

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4160

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики

Давыдов В. В.¹, Арехина Е. Л.²

Обзор включает данные о патогенезе кардиоренального синдрома (КРС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Важной причиной его развития и прогрессирования определена почечная гипертензия. Рассмотрены механизмы ее формирования на фоне низкого сердечного выброса. В этих условиях развивалась вазоконстрикция в почках вследствие активации нейроэндокринных механизмов и внешняя компрессия паренхимы органа, обусловленная повышенным внутрибрюшным давлением. Оба механизма были причиной снижения скорости клубочковой фильтрации. Гипокалиемия часто сопровождала КРС. Ее связывали со снижением функции почек по механизму обратной связи. Дефицит калия в организме усугублял снижение сердечного выброса и провоцировал развитие аритмии. Это усиливало почечную гипертензию. Установлено, что избыточное применение фуросемида при терапии острой декомпенсации ХСН в некоторых случаях приводило к повреждению почек. Оно развивалось вследствие гиповолемии и гипокалиемии, при недостаточном контроле диуреза. Рассмотрены такие побочные эффекты фуросемида, как повышение активности нейроэндокринных механизмов с последующей вазоконстрикцией в органе и развитие эндотелиальной дисфункции вследствие активации окислительного стресса. Предложены два направления профилактики нефротоксических эффектов препарата. Предложенные методы профилактики показали обнадеживающие результаты.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Городская больница, Барнаул, Россия.

Давыдов В. В.* — профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-7667-910X, Арехина Е. Л. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-7049-5585.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
6davr@mail.ru

КРС — кардиоренальный синдром, ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП — острое повреждение почек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 26.10.2020

Рецензия получена 16.11.2020

Принята к публикации 27.11.2020



Для цитирования: Давыдов В. В., Арехина Е. Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4160. doi:10.15829/1560-4071-2021-4160

Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. Prevention methods

Davydov V. V.¹, Arekhina E. L.²

The review includes data on the pathogenesis of cardiorenal syndrome (CRS) in patients with heart failure (HF). Renal hypertension has been identified as an important cause of its development and progression. The mechanisms of its formation in patients with low cardiac output are considered. In this setting, renal vasoconstriction, due to neuroendocrine activation, and external parenchymal compression, due to increased intra-abdominal pressure, developed. Both mechanisms were responsible for the decreased glomerular filtration rate. Hypokalemia has often accompanied by CRS. Potassium deficiency aggravated the decrease in cardiac output and provoked arrhythmias. This increased renal hypertension. High doses of furosemide in the treatment of acute decompensated HF sometimes damaged the kidneys due to hypovolemia and hypokalemia. Such side effects of furosemide as a neuroendocrine activation with subsequent vasoconstriction and the development of endothelial dysfunction due to oxidative stress are considered. Two directions of prevention of nephrotoxic effects of the drug are proposed. The proposed prevention methods have shown encouraging results.

Key words: cardiorenal syndrome, heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²City Hospital, Barnaul, Russia.

Davydov V. V.* ORCID: 0000-0001-7667-910X, Arekhina E. L. ORCID: 0000-0002-7049-5585.

*Corresponding author:
6davr@mail.ru

Received: 26.10.2020 **Revision Received:** 16.11.2020 **Accepted:** 27.11.2020

For citation: Davydov V. V., Arekhina E. L. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. Prevention methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4160. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4160

Нарушение функции почек при хронической сердечной недостаточности (ХСН) определено как кардиоренальный синдром (КРС). По существующему консенсусу КРС это расстройство сердца и почек, когда острая или хроническая дисфункция в одном органе вызвала острую или хроническую дисфункцию в другом. У пациентов с ХСН возможно развитие двух видов КРС. Функционирование организма в условиях пониженного сердечного выброса приводило к формированию КРС 2 типа, т.е. хронической болезни почек (ХБП). Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) могла провоцировать КРС 1 типа, или острое повреждение почек (ОПП), с последующим восстановлением функции органа, развитием ХБП или ее прогрессированием. Распространенность, прогностическая роль КРС, его развитие при различных типах ХСН изучены недостаточно. Это состояние наблюдалось одинаково часто у пациентов со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Во время эпизодов ОДХСН оно развивалось в 20-60% случаев [1]. Исследователи указывали на прямую связь более высоких показателей смертности у пациентов с КРС по сравнению с пациентами, у которых течение ХСН не сопровождалось выраженным нарушением функции почек [2].

