI: 10.1007/978-3-030-21033-5_9.
 48. Rao V.S., Planavsky N., Hanberg J.S., Ahmad T., Brisco-Bacik M.A., Wilson F.P. et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(11):3414–3424. DOI: 10.1681/ASN.2016111178.
 49. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(1):134–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134-139.
 50. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. *Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие.* М.: МЕДпресс-информ, 2019:904.
 51. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab670.
 52. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
 53. Lennie T.A., Song E.K., Wu J.R., Chung M.L., Dunbar S.B., Pressler S.J., Moser D.K. Three-gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(4):325–330. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.11.008.
 54. Billingsley H.E., Hummel S.L., Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63(5):538–551. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.08.004.
 55. Burgermaster M., Rudel R., Seres D. Dietary sodium restriction for heart failure: a systematic review of intervention outcomes and behavioral determinants. *Am. J. Med.* 2020;133(12):1391–1402. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.06.018.
 56. Doukky R., Avery E., Mangla A., Collado F.M., Ibrahim Z., Poulin M.F. et al. Impact of dietary sodium restriction on heart

- failure outcomes. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):24–35. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.007.
57. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова 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(6):8–161. DOI: 10.18087/cardio.2475.
58. Patel Y., Joseph J. Sodium Intake and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(24):9474. DOI: 10.3390/ijms21249474.
59. Международное руководство по сердечной недостаточности; ред. С.Дж. Болл, Р.В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис; пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1995:89.
60. Metra M., Ponikowski P., Dickstein K., McMurray J.J., Gavras A., Bergh C.H. et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2007;9(6–7):684–694. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003.
61. Bhatt A.S., Yanamandala M., Konstam M.A. For vaptans, as for life, balance is better. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):751–753. DOI: 10.1002/ejhf.2042.
62. Rodriguez M., Hernandez M., Cheungpasitporn W., Kashani K.B., Riaz I., Rangaswami J. et al. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019;15(4):252–261. DOI: 10.2174/1573403X15666190306111812.
63. Gunderson E.G., Lillyblad M.P., Fine M., Vardeny O., Beirei T.J. Tolvaptan for volume management in heart failure. *Pharmacotherapy.* 2019;39(4):473–485. DOI: 10.1002/phar.2239.
64. Yetkin E., Cuglan B., Turhan H., Ozturk S. A novel strategy to reduce the readmission rates in congestive heart failure: intermittent empirical intravenous diuretics. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2020;9(2):60–63. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000200.
65. Buckley L.F., Carter D.M., Matta L., Cheng J.W., Stevens C., Belenkiy R.M. et al. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):1–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.06.017.
66. Halatchev I.G., Wu W.C., Heidenreich P.A., Djukic E., Balasubramanian S., Ohlms K.B. et al. Inpatient versus outpatient intravenous diuresis for the acute exacerbation of chronic heart failure. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021;36:100860. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100860.
