

**ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

**Кваліфікаційна робота**

**на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» на тему:**

**«Стратегії подолання резистентності до петльових діуретиків при гострій  
серцевій недостатності»**

**Виконала:**

студентка заочної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**Миршавка Анна Андріївна**

**Керівник: Соколова Катерина Віталіївна**

**Рецензент: Левих Антон Едуардович**

**Рекомендовано до захисту:**

протокол засідання кафедри

№ 10 від 13 травня 2026 р.

Завідувач кафедри

Левих Антон Едуардович

**Захищено на засіданні ЕК № 1**

протокол № 1 від « 11 » червня 2026р.

Оцінка добре / В / 178

(за національною шкалою/за шкалою ECTS/бал)

Голова ЕК Левих Антон Едуардович

**Дніпро - 2026**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>3</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....</b>	<b>6</b>
1.1. Гостра серцева недостатність: поняття, причини та клінічне значення.....	6
1.2. Роль застійних явищ і перевантаження об'ємом у патогенезі гострої серцевої недостатності.....	11
1.3. Місце петльових діуретиків у лікуванні гострої серцевої недостатності	16
<b>РОЗДІЛ 2. ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ.....</b>	<b>22</b>
2.1. Поняття діуретичної резистентності та підходи до її визначення .....	22
2.2. Основні патофізіологічні механізми формування резистентності.....	26
2.3. Фактори, що знижують ефективність петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності.....	30
<b>РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ.....</b>	<b>35</b>
3.1. Оптимізація режиму застосування петльових діуретиків.....	35
3.2. Комбінована діуретична терапія як метод подолання резистентності .....	38
3.3. Перспективні підходи до лікування рефрактерної затримки рідини при гострій серцевій недостатності .....	42
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>47</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>49</b>

## ВСТУП

Актуальність теми. Серцева недостатність залишається однією з найскладніших проблем сучасної кардіології, оскільки вона поєднує високу поширеність, часті госпіталізації, значну смертність і потребу в тривалому медичному спостереженні. У світі на серцеву недостатність страждає близько 64 млн осіб, а поширеність хронічної серцевої недостатності становить приблизно 1-2% у загальній популяції та зростає до 10-20% серед людей старших за 75 років. Для України проблема має додаткове значення, оскільки кількість пацієнтів із серцевою недостатністю оцінюють приблизно у 1,5 млн осіб, а повторні госпіталізації через цю патологію становлять понад 30% у структурі кардіологічних стаціонарів [2].

Гостра серцева недостатність є станом, при якому симптоми та ознаки серцевої недостатності виникають швидко або різко посилюються, часто потребують невідкладної допомоги, госпіталізації та внутрішньовенного лікування. У національних рекомендаціях окремо підкреслюється, що погіршення перебігу хронічної серцевої недостатності може проявлятися як декомпенсована серцева недостатність і призводити до госпіталізації або потреби у внутрішньовенному застосуванні діуретика. Це робить гостру серцеву недостатність не лише клінічним діагнозом, а й практичною ситуацією високого ризику, де швидкість і якість деконгестії безпосередньо впливають на прогноз пацієнта [3].

Особливої уваги потребують застійні явища та перевантаження об'ємом. Саме затримка натрію і води, підвищення тиску наповнення шлуночків, легеневий і системний застій найчастіше формують клінічну картину гострої декомпенсації: задишку, ортопноє, набряки, набухання шийних вен, зниження толерантності до навантаження. Після госпіталізації ризик залишається високим: внутрішньолікарняна смертність при серцевій недостатності коливається від 2,0% до 12,1% залежно від гемодинамічного профілю, частота

повторної госпіталізації через 30 днів становить близько 20%, а однорічна смертність оцінюється приблизно у 24% [11].

Актуальність теми посилюється тим, що стандартне збільшення дози фуросеміду або іншого петльового діуретика не завжди забезпечує достатню деконгестію. У частини пацієнтів формується діуретична резистентність, тобто недостатнє виведення натрію і води попри застосування адекватних або підвищених доз діуретика. Мета роботи: узагальнити та науково обґрунтувати сучасні стратегії подолання резистентності до петльових діуретиків у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю.

Завдання роботи:

1. Розкрити поняття гострої серцевої недостатності, її основні причини, клінічне значення та місце серед невідкладних кардіологічних станів
2. Охарактеризувати роль застійних явищ і перевантаження об'ємом у патогенезі гострої серцевої недостатності
3. Проаналізувати поняття діуретичної резистентності та сучасні підходи до її клінічного визначення
4. Узагальнити підходи до оптимізації режиму застосування петльових діуретиків, зокрема дозування, шляху введення, оцінки натрійурезу та діуретичної відповіді
5. Проаналізувати перспективні підходи до лікування рефрактерної затримки рідини при гострій серцевій недостатності

Об'єкт дослідження: гостра серцева недостатність із клінічними ознаками застою та перевантаження об'ємом.

Предмет дослідження: механізми розвитку резистентності до петльових діуретиків і сучасні стратегії її подолання при гострій серцевій недостатності.