Патогенез КРС при ХСН

Ведущими причинами развития КРС при ХСН определены: перегрузка объемом вследствие задержки жидкости, венозная гипертензия и повышение внутрибрюшного давления. Перегрузка объемом приводила к венозной гипертензии и повышению внутрибрюшного давления. Эти патофизиологические сдвиги провоцировали более частое развитие ОДХСН и другие неблагоприятные последствия. При моделировании ХСН у экспериментальных животных путем хронического увеличения объема циркулирующей крови установлено, что через 21 нед. снижались почечный кровоток, экскреция натрия, выработка мочи и развивалась протеинурия [3]. Высокое внутрибрюшное давление при ХСН установлено не только у пациентов с асцитом, но и без видимых его признаков. Этот элемент патогенеза играл важную роль в нарушении перфузии внутренних органов, в т.ч. почек. Причинами высокого внутрибрюшного давления при отсутствии асцита являлись венозная застой и венозная гипертензия. Эти проявления приводили к перераспределению объема крови в венозный отдел сосудистого русла и значительному уменьшению внутрибрюшного артериального кровотока, что уменьшало перфузию органов и способствовало развитию полиорганной недостаточности [4]. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что при моделировании ХСН происходило повышение внутрибрюшного давления. Увеличение этого показателя на 10 мм рт.ст. и выше сопровождалось выраженным снижением мочевого потока, экскреции натрия с мочой, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и перфузии почек [5]. Исследователи обнаружили пере-

растяжение венул вокруг дистальных отделов нефрона и последующую компрессию канальцев. При повышении давления в канальцах из-за их компрессии происходило обратное поступление фильтрата в интерстиций почек и задержка жидкости в организме с дальнейшим ростом центрального венозного давления, которое приводило к прогрессированию внутрибрюшной гипертензии. Экспериментальные исследования на здоровых добровольцах показали, что на фоне повышения внутрибрюшного давления >20 мм рт.ст. значительно снижалась СКФ, что объяснялось внешней компрессией почечных вен и паренхимы [6]. Установлено, что значение повышенного центрального венозного давления в развитии нарушения функции почек при ХСН превосходило роль снижения системного артериального давления и сердечного выброса [7]. Почечный венозный застой также связывали с гипоксией интерстиция, воспалением и повреждением нефронов, что проявлялось нарушением СКФ и протеинурией [8]. Почечная дисфункция сопровождалась нарушениями баланса электролитов: кальция, магния, калия. Наиболее изучена роль дискалиемии как причины неблагоприятных исходов при кардиоренальном синдроме. Ее триггерами могли быть не только патофизиологические сдвиги, но и терапия заболевания. Изменения уровня калия в плазме установлены при проведении корректирующей терапии разными комплексами диуретиков. Оценка показателя в популяции больных ХСН выявила в 11,2% наблюдений гиперкалиемию, в 28,0% случаев гипокалиемию [9].

