

УДК 616-085

DOI 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59

## ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТАЗОЛАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПРОШЛОЕ ИЛИ БУДУЩЕЕ?

В.А. Серов, Д.В. Ширяевская, О.А. Ширяевский, Е.В. Ефремова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Одним из нерешенных вопросов при лечении сердечной недостаточности является оптимизация назначения мочегонных препаратов. Предложено использовать комбинированную диуретическую терапию. Однако остается открытым вопрос: прием каких лекарственных средств наиболее целесообразен? В последние годы большое внимание привлекает ацетозоламид – ингибитор карбоангидразы.*

*Цель – представить обзор клинических исследований и клиничко-фармакологическое обоснование перспективы применения ацетозоламида у стационарных пациентов с острой сердечной недостаточностью.*

*Материалы и методы. Проведен поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY.*

*Результаты. Приведены данные по фармакокинетики и фармакодинамике ацетозоламида, а также результаты недавно проведенных клинических исследований, касающихся применения комбинированной диуретической терапии при сердечной недостаточности. Показано, что особенности механизма действия ингибиторов карбоангидразы создают ряд преимуществ для их использования в схемах комбинированной диуретической терапии. Применение ацетозоламида статистически значимо увеличивало натрийурез, чаще приводило к исчезновению симптомов гипергидратации, уменьшало вероятность развития метаболического алкалоза при лечении петлевыми диуретиками пациентов с острой сердечной недостаточностью. Побочные явления возникали редко и не носили тяжелого характера. В то же время как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе не было выявлено снижения смертности.*

*Выводы. Комбинированная диуретическая терапия приводит к выраженному уменьшению гипергидратации у пациентов с острой сердечной недостаточностью при удовлетворительном профиле безопасности. Ацетозоламид следует рассматривать как ценный вариант при необходимости быстрого устранения застойных явлений у пациентов с сердечной недостаточностью, а также у пациентов с метаболическими осложнениями, такими как алкалоз или гиперхлоремия, однако необходимы дополнительные клинические исследования для выработки оптимальной тактики назначения ингибиторов карбоангидразы.*

**Ключевые слова:** ацетозоламид, сердечная недостаточность, комбинированная диуретическая терапия.

**Введение.** Последние десятилетия характеризуются появлением целого ряда новых классов лекарственных средств, существенно повлиявших на течение многих распространенных тяжелых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, рак, сахарный диабет и т.д. Особенно заметен прогресс в медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Назначение препаратов «фантастической четверки», которая включает ингибиторы рецепторов ангиотензина и непрализина, бета-блокаторы, антагонисты

минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), а также оптимизация их дозирования заметно улучшают прогноз у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [1, 2], снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН [3–5]. Однако несмотря на очевидные успехи прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным: при ХСН I–II функционального класса (ФК) медиана времени дожития составляет 8,4 года (95 % ДИ 7,8–9,1), а при ХСН III–

IV ФК – 3,8 года (95 % ДИ 3,4–4,2) [6]. Согласно данным Американской кардиологической ассоциации, число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) в США с 2013 по 2017 г. увеличилось на 26 % [7].

Использование новых лекарственных средств неизбежно увеличивает стоимость проводимого лечения, что часто является непосильным бременем как для бюджета отдельного пациента, так и для бюджета системы здравоохранения в целом. Это ведет к снижению комплаентности пациентов, невыполнению требований современных клинических рекомендаций. В то же время врачами часто недооценивается использование «старых» дешевых препаратов, которые могут иметь значительный лечебный потенциал, в ряде случаев еще недостаточно изученный.

Гипергидратация играет важную роль в патофизиологии СН, и противоотечное лечение представляет собой важную терапевтическую цель [8]. Снижение диуреза и натрийуреза, дисхлоремия являются одними из частых причин усугубления течения СН [9–12]. В настоящее время основой начальной терапии, направленной на достижение адекватного диуреза/натрийуреза и эволемии, является немедленное и повторное внутривенное введение петлевых диуретиков. Однако развитие резистентности к диуретикам является распространенным осложнением, затрудняющим лечение этого состояния [13]. Остаточные симптомы гипергидратации при выписке из стационара присутствуют у 31–48 % пациентов с СН, причем смертность у пациентов с гиперволемией достигает 50 % в течение года [14, 15].

Для преодоления резистентности используют раннюю комбинированную терапию диуретиками, что позволяет активировать раз-

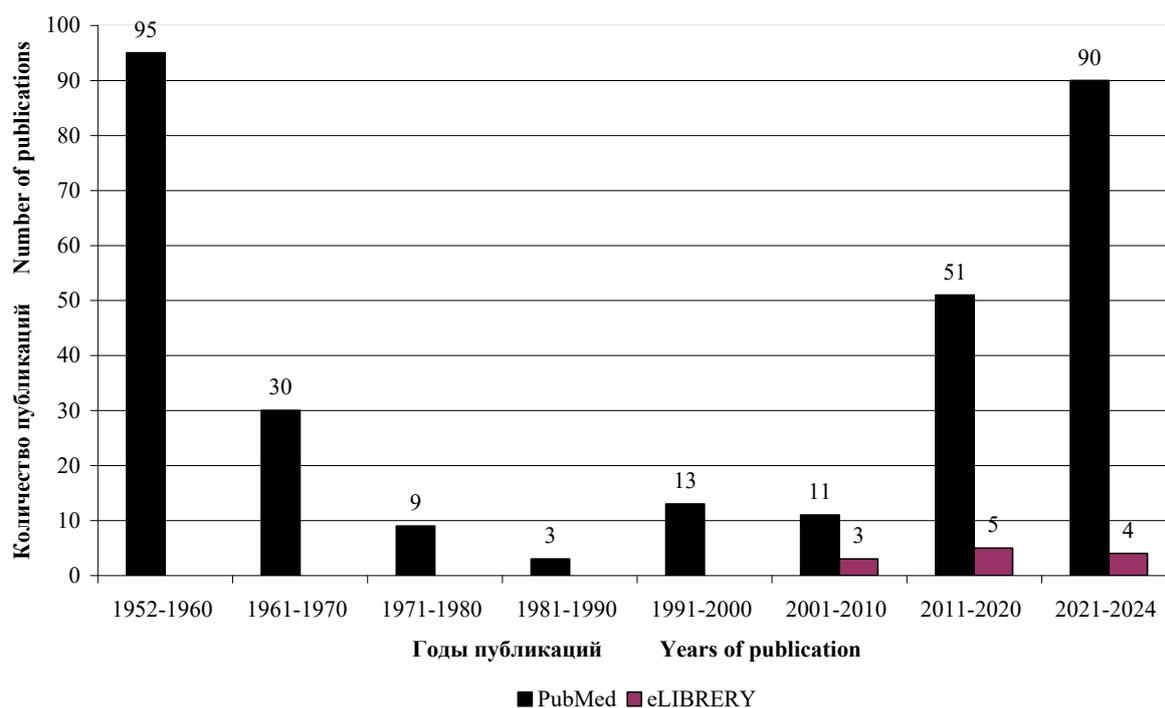
личные механизмы действия в разных сегментах нефрона [16].

Одним из эффективных препаратов является ингибитор карбоангидразы – ацетозоламид, который стал использоваться в медицине с 1950-х гг. Однако до настоящего времени исследований, посвященных эффективности и безопасности применения ингибиторов карбоангидразы в кардиологии, проведено крайне мало.

**Цель исследования.** Представить обзор клинических исследований и клинико-фармакологическое обоснование перспективы применения ацетозоламида у стационарных пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН).