Новизна та значення одержаних результатів. У роботі узагальнено та систематизовано сучасні наукові дані щодо механізмів розвитку резистентності до петльових діуретиків у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Проведено аналіз сучасних підходів до оцінки діуретичної

відповіді, оптимізації застосування петльових діуретиків та подолання рефрактерної затримки рідини. Отримані результати сприяють поглибленню сучасних уявлень про фармакотерапію гострої серцевої недостатності та можуть бути використані в навчальному процесі закладів вищої освіти при викладанні клінічної фармакології, кардіології та фармацевтичних дисциплін, а також у подальших науково-теоретичних дослідженнях у галузі фармації та медицини.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дослідження були представлені та обговорені на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації. За матеріалами дослідження підготовлено наукову статтю, яку прийнято до розгляду в Науково-практичний журнал «Запорізький медичний журнал» – наукове фахове видання України категорії «А», що індексується в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Структура роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. У першому розділі наведено аналіз сучасних літературних даних щодо гострої серцевої недостатності, механізмів розвитку застійних явищ та формування резистентності до петльових діуретиків. У другому розділі розглянуто сучасні підходи до оцінки діуретичної відповіді та оптимізації діуретичної терапії. У третьому розділі узагальнено сучасні стратегії подолання діуретичної резистентності та перспективні напрямки лікування пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Робота завершується висновками, списком використаних джерел та додатками.

## **РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

### **1.1. Гостра серцева недостатність: поняття, причини та клінічне значення**

Гостра серцева недостатність є клінічним синдромом, при якому симптоми та ознаки серцевої недостатності виникають раптово або швидко посилюються настільки, що пацієнт потребує невідкладної медичної допомоги. Вона може бути першим проявом раніше не діагностованої патології серця або наслідком декомпенсації вже наявної хронічної серцевої недостатності. У першому випадку мова йде про *de novo* гостру серцеву недостатність, у другому - про гостро декомпенсовану хронічну серцеву недостатність. Обидва варіанти можуть мати схожу клінічну картину, однак відрізняються причинами, темпом розвитку, фоновим станом міокарда та прогнозом.

Сутність гострої серцевої недостатності полягає в тому, що серце не може забезпечити адекватний кровообіг відповідно до метаболічних потреб організму або підтримує його лише за рахунок патологічного підвищення тиску наповнення камер серця. Через це в одних пацієнтів переважає застій у легенях і системному венозному руслі, а в інших - ознаки низького серцевого викиду, гіперперфузії органів, артеріальної гіпотензії та наростання поліорганної дисфункції. Найчастіше гостра серцева недостатність пов'язана саме із системним або легеневим застоєм, але за однаковими зовнішніми проявами можуть стояти різні патофізіологічні механізми: систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція, гостре перевантаження тиском, клапанна патологія, тахіаритмія, ішемія міокарда або порушення функції правого шлуночка [10].

Клінічно гостра серцева недостатність найчастіше проявляється задишкою, ортопноє, нападом нічної задишки, зниженням толерантності до фізичного навантаження, швидкою втомлюваністю, набряками гомілок,

збільшенням маси тіла, набуханням шийних вен, хрипами в легенях, тахікардією, холодними кінцівками або зниженням діурезу. Однак жоден із цих симптомів окремо не є абсолютно специфічним. Задишка може бути наслідком пневмонії, бронхіальної астми, тромбоемболії легеневої артерії, хронічного обструктивного захворювання легень або анемії. набряки можуть бути пов'язані з хворобами нирок, печінки, венозною недостатністю чи прийомом окремих лікарських засобів. Тому діагностика гострої серцевої недостатності завжди потребує поєднання клінічної оцінки, лабораторних маркерів, електрокардіографії, рентгенографії або ультразвукового дослідження легень, ехокардіографії та оцінки відповіді на початкову терапію.

Важливо, що гостра серцева недостатність не завжди означає різке накопичення великої кількості рідини в організмі. У частини пацієнтів, особливо при високому артеріальному тиску, клінічна картина набряку легень може розвиватися через швидкий перерозподіл рідини з периферичних депо в центральне судинне русло. У таких випадках пацієнт може мати виражену задишку, високий тиск у легневих капілярах і тяжкий респіраторний дистрес без значного збільшення загальної маси тіла. Навпаки, при поступовій декомпенсації хронічної серцевої недостатності частіше накопичуються літри надлишкової рідини, з'являються периферичні набряки, асцит, гепатомегалія, відчуття важкості в правому підребер'ї та зменшення ефективності звичних доз діуретиків.

Причини гострої серцевої недостатності можна умовно поділити на гострі кардіальні події, прогресування хронічного ураження серця та зовнішні провокуючі фактори. До гострих кардіальних причин належать інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, міокардит, розрив хорд або гостра мітральна регургітація, тампонада серця, тяжкі порушення ритму, гостра клапанна дисфункція. Окреме місце займає гіпертензивна гостра серцева недостатність, при якій різке підвищення

артеріального тиску швидко збільшує післянавантаження на лівий шлуночок і сприяє розвитку легеневого застою.

Серед провокуючих факторів декомпенсації велике значення мають інфекції, лихоманка, анемія, порушення функції нирок, надмірне споживання солі, самовільне припинення прийому діуретиків, нестероїдні протизапальні препарати, неконтрольована фібриляція передсердь, тиреотоксикоз, легенева емболія, інфузійне перевантаження, алкогольна інтоксикація або погана прихильність до базової терапії серцевої недостатності. Саме ці тригери часто пояснюють, чому пацієнт із відносно стабільним перебігом хвороби за кілька днів переходить у стан, що потребує госпіталізації.