Важным звеном патогенеза формирования нарушения функции почек при ХСН являлось изменение активности нейроэндокринных механизмов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем приводила к вазоконстрикции в почках, уменьшению в них объема кровотока, развитию хронической ишемии со снижением функциональных способностей почечных клубочков [10]. Гемодинамические сдвиги и активация нейроэндокринных механизмов провоцировали развитие субклинического воспаления почек. Это сопровождалось повышением таких маркеров воспаления, как липополисахарид-связывающий белок, интерлейкины и количество активированных моноцитов. Степень выраженности системного воспаления была одинаковой у пациентов с прогрессированием ХБП на фоне ОДХСН и у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, не связанных с болезнями сердца [11]. В научных работах последнего времени отражена важная роль эндотелиальной дисфункции, развивающейся в результате высокого уровня маркеров воспаления и окислительного стресса у больных ХСН в развитии КРС 2 типа [12]. Перекрестное повреждение сердца и почек сопровождалось чрезмерной экспрессией цитокинов и хемокинов, повышением миграции нейтрофилов, что служило причиной прогрессирования эндотелиальной дисфункции и индуцировало отдаленную органную дисфункцию [13].

Причины прогрессирования ХСН при дисфункции почек

В настоящее время установлена обратная связь между наличием ХБП и прогрессированием ХСН, т.е. формирование КРС 4 типа. Доказано, что нарушение функции почек может оказывать неблагоприятное влияние на сердечную функцию. Дисфункция почек способствовала задержке жидкости в организме, изменению кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса. Задержка жидкости увеличивала нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Изменение баланса электролитов (калия, натрия, кальция, магния) нарушало формирование потенциала действия кардиомиоцитов и способствовало развитию метаболического ацидоза, при котором снижалась чувствительность β -адренорецепторов к эндогенным катехоламинам. Этот комплекс причин подавлял инотропную функцию сердца, способствовал развитию ОДХСН и ухудшал прогноз пациентов [14].

Нарушение функции почек рассматривалось как важная причина нарушения гомеостаза калия. Гипокалиемия выявлялась как у значительного количества пациентов с ХСН, так и у большинства пациентов с коморбидной ХСН и ХБП [15]. Калий — наиболее распространенный катион во внутриклеточной жидкости, имеющий жизненно важное значение в поддержании нормальных функций возбудимых клеток, в т.ч. и кардиомиоцитов. Формирование потенциала действия кардиомиоцитов зависит от соотношения электролита во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Сердечный выброс в условиях гипокалиемии снижался по причине нарушения формирования потенциала действия кардиомиоцитов, что в условиях возрастающей постнагрузки за счет увеличения объема циркулирующей крови провоцировало появление симптомов ОДХСН. Это увеличивало риск развития неблагоприятного исхода [16]. Роль хронической гипокалиемии в качестве причины прогрессирования ХСН и развития ОДХСН являлась предметом изучения. Экспериментальные исследования на животных показали, что в условиях снижения уровня внеклеточного калия с 5 ммоль/л до 2,7 ммоль/л нарушался процесс формирования потенциала действия кардиомиоцитов, связанный с реактивацией тока натрия и перегрузкой клеток кальцием. Эти явления сопровождались гиперполяризацией мембран, повышенной генерацией спонтанных волн и ранней постдеполяризацией. Такое состояние мембраны кардиомиоцитов, обусловленное гипокалиемией, связывали с развитием нарушений ритма, т.к. уровень внеклеточного калия $<3,5$ ммоль/л встречался у значительного числа больных с пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочков [17]. Изучение на экспериментальных животных модели ремоделирования сердца, характерного для ХСН, показало, что комбинация гипокалиемии и повышения постнагрузки инициировала летальные аритмии. Эти исследования позволили приблизиться к пониманию электрофизиологического субстрата развития ОДХСН и внезапной