**Материалы и методы.** В базах данных PubMed и eLIBRARY был проведен поиск с использованием терминов «ацетозоламид», «сердечная недостаточность», «острая сердечная недостаточность», «декомпенсированная сердечная недостаточность» (в названиях публикаций, аннотациях и ключевых словах).

**Результаты.** Всего в PubMed на 30 декабря 2024 г. ацетозоламид упоминается в 10 402 статьях, в т.ч. «ацетозоламид при сердечной недостаточности» – в 302; в eLIBRARY – в 98 и 12 публикациях соответственно. В PubMed первая статья о применении ацетозоламида датируется 1952 г., о его использовании при лечении сердечной недостаточности – 1953 г. В eLIBRARY сведения встречаются с 1998 г. Обращает на себя внимание тот факт, что после сорокалетнего (1970–2010 гг.) перерыва количество публикаций, посвященных применению ацетозоламида при сердечной недостаточности (рис. 1), значительно увеличилось. Прежде всего это связано с обнадеживающими результатами недавно проведенных исследований.



**Рис. 1.** Динамика количества публикаций о применении ацетазоламида при сердечной недостаточности в базах данных PubMed и eLIBRARY

**Fig. 1.** Dynamics of publications on acetazolamide therapy in heart failure in PubMed and eLIBRARY

#### *Фармакодинамика и фармакокинетика ацетазоламида*

В организме человека наиболее широко представлены два изофермента карбоангидразы: карбоангидраза I и карбоангидраза II, которые присутствуют в эритроцитах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почек, ресничного тела глаза, сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Все изоформы карбоангидразы катализируют схожие биохимические реакции, играя ключевую роль в обеспечении транспорта гидрокарбонатных ионов [17].

Ацетазоламид обладает высоким сродством к изоферментам карбоангидразы II и IV и блокирует ее активность на уровне проксимального отдела нефрона. Это ведет к уменьшению образования в клетках канальцев угольной кислоты. Увеличивается экскреция натрия с мочой в виде гидрокарбонатов, реакция мочи становится щелочной. Снижение поступления в кровь гидрокарбонатного иона

становится причиной метаболического ацидоза. Канальцевая реабсорбция хлора не нарушается. В дистальных канальцах и собирающих трубках усиливается экскреция калия. В связи с развитием метаболического ацидоза при длительном применении ацетазоламида в канальцы поступает достаточное количество ионов водорода даже без участия карбоангидразы, что приводит к быстрому развитию толерантности, поэтому ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами [17].

После приема внутрь ацетазоламид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в крови через 1–3 ч; определяемая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч после приема препарата. Ацетазоламид более чем на 96 % связывается с белками плазмы, проникает через плацентарный барьер, а также, в небольших количествах, – в грудное молоко. Выведение из организма происходит за счет активной секреции в проксимальных каналь-

цах почек. Препарат не накапливается в тканях. До 90 % ацетозоламида выводится почками в неизменном виде за 24 ч [18].

Ацетозоламид используется при лечении многих состояний, например для снижения внутриглазного и внутричерепного давления, профилактики и лечения высотной болезни. В то же время в качестве диуретика практические врачи назначают его редко, что обусловлено слабым натрийуретическим действием и быстрым развитием толерантности. При этом часто не учитываются специфические достоинства препарата, в частности способность корректировать выраженный метаболический алкалоз, который возникает при лечении петлевыми диуретиками [19] и способствует снижению их эффективности [20].

*Комбинированная диуретическая терапия при сердечной недостаточности*

Несмотря на то что гипергидратация у пациентов с ОСН обычно устраняется с помощью петлевых диуретиков, значительная часть пациентов не получает оптимального лечения. Неадекватный ответ на диуретики и остаточная гипергидратация связаны с более высоким риском госпитализации, неблагоприятными исходами и увеличением стоимости лечения [21], при этом нет доказательств того, что их назначение снижает смертность. Тем не менее Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) рекомендует назначать диуретики для достижения надлежащего баланса жидкости у пациентов, имеющих симптомы гипергидратации, как в хронической, так и в острой фазе сердечной недостаточности [22].

Для преодоления резистентности к петлевым диуретикам используют ряд стратегий, таких как экстракорпоральное удаление жидкости, введение низких доз дофамина и гипертонического раствора натрия хлорида [23]. Одним из эффективных методов является последовательная блокада всасывания натрия в канальцах нефрона с помощью диуретических лекарственных средств, влияющих на разные отрезки канальцев и применяющихся дополнительно к петлевым диуретикам, – комбинированная диуретическая терапия (КДТ). Од-

нако убедительные доказательства эффективности и безопасности КДТ остаются ограниченными [24].

В 2023 г. были опубликованы результаты проведенного в Испании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования CLOROTIC (Комбинация петлевых диуретиков с тиазидными диуретиками при декомпенсированной сердечной недостаточности) [25]. В рамках исследования 230 пациентов (из них 48 женщин, средний возраст – 83 года) с ОСН получали перорально гидрохлоротиазид или плацебо в течение 5 дней в дополнение к внутривенному введению фуросемида. Протокол применения петлевых диуретиков соответствовал протоколу применения низких доз в рамках исследования DOSE. Первичными конечными точками были изменения массы тела и одышки по оценке пациентов через 72 ч после рандомизации. Вторичные показатели включали реакцию на диуретики и смертность / повторную госпитализацию через 30 и 90 дней. Также оценивались показатели безопасности (изменения функции почек и/или электролитов). Через 72 ч у пациентов, получавших гидрохлоротиазид, наблюдалось более значительное (на 53 %,  $p=0,002$ ) снижение веса по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Кроме того, в группе, принимавшей гидрохлоротиазид, были больше суточный диурез (1775 против 1400 мл,  $p=0,05$ ) и потеря веса на каждые 40 мг фуросемида (через 72 и 96 ч) ( $p=0,001$ ), а также средняя экскреция натрия с мочой. Различий в показателях одышки, по мнению пациентов, не зафиксировано (площадь под кривой для визуальной аналоговой шкалы: 960 против 720;  $p=0,497$ ). В то же время у пациентов, принимавших гидрохлоротиазид, чаще наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови не менее чем на 26,5 мкмоль/л или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не менее чем на 50 %: 46,5 % пациентов против 17,2 % в группе плацебо,  $p<0,001$ ); гипокалиемия развивалась 44,7 % и 19,0 % случаев соответственно ( $p<0,001$ ). Показатели повторной госпитализации и смертности в обеих группах были одинаковыми.

Ретроспективный анализ этого исследования продемонстрировал, что эффективность лечения не меняется в зависимости от исходной фракции выброса левого желудочка [26]. Также показатели диуретического ответа не отличались в зависимости от гендерной принадлежности пациентов, хотя у женщин чаще отмечалось ухудшение функции почек (ОШ 8,68; 95 % ДИ 3,41–24,63), чем у мужчин (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,99–4,87,  $p=0,027$ ) [27].