За клінічним перебігом гостра серцева недостатність є дуже неоднорідною. У практиці виділяють гостро декомпенсовану серцеву недостатність із переважанням застою, гострий кардіогенний набряк легень, правошлуночкову гостру серцеву недостатність, гостру серцеву недостатність на тлі гіпертензивного кризу та кардіогенний шок. Найчастішим варіантом є гостра декомпенсація з перевантаженням об'ємом, поступовим наростанням задишки, периферичних набряків і збільшенням маси тіла. Кардіогенний набряк легень, навпаки, може розвиватися дуже швидко, іноді протягом годин, і супроводжується вираженою дихальною недостатністю, гіпоксемією, страхом смерті, вологими хрипами та потребою в кисневій підтримці або неінвазивній вентиляції.

Правошлуночкова гостра серцева недостатність має інший клінічний акцент. Для неї характерні набухання шийних вен, периферичні набряки, болючість або збільшення печінки, асцит, зниження наповнення лівих відділів серця та іноді артеріальна гіпотензія. Вона може виникати при тромбоемболії легеневої артерії, інфаркті правого шлуночка, легеневої гіпертензії, тяжкій хронічній патології легень або декомпенсації бівентрикулярної серцевої недостатності. Кардіогенний шок є найтяжчим фенотипом, при якому серцевий викид настільки знижений, що виникає системна гіпоперфузія. У

такій ситуації на перший план виходять холодна волога шкіра, сплутаність свідомості, олігурія, гіпотензія, лактатацидоз і високий ризик смерті.

Гостра серцева недостатність має велике клінічне значення через високу частоту госпіталізацій, складність ведення пацієнтів і несприятливий прогноз. Вона є однією з найчастіших причин незапланованої госпіталізації серед людей віком понад 65 років. У більшості випадків у пацієнтів наявний периферичний або легеневий застій, а лікувальна тактика після виключення зворотних причин зазвичай базується на внутрішньовенних діуретиках, вазодилататорах за відповідного гемодинамічного профілю, а при тяжкій гіпоперфузії - на інотропних засобах, вазопресорах або механічній підтримці кровообігу [24].

Прогностична небезпека полягає в тому, що навіть після зменшення гострих симптомів ризик для пацієнта залишається високим. Госпіталізація з приводу гострої серцевої недостатності часто означає перехід хвороби на більш тяжкий рівень. Після виписки зберігається ймовірність повторної декомпенсації, прогресування ниркової дисфункції, електролітних порушень, зниження функціональної активності та смерті. Особливо несприятливими ознаками є залишковий застій, низький артеріальний тиск, погіршення функції нирок, гіпонатріємія, високий рівень натрійуретичних пептидів, підвищення тропоніну, анемія, похилий вік, фібриляція передсердь і наявність кількох супутніх захворювань.

Клінічне значення гострої серцевої недостатності посилюється тим, що вона часто виникає у пацієнтів із мультиморбідністю. У таких хворих одночасно можуть бути артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, анемія, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, ожиріння або хронічні захворювання легень. Це ускладнює діагностику, підбір діуретичної терапії, контроль електролітів і оцінку симптомів. Наприклад, задишка у пацієнта з ХОЗЛ та серцевою недостатністю не завжди однозначно вказує на легеневий застій, а підвищення креатиніну може бути як проявом

хронічної хвороби нирок, так і наслідком венозного застою, гіперперфузії або надмірної діуретичної терапії.

Для диференційної діагностики важливо враховувати не лише наявність симптомів, а й клінічний профіль пацієнта. У пацієнта з високим артеріальним тиском, раптовою задишкою та вологими хрипами найбільш імовірним буде гіпертензивний варіант із легневим застоєм. У пацієнта з гіпотензією, холодними кінцівками, олігурією та сплутаністю свідомості потрібно насамперед виключати кардіогенний шок. У хворого з набряками, асцитом, набуханням шийних вен і відносно збереженим артеріальним тиском домінує системний венозний застій. Такий підхід дозволяє не лікувати всіх пацієнтів однаково, а розрізняти ситуації, у яких головним буде швидке зниження тиску наповнення, активна деконгестія, підтримка перфузії або усунення конкретного тригера.

Реальні клінічні спостереження показують, що пацієнти з гострою серцевою недостатністю часто є старшими, мають багато супутніх хвороб і не завжди надходять із класичною картиною. У швейцарському ретроспективному дослідженні було проаналізовано 760 випадків гострої серцевої недостатності у 726 пацієнтів. Медіана віку становила 84 роки, жінки становили 50,3% вибірки, а *de novo* гостра серцева недостатність була зафіксована у 18,3% випадків. Найчастішим симптомом була задишка - 87,2%, збільшення маси тіла спостерігалось у 29,6%, втома у 20,0%, ортопноє у 18,6%, стенокардія у 10,0%, а 3,3% пацієнтів не мали типових симптомів при надходженні. Серед етіологічних чинників найчастіше визначали артеріальну гіпертензію - 34,7%, клапанні захворювання - 28,6%, аритмії - 27,1%, а серед коморбідних станів переважали гіпертензія - 78,0%, хронічна хвороба нирок - 61,2%, фібриляція передсердь - 60,3%, клапанна патологія - 46,2%, ішемічна хвороба серця - 37,5% і цукровий діабет - 32,4% [36].