сердечной смерти. Данные наблюдений трех рандомизированных клинических исследований, включенных в базу данных INDANA, за 3620 пациентами с артериальной гипертензией в возрасте >70 лет в течение 4,5 лет позволили изучить сочетанное влияние уровня калия в сыворотке крови и функции почек на возникновение внезапной сердечной смерти. Применение Байесовского метода прогнозирования показало, что оцененные вероятности развития внезапной сердечной смерти достоверно увеличиваются при гиперкалиемии ($>5,0$ ммоль/л), гипокалиемии ($<3,5$ ммоль/л) в сочетании с ХБП [18]. Проведено большое исследование зависимости связи уровня калия плазмы и смертности у 911698 человек в возрасте от 50 лет и старше на протяжении 18 мес. Были выделены 5 групп исследуемых: без грубой патологии, с ХСН, с ХБП, сахарным диабетом и сочетаниями этих патологий. Установлено, что у 27,6% уровень калия плазмы был $<4,0$ мэкв/л, а у 5,7% $>5,0$ мэкв/л. Подавляющее количество дискалиемий установлено среди пациентов с хроническими заболеваниями и в комбинированной когорте. Во всех группах отмечалась U-образная ассоциация между сывороточным калием и смертностью. Самые низкие показатели смертности от всех причин (1,2%) установлены в контроле (исследуемые без грубой патологии) со значениями калия от 4,0 до 5,0 мэкв/л. Показатели смертности от всех причин у пациентов с уровнем калия в интервалах 2,5–3,9 мэкв/л и 5,1–8,0 мэкв/л были стабильно выше. При ХСН смертность составила 22%, при ХБП — 16,6%, при сахарном диабете — 6,6%, в объединенной когорте — 29,7% [19].

Вопросы терапии КРС и ОДХСН

КРС является глобальным бременем для здоровья пациентов. Методы эффективной терапии окончательно не определены. Основными лекарственными препаратами для лечения больных ХСН на протяжении многих лет неизменно оставались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики [20]. Признаки и симптомы объемной перегрузки являлись наиболее частой причиной госпитализации при ОДХСН [21]. Петлевые диуретики в этом случае были единственным эффективным фармакологическим средством. Поэтому они являлись основным методом лечения у пациентов со стабильной гемодинамикой [22]. Несмотря на длительную историю применения этой группы препаратов и их небольшой выбор, оптимальный тип и режимы дозирования, развитие осложнений до настоящего времени недостаточно изучено [23]. Терапия диуретиками острых состояний оставалась в значительной степени эмпирической, и в настоящее время недостаточно фактических данных для принятия соответствующих решений. Особенно это относилось к пациентам с КРС, для которых рекомендации по терапии с высоким уровнем доказательности крайне ограничены. Эффективность диуретиков ча-

сто снижалась при прогрессировании сердечной недостаточности, в т.ч. при ОДХСН. Это требовало увеличения их дозы или использования альтернативы в виде экстракорпоральной ультрафильтрации [24].

Терапия КРС 1 типа сложна, поскольку механизмы, лежащие в основе ее патофизиологии, разнообразны. Рандомизированные контролируемые данные обычно фокусировались на лечении ОДХСН с сердечными специфическими конечными точками и не принимали во внимание ухудшение функции почек. Когда заболевание сердца считалось провоцирующим событием, острое состояние управлялось с помощью вазодилаторов, петлевых диуретиков и при необходимости инотропной поддержкой. В этот период уделялось недостаточно внимания ингибированию нейрогормональной оси, в результате чего почечная гипертензия выходила из-под контроля. Даже оптимальная консервативная терапия при рефрактерной гиперволемии и выраженной почечной дисфункции не приводила к необходимому результату, что требовало применения эфферентных методов. Ингибирование нейрогуморальной оси и адекватное лечение гиперволемии — фундаментальные элементы современной терапии сердечной недостаточности. Это направление открыло новые возможности для реализации потенциальных преимуществ в снижении сердечно-почечных неблагоприятных исходов у пациентов с коморбидностью ХСН и ХБП [25]. Пришедшее понимание относительно взаимодействия сердечной и почечной дисфункции предполагало, что основным фактором ухудшения функции почек во время ОДХСН могла быть почечная гипертензия [26]. Для контроля над ней предложены новые таргетные методы лечения. В т.ч.: разработка ингибиторов ангиотензина неприлизина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2. В британском исследовании HARP-III при оценке влияния ингибирования неприлизина на функцию почек в краткосрочной и среднесрочной перспективе положительного эффекта обнаружено не было, но установлено снижение сердечных биомаркеров и улучшение исходов при ХСН [27]. В настоящее время проводится оценка этих новых диагностических и терапевтических стратегий, от которых ожидают улучшения результатов лечения. В т.ч. это относится и к расширению спектра препаратов. Промежуточные результаты исследований позволили надеяться на то, что применение β -блокаторов у этой категории пациентов улучшит исходы. Установлено снижение смертности от всех причин у пожилых пациентов с ХСН и ХБП, в т.ч. с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии β -адреноблокаторами [28].