67. Verma V., Zhang M., Bell M., Tarolli K., Donalson E., Vaughn J. et al. Outpatient intravenous diuretic clinic: an effective strategy for management of volume overload and reducing immediate hospital admissions. *J. Clin. Med. Res.* 2021;13(4):245–251. DOI: 10.14740/jocmr4499.
68. Buggy J., Mentz R.J., Pitt B., Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Velazquez E.J. et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am. Heart J.* 2015;169(3):323–333. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.
69. Balsam P., Ozierański K., Marchel M., Gawalko M., Niedziela Ł., Tyminska A. et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol. J.* 2019;26(6):661–668. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0114.
70. Ozierański K., Balsam P., Kapłon-Cieślicka A., Tyminska A., Kowalik R., Grabowski M. et al. Comparative analysis of long-term outcomes of torasemide and furosemide in heart failure patients in heart failure registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019;33(1):77–86. DOI: 10.1007/s10557-018-6843-5.
71. Verbrugge F.H., Martens P., Ameloot K., Haemels V., Penders J., Dupont M. et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(11):1415–1422. DOI: 10.1002/ejhf.1478.
72. Gill D., Gadela N.V., Azmeen A., Jaiswal A. Usefulness of acetazolamide in the management of diuretic resistance. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2020;34(1):169–171. DOI: 10.1080/08998280.2020.1830332.
73. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265–272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
74. Brisco M.A., Zile M.R., Hanberg J.S., Wilson F.P., Parikh C.R., Coca S.G. et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J. Card. Fail.* 2016;22:753–760. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
75. Gheorghide M., Vaduganathan M., Ambrosy A., Böhm M., Campia U., Cleland J.G. et al. Current management and future directions for the treatment of patients hospitalized for heart failure with low blood pressure. *Heart Fail. Rev.* 2013;18(2):107–122. DOI: 10.1007/s10741-012-9315-1.
76. Peri-Okonny P.A., Mi X., Khariton Y., Patel K.K., Thomas L., Fonarow G.C. et al. Target doses of heart failure medical therapy and blood pressure: insights from the CHAMP-HF registry. *JACC Heart Fail.* 2019;7(4):350–358. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.11.011.
77. Martín-Pérez M., Michel A., Ma M., García Rodríguez L.A. Development of hypotension in patients newly diagnosed with heart failure in UK general practice: retrospective cohort and nested case-control analyses. *BMJ Open.* 2019;9(7):e028750. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028750.
78. Cautela J., Tartiere J.M., Cohen-Solal A., Bellemain-Appaix A., Theron A., Tibi T. et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(8):1357–1365. DOI: 10.1002/ejhf.1835.
79. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., Milicic D., Costanzo M.R., Filippatos G. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(11):1505–1535. DOI: 10.1002/ejhf.1236.
80. Tariq S., Aronow W.S. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(12):29060–29068. DOI: 10.3390/ijms161226147.
81. Patel P.H., Nguyen M., Rodriguez R., Surani S., Udeani G. Omecamtiv mecarbil: a novel mechanistic and therapeutic approach to chronic heart failure management. *Cureus.* 2021;13(1):e12419. DOI: 10.7759/cureus.12419.