Наведені дані добре пояснюють, чому гостра серцева недостатність є не лише кардіологічною, а й загальномедичною проблемою. Вона часто виникає

у пацієнтів похилого віку, у яких одночасно порушені функції серця, нирок, судин, легень і системи обміну речовин. У таких умовах навіть стандартне лікування потребує індивідуалізації. Надто низька доза діуретика може залишити пацієнта із залишковим застоєм, а надмірна або неконтрольована терапія може спричинити гіповолемію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, погіршення функції нирок і гіпотензію. Тому вже на етапі характеристики гострої серцевої недостатності стає зрозуміло, чому питання ефективності петльових діуретиків і діуретичної резистентності має принципове значення.

## **1.2. Роль застійних явищ і перевантаження об'ємом у патогенезі гострої серцевої недостатності**

Застійні явища є одним із центральних механізмів гострої серцевої недостатності, оскільки саме вони найчастіше формують клінічну картину декомпенсації. Для пацієнта це проявляється задишкою, ортопноє, вологими хрипами, периферичними набряками, збільшенням маси тіла, набуханням шийних вен, зниженням толерантності до навантаження, відчуттям важкості в правому підбер'ї або зменшенням діурезу. Для патофізіології це означає підвищення тиску наповнення камер серця, зростання венозного тиску, затримку натрію і води, перехід рідини з внутрішньосудинного простору в інтерстицій та поступове залучення легень, нирок, печінки, кишечника і периферичних тканин.

Гостра серцева недостатність не завжди починається з прямого зниження скоротливості міокарда. У багатьох випадках першим помітним механізмом стає гемодинамічне перевантаження, коли лівий або правий шлуночок не справляється з об'ємом крові або тиском, який на нього припадає. Якщо лівий шлуночок не може ефективно прийняти або виштовхнути кров, підвищується тиск у лівому передсерді, легневих венах і капілярах. Коли гідростатичний тиск у легневому мікроциркуляторному руслі перевищує компенсаторні можливості лімфатичної системи, рідина

переходить в інтерстицій, а потім може потрапляти в альвеоли. Так формується легеневий застій, який клінічно дає задишку, ортопноє, кашель, хрипи, гіпоксемію та іноді гострий набряк легень.

При правошлуночкової або бівентрикулярній недостатності провідним стає системний венозний застій. Підвищення тиску в правому передсерді передається на порожнисті вени, печінкові вени, портальну систему, ниркові вени та периферичне венозне русло. Це пояснює появу набухання шийних вен, гепатомегалії, асцити, набряків гомілок і зниження функції нирок. Важливо, що ниркова дисфункція при гострій серцевій недостатності не завжди є наслідком недостатнього артеріального кровопостачання. Часто значну роль відіграє саме венозний застій: коли тиск у ниркових венах підвищується, знижується ефективний фільтраційний градієнт у клубочках, погіршується виведення натрію, посилюється затримка води, і формується замкнене коло декомпенсації.

Перевантаження об'ємом при серцевій недостатності виникає не одномоментно. Спочатку зниження ефективного артеріального кровонаповнення активує симпатичну нервову систему, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та секрецію вазопресину. Ці реакції мають короточасний компенсаторний сенс: вони підтримують артеріальний тиск, кровопостачання життєво важливих органів і внутрішньосудинний об'єм. Але при серцевій недостатності така компенсація швидко стає патологічною. Зростає реабсорбція натрію в ниркових каналцях, підвищується затримка води, збільшується венозне повернення, посилюється переднавантаження, а серце, яке вже працює на межі можливостей, не здатне ефективно перекачати цей об'єм.

У патогенезі гострої серцевої недостатності велике значення має різниця між внутрішньосудинним і позасудинним застоєм. Внутрішньосудинний застій пов'язаний із підвищенням тиску у венозній системі, збільшенням тиску наповнення серця, розширенням нижньої порожнистої вени, набуханням

шийних вен і підвищенням центрального венозного тиску. Позасудинний застій означає накопичення рідини в тканинах: у легеневому інтерстиції, альвеолах, підшкірній клітковині, черевній порожнині, кишковій стінці. Саме позасудинний компонент часто визначає вираженість симптомів, але внутрішньосудинний компонент краще пояснює тиск, який передається на органи, особливо нирки та печінку.

Патофізіологія застою є складнішою, ніж просте співвідношення між кількістю рідини та ступенем набряків. На неї впливають скоротливість міокарда, діастолічна жорсткість шлуночків, стан клапанів, частота серцевих скорочень, венозний тонус, проникність капілярів, лімфатичний дренаж, активність нейрогуморальних систем, функція нирок і рівень альбуміну. Саме тому два пацієнти з однаковою масою тіла і подібним рівнем натрійуретичних пептидів можуть мати різну клінічну картину: в одного домінує легеневий застій, в іншого - системні набряки, асцит і ниркова дисфункція. Застій при серцевій недостатності має різну кількість, локалізацію і клінічну форму, тому його доцільно розглядати за часом розвитку, розподілом, локалізацією в судинному чи тканинному секторі та наявністю або відсутністю явних симптомів [30].

Легеневий застій є найбільш помітним для пацієнта, бо швидко погіршує дихання. Коли тиск у легневих капілярах зростає, рідина просочується в інтерстицій, легенева тканина стає менш еластичною, збільшується робота дихання, з'являється відчуття нестачі повітря. На початковому етапі це може проявлятися тільки задишкою при навантаженні або потребою спати на вищій подушці. При прогресуванні виникає ортопноє, нічні напади задишки, вологі хрипи, зниження сатурації. У тяжких випадках альвеолярний набряк порушує газообмін настільки, що пацієнт потребує кисню, неінвазивної вентиляції або інтубації.