Одной из причин нарушения функции почек названо агрессивное противоотечное лечение [1]. Работы, посвященные терапии ОДХСН, указывали, что диуретики могли быть потенциально связаны со снижением функции почек по причине уменьшения объема циркулирующей крови с последующей гипотензией и ги-

поперфузией почек [29]. В ряде сообщений было показано, что увеличение доз петлевых диуретиков коррелировало с увеличением смертности при ОДХСН. Причиной было повреждение почек, которое являлось предиктором плохого прогноза у пациентов с ХСН [30]. Рутинное применение диуретиков и нейрогуморальная активация как следствие их применения, вызывали гипокалиемию у пациентов с ОДХСН [31]. Это способствовало повышенному риску желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [32]. При изучении маркеров окислительного стресса у пациентов с ОПП, получавших терапию фуросемидом, было показано, что препарат усиливал почечный окислительный стресс. Его увеличение наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелым ОПП, которым назначались самые большие дозы препарата. Эти результаты позволили сформулировать гипотезу о том, что общепринятая практика введения высоких доз фуросемида для перевода олигурического ОПП в неолигурический могла индуцировать повреждающий окислительный стресс в почках [33]. Побочные эффекты фуросемида установлены у пациентов, экстренно госпитализированных в связи с одышкой, вызванной ОДХСН. К этим эффектам относились снижение функции почек, активация симпатической нервной системы и РААС [34]. В свою очередь, ингибирование РААС в некоторых случаях приводило к ухудшению функции почек и гиперкалиемии. Таким образом, краеугольные камни лечения ХСН часто неадекватно использовались у пациентов с ХБП, что само по себе являлось фактором риска ухудшения исходов в этой популяции пациентов [35]. Описаны случаи развития КРС 1 типа при терапии ОДХСН комплексом “эналаприл и фуросемид” у детей без исходного нарушения функции почек. После отмены препаратов наблюдалось постепенное восстановление. Сделан вывод, что комбинированное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и фуросемида могло действовать синергически в индукции этого осложнения. Риск ОПП был особенно высок у пациентов, получающих фуросемид в дозе ≥ 2 мг/кг/сут. во время начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [36].

Профилактика негативного влияния лекарственной терапии на прогрессирование КРС

КРС требует междисциплинарной помощи как нефрологов, так и кардиологов для того, чтобы обеспечить высокий уровень терапии с максимальным благоприятным результатом и минимумом побочных эффектов, связанных с лечением. Индукция даже кратковременного снижения функции почек в процессе оказания помощи пациентам с ОДХСН на фоне ингибирования РААС и применения мочегонных препаратов ассоциировалось с ухудшением прогноза [37]. Профилактика осложнений терапии диуретиками, которые выражались в ухудшении функции почек, имеет большое клиническое значение. Это связано с тем,