82. Xiangli S., Lan L., Libiya Z., Jun M., Shubin J. Effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide on diuretic resistance. *Libyan J. Med.* 2021;16(1):1973762. DOI: 10.1080/19932820.2021.1973762.
83. Heringlake M., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Fruhwald S., Girardis M. et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(4):325–335. DOI: 10.1080/14779072.2021.1905520.
84. Asai Y., Sato T., Kito D., Yamamoto T., Hioki I., Urata Y. et al. Combination therapy of midodrine and droxidopa for refractory hypotension in heart failure with preserved ejection fraction per a pharmacist's proposal: a case report. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2021;7(1):10. DOI: 10.1186/s40780-021-00193-z.
85. Li S., Zhao Q., Zhen Y., Li L., Mi Y., Li T. et al. The Impact of Glucocorticoid Therapy on Guideline-Directed Medical Treatment Titration in Patients Hospitalized for Heart Failure with Low Blood Pressure: A Retrospective Study. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:6693–6701. DOI: 10.2147/IJGM.S334132.
86. Liu C., Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance. *J. Card. Fail.* 2014;20(9):625–629. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.06.353.
87. Liu C., Ge N., Zhai J.L., Zhang J.X. Dexamethasone-induced diuresis is associated with inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2016;32(12):614–619. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.09.007.
88. Smets P.M., Lefebvre H.P., Aresu L., Croubels S., Haers H., Piron K. et al. Renal function and morphology in aged Beagle dogs before and after hydrocortisone administration. *PLoS One.* 2012;7(2):e31702. DOI: 10.1371/journal.pone.0031702.
89. Batool A., Salehi N., Chaudhry S., Cross M., Malkawi A., Siraj A. Role of vasodilator therapy in acute heart failure. *Cureus.* 2021;13(8):e17126. DOI: 10.7759/cureus.17126.
90. Cox Z.L., Hung R., Lenihan D.J., Testani J.M. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157–168. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
91. Ng T.M., Golland S., Elkayam U. Relaxin for the treatment of acute decompensated heart failure: pharmacology, mechanisms of action, and clinical evidence. *Cardiol. Rev.* 2016;24(4):194–204. DOI: 10.1097/CRD.000000000000089.
92. Bani D. Recombinant human H2 relaxin (serelaxin) as a cardiovascular drug: aiming at the right target. *Drug Discov. Today.* 2020;25(7):1239–1244. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.04.014.
93. Caprnda M., Zulli A., Shiwani H.A., Kubatka P., Filipova S., Valentova V. et al. The therapeutic effect of B-type natriuretic peptides in acute decompensated heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020;47(7):1120–1133. DOI: 10.1111/1440-1681.13290.
94. Wang L., Zhang Q., Liu M., Chen S., Han S., Li J. et al. Tolvaptan in reversing worsening acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(11):5414–5425. DOI: 10.1177/0300060519882221.
95. Urbach J., Goldsmith S.R. Vasopressin antagonism in heart failure: a review of the hemodynamic studies and major clinical trials. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2021;15:175394472097741. DOI: 10.1177/1753944720977741.
96. Welch W.J. Adenosine type 1 receptor antagonists in fluid retaining disorders. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2002;11(11):1553–1562. DOI: 10.1517/13543784.11.11.1553.
97. Jhund P.S., Solomon S.D., Docherty K.F., Heerspink H.J.L., Anand I.S., Böhm M. et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
98. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J., Fleming J., Mahoney D., Maulion C. et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028–1039. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
99. Sarzani R., Giulietti F., Di Pentima C., Spannella F. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar «hybrid» diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020;30(10):1622–1632. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.030.
100. Delanaye P., Scheen A.J. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: a comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101285. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101285.
101. Lee T.H., Kuo G., Chang C.H., Huang Y.T., Yen C.L., Lee C.C. et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260312. DOI: 10.1371/journal.pone.0260312.
102. Kitsios G.D., Mascari P., Ettunsi R., Gray A.W. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2014;29(2):253–259. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.004.
103. Mahmoodpoor A., Zahedi S., Pourakbar A., Hamishehkar H., Shadvar K., Asgharian P. et al. Efficacy of furosemide-albumin compared with furosemide in critically ill hypoalbuminemia patients admitted to intensive care unit: a prospective randomized clinical trial. *Daru.* 2020;28(1):263–269. DOI: 10.1007/s40199-020-00339-8.
104. Urban S., Błaziak M., Biegus J., Zymlński R. Ultrafiltration in acute heart failure: current knowledge and fields for further research. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021;30(7):737–746. DOI: 10.17219/acem/135347.
105. Prins K.W., Wille K.M., Tallaj J.A., Tolwani A.J. Assessing continuous renal replacement therapy as a rescue strategy in cardiorenal syndrome 1. *Clin. Kidney J.* 2015;8(1):87–92. DOI: 10.1093/ckj/sfu123.
106. Shi X., Bao J., Zhang H., Wang H., Li L., Zhang Y. Patients with high-dose diuretics should get ultrafiltration in the management of decompensated heart failure: a meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2019;24(6):927–940. DOI: 10.1007/s10741-019-09812-2.
107. Morales R.O., Barbosa F., Farre N. Peritoneal dialysis in heart failure: focus on kidney and ventricular dysfunction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021;22(3):649–657. DOI: 10.31083/j.rcm2203075.
108. Chionh C.Y., Clementi A., Poh C.B., Finkelstein F.O., Cruz D.N. The use of peritoneal dialysis in heart failure:

