



# Tối ưu chiến lược lợi tiểu trong Suy Tim

Sarabjeet S. Suri, Salpy V. Pamboukian

Division of Cardiovascular Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

*Contributions:* (I) Conception and design: SS Suri; (II) Administrative support: SV Pamboukian; (III) Provision of study materials or patients: Both authors; (IV) Collection and assembly of data: Both authors; (V) Data analysis and interpretation: Both authors; (VI) Manuscript writing: Both authors; (VII) Final approval of manuscript: Both authors.

*Correspondence to:* Dr. Sarabjeet S. Suri, MD. University of Alabama at Birmingham, 1900 University Blvd, THT 321, Birmingham, AL 35223, USA. Email: sssuri@uabmc.edu.

**Tóm lược:** Suy tim (HF) là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong trên thế giới. Theo báo cáo của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2019, khoảng 6,2 triệu người Mỹ trưởng thành mắc HF từ năm 2013 đến 2016, là nguyên nhân của gần 1 triệu ca nhập viện. Khi dân số già đi, tỷ lệ mắc bệnh HF được dự đoán sẽ tăng lên, với 8 triệu người Mỹ dự kiến mắc bệnh HF vào năm 2030, gây ra gánh nặng tài chính và sức khỏe cộng đồng đáng kể. **Suy tim mất bù cấp tính (ADHF) là một hội chứng được đặc trưng bởi tình trạng quá tải thể tích và cung lượng tim không đủ liên quan đến các triệu chứng bao gồm một số kết hợp khó thở khi gắng sức, khó thở khi nằm, khó thở kịch phát về đêm (PND), mệt mỏi, xung huyết mô (ví dụ: phù ngoại vi) và giảm sự tinh táo.** Bệnh lý được đặc trưng bởi các bất thường về huyết động dẫn đến mất cân bằng tự trị với sự gia tăng hoạt động giao cảm, ngừng hoạt động phế vị và kích hoạt hormone thần kinh (NA) dẫn đến tăng thể tích huyết tương trong bối cảnh giảm bài tiết natri, tăng khả năng giữ nước và do đó tăng áp lực làm đầy. Những thay đổi về thể dịch thần kinh này là những cơ chế thích ứng mà trong thời gian ngắn có liên quan đến việc tăng khả năng co bóp của tâm thất trái (LV) và cải thiện cung lượng tim. Nhưng về lâu dài, tim bị suy không thể vượt qua áp lực và thể tích quá mức dẫn đến HF nặng hơn. Việc kiểm soát triệu chứng chính của ADHF bao gồm lợi tiểu qua đường tĩnh mạch (IV) để giảm sung huyết và trở lại trạng thái bình thể tích. Mặc dù thuốc lợi tiểu chưa được chứng minh là mang lại bất kỳ lợi ích nào về tỷ lệ tử vong, nhưng chúng đã được chứng minh lâm sàng là có lợi ích đáng kể trong giai đoạn mất bù cấp tính, cũng như trong điều trị HF mãn tính. Thuốc lợi tiểu quai vẫn là phương pháp điều trị chính để kiểm soát triệu chứng HF với việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide để có tác dụng hiệp đồng trong bối cảnh kháng thuốc lợi tiểu. Hiệu quả lợi tiểu kém có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn và tăng tái nhập viện.

**Keywords:** Heart failure (HF); diuresis; diuretic resistance

Submitted Jun 10, 2020. Accepted for publication Aug 07, 2020.

doi: 10.21037/atm-20-4600

**View this article at:** <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4600>

## Sinh lý thận

Thuốc lợi tiểu tác động lên thận, và như vậy, hiểu được sinh lý thận là mấu chốt để hiểu được vai trò của liệu pháp lợi tiểu trong điều trị suy tim (HF). Thận nhận khoảng 20% cung lượng tim tương ứng với khoảng 1 L/phút. Tốc độ lọc cầu thận (GFR) là lượng dịch được lọc từ cầu thận vào bao Bowman trong một đơn vị thời gian, được biểu thị bằng mL/phút/1,73m<sup>2</sup>. Phân suất lọc (FF) là lượng lưu lượng huyết tương thận (RPF) được lọc qua cầu thận (GFR/RPF). Nó trung bình khoảng 20%.

Mức độ của bệnh thận mãn tính (CKD) dựa trên GFR: giai đoạn 1 GFR >90, giai đoạn 2 GFR 60–89, giai đoạn 3a 45–59, giai đoạn 3b 30–44, giai đoạn 4 15–29 và giai đoạn 5 <15. CKD đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với kết quả xấu, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở HF (1). Cơ chế tự điều hòa của thận hoạt động để duy trì mức lọc cầu thận bình thường. Hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

đóng một vai trò quan trọng thông qua con đường xuôi dòng tuần tự dẫn đến kích hoạt angiotensin II chịu trách nhiệm gây co mạch dẫn đến tăng huyết áp, làm co các tiểu động mạch đi để tăng FF trong bối cảnh lưu lượng máu thận thấp (RBF), cũng như giải phóng aldosterone từ lớp ngoài cùng của vỏ thượng thận. Nó cũng chịu trách nhiệm bài tiết hormone chống bài niệu (ADH) ở tuyến yên sau, kích thích việc đưa kênh aquaporin vào ống góp, chịu trách nhiệm tái hấp thu nước (2).