что современные исследования показали снижение сердечно-сосудистого риска при сохранении функции почек у пациентов с ОДХСН [38]. Для снижения количества осложнений рассматривались разные подходы к применению петлевых диуретиков. Изучалась возможность снижения дозы петлевых диуретиков за счет их комбинации с ингибиторами карбоангидразы, в результате чего уменьшалось количество электролитных нарушений [9]. Применение селективного перорального антагониста вазопрессиновых V_2 -рецепторов толваптана в комплексе с петлевыми диуретиками позволяло снизить дозу последних. Препарат применялся у больных с ОДХСН, осложненной ХБП в стадиях от 3б до 5-й с различным уровнем натрия плазмы (гипонатриемией и нормонатриемией), в самой ранней фазе лечения в течение 7 дней. Комплекс толваптана со сниженными дозами фуросемида позволил обеспечить удовлетворительную скорость выведения жидкости с восстановлением уровня натрия плазмы [39]. Отмечено, что толваптан — перспективный препарат для профилактики ОПП у пациентов с ХБП при ОДХСН. Преимуществом его было обеспечение удовлетворительного уровня диуреза без отрицательного влияния на почечную гемодинамику и отсутствие активации симпатической системы и РААС. Проведена сравнительная оценка клинических исходов после применения фуросемида и толваптана в группах пациентов с ОДХСН. Изучались частота развития среднетяжелого поражения почек (повышение сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл) через 6 мес. после выписки и долгосрочная частота нежелательных явлений. В группе толваптана риски развития среднесрочного прогрессирования ХБП и рецидивов ОДХСН были достоверно ниже [40].

В качестве еще одного метода профилактики осложнений терапии ОДХСН петлевыми диуретиками стало изменение программы их введения. В современных клинических рекомендациях по терапии острой сердечной недостаточности предлагалось использовать непрерывное медленное введение фуросемида с целью снижения резистентности к нему. Эти рекомендации связаны с отдельными сообщениями, что для одной и той же заданной дозы непрерывная инфузия фуросемида превосходила диуретический эффект струйных инъекций. Исследователи отмечали недостаточный эффект быстрых болюсов препарата, когда клиренс креатинина составлял <20 мл/мин или выход мочи составлял <500 мл/12 ч. В таких случаях факторы, связанные с острым повреждением канальцев, могли препятствовать индуцированному фуросемидом диуретическому выходу. Удовлетворительный результат достигался при проведении непрерывной инфузии фуросемида со скоростью 20 мг/ч. Эта скорость инфузии позволяла создавать уровень препарата в плазме крови ниже 20 мг/л, что, с одной стороны, обеспечивало удовлетворительный диуретический эффект, с другой, была безопасна и не

ототоксична [41]. Непрерывное или болюсное дозирование фуросемида было давней дискуссией для клиницистов, оказывающих помощь пациентам с ОДХСН [42]. Пилотное многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с ОПП показало, что инфузия фуросемида отрицательного влияния на почки не оказывала [43]. Изучение эффекта непрерывной внутривенной инфузии фуросемида в высоких дозах в течение 72 ч после неудовлетворительного эффекта от традиционного введения у 90 пациентов с отеком легких на фоне проведения инвазивной респираторной поддержки показало хорошие результаты в 88,9% случаев. Это выражалось в увеличении количества выделяемой мочи и повышении индекса оксигенации через 6 ч от начала терапии. При этом была возможность корректировать вводимую дозу препарата при развитии полиурии [44]. Разницы в отношении смертности от всех причин, продолжительности пребывания в стационаре и электролитных нарушений между этими двумя стратегиями введения препарата установлено не было [45].