Системний венозний застій має менш драматичний початок, але не менше прогностичне значення. Підвищення центрального венозного тиску

передається на органи черевної порожнини, спричиняє набряк кишкової стінки, погіршує всмоктування лікарських засобів, знижує ефективність пероральної терапії, посилює анорексію та відчуття переповнення. Венозний застій у печінці може супроводжуватися підвищенням трансаміназ, холестатичних показників, білірубіну, порушенням синтетичної функції печінки при тяжкому і тривалому перебігу. У нирках венозне перевантаження погіршує клубочкову фільтрацію та зменшує відповідь на діуретики, що особливо важливо для теми діуретичної резистентності.

На рівні нирок перевантаження об'ємом формує кілька небезпечних механізмів. По-перше, активується затримка натрію, яка підтримує подальше накопичення води. По-друге, венозний застій знижує нирковий перфузійний градієнт, навіть якщо артеріальний тиск не є критично низьким. По-третє, набряк інтерстицію нирки може механічно погіршувати мікроциркуляцію. По-четверте, висока активність альдостерону і симпатичної системи посилює проксимальну і дистальну реабсорбцію натрію. У результаті пацієнт може отримувати петльовий діуретик, але виділяти недостатню кількість натрію і води. Це є одним із патофізіологічних переходів від звичайного застою до діуретичної резистентності.

Перевантаження об'ємом також впливає на серце механічно. Збільшення переднавантаження спочатку може підтримувати ударний об'єм за механізмом Франка-Старлінга, але при прогресуванні серцевої недостатності ця залежність втрачає ефективність. Надмірне розтягнення камер серця підвищує напруження стінки, збільшує потребу міокарда в кисні, сприяє дилатації шлуночків, функціональній мітральній або трикуспідальній регургітації. Регургітація ще більше збільшує об'ємне навантаження, посилює тиск у передсердях і венозній системі, тому застій починає сам себе підтримувати.

У пацієнтів із збереженою фракцією викиду механізм застою часто пов'язаний не з грубим зниженням скоротливості, а з діастолічною

дисфункцією. Жорсткий лівий шлуночок погано розслаблюється, тому навіть невелике збільшення об'єму або тиску швидко передається назад у ліве передсердя і легеневі вени. Такі пацієнти можуть мати виражену задишку при відносно збереженій фракції викиду. У них особливо важливими є артеріальна гіпертензія, тахікардія, фібриляція передсердь, ожиріння, хронічна хвороба нирок і старший вік. Через малий діастолічний резерв навіть помірне перевантаження рідиною здатне спричинити різку декомпенсацію.

У пацієнтів зі зниженою фракцією викиду застій частіше пов'язаний із недостатньою насосною функцією, дилатацією камер, вторинною клапанною регургітацією і хронічною активацією нейрогуморальних систем. Тут перевантаження об'ємом може бути більш поступовим, із наростанням периферичних набряків, збільшенням маси тіла, зменшенням діурезу і потребою у вищих дозах петльових діуретиків. Але навіть у цій групі ступінь застою не завжди прямо відповідає фракції викиду. Пацієнт із дуже низькою фракцією викиду може бути відносно «сухим», а пацієнт зі збереженою фракцією - мати тяжкий легеневий застій.

Дані ультразвукових методів особливо важливі для розуміння того, що застій може залишатися непомітним при звичайному огляді. У проспективному когортному дослідженні 100 пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю на момент виписки 55% мали нижню порожнисту вену понад 2 см, 54% мали інтерстиціальний синдром за даними ультразвуку легень, 41% мали пульсатильність портальної вени понад 30%, а наявність залишкового застою за POCUS була пов'язана з 30-денною повторною госпіталізацією; для інтерстиціального синдрому OR становив 7,22, для пульсатильності портальної вени понад 30% - 24,61, для комбінованого залишкового застою - 13,19 [40].

Ці цифри добре демонструють, що патогенез гострої серцевої недостатності не завершується після зникнення основних скарг. Якщо в легенях, венозній системі або черевній порожнині зберігаються ознаки

перевантаження, організм залишається в стані гемодинамічного напруження. Пацієнт може бути виписаний із кращим самопочуттям, але з високим ризиком швидкого повернення симптомів. Тому клінічна стабілізація і справжня деконгестія не завжди збігаються.

Для лікування гострої серцевої недостатності це має принципове значення. Петльові діуретики застосовують не просто для збільшення об'єму сечі, а для зменшення тиску наповнення, усунення легеневого і системного застою, зниження венозного тиску, покращення функції органів і профілактики повторної декомпенсації. Діурез без достатнього натрійурезу може бути недостатнім, тому що втрата переважно вільної води не завжди усуває натрієве перевантаження. Саме затримка натрію є основою тривалого накопичення рідини, тому оцінка ефективності діуретичної терапії має включати не лише кількість сечі, а й клінічну динаміку застою, масу тіла, електроліти, функцію нирок і, за можливості, вміст натрію в сечі.

### **1.3. Місце петльових діуретиків у лікуванні гострої серцевої недостатності**

Петльові діуретики займають центральне місце в лікуванні гострої серцевої недостатності, коли у пацієнта є ознаки легеневого або системного застою. Їхнє значення визначається не тим, що вони впливають на довгострокове ремоделювання міокарда, а тим, що вони швидко зменшують перевантаження об'ємом, знижують тиск наповнення камер серця, покращують дихання, зменшують периферичні набряки і створюють умови для подальшої стабілізації стану. У гострій ситуації саме деконгестія часто є першим практичним завданням, оскільки пацієнт надходить не з абстрактним діагнозом серцевої недостатності, а з конкретними проявами: задишкою, ортопноє, хрипами, набряками, гіпоксемією, швидким збільшенням маси тіла або зниженням діурезу.