Hội chứng HF làm giảm lưu lượng máu thận RBF do hậu quả của tăng áp lực hệ tĩnh mạch dẫn đến tăng phân suất lọc FF dẫn đến tăng nồng độ protein trong các mao mạch quanh ống thận, vô tình dẫn đến tái hấp thu nhiều natri ( $\text{Na}^+$ ) và nước ở đầu gần của nephron. Kích hoạt hormone thần kinh trong HF, tức là RAAS và kích hoạt hệ thần kinh giao cảm, xảy ra như một cơ chế bù trừ để duy trì huyết động thông qua giữ muối và nước và co mạch ngoại biên. Khi những thay đổi này tồn tại trong môi trường mạn tính sẽ gây ra các tác động có hại, dẫn đến sự nặng thêm của HF (3).

### Định nghĩa suy tim mất bù cấp (ADHF)

Bệnh nhân mắc AHDF có thể xuất hiện với vô số biểu hiện từ quá tải thể tích đến sốc tim cần hỗ trợ tuần hoàn cơ học hoặc thuốc trợ tim để cấp cứu. Các yếu tố dẫn đến đợt kịch phát thường bao gồm chế độ ăn uống bừa bãi, không tuân thủ điều trị bằng thuốc, lạm dụng chất gây nghiện, bệnh tim mới (ví dụ: thiếu máu cục bộ), rối loạn nhịp tim và tiến triển của bệnh cơ tim tiềm ẩn. Trong nhiều trường hợp, nguyên nhân cơ bản của đợt cấp không thể được xác định. ADHF tiếp tục góp phần vào sự tiến triển của bệnh thông qua tái cấu trúc tâm thất trái, suy đa cơ quan bao gồm rối loạn chức năng thận cũng như gan, tăng áp phổi và rối loạn chức năng thất phải.

Hiện tại, chúng tôi chủ yếu dựa vào khám is, dữ liệu xét nghiệm và hình ảnh để xác nhận đợt ADHF. Các dấu hiệu khám thực thể bao gồm tiếng ngựa phi S3, áp lực tĩnh mạch cảnh tăng cao (JVP), tiếng ran phổi, bụng báng và phù lõm đối xứng được thấy trong HF. Sự hiện diện của tiếng ngựa phi S3 có tính đặc hiệu cao đối với ADHF. JVP cao trên 8 cm có độ nhạy 48% và độ đặc hiệu 78% để phát hiện sung huyết. JVP tăng cao cũng tương quan tốt với áp lực làm đầy tim trái tăng cao. Phù hai chân có độ nhạy 94% nhưng độ đặc hiệu chỉ 10% để phát hiện sung huyết. Kết hợp khám is với xét nghiệm bao gồm các dấu ấn sinh học như peptide não lợi niệu natri tăng cao (BNP) giúp chứng thực thêm một đợt ADHF.

Nồng độ natriuretic peptide bình thường (BNP <100 pg/mL, N-terminal pro-BNP <300 pg/mL) rất hữu ích trong việc loại trừ HF vì chúng mang giá trị tiên đoán âm tính cao đối với ADHF (4,5). Bằng chứng hình ảnh về sung huyết, chẳng hạn như tĩnh mạch chủ dưới căng phồng và các B lines ở hơn 3 trường phổi trên siêu âm tại giường, có thể giúp xác định chẩn đoán. Siêu âm tim qua thành ngực để đánh giá rối loạn chức năng thất trái (LV), kích thước LV, phân suất tống máu (6). Đặt ống thông tim phải (RHC) vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán ADHF và để phân tầng nguy cơ mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhưng do tính chất xâm lấn của nó và cần bác sĩ được đào tạo để thực hiện thủ thuật nên khó thực hiện trên mọi bệnh nhân. Hơn nữa, nghiên cứu đánh giá về suy tim sung huyết và hiệu quả đặt ống thông động mạch phổi (ESCAPE) đánh giá vai trò của RHC trong ADHF cho thấy tỷ lệ tử vong và nhập viện chung không được cải thiện khi thêm RHC làm thường quy, khi so sánh với khám is đơn thuần (7).