Заключение

КРС широко распространен среди пациентов с ХСН и ухудшает ее течение и исходы. Основными звеньями патогенеза определены венозная гипертензия и повышение внутрибрюшного давления, приводящие к почечной гипертензии. С ней связывают задержку жидкости и дисбаланс электролитов, которые, в свою очередь, отрицательно влияют на инотропную функцию сердца и ухудшают течение заболевания. Развитие и прогрессирование КРС могло провоцировать использование основных препаратов комплекса терапии ОДХСН, в т.ч. высокие дозы петлевых диуретиков. Они могли провоцировать гиповолемию с последующим снижением среднего артериального давления и гипоперфузией почек, нейрогуморальную активацию с прогрессированием почечной гипертензии, электролитные нарушения с риском снижения инотропной функции сердца и развития аритмий. В качестве методов профилактики негативных явлений активно изучались 2 способа. Первый — комбинированное применение селективного антагониста вазопрессиновых V_2 -рецепторов толваптана в комплексе с петлевыми диуретиками, что позволяло снизить дозу последних и уменьшить отрицательное влияние на функцию почек. Второй — изменение режима введения препарата с быстрых болюсов на непрерывную инфузию. Предварительные результаты оценки предложенных методов позволяют надеяться на возможность снижения опасности развития и прогрессирования КРС у пациентов с ОДХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Palazzuoli A, Ruocco G. Heart–Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):408-17. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.013.
- Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya.* 2017;57(S4):19-30. (In Russ.) Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология.* 2017;57(S4):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
- Melenovsky V, Cervenka L, Viklicky O, et al. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1437-50. doi:10.1159/000493657.
- Ostraga M, Gierlotka MJ, Stonka G, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with ischemic and nonischemic acute severe heart failure: analysis of data from the COMMIT-AHF registry. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):328-35. doi:10.20452/pamw.3996.
- Bishara B, Abu-Saleh N, Awad H, et al. Pneumoperitoneum aggravates renal function in cases of decompensated but not compensated experimental congestive heart failure: role of nitric oxide. *J Urol.* 2011;186(1):310-7. doi:10.1016/j.juro.2011.03.040.
- Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):615-21. doi:10.1016/j.asn.2010.12.222.
- Lazzarini V, Bettari L, Bugatti S, et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):291-303. doi:10.1007/s10741-011-9253-3.
- Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, Schukin YuV. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):136-41. (In Russ.) Медведева Е. А., Шилыева Н. В., Исхаков Э. Н., Щукин Ю. В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):136-41. doi:15829/1560-4071-2017-1-136-141.
- Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta cardiologica.* 2019;74(2):100-7. doi:10.1080/00015385.2018.1455947.
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;1(45):5-22. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины.* 2019;1(45):5-22. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
- Linhardt C, Ulrich C, Greinert D, et al. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study. *ESC heart failure.* 2018;5(5):920-30. doi:10.1007/s00392-017-1195-x.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138(9):929-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
- Virzi GM, Clementi A, Brocca A, et al. Epigenetics: a potential key mechanism involved in the pathogenesis of cardiorenal syndromes. *J Nephrol.* 2018;31(3):333-41. doi:10.1007/s40620-017-0425-7.
- Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
- Cunningham JW, Mehra MR. Hypokalemia in heart failure: A low or a high point? *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320914745. doi:10.1177/2047487320914745.
- Straburzyńska-Migaj E. Treatment and prognosis in patients with acute severe heart failure: does etiology matter? *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):308-9. doi:10.20452/pamw.4035.
- Tazmini K, Frisk M, Lewalle A, et al. Hypokalemia Promotes Arrhythmia by Distinct Mechanisms in Atrial and Ventricular Myocytes. *Circ Res.* 2020;126(7):889-906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315641.
- Fauvel JP, Gueyffier F, Thijs L, Ducher M. Combined effect of renal function and serum potassium level in sudden cardiac death in aging hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2018;41(6):469-74. doi:10.1038/s41440-018-0035-3.
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All–Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-21. doi:10.1159/000479802.