#### *Применение ацетозоламида при сердечной недостаточности*

В 2022 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ADVOR (Ацетозоламид при декомпенсированной сердечной недостаточности с перегрузкой объемом), проведенного в Бельгии [28]. В ходе исследования 519 пациентов с ОН с клиническими признаками перегрузки объемом (т.е. отеками, плевральным выпотом или асцитом) и уровнем N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида более 1000 пг/мл или уровнем В-типа натрийуретического пептида более 250 пг/мл, получающие пероральную поддерживающую терапию не менее 40 мг фуросемида или эквивалентную дозу других петлевых диуретиков (1 мг буметанида или 20 мг торасемида) в течение не менее 1 мес., были рандомизированы для получения либо внутривенного введения ацетозоламида, либо плацебо в дополнение к схеме внутривенного введения петлевых диуретиков (в дозе, в два раза превышающей пероральную домашнюю дозу). Максимальная доза фуросемида для внутривенного введения, разрешенная до рандомизации, составляла 80 мг. Из исследования были исключены пациенты, которые получали ацетозоламид или другие проксимальные канальцевые диуретики (например, ингибиторы SGLT2) в качестве поддерживающей терапии, имели систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Первичной конечной точкой было достижение отсутствия признаков перегрузки объемом в течение 3 дней после рандомизации. Вторичные конечные точки включали совокупность смерти от любой причины или повторной госпитализации по поводу СН в течение 3 мес. наблюдения.

Первичная конечная точка чаще достигалась в группе ацетозоламида: у 108 из 256 пациентов (42,2 %) в группе ацетозоламида и у 79 из 259 (30,5 %) в группе плацебо (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,17–1,82;  $p<0,001$ ). Кроме того, в группе ацетозоламида уменьшалась длительность стационарного лечения (8,8 против 9,9 дня;  $p=0,016$ ), был выше суммарный диурез и натрийурез. В тоже время не было выявлено различий в смертности от всех причин или повторной госпитализации из-за СН в последующие 90 дней: 29,7 % в группе ацетозоламида и 27,8 % в группе плацебо (ОР 1,07; 95 % ДИ 0,78–1,48).

Субанализ 462 пациентов из исследования ADVOR с полными данными о диурезе и концентрации натрия в моче показал, что прием ацетозоламида приводил к достоверному увеличению концентрации натрия в моче на 16 ммоль/л (на 19 %), повышению натрийуреза за первые 48 ч на 115 ммоль и более быстрому и полному купированию признаков объемной перегрузки, при этом эффект был значительным уже в первое утро обследования ( $p=0,022$ ). Мужской пол, более высокое систолическое артериальное давление, лучшая СКФ и более высокий уровень натрия в сыворотке выступали другими независимыми предикторами, хотя оказывали менее выраженное влияние. Доза петлевых диуретиков не влияла на общий натрийурез. Не было выявлено взаимосвязи между натрийуретической реакцией и фракцией выброса или применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Сильный натрийуретический эффект был связан с более быстрой ликвидацией застойных явлений и сокращением продолжительности пребывания в стационаре. Многофакторный корреляционный анализ показал независимую связь повышения концентрации натрия в моче на каждые 10 ммоль/л со снижением риска смерти от всех причин или повторной госпитализации в связи с СН (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,85–0,99) [29].

Более 80 % пациентов, включенных в исследование ADVOR, страдали хроническими заболеваниями почек. Проведенный анализ показал, что положительное влияние ацетозоламида на отечный синдром отмечалось по

всему спектру СКФ; более того, влияние на диурез было более выражено у пациентов с исходно сниженной функцией почек [30]. Этот результат приобретает особое значение, учитывая высокую распространенность хронической болезни почек у пациентов с ХСН [31].

В редакционной статье журнала «Сердечная недостаточность» Американского кардиологического колледжа отмечено, что исследование ADVOR, несмотря на относительно небольшой размер выборки, явилось крупнейшим из когда-либо проводившихся рандомизированных исследований, касавшихся лечения диуретиками в стационаре. Применение ацетозоламида позволило добиться абсолютного улучшения показателя первичной конечной точки на 11,7 %. В то же время обращается внимание на ограничения этого исследования. Так, из исследования была исключена терапия ингибиторами SGLT2 [32]. Ингибиторы SGLT2 в настоящее время являются основой терапии ХСН при любой фракции выброса левого желудочка, причем их действие направлено на проксимальные канальцы почки, т.е. на тот же сегмент нефрона, на который нацелен ацетозоламид. Необходимо выяснить результат взаимодействия этих препаратов с ацетозоламидом [33]. Ингибиторы SGLT2 обеспечивают устойчивые долгосрочные преимущества в отношении клинических исходов и состояния здоровья, которые проявляются уже на ранней стадии, в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Поэтому, если пациенты еще не получали ингибиторы SGLT2 при поступлении, эти препараты следует рассматривать как раннюю дополнительную к приему петлевых диуретиков терапию, направленную на повышение эффективности лечения, с продолжением приема ингибиторов SGLT2 и после выписки из стационара [34]. Ингибиторы SGLT2 не рассматриваются исключительно как противоотечная терапия, и подходящие пациенты должны получать их независимо от состояния застойных явлений и нахождения в стационаре. В отличие от ацетозоламида, клинический эффект которого отмечается уже в первые 3 сут, ингибиторы SGLT2 увеличивают диурез и

уменьшают симптомы застойных явлений только через значительно больший промежуток времени (15–90 дней), как на примере эмпаглифлозина было показано в исследованиях EMPULSE [35], EMPAG-HF [36] и EMPA-RSPONSE-AHF [37]. В связи с этим, по мнению M. Sabina et al., ацетозоламид следует рассматривать как ценный вариант при необходимости быстрого устранения застойных явлений у пациентов с СН, а также у пациентов с метаболическими осложнениями, такими как алкалоз или гиперхлоремия [13].

Средняя поддерживающая доза фуросемида при внутривенном введении в ADVOR была существенно ниже, чем в исследовании DOSE (Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure) [38]: 120 мг против 320 мг соответственно. Большая эффективность ацетозоламида при более высокой фоновой дозировке внутривенного петлевого диуретика не показана. Это связано с тем, что основным механизмом потенцирования эффекта при использовании данной комбинации является нейтрализация ацетозоламидом развития метаболического алкалоза на фоне введения фуросемида. Нельзя исключить, что при увеличении дозы петлевого диуретика этот компенсаторный эффект будет недостаточным, алкалоз будет развиваться и приведет к уменьшению суммарного диуретического эффекта. Для уточнения эффективности ацетозоламида при более высокой фоновой дозировке внутривенного петлевого диуретика требуются дополнительные клинические исследования с использованием более высоких доз фуросемида.

Отмечено, что несмотря на отсутствие статистической значимости, у пациентов, получавших ацетозоламид внутривенно, была более высокая частота смерти от всех причин (15,2 % против 12,0 %; ОР 1,28; 95 % ДИ 0,78–2,05) и повторной госпитализации в связи с СН через 3 мес. (18,4 % против 17,4 %; ОР 1,07; 95 % ДИ 0,71–1,59). Через 3 мес. также наблюдалась значительно более высокая частота гипокалиемии в группе ацетозоламида (23,4 % против 14,7 %,  $p=0,02$ ), что противоречит данным об отсутствии существенного влияния на гипокалиемию на этапе стационарного

лечения. Все вышеперечисленное требует проведения дополнительных более масштабных и долгосрочных исследований [31].