Một vấn đề nan giải khác trong khi đối phó với ADHF là xác định bình thể tích là gì. Thuật ngữ được định nghĩa lần đầu tiên vào năm 1979, đề cập đến trạng lượng khô hoặc trạng thái thể tích lý tưởng mà lợi tiểu được nhắm mục tiêu đến. Nhắm mục tiêu “trọng lượng khô” là một trong những chiến lược nền tảng được sử dụng để đo lường mức độ thuyên giảm sung huyết ở bệnh nhân ADHF, nhưng nó thực sự có mối tương quan kém với tình trạng giảm sung huyết. Phân tích kiểm định về Chiến lược Tối ưu hóa Lợi tiểu Đánh giá Suy tim (DOSE-HF) và Nghiên cứu Cấp cứu Tim mạch trong các thử nghiệm Suy tim Mất bù Cấp tính (CARESS-HF) đã chỉ ra rằng mặc dù đã dùng lợi tiểu tích cực, 35–40% bệnh nhân vẫn bị sung huyết mức độ trung bình khi xuất viện (8). Sự cô đặc máu thể hiện qua nồng độ hemoglobin/hematocrit hoặc albumin tăng cao trong thời gian sau khi nhập viện cũng đã được nghiên cứu như một dấu hiệu khác của tình trạng giảm sung huyết (9).

Hạn chế muối và chất lỏng đã được coi là một cách không dùng thuốc để ngăn ngừa ADHF. Hạn chế  $\text{Na}^+$  dưới 2 g/ngày và hạn chế dịch <2 L/ngày được khuyến nghị cho tất cả bệnh nhân suy tim sung huyết và được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA), Hiệp hội Suy tim Hoa Kỳ cũng như Hiệp hội Tim mạch Châu Âu xác nhận. Những hướng dẫn này dựa trên ý kiến chuyên gia, mức độ bằng chứng C (10).

### Thuốc lợi tiểu

Bất kỳ chất nào làm tăng tiểu tiện và bài tiết nước

**Table 1** so sánh liều các thuốc lợi tiểu quai (11,13)

Đặc tính	Furosemide (Lasix)	Torsemide	Bumetanide	Ethacrynic acid
Nửa đời (hours)	1.5–2.0	3.0–4.0	1.0–1.5	1.0
Sinh khả dụng (%)	10–100	80–100	80–100	100
Liều uống khởi đầu (mg)	20.0–40.0	10.0–20.0	0.5–1.0	50.0
Relative potency	40	10–20	1	NA
Liều từ tiêm sang uống	1:2	1:1	1:1	1:1
Liều tối đa trong 24h (mg)	600	200	10	200
Khoảng thời gian tác dụng (hours)	~6	6–16	4–6	~6–8

IV, intravenous.

được gọi là thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu hoạt động bằng cách ức chế tái hấp thu  $\text{Na}^+$  làm giảm gradient thẩm thấu qua ống thận làm hạn chế tái hấp thu nước, do đó thúc đẩy lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu tác động lên các chất vận chuyển khác nhau trong nephron, vì vậy chúng phải được bài tiết trong lòng ống thông qua con đường bài tiết axit hữu cơ để đến được các chất vận chuyển.

### Thuốc lợi tiểu quai

Thuốc lợi tiểu quai vẫn là phương pháp điều trị chính để kiểm soát triệu chứng HF. Đây là những **ion âm hữu cơ** có liên kết cao với protein, được tiết qua ống lượn gần nơi chúng hoạt động trên kênh natri-kali clorua ( $\text{Na-K-2Cl}$ ) trong **nhánh lên dày** của quai Henle để ức chế 20-30% tái hấp thu  $\text{Na}^+$  xảy ra ở đây, do đó thúc đẩy việc vận chuyển  $\text{Na}^+$  đến ống lượn xa (11). Thuốc lợi tiểu quai có đường cong đáp ứng-liều và **liều ngưỡng** mà dưới mức đó chúng không tạo ra bất kỳ bài niệu natri nào. Liều ngưỡng có thể khác nhau đối với mỗi bệnh nhân, chủ yếu phụ thuộc vào GFR của họ. **Liều 10 mg có thể đủ để tạo ra tác dụng lợi tiểu đầy đủ ở người có chức năng thận bình thường trong khi có thể cần liều cao tới 80 đến 120 mg để đạt được phản ứng tương tự ở bệnh thận tiến triển.** Chúng còn được gọi là thuốc lợi tiểu “trần tăng” vì liều lượng của chúng tăng dần sẽ thúc đẩy thải natri nhiều hơn nhưng sau một liều tối đa nhất định, tác dụng đạt đến một cao nguyên được gọi là “trần”. **Sử dụng thuốc lợi tiểu quai đã được chứng minh là kích hoạt trực tiếp cả RAAS và hệ thần kinh giao cảm do giảm thể tích nội mạch và gián tiếp thông qua ức chế hấp thu  $\text{NaCl}$  ở macula densa dẫn đến giải phóng renin, điều này có thể góp phần làm tiến triển thêm bệnh HF.**

Sự kích hoạt hormone thần kinh không phụ thuộc vào liều (thuốc lợi tiểu liều thấp so với liều cao) như đã thấy trong phân tích kiểm định (12)

Thuốc lợi tiểu quai hiện đang được phê duyệt ở Hoa Kỳ bao gồm furosemide, bumetanide, torsemide và axit ethacrynic (Bảng 1). Đây là những loại thuốc sulfonamide ngoại trừ axit ethacrynic là thuốc lợi tiểu không chứa sulfonamid. Nó hiếm khi được sử dụng do độc tính trên tai đáng kể và được dành riêng cho những bệnh nhân quá mẫn cảm hoặc những người đã trải qua phản ứng bất lợi với các loại thuốc khác.