- Zyryanov SK, Ushkalova EA. Comparative pharmacoeconomic analysis of medication for patients after acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3690. (In Russ.) Зырянов С. К., Ушкалова Е. А. Сравнительный фармако-экономический анализ лекарственной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после декомпенсации. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3690. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3690.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society Of Cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(S6):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. *Кардиология.* 2018;58(S6):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Salleck D, John S. Cardiorenal syndrome. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019;114(5):439-43. doi:10.1007/s00063-017-0346-1.
- Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):425-33. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.008.
- Costanzo MR. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):81-97. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.010.
- Scurt FG, Kuczer T, Mertens PR, Chatzikyrou C. The Cardiorenal Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(13):910-6. doi:10.1055/a-0768-5899.
- Rubinstein J, Sanford D. Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):267-73. doi:10.1016/j.ccl.2019.04.002.
- Haynes R, Zhu D, Judge PK, et al. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):558-64. doi:10.1093/ndt/gfz058.
- Molnar AO, Petrich W, Weir MA, et al. The association of beta-blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):782-9. doi:10.1093/ndt/gfz167.
- Wu X, Zhang W, Ren H, et al. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail.* 2014;36(7):1051-5. doi:10.3109/0886022X.2014.917560.
- Ikedo Y, Inomata T, Kida K, et al. Different diuretic properties between tolvaptan and furosemide in congestive heart failure patients with diuretic resistance and renal impairment: a subanalysis of the K-STAR. *Kanagawa Aquareis Investigators, Heart and vessels.* 2019;34(3):442-51. doi:10.1007/s00380-018-1270-x.
- Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YaA. Use of loop diuretics in heart failure: Current aspects. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(9):115-9. (In Russ.) Курлыкина Н. В., Середенина Е. М., Орлова Я. А. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):115-9. doi:10.17116/terarkh2017899115-119.
- Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia–Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Front Physiol.* 2018;9:1500. doi:10.3389/fphys.2018.01500.
- Silbert BI, Ho KM, Lipman J, et al. Does Furosemide Increase Oxidative Stress in Acute Kidney Injury. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(5):221-6. doi:10.1089/ars.2016.6845.
- Ju K, Saito K, Ishida I, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC heart failure.* 2016;3(3):177-88. doi:10.1002/ehf2.12088.
- Heine GH, Rogacev KS. Pharmacologic treatment of heart failure with reduced ejection fraction in chronic kidney disease. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2019;144(24):1714-20. doi:10.1055/a-0887-0792.
- Fabiano V, Carnovale C, Gentili M, et al. Enalapril Associated with Furosemide Induced Acute Kidney Injury in an Infant with Heart Failure. A Case Report, a Revision of the Literature and a Pharmacovigilance Database Analysis. *Pharmacology.* 2016;97(1-2):38-42. doi:10.1159/000441950.
- Brandenburg V, Heine GH. The Cardiorenal Syndrome. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2019;144(6):382-6. doi:10.1055/s-00000011.
- Wettersten N, Maisel AS, Cruz DN. Toward Precision Medicine in the Cardiorenal Syndrome. *Advances in chronic kidney disease.* 2018;25(5):418-24. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.017.
- Tominaga N, Kida K, Inomata T, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremic Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *American journal of nephrology.* 2017;46(5):417-26. doi:10.1159/000481995.
- Nakano Y, Mizuno T, Niwa T, et al. Impact of Continuous Administration of Tolvaptan on Preventing Medium-Term Worsening Renal Function and Long-Term Adverse Events in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. *International heart journal.* 2018;59(1):105-11. doi:10.1536/ihj.16-625.
- Mariano F, Mella A, Vincenti M, Biancone L. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug. *Journal of nephrology. J Nephrol.* 2019;32(6):883-93. doi:10.1007/s40620-019-00614-1.
- Jalaba S, Palermo J, Budavari AI. Which dosing of furosemide is better in acute decompensated heart failure? *JAAPA.* 2017;30(3):11-2. doi:10.1097/01.JAA.0000512242.43624.7a.
- Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, et al. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: A pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *Journal of critical care.* 2017;42:138-46. doi:10.1016/j.jccr.2017.07.030.
- Ni J, Jiang H, Wang F, et al. Effect of continuous furosemide infusion on outcome of acute kidney injury. *Pakistan journal of medical sciences.* 2019;35(3):754-7. doi:10.12669/pjms.35.3.1012.
- Ng KT, Yap JLL. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2018;73(2):238-47. doi:10.1111/anae.14038.