В исследовании CANDI оценивалась эффективность и безопасность применения ацетазоламида при ОСН (средняя суточная доза – 125 мг, диапазон доз – 125–250 мг) по сравнению с хлорталидоном (средняя доза – 25 мг, диапазон – 25–25 мг) на фоне приема фуросемида (средняя доза – 120 мг, диапазон доз – 120–180 мг). Основной целью исследования было определение доли пациентов, у которых снижение веса составило не менее 1 кг в течение 24 ч после приема второго диуретика. В качестве других показателей были проанализированы диурез, натрийурез, а также изменения функции почек и уровня электролитов. В исследование были включены 55 пациентов: 26 (47,3 %) из них получали ацетазоламид, а 29 (52,7 %) – хлорталидон. Комбинированная терапия была начата на 7-й день госпитализации (ацетазоламид – на 7-й [4–11-й] день, хлорталидон – на 7-й [5–10-й] день;  $p=0,793$ ). После корректировки на различные факторы эффект ацетазоламида по сравнению с хлорталидоном был более значительным, и большая часть пациентов в группе ацетазоламида достигла желаемого снижения веса (62 % пациентов против 26 % в группе хлорталидона,  $p=0,02$ ). Не было выявлено достоверных различий в показателях диуреза (эффект ацетазоламида +202,5 мл; 95 % ДИ -155,1–560,1;  $p=0,260$ ) и натрийуреза (эффект ацетазоламида: +13,11 мэкв/л; 95 % ДИ -2,35–28,59;  $p=0,095$ ) и в изменениях функции почек. Применение ацетазоламида было связано с большим снижением уровня рН и бикарбоната, что может предотвращать метаболический алкалоз и является значимым преимуществом перед тиазидными диуретиками [39].

В мета-анализ, проведенный В.А. Malik et al., было включено три рандомизированных клинических исследования (569 пациентов), в которых изучалась эффективность применения ацетазоламида при лечении СН [40]. У пациентов, получавших ацетазоламид, ликвидация гипергидротации достигалась значительно чаще по сравнению с пациентами, ран-

домизированными в контрольную группу (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,06–1,67), также был выше средний натрийурез и диурез. Не было обнаружено существенных различий между двумя группами в показателях смертности от всех причин и госпитализации из-за СН. Результаты данного мета-анализа практически не отличались от результатов исследования ADVOR, так как именно пациенты, включенные в это исследование, составляли основное количество анализируемых случаев.

В действующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению ХСН [41] ацетазоламид предлагается назначать пациентам с ОСН и резистентными отеками на фоне внутривенного применения петлевых диуретиков в целях улучшения клинической симптоматики. Для поддерживающей терапии ацетазоламид не используется в связи с быстрым развитием резистентности. В то же время недавно проведенное рандомизированное исследование по оценке долгосрочной (в течение 12 мес.) эффективности ацетазоламида в терапии дыхания Чейна – Стокса у больных с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка показало, что применение 250 мг ацетазоламида в сутки достоверно уменьшает выраженность дыхания Чейна – Стокса [42].

В метаанализе А.К. Siddiqi et al., включившем 5 исследований (684 пациента), ацетазоламид оценивался как дополнительное мочегонное средство у пациентов с ОСН со средним сроком наблюдения 3 мес. Было продемонстрировано значительное увеличение натрийуреза (MD 55,07; 95 % ДИ 35,1–77,04;  $p<0,00001$ ), диуреза (MD 1,04; 95 % ДИ 0,10–1,97;  $p=0,03$ ) в группе ацетазоламида по сравнению с контрольной, но не было выявлено достоверной разницы в показателях асцита (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,23–1,36;  $p=0,20$ ), отеков (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,52–2,0;  $p=0,95$ ), хрипов при аускультации легких (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,44–1,51;  $p=0,52$ ), в частоте повышения давления в яремной вене (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,63–1,17;  $p=0,35$ ). Авторами сделан вывод, что ацетазоламид в качестве дополнительного мочегонного средства значительно улучшает об-

шие показатели эффективности противоотечного лечения, но устраняет не все симптомы перегрузки объемом [43].

В настоящее время в России проводится открытое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование (ОРИОН-А), в которое планируется включить 400 пациентов, поступивших в экстренном порядке с декомпенсацией ХСН II–IV ФК NYHA и находящихся на стационарном лечении. Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения ацетозоламида, назначаемого внутрь пациентам с декомпенсированной СН на госпитальном этапе в течение 72 ч с момента поступления, по сравнению со стандартной терапией [44]. Подобное, но менее крупное одноцентровое исследование в 2024 г. анонсировано иранскими исследователями [45].

#### *Побочные эффекты ацетозоламида*

Серьезные побочные эффекты, возникающие при лечении ацетозоламидом, редки и чаще всего связаны с наличием отягощающих факторов [46]. C.N. Schmickl et al. включили в свой мета-анализ 42 исследования побочных эффектов применения ацетозоламида (средняя суточная доза – 542 мг, 6,9 мг/кг) при острой/хронической горной болезни, нарушениях сна, дыхания и в офтальмологии в течение 3–7 дней [47]. Наиболее распространенными побочными эффектами были парестезии (51,4 %), нарушения вкуса (7,2 %), полиурия (13,5 %), утомляемость (10,6 %), тошнота (12,7 %), шум в ушах (11,0 %), диарея (10,6 %), одышка (8,8 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (9,6 %), депрессия (7,6 %) и головокружение (6,4 %), при этом частота парестезий, нарушения слуха и утомляемости была тесно связана с величиной суточной дозы. Сообщалось о снижении либидо [48] и импотенции [49] у пациентов, получавших ацетозоламид по поводу глаукомы. Снижение либидо полностью прекратилось или заметно сократилось после отмены препарата во всех случаях. Гипокалиемия наблюдалась почти исключительно у пациентов, принимавших тиазидные диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина [50]. Следует отметить, что в большин-

стве включенных в мета-анализ исследований пациенты применяли ацетозоламид более трех дней подряд, что не рекомендуется при лечении СН.

Побочные эффекты ацетозоламида при лечении СН изучены недостаточно. В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование, проведенное во Франции в 2023–2024 гг., было включено 58 пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ОСН. Из них 28 пациентам назначен ацетозоламид (500 мг внутривенно ежедневно в течение 3 дней) одновременно с внутривенным введением фуросемида, а 30 больным – только внутривенное введение фуросемида. Пациенты, получавшие ацетозоламид, были моложе (средний возраст составил 78 и 85 лет соответственно,  $p=0,01$ ) и реже страдали хроническими заболеваниями почек (средняя расчетная СКФ была равна 60 и 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ). Различий в частоте возникновения артериальной гипотензии, нарушений функции почек и тяжелой гипокалиемии выявлено не было. Ни в одной из групп не наблюдалось тяжелого метаболического ацидоза [51]. В исследовании ADVOR также не было обнаружено существенных различий в отношении таких нежелательных явлений, как тяжелый метаболический ацидоз, тяжелая гипокалиемия и артериальная гипотензия. Применение ацетозоламида или плацебо было прекращено по усмотрению врача из-за гипотонии (у 4 и 2 пациентов соответственно) или повышения уровня креатинина сыворотки (у 1 пациента в группе ацетозоламида) [28]. Применение ацетозоламида было связано с более высокой частотой ухудшения функции почек (повышение уровня креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл) в течение периода лечения (40,5 % против 18,9 %;  $p<0,001$ ), но через 3 мес. различия в уровне креатинина выявлено не было. Это ухудшение функции почек во время госпитализации не было связано с увеличением частоты госпитализаций по поводу СН или смертности и не влияло на комбинированную конечную точку. Более того, пропорционально более высокий натрийурез и диурез наблюдались у пациентов с более низкой функцией почек [30].

**Обсуждение.** Результаты приведенных в настоящем обзоре исследований показали, что КДТ может усиливать диурез, вызванный фуросемидом, и приводит к более выраженному уменьшению гипергидратации у пациентов с ОСН при удовлетворительном профиле безопасности. Таким образом, последовательная блокада в канальцах нефронов может быть начальной противоотечной стратегией, хотя остается неизвестным, приведут ли наблюдаемые благотворные эффекты к снижению числа повторных госпитализаций или смертности в долгосрочной перспективе [52].