Sinh khả dụng của furosemide khác nhau và thay đổi trong khoảng 10–100% dựa trên các công thức đang được sử dụng [uống so với tiêm tĩnh mạch (IV)]. **Liều furosemide tiêm tĩnh mạch mạnh gấp đôi so với liều uống.** Đây là thuốc lợi tiểu quai phổ biến nhất được sử dụng nhưng không có bằng chứng lâm sàng về tính ưu việt của nó so với các thuốc lợi tiểu quai khác hiện có. Ngược lại, torsemide và bumetanide có sinh khả dụng cao hơn, từ 80–100%. Torsemide cũng có thời gian bán thải dài hơn (6 giờ) so với bumetanide hoặc furosemide là khoảng 2–3 giờ.

Nghiên cứu Torsemide trong Suy tim sung huyết (TORIC) đã so sánh hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn của Torsemide so với furosemide. Đây là một nghiên cứu giám sát sau khi đưa ra thị trường, không ngẫu nhiên, cho thấy rằng **Torsemide không chỉ an toàn và dung nạp tốt mà còn liên quan đến việc giảm 51,5% nguy cơ tương đối về tỷ lệ tử vong, giảm 59,5% tỷ lệ tử vong do bệnh tim so với furosemide (14).** Một số nghiên cứu sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy việc sử dụng torsemide làm giảm tỷ lệ nhập viện khi so sánh với các thuốc lợi tiểu khác. Xem xét rằng tổng chi phí của bệnh nhân mắc ADHF được điều trị bằng torsemide thấp hơn đáng kể khi so sánh với các thuốc lợi tiểu khác. Mặc dù chi phí mua ban đầu cao hơn đối với torsemide khi so sánh với furosemide, nhưng gánh nặng chi phí tổng thể lại thấp hơn (15).

Vì thời gian bán hủy của thuốc lợi tiểu quai ngắn, nên chúng thường cần dùng liều thường xuyên (ít nhất hai lần một ngày) để ngăn ngừa tái hấp thu  $\text{Na}^+$  sau bài niệu. Tác dụng phụ của thuốc lợi tiểu quai bao gồm nhiễm độc tai, phản ứng quá mẫn, kiềm chuyển hóa/kiềm giảm thể tích, tăng axit uric máu, bất thường điện giải bao gồm hạ kali máu, hạ natri máu.

Trong bối cảnh ADHF, sự hấp thu thuốc lợi tiểu đường uống giảm do phù nề ruột và giảm lưu lượng máu tá tràng góp phần kháng thuốc đường uống. Tiêm tĩnh mạch bỏ qua bất lợi phù nề niêm mạc ruột và hiệu quả hơn ở khi có sự giảm hấp thu thuốc qua đường uống (13,16).

### Lợi tiểu Thiazide

Thuốc lợi tiểu thiazide tác động lên ống lượn xa, nơi diễn ra khoảng 3–5% quá trình tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , bằng cách ngăn chặn chất đồng vận chuyển  $\text{NaCl}$  dẫn đến giảm tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  và thúc đẩy quá trình vận chuyển  $\text{Na}^+$  đến ống góp. Chúng làm suy giảm khả năng pha loãng của thận và thúc đẩy quá trình tái hấp thu canxi. Chúng thường được sử dụng cùng với thuốc lợi tiểu quai để tăng cường lợi tiểu và giúp làm giảm tình trạng kháng thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu thiazide thường được sử dụng bao gồm metolazone, hydrochlorothiazide và chlorothiazide. Việc bổ sung thuốc lợi tiểu loại thiazide, chlorothiazide hoặc metolazone như một liệu pháp bổ sung cho thuốc lợi tiểu quai đã được chứng minh là có ý nghĩa trong việc tăng cường lợi tiểu trong bối cảnh kháng thuốc lợi tiểu và tăng giảm cân. Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa metolazone đường uống so với chlorothiazide đường tĩnh mạch (17,18).

Điều trị kết hợp thuốc lợi tiểu có liên quan đến các tác dụng phụ khác nhau bao gồm các bất thường về chất điện giải như hạ kali máu, hạ natri máu, hạ magie máu, hạ clo huyết cùng với nhiễm toan chuyển hóa. Chúng cũng có thể làm rối loạn chức năng thận, gây hạ huyết áp và rối loạn nhịp tim.