Основними представниками петльових діуретиків є фуросемід, торасемід і буметанід. Усі вони діють переважно в товстому висхідному

відділі петлі Генле, де блокують  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер. Унаслідок цього різко зменшується реабсорбція натрію, хлоридів і води, збільшується натрійурез, знижується внутрішньосудинний об'єм, а разом із ним і венозний тиск. Саме цей механізм пояснює швидке клінічне покращення при застійній гострій серцевій недостатності: легеневі капіляри стають менш перевантаженими, зменшується інтерстиційний набряк легень, пацієнту легше дихати, а праві відділи серця отримують менше венозного повернення.

У лікуванні гострої серцевої недостатності петльові діуретики не є другорядними симптоматичними засобами. Вони фактично формують основу початкової терапії у більшості пацієнтів із застоєм. Якщо при гострому коронарному синдромі головним стає відновлення коронарного кровотоку, а при тяжкій аритмії - контроль ритму або частоти, то при декомпенсації з перевантаженням рідиною першим практичним кроком зазвичай є внутрішньовенне введення петльового діуретика. Це пов'язано з тим, що без усунення застою інші втручання часто не дають очікуваного клінічного ефекту: пацієнт продовжує мати високий тиск наповнення, поганий газообмін, венозне перевантаження нирок і ризик швидкого повторного погіршення.

Перевага внутрішньовенного введення при гострій серцевій недостатності має чітке патофізіологічне пояснення. У пацієнтів із системним венозним застоєм часто набрякає кишкова стінка, тому всмоктування пероральних препаратів стає повільним і непередбачуваним. Це особливо важливо для фуросеміду, біодоступність якого при пероральному застосуванні може суттєво коливатися. У гострій ситуації лікарю потрібен швидкий і контрольований ефект, тому внутрішньовенний шлях дозволяє обійти проблеми абсорбції, швидше досягти каналцевої секреції препарату і раніше отримати натрійуретичну відповідь.

Початкова доза петльового діуретика залежить від того, чи отримував пацієнт діуретики раніше, якою була добова доза, яка функція нирок, наскільки виражений застій і чи є ознаки гіперфузії. У пацієнта, який раніше

не приймав петльових діуретиків, стартова доза внутрішньовенного фуросеміду зазвичай нижча. Якщо хворий уже тривало отримував фуросемід або торасемід амбулаторно, його ниркові каналці часто адаптовані до препарату, тому початкова внутрішньовенна доза має бути вищою за звичну пероральну. При хронічній хворобі нирок також потрібні більші дози, оскільки менша частина препарату ефективно надходить у просвіт каналця.

Фуросемід залишається найбільш уживаним петльовим діуретиком при гострій серцевій недостатності. Його перевагами є доступність, швидкий ефект при внутрішньовенному введенні, великий клінічний досвід і можливість гнучкого титрування дози. Після внутрішньовенного введення дія починається швидко, тому препарат зручний для невідкладної деконгестії. Водночас коротка тривалість дії фуросеміду створює проблему постдіуретичної затримки натрію: після завершення ефекту нефрон може посилено реабсорбувати натрій, особливо якщо між дозами є довгі інтервали або пацієнт отримує багато солі.

Торасемід має інші фармакокінетичні властивості. Він характеризується кращою і стабільнішою пероральною біодоступністю, довшим періодом напіввиведення і більш передбачуваною дією при переході на амбулаторне лікування. Це не означає, що при гострій декомпенсації він автоматично кращий за фуросемід. У гострому стаціонарному етапі головне значення має внутрішньовенна деконгестія, швидкість відповіді, контроль діурезу і безпека. Торасемід частіше стає важливим на етапі стабілізації та виписки, коли потрібно підібрати пероральну схему, яка буде підтримувати еуволемію і знижувати ризик повторного накопичення рідини.

Порівняння фуросеміду і торасеміду довго було предметом дискусії, оскільки торасемід має привабливі фармакологічні властивості, а ранні невеликі дослідження й метааналізи припускали можливі переваги щодо госпіталізацій або симптомів. Проте велике прагматичне рандомізоване дослідження TRANSFORM-HF, у якому пацієнтів після госпіталізації з

приводу серцевої недостатності переводили на стратегію торасеміду або фуросеміду, не показало переваги торасеміду щодо смертності; за медіани спостереження 17,4 місяця смерть від будь-якої причини настала у 26,1% пацієнтів групи торасеміду і 26,2% групи фуросеміду [26].

Ці дані мають важливе практичне значення. Вибір конкретного петльового діуретика не повинен підміняти собою головне завдання: досягнути достатньої деконгестії. Для пацієнта з гострою серцевою недостатністю важливіше не те, як називається препарат, а чи достатня доза, чи правильно обраний шлях введення, чи є відповідь за діурезом і натрійурезом, чи зменшуються ознаки застою, чи не погіршується функція нирок, чи не виникає гіпокаліємія, гіпонатріємія або симптомна гіпотензія. Нейтральний результат TRANSFORM-HF не зменшує значення петльових діуретиків, а навпаки підкреслює, що клінічний результат залежить не стільки від «ідеального» препарату всередині класу, скільки від правильної стратегії його застосування.