Применение ацетозоламида для устранения застойных явлений в американских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН относится к I классу доказательности [1, 7]. Наличие патофизиологических особенностей обуславливает ряд оснований для применения ацетозоламида в комбинации с петлевыми диуретиками для лечения СН. Во-первых, ацетозоламид увеличивает количество натрия, поступающего в петлю Генле, что усиливает натрийуретический эффект петлевых диуретиков [53]. Во-вторых, ингибирование реабсорбции натрия в проксимальном отделе почек приводит к увеличению доставки натрия и хлорида к клеткам плотного пятна, расположенным в конце петли Генле, что активирует тубулогломерулярную обратную связь подобно тому, как это делают ингибиторы SGLT2 [54]. Наконец, в исследованиях на животных было показано, что ацетозоламид предотвращает ишемически-реперфузионное повреждение, способствуя расширению сосудов за счет индукции HIF-1 $\alpha$ , усилению выработки оксида азота, снижению апоптоза клеток почек и, таким образом, оказывая нефропротективное действие [55]. Ацетозоламид способен уменьшать гипоксическую легочную вазоконстрикцию независимо от ингибирования карбоангидразы, что, возможно, связано с уменьшением опосредованного гипоксией образования активных форм

кислорода в гладких мышцах легочных сосудов [56]. Положительное значение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний может иметь улучшение реологических свойств крови (снижение агрегируемости и рост деформируемости эритроцитов) в условиях гиперкапнии при приеме ацетозоламида [57]. Особенно следует обратить внимание на способность ацетозоламида уменьшать образование и поступление в кровь гидрокарбонатного иона. В исследовании T. Misaka et al. было показано, что повышенный уровень HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в крови (>26 ммоль/л) приводит к долгосрочным неблагоприятным исходам у пациентов с ХСН даже при нормальном уровне pH [58].

**Заключение.** Совершенствование подходов к лечению декомпенсированной ХСН является актуальной задачей. До тех пор, пока не будут проведены клинические исследования, в которых будут сравниваться различные схемы комбинированной терапии с внутривенным введением высоких доз петлевых диуретиков в острой фазе и последующей эффективной поддерживающей терапией после выписки из стационара, доказательства в пользу комбинированной терапии диуретиками будут оставаться недостаточными [59]. Отсутствие улучшения прогноза у пациентов с ХСН в исследовании ADVOR не должно разочаровывать, так как трудно предположить, что однократное трехдневное применение какого-либо лекарственного средства способно повлиять на среднесрочный и долгосрочный прогноз. Вероятно, требуются повторные курсы применения ацетозоламида для получения положительного результата. Необходимы дополнительные клинические исследования для выработки оптимальной тактики назначения ингибиторов карбоангидразы при лечении ХСН. Но уже сейчас можно сказать, что «старый» и слабый диуретик ацетозоламид не должен быть забыт и имеет хорошие перспективы для терапии сердечной недостаточности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Серов В.А.

Литературный поиск, обработка материала: Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Ефремова Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Серов В.А., Ширяевская Д.В.

Написание и редактирование текста: Серов В.А., Ширяевская Д.В.

**Литература**

1. *McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli F. M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund K.A.; ESC Scientific Document Group.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
2. *Bauersachs J.* Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 681–683.
3. *Abdin A., Bauersachs J., Soltani S., Eden M., Frey N., Böhm M.* A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023; 10: 24–31.
4. *Mebazaa A., Davison B., Chioncel O., Cohen-Solal A., Diaz R., Filippatos G., Metra M., Ponikowski P., Sliwa K., Voors A.A., Edwards C., Novosadova M., Takagi K., Damasceno A., Saidu H., Gayat E., Pang P.S., Celutkiene J., Cotter G.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400 (10367): 1938–1952.
5. *Баширов А.В.* Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Казахстане и других странах. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 3: 17–27.
6. *Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С.* Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 4–14.
7. *Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nwacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W.; ACC/AHA Joint Committee Members.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145 (18): e895–e1032.
8. *Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P., Martens P., Testani J.M., Tang W.H.W., Orso F., Rossignol P., Metra M., Filippatos G., Seferovic P.M., Ruschitzka F., Coats A.J.* 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.
9. *Kataoka H.* Proposal for heart failure progression based on the ‘chloride theory’: worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Hear Fail.* 2017; 4: 623–631.
10. *Biegus J., Zymlinski R., Fudim M., Testani J., Sokolski M., Marciniak D., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Urban S., Ponikowski P.* Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (4): 2597–2602.
11. *Biegus J., Nawrocka-Millward S., Zymlinski R., Fudim M., Testani J., Marciniak D., Rosiek-Biegus M., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Ponikowski P.* Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2021; 345: 54–60.
12. *Mocan D., Lala R.I., Puschita M., Pilat L., Darabantiu D.A., Pop-Moldovan A.* The Congestion "Pandemic" in Acute Heart Failure Patients. *Biomedicine.* 2024; 12 (5): 951.

13. Sabina M., Barakat Z., Feliciano A., Lamb A., Alsamman M.M. Unlocking the Potential of Acetazolamide: A Literature Review of an Adjunctive Approach in Heart Failure Management. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (1): 288.
14. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A.P., Harjola V.P., Rosano G., Laroche C., Piepoli M.F., Crespo-Leiro M.G., Lainscak M., Ponikowski P., Filippatos G., Ruschitzka F., Seferovic P., Coats A.J.S., Lund L.H.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (11): 1338–1352.
15. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., Dunlay S.M., Vader J.M., AbouEzzeddine O.F., DeVore A.D., Khazanie P., Redfield M.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., Anstrom K.J., Felker G.M., Hernandez A.F., Stevenson L.W. 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 (4): 741–748.
16. Bilgeri V., Spitaler P., Puelacher C., Messner M., Adukauskaitė A., Barbieri F., Bauer A., Senoner T., Dichtl W. Decongestion in Acute Heart Failure-Time to Rethink and Standardize Current Clinical Practice? *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 311.
17. Бойко А.Н., Гусев Е.И., Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Ацетозоламид в детской неврологической практике: история и перспективы практического применения. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (3): 40–45.
18. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Ленахин В.К., Петров В.И., ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976.
19. Kassamali R., Sica D.A. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol. Rev.* 2011; 19 (6): 276–278.
20. Loon N.R., Wilcox C.S. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin. Sci.* 1998, 94: 287–292.
21. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6 (1): 16.
22. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 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. J. Heart Fail.* 2022; 24 (1): 4–131.
23. 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.
24. Cuthbert J.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions-Part II: Combination Therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2024; 21 (2): 115–130.
25. Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Marteles M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Pérez-Silvestre J., Plasín M.Á., Cerqueiro J.M., Gil P., Formiga F., Manzano L.; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (5): 411–421.
26. Sánchez-Marteles M., Garcés-Horna V., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Ruiz R., Aramburu-Bodas O., Formiga F., Manzano L., Trullàs J.C. Combining Loop and Thiazide Diuretics Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum: The CLOROTIC Trial. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (10): 1719–1730.
27. Conde-Martel A., Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Marteles M., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Manzano L., Formiga F. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in the CLOROTIC (combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) trial. *Rev. Clin. Esp. (Barc.).* 2024; 224 (2): 67–76.