### Thuốc lợi tiểu giữ kali

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoạt động trên ống góp nephron. Chúng bao gồm eplerenone, amiloride, spironolactone và triamterene. Chúng còn được gọi là “thuốc lợi tiểu yếu” vì vị trí tác dụng của chúng là ống góp nơi chỉ xảy ra 3% quá trình tái hấp thu  $\text{Na}^+$ . Ống góp có các kênh  $\text{Na}^+$  biểu mô bị amiloride và triamterene ức chế trực tiếp nên hạn chế tái hấp thu  $\text{Na}^+$ .

Trong khi đó, các thuốc chẹn thụ thể aldosterone (spironolactone và eplerenone) điều hòa xu hướng giảm bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  và các kênh  $\text{Na}^+$  biểu mô trong ống góp, dẫn đến giảm tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và giảm bài tiết các cation  $\text{H}^+$  &  $\text{K}^+$ . Chúng không được sử dụng như đơn trị liệu cho lợi tiểu mà được sử dụng kết hợp với thuốc lợi tiểu quai để tăng tác dụng của chúng, cũng như để duy trì nồng độ  $\text{K}^+$  ở bệnh nhân. Trái ngược với các thuốc lợi tiểu khác, spironolactone và eplerenone đã được chứng minh là có lợi về tỷ lệ tử vong và giảm nhập viện ở bệnh nhân suy tim tâm thu (10,19). Các tác dụng có lợi khác của các loại thuốc này bao gồm giảm kích hoạt giao cảm và xơ hóa cơ tim.

Chất đối kháng thụ thể vasopressin (ví dụ tolvaptan) hoạt động bằng cách ức chế thụ thể  $\text{V}_2$  trong ống góp, ngăn chặn việc chèn kênh aquaporin và tăng bài tiết nước. Mặc dù các xu hướng cho thấy giảm khó thở so với giả dược và tăng giảm cân, Tolvaptan đã không được chứng minh là làm tăng số lượng người đáp ứng lâm sàng sau 24 giờ khi được thêm vào furosemide và do đó không được sử dụng thường quy để điều trị ADHF (20,21).

Acetazolamide là một loại thuốc dựa trên sulfonamide, hoạt động bằng cách ức chế enzyme carbonic anhydrase trong ống lượn gần dẫn đến thải natri cũng như bài tiết bicarbonate. Nó thường được sử dụng để điều chỉnh nhiễm kiềm do giảm thể tích do “lợi tiểu quá mức”.

Kiểm chuyển hóa là một rối loạn kiềm toan phổ biến liên quan đến ADHF. Nó có thể xảy ra do quá tải thể tích, rối loạn điện giải, kích hoạt RAAS hoặc do lợi tiểu. Acetazolamide có thể hỗ trợ đảo ngược tình trạng nhiễm kiềm. Nhưng các nguyên nhân cơ bản có thể đảo ngược của nhiễm kiềm bao gồm bất thường điện giải, quá tải thể tích nên được giải quyết trước tiên (22). Thử nghiệm đang diễn ra Acetazolamide trong Suy tim mất bù với Volume Overload (ADVOR) sẽ nghiên cứu tác dụng của acetazolamide kết hợp với liệu pháp lợi tiểu quai trong việc cải thiện bài niệu và sung huyết trong ADHF (23).

### Liều lợi tiểu trong suốt quá trình mất bù cấp

Thiếu bằng chứng đáng kể về cách dùng thuốc lợi tiểu trong ADHF. Điều này được thể hiện rõ ràng từ các hướng dẫn của Đại học Tim mạch Hoa Kỳ (ACC)/AHA, vì họ có khuyến cáo class I với mức độ bằng chứng level C (24). Thử nghiệm DOSE bao gồm thiết kế giai thừa 2 yếu tố trong đó 308 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên để nhận furosemide liều thấp hoặc liều cao tiêm tĩnh mạch qua liều bolus được tiêm hai lần mỗi ngày hoặc qua truyền liên tục. Liều thấp được định nghĩa là tương đương với liều uống tại nhà của bệnh nhân so với liều cao gấp 2,5 lần liều dùng tại nhà. Thuốc lợi tiểu liều cao có liên quan đến việc giảm triệu chứng tốt hơn so với thuốc lợi tiểu liều thấp mặc dù phải trả giá bằng một số rối loạn chức năng thận, trong khi đó không có sự khác biệt đáng kể giữa truyền liên tục so với truyền nhanh (25).

Mặc dù một số nghiên cứu đã phát hiện ra rằng truyền liên tục tốt hơn so với liều bolus nhanh nhưng điều này không được thấy trong thử nghiệm DOSE (26).