- A systematic review. *Perit. Dial. Int.* 2020;40(6):527–539. DOI: 10.1177/0896860819895198.
109. Yazdanyar A., Sanon J., Lo K.B., Joshi A.M., Kurtz E., Saqib M.N. et al. Outcomes with ultrafiltration among hospitalized patients with acute heart failure (from the national inpatient sample). *Am. J. Cardiol.* 2021;142:97–102. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.11.041.
110. Rajapreyar I., Kumar S., Rao R.A. Ambulatory advanced heart failure patients: timing of mechanical circulatory support - delaying the inevitable? *Curr. Opin. Cardiol.* 2021;36(2):186–197. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000831.
111. Lombardi C.M., Cimino G., Pellicori P., Bonelli A., Incardi R.M., Pagnesi M. et al. Congestion in patients with advanced heart failure: assessment and treatment. *Heart Fail. Clin.* 2021;17(4):575–586. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.05.003.
112. Antonides C.F.J., Schoenrath F., de By T.M.M.H., Muslem R., Veen K., Yalcin Y.C. et al. EUROMACS investigators. Outcomes of patients after successful left ventricular assist device explantation: a EUROMACS study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1085–1094. DOI: 10.1002/ehf2.12629.
113. Griffin M., Soufer A., Goljo E., Colna M., Rao V.S., Jeon S. et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):199–208. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
114. Covic A., Copur S., Tapoi L., Afsar B., Ureche C., Siritopol D. et al. Efficiency of hypertonic saline in the management of decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2021;21(3):331–347. DOI: 10.1007/s40256-020-00453-7.
115. Birch F., Boam E., Parsons S., Ghosh J., Johnson M.J. 'Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service improvement project'. *BMJ Support Palliat. Care.* 2021;bmjssp-care-2020-002803. DOI: 10.1136/bmjssp-care-2020-002803.
116. López-Vilella R., Sánchez-Lázaro I., Husillos Tamarit I., Monte Boquet E., Núñez Villota J., Donoso Trenado V. et al. Administration of subcutaneous furosemide in elastomeric pump vs. oral solution for the treatment of diuretic refractory congestion. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2021;28(6):589–596. DOI: 10.1007/s40292-021-00476-4.
117. Acar S., Sanli S., Oztosun C., Afsar B., Sag A.A., Kuwbara M. et al. Pharmacologic and interventional paradigms of diuretic resistance in congestive heart failure: a narrative review. *Int. Urol. Nephrol.* 2021;53(9):1839–1849. DOI: 10.1007/s11255-020-02704-7.
118. Voors A.A., Kremer D., Geven C., Ter Maaten J.M., Struck J., Bergmann A. et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):163–171. DOI: 10.1002/ejhf.1366.
119. Liu W., Yan J., Pan W., Tang M. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann. Transl. Med.* 2020;8(5):243. DOI: 10.21037/atm.2020.02.07.
120. Ma Z., Song J.J., Martin S., Yang X.C., Zhong J.C. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1249–1258. DOI: 10.1007/s10741-020-09957-5.
121. Fudim M., Ganesh A., Green C., Jones W.S., Blazing M.A., DeVore A.D. et al. Splanchnic nerve block for decompensated chronic heart failure: splanchnic-HF. *Eur. Heart J.* 2018;39(48):4255–4256. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy682.
122. Fudim M., Ponikowski P.P., Burkhoff D., Dunlap M.E., Sobotka P.A., Molinger J. et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(7):1076–1084. DOI: 10.1002/ejhf.2196.
123. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология.* 2011;1:15–22.
124. Targonski R., Sadowski J., Cyganski P.A. Impact of anticoagulation on the effectiveness of loop diuretics in heart failure with cardiorenal syndrome and venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(2):180–182. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000012.
125. Pugliese N.R., Fabiani I., Conte L., Nesti L., Masi S., Natali A. et al. Persistent congestion, renal dysfunction and inflammatory cytokines in acute heart failure: a prognosis study. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2020;21(7):494–502. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000974.
126. Fu K., Hu Y., Zhang H., Wang C., Lin Z., Lu H. et al. Insights of worsening renal function in type 1 cardiorenal syndrome: from the pathogenesis, biomarkers to treatment. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:760152. DOI: 10.3389/fcvm.2021.760152.
127. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Степачева Т.А., Карман Н.В., Рыбальченко Е.В., Шилов С.Н. и др. Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность. *Кардиология.* 2008;48(8):34–40.
128. Reina-Couto M., Pereira-Terra P., Quelhas-Santos J., Silva-Pereira C., Albino-Teixeira A., Sousa T. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2021;12:746494. DOI: 10.3389/fphys.2021.746494.

Информация об авторах

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/=0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Терентьева Надежда Николаевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней СурГУ, г. Сургут, nadiater@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0462-3526>

Лившиц Инна Климентьевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, lik78.78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2357-6910>

Останко Валентина Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, valentina209@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9950-721X>

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Усов Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, garganeeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

Горелова Юнона Валериевна – канд. мед. наук, ассистент, кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, junonag@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8119-9482>

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 17.01.2022;
одобрена после рецензирования 03.03.2022;
принята к публикации 10.03.2022