28. Mullens W., Dauw J., Martens P., Verbrugge F.H., Nijst P., Meekers E., Tartaglia K., Chenot F., Mou-bayed S., Dierckx R., Blouard P., Troisfontaines P., Derthoo D., Smolders W., Bruckers L., Droogne W., Ter Maaten J.M., Damman K., Lassus J., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Dupont M.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (13): 1185–1195.
29. Verbrugge F.H., Martens P., Dauw J., Nijst P., Meekers E., Augusto S.N. Jr., Ter Maaten J.M., Damman K., Filippatos G., Lassus J., Mebazaa A., Ruschitzka F., Dupont M., Mullens W. Natriuretic Response to Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (20): 2013–2024.
30. Meekers E., Dauw J., Martens P., Dhont S., Verbrugge F.H., Nijst P., Ter Maaten J.M., Damman K., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Tang W.H.W., Dupont M., Mullens W. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (37): 3672–3682.
31. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2015; 4: 46–52.
32. Greene S.J., Felker G.M. Considering Addition of Acetazolamide to Loop Diuretics as Treatment for Acute Heart Failure: ADVOR Reappraisal. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (3): 365–367.
33. Ge Y. Acetazolamide As A Valuable Addition to Acute Heart Failure? *J. Am. Board. Fam. Med.* 2024; 37 (2): 351–353.
34. Biegus J., Voors A.A., Collins S.P., Kosiborod M.N., Teerlink J.R., Angermann C.E., Tromp J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Brueckmann M., Salsali A., Blatchford J.P., Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (1): 41–50.
35. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wranicz J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (3): 568–574.
36. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., Aftanski P., Haertel F., Grund S., von Haehling S., Schumacher U., Möbius-Winkler S., Busch M. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022; 146 (4): 289–298.
37. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., Swart H.P., Smilde T.D.J., Elvan A., van Eck J.W.M., Heerspink H.J.L., Voors A.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (4): 713–722.
38. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R., LeWinter M.M., Deswal A., Rouleau J.L., Ofili E.O., Anstrom K.J., Hernandez A.F., McNulty S.E., Velazquez E.J., Kfoury A.G., Chen H.H., Givertz M.M., Semigran M.J., Bart B.A., Mascette A.M., Braunwald E., O'Connor C.M.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805.
39. Martín V.P., Munoz M.A., Ortiz S.D., Domínguez F., Royuela A., Marcos C.M. CANDI: Chlorthalidone versus acetazolamide in patients with diuretic resistance and acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; 76: 473–485.
40. Malik B.A., Nnodebe I., Fayaz A., Inayat H., Murtaza S.F., Umer M., Zaidi S.A.T., Amin A. Effect of Acetazolamide as Add-On Diuretic Therapy in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37792.
41. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Безграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Виллевалде С.В., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гринштейн Ю.И., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейщиков Д.А., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопан

- тин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Михайлов Е.Н., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недогода С.В., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перенеч Н.Б., Погосова Н.В., Римская Е.М., Самко А.Н., Саидова М.А., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Федотов П.А., Фомин И.В., Хасанов Н.Р., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (11): 251–349.
42. Сорокина К.В., Полтавская М.Г., Пальман А.Д., Кужлина М.Д., Харкевич К.Ю., Андреев А.Д., Куликов В.М., Седов В.П. Ацетозоламид в терапии дыхания Чейна-Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью: рандомизированное исследование. Физиология человека. 2022; 48 (1): 97–105.
43. Siddiqi A.K., Maniya M.T., Alam M.T., Ambrosy A.P., Fudim M., Greene S.J., Khan M.S. Acetazolamide as an Adjunctive Diuretic Therapy for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2024; 24 (2): 273–284.
44. Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В. Эффективность и безопасность применения ацетазоламида у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса NYHA: протокол открытого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования (ОРИОН-А). Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (3S): 14–21.
45. Bavandpour Karvane H., Ashraf H., Aghakouchakzadeh M., Navid H., Bozorgi A. Efficacy of Oral Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Decongestion in Patients with Heart Failure: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *J. Tehran. Heart Cent*. 2024; 19 (1): 47–53.
46. Giamello J.D., Savioli G., Longhitano Y., Ferrari F., D'Agnano S., Esposito C., Tesauro M., Zanza C. The role of acetazolamide in critical care and emergency medicine. *J. Geriatr. Cardiol*. 2024; 21 (11): 1085–1095.
47. Schmickl C.N., Owens R.L., Orr J.E., Edwards B.A., Malhotra A. Side effects of acetazolamide: a systematic review and meta-analysis assessing overall risk and dose dependence. *BMJ Open Respir. Res*. 2020; 7 (1): e000557.
48. Wallace T.R., Fraunfelder F.T., Petursson G.J., Epstein D.L. Decreased libido – a side effect of carbonic anhydrase inhibitor. *Ann. Ophthalmol*. 1979; 11 (10): 1563–1566.
49. Epstein R.J., Allen R.C., Lunde M.W. Organic impotence associated with anhydrase inhibitor therapy for glaucoma. *Ann. Ophthalmol*. 1987; 19 (2): 48–50.
50. Ten Hove M.W., Friedman D.I., Patel A.D., Irrcher I., Wall M., McDermott M.P.; *NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group*. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *J. Neuroophthalmol*. 2016; 36 (1): 13–19.
51. Sosa Mercado I., Putot S., Fertu E., Putot A. Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *J. Clin. Med*. 2024; 13 (12): 3421.
52. Kazory A., Ronco C. Tackling Congestion in Acute Heart Failure: Is It the Primetime for "Combo Diuretic Therapy?". *Cardiorenal Med*. 2023; 13 (1): 184–188.
53. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H., Mullens W. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur. J. Heart Fail*. 2014; 16: 133–142.
54. Verbrugge F.H., Martens P., Mullens W. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2017; 14 (4): 331–337.
55. An Y., Zhang J.Z., Han J., Yang H.P., Tie L., Yang X.Y., Xiaokaiti Y., Pan Y., Li X.J. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  dependent pathways mediate the renoprotective role of acetazolamide against renal ischemia-reperfusion injury. *Cell Physiol. Biochem*. 2013; 32 (5): 1151–1166.
56. Shimoda L.A., Suresh K., Undem C., Jiang H., Yun X., Sylvester J.T., Swenson E.R. Acetazolamide prevents hypoxia-induced reactive oxygen species generation and calcium release in pulmonary arterial smooth muscle. *Pulm. Circ*. 2021; 11 (4): 1–12.
57. Ослякова А.О., Петроченко Е.П. Влияние гиперкапнии и окиси азота на реологические свойства крови. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 68 (4): 72–77.
58. Misaka T., Sato Y., Sugawara Y., Ogawara R., Ichimura S., Tomita Y., Anzai F., Yokokawa T., Sato A., Shimizu T., Sato T., Oikawa M., Kobayashi A., Yoshihisa A., Takeishi Y. Elevated blood bicarbonate levels

and long-term adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2024; 11 (6): 4420–4426.

59. *Milbradt T.L., Sudo R.Y.U., Gobbo MODS, Akinfenwa S., Moura B.* Acetazolamide therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* 2024; 29 (5): 1039–1047.

*Поступила в редакцию 07.04.2025; принята 18.06.2025.*

#### Авторский коллектив

**Серов Валерий Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

**Ширяевская Диана Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: diana\_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

**Ширяевский Олег Александрович** – ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Ostar Bobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

**Ефремова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: lena\_1953@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

#### Образец цитирования

*Серов В.А., Ширяевская Д.В., Ширяевский О.А., Ефремова Е.В.* Применение ацетазоламида при лечении сердечной недостаточности: прошлое или будущее? *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2025; 3: 41–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59.