Với ADHF, chúng tôi khuyên dùng thuốc lợi tiểu theo đường tĩnh mạch. Liều ban đầu sẽ phụ thuộc vào việc bệnh nhân chưa từng dùng thuốc lợi tiểu hay đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu kéo dài. Nếu chưa, hãy cân nhắc bắt đầu với liều thấp, ví dụ: furosemide 20 đến 40 mg hai lần mỗi ngày. Trong khi đó, đối với những bệnh nhân đang điều trị mãn tính, hãy cân nhắc tăng gấp đôi liều dùng cho bệnh nhân ngoại trú như liều tiêm tĩnh mạch ban đầu, dùng hai lần mỗi ngày. Liều lượng tiếp theo nên được chuẩn độ tùy thuộc vào phản ứng lợi tiểu của bệnh nhân được đo bằng lượng nước tiểu và giảm các dấu hiệu và triệu chứng sung huyết như giảm khó thở, giảm phù nề và giảm JVP. Trong quá trình lợi tiểu, chức năng thận và chất điện giải phải được theo dõi thường xuyên, ít nhất là hàng ngày khi nhập viện. Rối loạn điện giải cần được điều chỉnh kịp thời. Sau khi đã được lợi tiểu hiệu quả, bệnh nhân nên được chuyển sang dùng thuốc lợi tiểu đường uống liều thấp nhất có hiệu quả để duy trì bình thể tích tuần hoàn với mục đích bổ sung và chuẩn độ liều pháp điều trị theo hướng dẫn (Hình 1).

### Đề kháng thuốc lợi tiểu

Hiệu quả lợi tiểu được xác định bằng các số liệu về phản ứng của bệnh nhân sau khi dùng thuốc lợi tiểu. Nó có thể được đo bằng lượng nước tiểu hoặc thay đổi cân nặng sau khi đi tiểu. Đáp ứng lợi tiểu tối ưu có liên quan đến việc kéo dài thời gian sống sót không có biến cố. Nó được định nghĩa là cân bằng chất lỏng âm ít nhất 1,5–2 L hoặc giảm 1–2 pounds trọng lượng trong 24 giờ sau khi dùng thuốc lợi tiểu. Dựa trên định nghĩa được đề cập ở trên, kháng thuốc lợi tiểu có thể được định nghĩa là đáp ứng không đủ và giảm sung huyết không hiệu quả mặc dù đã điều trị bằng thuốc lợi tiểu tối ưu. Có thể có vô số lý do dẫn đến tình trạng kháng thuốc lợi tiểu, việc quản lý bao gồm làm sáng tỏ các nguyên nhân cơ bản và tìm cách đảo ngược chúng.

Thuốc lợi tiểu quai đường uống như furosemide không có tác dụng tốt khi bệnh nhân đang trong đợt cấp suy tim mất bù do giảm khả dụng sinh học của thuốc và hoặc giảm hấp thu thuốc do phù nề niêm mạc ruột do đó cần phải điều trị bằng đường tiêm mạch để vượt qua sự kháng thuốc (13,16).

Thuốc lợi tiểu quai liên kết cao với protein huyết tương và được bài tiết qua ống lượn gần bởi các chất vận chuyển anion hữu cơ. Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận tiến triển, các anion urê huyết cạnh tranh với thuốc lợi tiểu quai để bài tiết qua ống lượn gần. Toan chuyển hóa cũng ức chế hiện tượng này.

Vì vậy, ở những bệnh nhân mắc bệnh thận tiến triển, liều cao hơn được yêu cầu để đạt đến liều ngưỡng có hiệu quả của thuốc lợi tiểu quai.

Hạ albumin máu cũng dẫn đến tăng thể tích phân bố của thuốc do đó hạn chế vận chuyển đến thận. Một phân tích tổng hợp đã xem xét vai trò của việc sử dụng albumin cùng với furosemide cho thấy sự gia tăng thể tích nước tiểu cũng như bài tiết  $\text{Na}^+$  sau 8 giờ khi sử dụng đồng thời nhưng những thay đổi này không có ý nghĩa thống kê sau 24 giờ (27).