## ACETAZOLAMIDE IN HEART FAILURE: PAST- OR FUTURE-ORIENTED TREATMENT

V.A. Serov, D.V. Shiryayevskaya, O.A. Shiryayevskiy, E.V. Efremova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Optimizing diuretic prescription for heart failure remains an unresolved issue. Combined diuretic therapy is known to be advisable. However, there is an unresolved question: what drugs should be used? Recently, much attention has been drawn to carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide.*

*The aim of the study is to present an overview of clinical studies and clinical and pharmacological rationale for acetazolamide prospects in hospitalized patients with acute heart failure.*

*Materials and Methods.* To gather information, search was conducted in the PubMed database and the eLIBRARY database.

*Results.* The article presents data on the acetazolamide pharmacokinetics and pharmacodynamics. It also touches upon the results of recent clinical studies on combined diuretic therapy in heart failure. It is shown that the mechanism of action of carbonic anhydrase inhibitors has advantages for their use in combination diuretic therapy. Acetazolamide therapy statistically significantly increased natriuresis, more often led to the disappearance of hyperhydration symptoms, and reduced the likelihood of metabolic alkalosis while treating patients with acute heart failure with loop diuretics. Side effects were rare and not severe. At the same time, no decrease in short- and long-term mortality was observed.

*Conclusion.* Combined diuretic therapy results in significant reductions in overhydration in patients with acute heart failure under a satisfactory safety profile. Acetazolamide should be considered as a valuable option when fast diuretic effect is required in patients with heart failure, as well as in patients with metabolic complications

such as alkalosis or hyperchloremia. However, more research and clinical studies are needed to develop optimal strategies for prescribing carbonic anhydrase inhibitors.

**Key words:** acetazolamide, heart failure, combined diuretic therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Serov V.A.

Literature search, data processing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V., Shiryayevskiy O.A., Efremova E.V.

Data analysis and interpretation: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V.

Text writing and editing: Serov V.A., Shiryayevskaya D.V.

### References

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli F. M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund K.A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
2. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 681–683.
3. Abdin A., Bauersachs J., Soltani S., Eden M., Frey N., Böhm M. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023; 10: 24–31.
4. Mebazaa A., Davison B., Chioncel O., Cohen-Solal A., Diaz R., Filippatos G., Metra M., Ponikowski P., Sliwa K., Voors A.A., Edwards C., Novosadova M., Takagi K., Damasceno A., Saidu H., Gayat E., Pang P.S., Celutkienė J., Cotter G. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022; 400 (10367): 1938–1952.
5. Bashirov A.U. Epidemiologiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Kazakhstane i drugikh stranakh [Chronic heart failure epidemiology in Kazakhstan and other countries]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2024; 3: 17–27 (in Russian).
6. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Mal'chikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezultaty issledovaniya EPOKhA-KhSN [Chronic heart failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (4): 4–14 (in Russian).
7. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nwacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145 (18): e895–e1032.
8. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P., Martens P., Testani J.M., Tang W.H.W., Orso F., Rossignol P., Metra M., Filippatos G., Seferovic P.M., Ruschitzka F., Coats A.J. 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.
9. Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the 'chloride theory': worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Heart Fail.* 2017; 4: 623–631.

10. Biegus J., Zymlński R., Fudim M., Testani J., Sokolski M., Marciniak D., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Urban S., Ponikowski P. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (4): 2597–2602.
11. Biegus J., Nawrocka-Millward S., Zymlński R., Fudim M., Testani J., Marciniak D., Rosiek-Biegus M., Ponikowska B., Guzik M., Garus M., Ponikowski P. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2021; 345: 54–60.
12. Mocan D., Lala R.I., Puschita M., Pilat L., Darabantiu D.A., Pop-Moldovan A. The Congestion "Pandemic" in Acute Heart Failure Patients. *Biomedicines.* 2024; 12 (5): 951.
13. Sabina M., Barakat Z., Feliciano A., Lamb A., Alsamman M.M. Unlocking the Potential of Acetazolamide: A Literature Review of an Adjunctive Approach in Heart Failure Management. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (1): 288.
14. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A.P., Harjola V.P., Rosano G., Laroche C., Piepoli M.F., Crespo-Leiro M.G., Lainscak M., Ponikowski P., Filippatos G., Ruschitzka F., Seferovic P., Coats A.J.S., Lund L.H.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21 (11): 1338–1352.
15. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., Dunlay S.M., Vader J.M., AbouEzzeddine O.F., DeVore A.D., Khazanie P., Redfield M.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., Anstrom K.J., Felker G.M., Hernandez A.F., Stevenson L.W. 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 (4): 741–748.
16. Bilgeri V., Spitaler P., Puelacher C., Messner M., Adukauskaite A., Barbieri F., Bauer A., Senoner T., Dichtl W. Decongestion in Acute Heart Failure-Time to Rethink and Standardize Current Clinical Practice? *J. Clin. Med.* 2024; 13 (2): 311.
17. Boyko A.N., Gusev E.I., Bykova O.V., Kuzenkova L.M., Maslova O.I. Atsetozolamid v detskoy nevrologicheskoy praktike: istoriya i perspektivy prakticheskogo primeneniya [Acetazolamide in pediatric neurological practice: History and prospects of practical application]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2006; 5 (3): 40–45 (in Russian).
18. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I., red. *Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Clinical pharmacology: National guidelines]. Moscow.: GEOTAR-Media; 2014. 976 (in Russian).
19. Kassamali R., Sica D.A. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol. Rev.* 2011; 19 (6): 276–278.
20. Loon N.R., Wilcox C.S. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin. Sci.* 1998, 94: 287–292.
21. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A.M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 6 (1): 16.
22. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 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. J. Heart Fail.* 2022; 24 (1): 4–131.
23. 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.
24. Cuthbert J.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions-Part II: Combination Therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2024; 21 (2): 115–130.
25. Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Pérez-Silvestre J., Plasín M.Á., Cerqueiro J.M.,

- Gil P., Formiga F., Manzano L.; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (5): 411–421.
26. Sánchez-Martel M., Garcés-Horna V., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Conde-Martel A., Dávila-Ramos M.F., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Ruiz R., Aramburu-Bodas O., Formiga F., Manzano L., Trullàs J.C. Combining Loop and Thiazide Diuretics Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum: The CLOROTIC Trial. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (10): 1719–1730.
27. Conde-Martel A., Trullàs J.C., Morales-Rull J.L., Casado J., Carrera-Izquierdo M., Sánchez-Martel M., Llácer P., Salamanca-Bautista P., Manzano L., Formiga F. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in the CLOROTIC (combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) trial. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2024; 224 (2): 67–76.
28. Mullens W., Dauw J., Martens P., Verbrugge F.H., Nijst P., Meekers E., Tartaglia K., Chenot F., Moubayed S., Dierckx R., Blouard P., Troisfontaines P., Derthoo D., Smolders W., Bruckers L., Droogne W., Ter Maaten J.M., Damman K., Lassus J., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Dupont M.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (13): 1185–1195.
29. Verbrugge F.H., Martens P., Dauw J., Nijst P., Meekers E., Augusto S.N. Jr., Ter Maaten J.M., Damman K., Filippatos G., Lassus J., Mebazaa A., Ruschitzka F., Dupont M., Mullens W. Natriuretic Response to Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81 (20): 2013–2024.
30. Meekers E., Dauw J., Martens P., Dhont S., Verbrugge F.H., Nijst P., Ter Maaten J.M., Damman K., Mebazaa A., Filippatos G., Ruschitzka F., Tang W.H.W., Dupont M., Mullens W. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (37): 3672–3682.
31. Efremova E.V., Shutov A.M., Borodulina E.O. Problema komorbidnosti pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Problem of comorbidity in chronic heart failure]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 4: 46–52 (in Russian).
32. Greene S.J., Felker G.M. Considering Addition of Acetazolamide to Loop Diuretics as Treatment for Acute Heart Failure: ADVOR Reappraisal. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (3): 365–367.
33. Ge Y. Acetazolamide As A Valuable Addition to Acute Heart Failure? *J. Am. Board. Fam. Med.* 2024; 37 (2): 351–353.
34. Biegus J., Voors A.A., Collins S.P., Kosiborod M.N., Teerlink J.R., Angermann C.E., Tromp J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Brueckmann M., Salsali A., Blatchford J.P., Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (1): 41–50.
35. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wranicz J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (3): 568–574.
36. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., Aftanski P., Haertel F., Grund S., von Haehling S., Schumacher U., Möbius-Winkler S., Busch M. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022; 146 (4): 289–298.
37. Damman K., Beusekamp J.C., Boersma E.M., Swart H.P., Smilde T.D.J., Elvan A., van Eck J.W.M., Heerspink H.J.L., Voors A.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (4): 713–722.
38. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R., LeWinter M.M., Deswal A., Rouleau J.L., Ofili E.O., Anstrom K.J., Hernandez A.F., McNulty S.E., Velazquez E.J., Kfoury A.G., Chen H.H., Givertz M.M., Semigran M.J., Bart B.A., Mascette A.M., Braunwald E., O'Connor C.M.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805.