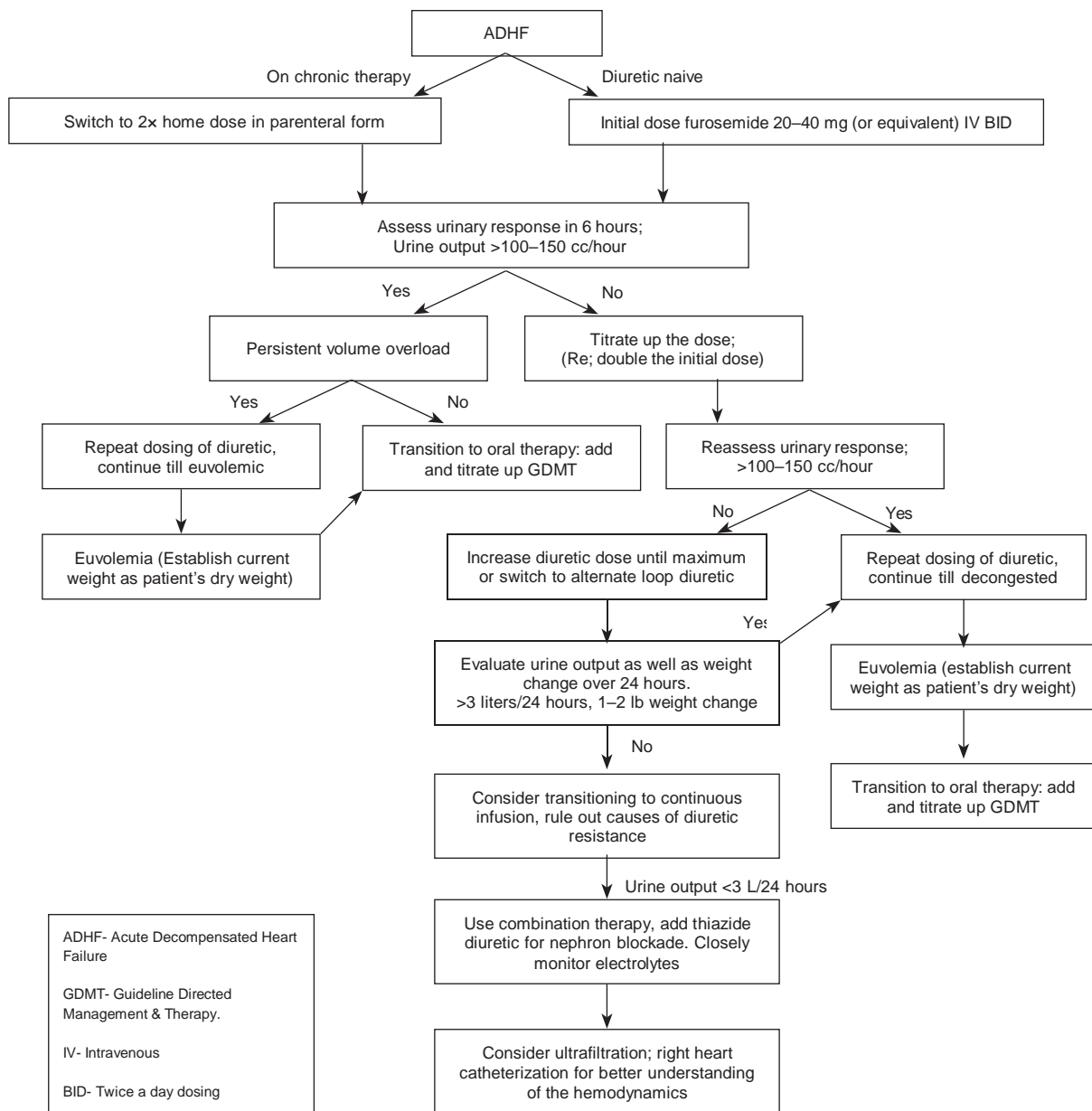
Tăng áp lực trong ổ bụng do quá tải dịch và dịch báng có thể dẫn đến tưới máu thận kém. Trong những trường hợp như vậy, lợi tiểu đơn thuần sẽ không hiệu quả và có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Chọc dò hoặc siêu lọc (UF) có thể cần thiết để làm giảm dịch báng mà không ảnh hưởng quá mức đến chức năng thận.

Sự giữ  $\text{Na}^+$  sau khi dùng lợi tiểu cũng được cho là một trong những nguyên nhân gây kháng thuốc lợi tiểu, tương ứng với việc tái hấp thu  $\text{Na}^+$  như một biện pháp thích ứng bằng cơ chế tự điều hòa ở thận để bù lại lượng  $\text{Na}^+$  đã mất trước đó. Thuốc lợi tiểu quai kích hoạt RAAS thông qua nhiều con đường. Theo con đường không phụ thuộc vào thể tích, chúng gây giải phóng renin từ tiểu động mạch hướng tâm bằng cách ức chế kênh  $\text{Na-K-2Cl}$  trong macula densa. Khi giảm thể tích, RAAS được kích hoạt. Điều này cuối cùng dẫn đến tái hấp thu  $\text{Na}^+$  nhiều hơn cũng như tính ái lực của nó, dẫn đến giữ  $\text{Na}^+$  sau khi lợi tiểu. Sử dụng kết hợp hai lớp thuốc lợi tiểu khác nhau có thể giúp khắc phục điều này.

Hiện tượng “phanh hãm” đề cập đến sự giảm đáp ứng với một liều thuốc lợi tiểu quai mà ban đầu nó tạo ra đáp ứng tối ưu, thường là do sự thích nghi trong các nephron. Các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra rằng việc sử dụng lâu dài thuốc lợi tiểu quai dẫn đến phì đại và tăng sản trong các tế bào biểu mô của ống lượn xa, dẫn đến tăng tái hấp thu  $\text{Na}$  nhiều hơn và do đó gây ra phản ứng lợi tiểu chậm chạp và dịch chuyển đường cong phản ứng-liều xuống dưới và sang phải.

Một cân nhắc khác về việc đáp ứng lợi tiểu không đủ là bệnh nhân không thực sự có thể tích nội mạch tăng lên do ADHF. Phù có thể do khoang thứ ba, suy tĩnh mạch hoặc phù bạch mạch không đáp ứng với điều trị lợi tiểu, làm cho bệnh nhân có biểu hiện kháng lợi tiểu. Trong những tình huống này, việc tăng liều thuốc lợi tiểu ở một bệnh nhân có biểu hiện kháng thuốc lợi tiểu trong nỗ lực giải quyết phù nề có thể dẫn đến suy thận đáng kể. Trong những trường hợp này, việc đánh giá huyết động bằng ống thông tim phải RHC có thể rất hữu ích trong việc phân biệt phù do tim và không do tim.

Medications like non-steroidal anti-inflammatory drugs



**Figure 1** Schematic management of ADHF. ADHF, acute decompensated heart failure; GDMT, guideline directed management & therapy; IV, intravenous; BID, twice a day dosing.

Các loại thuốc như thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm giảm tổng hợp prostaglandin do đó ức chế sự giãn mạch thận và dẫn đến tăng huyết áp nặng hơn cũng như làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng thận. **NSAID nên tránh dùng trong ADHF.**

Khi làm tất cả mà vẫn thất bại, siêu lọc UF để loại bỏ thể tích là một sự cân nhắc cho sung huyết kháng trị. Thử nghiệm CARESS-HF đã xem xét UF như một phương pháp thay thế cho biện pháp điều trị bằng thuốc ở những bệnh nhân mắc ADHF, sung huyết dai dẳng và rối loạn chức năng thận ngày càng nặng .

Nó cho thấy việc sử dụng điều trị bằng thuốc leo thang từng bước vượt trội so với siêu lọc UF trong việc bảo tồn chức năng thận trong 96 giờ và UF có liên quan đến tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn. Siêu lọc thường được dành riêng như một biện pháp cứu rỗi vì có ít bằng chứng ủng hộ việc sử dụng nó hơn thuốc lợi tiểu quai.

## Kết Luận

HF là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong với tỷ lệ lưu hành ngày càng tăng trên toàn thế giới. Mặc dù có rất ít dữ liệu về lợi ích tử vong, thuốc lợi tiểu quai mang lại lợi ích lâm sàng đáng kể trong ADHF và giúp cải thiện triệu chứng. Chúng vẫn là thuốc lợi tiểu được lựa chọn chính để điều trị. Dạng IV mạnh hơn dạng uống trong ADHF. Thuốc lợi tiểu thiazide được sử dụng phối hợp với thuốc lợi tiểu quai nối tiếp nhau phong tỏa nephron nhằm khắc phục tình trạng kháng thuốc lợi tiểu. Thuốc đối kháng Aldosterone mặc dù có tác dụng lợi tiểu yếu, nhưng đã được chứng minh là có lợi trên tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ADHF. Hiểu được nguyên nhân kháng thuốc lợi tiểu vẫn là mấu chốt để giúp đẩy lùi nó. Khi làm tất cả mà vẫn thất bại, siêu lọc UF có thể được xem xét để loại bỏ thể tích.

## Acknowledgments

*Funding:* None.

## Footnote

*Provenance and Peer Review:* This article was commissioned by the Guest Editors (Dr. Debabrata Mukherjee and Dr. Jose B. Cruz Rodriguez) for the series "Heart Failure Update and Advances in 2021" published in *Annals of Translational Medicine*. The article was sent for external peer review organized by the Guest Editors and the editorial office.

*Peer Review File:* Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4600>

*Conflicts of Interest:* Both authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4600>). The series "Heart Failure Update and Advances in 2021" was commissioned by the editorial office without any funding or sponsorship. The authors have no other conflicts of interest to declare.

*Ethical Statement:* The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

*Open Access Statement:* This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons

Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

## References

1. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:610-23.
2. Dalal R, Bruss ZS, Sehdev JS. *Physiology, Renal Blood Flow and Filtration*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
3. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-95.
4. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
5. Januzzi JL Jr, Chen-Tourmoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:29-38.
6. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J; Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g5695.
7. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625-33.
8. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail* 2015;8:741-8.
9. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med* 2014;127:1154-9.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.

11. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:5-13.
12. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2015;3:97-107.
13. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964-75.
14. Cosín J, Diez J, investigators T. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507-13.
15. Young M, Plosker GL. Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001;19:679-703.
16. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;102:314-8.
17. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:157-68.
18. Moranville MP, Choi S, Hogg J, et al. Comparison of metolazone versus chlorothiazide in acute decompensated heart failure with diuretic resistance. *Cardiovasc Ther* 2015;33:42-9.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
20. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2151-9.
21. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399-406.
22. Wongboonsin J, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Acetazolamide Therapy in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8:349.
23. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1591-600.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *Circulation* 2013;128:e240-327.
25. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
26. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003178.
27. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care* 2014;29:253-9.

**Cite this article as:** Suri SS, Pamboukian SV. Optimal diuretic strategies in heart failure. *Ann Transl Med* 2021;9(6):517. doi: 10.21037/atm-20-4600