39. Martín V.P., Munoz M.A., Ortiz S.D., Domínguez F., Royuela A., Marcos C.M. CANDI: Chlorthalidone versus acetazolamide in patients with diuretic resistance and acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; 76: 473–485.
40. Malik B.A., Nnodebe I., Fayaz A., Inayat H., Murtaza S.F., Umer M., Zaidi S.A.T., Amin A. Effect of Acetazolamide as Add-On Diuretic Therapy in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37792.
41. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Villeval'de S.V., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Got'e S.V., Grinshteyn Yu.I., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhironov I.V., Zateyshchikov D.A., Zvartau N.E., Irtyuga O.B., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Mikhaylov E.N., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Pogosova N.V., Rimskaya E.M., Samko A.N., Saidova M.A., Sapel'nikov O.V., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khasanov N.R., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii 2024 [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2024; 29 (11): 251–349 (in Russian).
42. Sorokina K.V., Poltavskaya M.G., Pal'man A.D., Kuklina M.D., Kharkevich K.Yu., Andreev A.D., Kulikov V.M., Sedov V.P. Atsetozolamid v terapii dykhaniya Cheyna-Stoksa u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: randomizirovannoe issledovanie [Acetazolamide in the Cheyne-Stokes respiration therapy in patients with chronic heart failure: a pilot randomized study]. *Fiziologiya che-loveka.* 2022; 48 (1): 97–105 (in Russian).
43. Siddiqi A.K., Maniya M.T., Alam M.T., Ambrosy A.P., Fudim M., Greene S.J., Khan M.S. Acetazolamide as an Adjunctive Diuretic Therapy for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2024; 24 (2): 273–284.
44. Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Villeval'de S.V., Duplyakov D.V. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya atsetozolamida u patsientov s dekompenirovannoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu II-IV funktsional'nogo klassa NYHA: protokol otkrytogo prospektivnogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniya (ORION-A) [Efficacy and safety of acetazolamide in patients with NYHA class II-IV decompensated heart failure: protocol of an open-label prospective randomized multicenter study (ORION-A)]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2023; 28 (3S): 14–21 (in Russian).
45. Bavandpour Karvane H., Ashraf H., Aghakouchakzadeh M., Navid H., Bozorgi A. Efficacy of Oral Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Decongestion in Patients with Heart Failure: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *J. Tehran. Heart Cent.* 2024; 19 (1): 47–53.
46. Giamello J.D., Savioli G., Longhitano Y., Ferrari F., D'Agnano S., Esposito C., Tesaro M., Zanza C. The role of acetazolamide in critical care and emergency medicine. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024; 21 (11): 1085–1095.
47. Schmickl C.N., Owens R.L., Orr J.E., Edwards B.A., Malhotra A. Side effects of acetazolamide: a systematic review and meta-analysis assessing overall risk and dose dependence. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000557.
48. Wallace T.R., Fraunfelder F.T., Petursson G.J., Epstein D.L. Decreased libido – a side effect of carbonic anhydrase inhibitor. *Ann. Ophthalmol.* 1979; 11 (10): 1563–1566.
49. Epstein R.J., Allen R.C., Lunde M.W. Organic impotence associated with anhydrase inhibitor therapy for glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* 1987; 19 (2): 48–50.
50. Ten Hove M.W., Friedman D.I., Patel A.D., Irrcher I., Wall M., McDermott M.P.; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Safety and Tolerability of Acetazolamide in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *J. Neuroophthalmol.* 2016; 36 (1): 13–19.
51. Sosa Mercado I., Putot S., Fertu E., Putot A. Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (12): 3421.
52. Kazory A., Ronco C. Tackling Congestion in Acute Heart Failure: Is It the Primetime for "Combo Diuretic Therapy?". *Cardiorenal Med.* 2023; 13 (1): 184–188.

53. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Swennen Q., Tang W.H., Mullens W. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 133–142.
54. Verbrugge F.H., Martens P., Mullens W. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017; 14 (4): 331–337.
55. An Y., Zhang J.Z., Han J., Yang H.P., Tie L., Yang X.Y., Xiaokaiti Y., Pan Y., Li X.J. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  dependent pathways mediate the renoprotective role of acetazolamide against renal ischemia-reperfusion injury. *Cell Physiol. Biochem.* 2013; 32 (5): 1151–1166.
56. Shimoda L.A., Suresh K., Udem C., Jiang H., Yun X., Sylvester J.T., Swenson E.R. Acetazolamide prevents hypoxia-induced reactive oxygen species generation and calcium release in pulmonary arterial smooth muscle. *Pulm. Circ.* 2021; 11 (4): 1–12.
57. Osl'yakova A.O., Petrochenko E.P. Vliyanie giperkapnii i okisi azota na reologicheskie svoystva krovi [Effect of hypercapnia and nitric oxide on the rheological properties of blood]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; 68 (4): 72–77 (in Russian).
58. Misaka T., Sato Y., Sugawara Y., Ogawara R., Ichimura S., Tomita Y., Anzai F., Yokokawa T., Sato A., Shimizu T., Sato T., Oikawa M., Kobayashi A., Yoshihisa A., Takeishi Y. Elevated blood bicarbonate levels and long-term adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2024; 11 (6): 4420–4426.
59. Milbradt T.L., Sudo R.Y.U., Gobbo MODS, Akinfenwa S., Moura B. Acetazolamide therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* 2024; 29 (5): 1039–1047.

Received April 07, 2025; accepted June 18, 2025.

#### Information about the authors

**Serov Valeriy Anatol'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

**Shiryaevskaya Diana Valer'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: diana\_serova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

**Shiryaevskiy Oleg Aleksandrovich**, Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Ostap Bobrow@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5395-7950>.

**Efremova Elena Vladimirovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: lena\_1953@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

#### For citation

Serov V.A., Shiryaevskaya D.V., Shiryaevskiy O.A., Efremova E.V. Primenenie atsetazolamida pri lechenii serdechnoy nedostatochnosti: proshloe ili budushchee [Acetazolamide in heart failure: past- or future-oriented treatment]? *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2025; 3: 41–59. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-3-41-59 (in Russian).