У гострій серцевій недостатності відповідь на петльовий діуретик бажано оцінювати рано. Традиційно орієнтувалися на об'єм сечі за перші години, зміну маси тіла, зменшення задишки, динаміку набряків і лабораторні показники. Але діурез не завжди повністю відображає виведення натрію. Пацієнт може виділяти певний об'єм сечі, але втрачати недостатньо натрію, тому натрієве перевантаження і схильність до повторного накопичення рідини зберігаються. Саме тому в сучасній практиці все більше уваги приділяють натрійурезу, особливо концентрації натрію в сечі через 1-2 години після введення петльового діуретика.

Натрійурез є більш близьким до патофізіологічної мети лікування, ніж просто кількість сечі. Серцева недостатність є станом активної затримки натрію, а вода утримується значною мірою слідом за натрієм. Якщо після введення фуросеміду або іншого петльового діуретика концентрація натрію в сечі залишається низькою, це означає слабку каналцеву відповідь і ризик

недостатньої деконгестії. У такій ситуації раннє підвищення дози, повторне введення або додавання іншого діуретика може бути обґрунтованішим, ніж пасивне очікування добового діурезу.

Під час лікування петльовими діуретиками потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, діурез, масу тіла, симптоми, набряки, креатинін, сечовину, натрій, калій, магній, кислотно-лужний стан за показаннями. Особливо важливо не сприймати помірне підвищення креатиніну автоматично як підставу для припинення деконгестії. У пацієнта з вираженим венозним застоєм ниркова функція може погіршуватися саме через високий венозний тиск. У такому випадку адекватне виведення рідини іноді покращує ниркову гемодинаміку, навіть якщо на початку лікування креатинін тимчасово зростає.

Сучасні огляди підкреслюють, що доказова база щодо діуретичної терапії при серцевій недостатності залишається меншою, ніж для нейрогуморальних препаратів, але саме петльові діуретики понад 50 років залишаються основою лікування застою. Найпереконливіші дані для госпіталізованих пацієнтів стосуються того, що інтенсивніші схеми петльової діуретичної терапії можуть давати більшу втрату рідини і маси тіла, тоді як головною невирішеною проблемою залишається не наявність діурезу як такого, а стандартизація цілей деконгестії, дозування і контролю відповіді [16].

У пацієнтів зі зниженою фракцією викиду петльові діуретики часто застосовують на фоні тривалої хронічної терапії. Такі пацієнти нерідко надходять уже з високими амбулаторними дозами фуросеміду або торасеміду, тому їхня гостра декомпенсація може свідчити про втрату контролю над об'ємом, погану прихильність до лікування, надлишок натрію в харчуванні, прогресування ниркової дисфункції або розвиток діуретичної резистентності. Для них стандартна мала доза внутрішньовенного фуросеміду часто буде недостатньою, бо не перевищить індивідуальний поріг відповіді.

Систематичний аналіз сучасних рандомізованих досліджень показує, що різні діуретичні стратегії при гострій серцевій недостатності впливають переважно на сурогатні показники деконгестії. У мережевому метааналізі 25 рандомізованих досліджень із 7149 пацієнтами безперервна інфузія фуросеміду, додавання тіазиду, толваптану або інгібітора SGLT2 асоціювалися з більшою втратою маси тіла порівняно з болісним фуросемідом, але послідовна блокада нефрону частіше супроводжувалася погіршенням функції нирок і гіпокаліємією; це підтверджує, що петльовий діуретик залишається базою терапії, а інтенсифікація має проводитися вибірково і під контролем безпеки [12].

Отже, петльові діуретики при гострій серцевій недостатності є препаратами першої практичної необхідності для пацієнтів із клінічними ознаками застою. Їхнє місце визначається здатністю швидко зменшувати перевантаження об'ємом, покращувати симптоми, знижувати тиск наповнення серця і створювати умови для подальшого лікування. Водночас ефективність цієї групи залежить від раннього внутрішньовенного застосування, адекватної стартової дози, урахування попередньої діуретичної терапії, функції нирок, контролю натрійурезу, діурезу, електролітів і залишкового застою. Петльові діуретики не вирішують усіх причин гострої серцевої недостатності, але без них лікування більшості пацієнтів із декомпенсацією та перевантаженням рідиною є неповним.

## РОЗДІЛ 2. ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

### 2.1. Поняття діуретичної резистентності та підходи до її визначення

Діуретична резистентність при гострій серцевій недостатності означає недостатню відповідь організму на діуретичну терапію за наявності клінічно значущого застою. У найпростішому вигляді це ситуація, коли пацієнт отримує адекватну або навіть підвищену дозу петльового діуретика, але очікуваного виведення натрію і води не відбувається, маса тіла зменшується повільно, набряки й задишка зберігаються, а ознаки гіперволемії не зникають. Важливо, що резистентність не слід ототожнювати лише з «малою кількістю сечі». Пацієнт може мати певний діурез, але якщо натрійурез недостатній, застійний синдром продовжує підтримуватися.

Проблема визначення діуретичної резистентності полягає в тому, що єдиного універсального критерію досі немає. У клінічній практиці її часто описують якісно: недостатня деконгестія попри правильне застосування діуретиків. Але для наукових досліджень і порівняння результатів такого формулювання замало. Воно не відповідає на питання, яку саме дозу вважати адекватною, через скільки годин оцінювати відповідь, що брати за головний показник: діурез, втрату маси тіла, натрій у сечі, зменшення набряків чи зміну натрійуретичних пептидів.

У пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю діуретична резистентність має особливе значення, бо саме вона заважає досягти повної деконгестії під час госпіталізації. Якщо застій не усунутий, пацієнт може бути виписаний із формальним покращенням, але з високим ризиком повторної госпіталізації. Тому сучасний підхід дедалі більше зміщується від суб'єктивної оцінки «набряки стали менші» до кількісних критеріїв відповіді на петльовий діуретик.

Класичний підхід до визначення діуретичної резистентності спирався на клінічні ознаки: збереження периферичних набряків, ортопноє, набухання шийних вен, легеневого застою, асцити або недостатнє зниження маси тіла. Такий підхід зручний, але має слабкі місця. Набряки можуть зникати повільніше, ніж змінюється внутрішньосудинний об'єм. Маса тіла залежить не лише від втрати рідини, а й від харчування, точності зважування, часу вимірювання. Задишка може бути пов'язана не тільки із серцевою недостатністю, а й із хронічними хворобами легень, анемією або інфекцією.

Більш об'єктивним критерієм є діурез за певний проміжок часу після введення петльового діуретика. У стаціонарі часто оцінюють кількість сечі за 2, 6 або 24 години. Низький діурез після внутрішньовенного фуросеміду може свідчити про слабку відповідь, але й цей критерій не є ідеальним. Великий об'єм сечі не завжди означає достатню втрату натрію. Якщо пацієнт втрачає переважно вільну воду, а натрій затримується, ризик повторного накопичення рідини залишається.

Через це дедалі більше значення надають натрійурезу. Логіка проста: при серцевій недостатності основною проблемою є затримка натрію, а вода утримується слідом за ним. Якщо після введення петльового діуретика концентрація натрію в сечі залишається низькою, це означає, що ниркові каналці не дали належної відповіді. Такий пацієнт може потребувати раннього підвищення дози, повторного введення петльового діуретика або комбінованої діуретичної терапії.

Один із перспективних підходів полягає у стандартизованій оцінці відповіді після введення петльового діуретика. У дослідженні *Mechanisms of Diuretic Resistance Study* оцінювання будували навколо серійного спостереження за пацієнтами з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю, включаючи 6-годинний збір сечі, забір крові, точкові проби сечі після введення петльового діуретика, фізикальні ознаки, медикаментозну терапію та клінічні наслідки після виписки. Такий дизайн добре показує, що

діуретичну резистентність неможливо надійно визначити лише за одним оглядом або одним добовим показником; потрібна динамічна оцінка відповіді організму на конкретну дозу препарату [14].

Окремим напрямом є розрахунок діуретичної ефективності. У такому підході результат лікування співвідносять із дозою петльового діуретика. Наприклад, оцінюють втрату маси тіла або об'єм сечі на кожні 40 мг фуросеміду чи еквівалентну дозу іншого петльового діуретика. Це важливо, бо однакова кількість сечі у пацієнта після 40 мг і після 320 мг фуросеміду має різне клінічне значення. У першому випадку відповідь може бути доброю, у другому - явно недостатньою.

Натрійуретичний підхід дозволяє ще точніше оцінити відповідь. У дослідженні з валідацією *natriuretic response prediction equation* відповідь на петльовий діуретик оцінювали за 6-годинним виведенням натрію: менш ніж 50 ммоль розглядали як погану відповідь, менш ніж 100 ммоль - як субоптимальну, понад 150 ммоль - як відмінну; модель показала  $AUC \geq 0,90$  для прогнозування різних рівнів натрійуретичної відповіді, а впровадження протоколу *Yale Diuretic Pathway* супроводжувалося збільшенням середнього добового діурезу з  $1,8 \pm 0,9$  до  $3,0 \pm 0,8$  л і більшою втратою маси тіла [33].

У реальній клінічній роботі діуретичну резистентність доцільно оцінювати не одним показником, а комбінацією кількох ознак. До них належать недостатній діурез після внутрішньовенного введення петльового діуретика, низький натрій у сечі через 1-2 години, збереження ознак застою, повільне зменшення маси тіла, потреба в багаторазовому підвищенні дози, погіршення функції нирок на тлі збереженої гіперволемії. Такий підхід дозволяє відрізнити справжню резистентність від ситуацій, коли препарат просто не був призначений у достатній дозі або не встиг подіяти.

Важливо враховувати, що діуретична резистентність не є сталим діагнозом, який або є, або його немає. Це динамічний стан. У перші години госпіталізації відповідь може бути слабкою через тяжкий венозний застій,

низьку ниркову перфузію, набряк кишкової стінки, високу активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Після зменшення застою і покращення ниркової гемодинаміки відповідь може посилитися. І навпаки, у пацієнта з початково доброю відповіддю при тривалому лікуванні може виникнути постдіуретична затримка натрію або адаптація дистальних відділів нефрону.

Сучасне трактування діуретичної резистентності поступово відходить від спрощеного уявлення «діуретик не працює». Вона може виникати на різних рівнях: через порушення всмоктування препарату, недостатню доставку до проксимального канальця, зниження клубочкової фільтрації, підвищений венозний тиск, гіпохлоремію, надмірну реабсорбцію натрію в дистальних сегментах нефрону або нейрогуморальну активацію. Тому більш точним є механізм-орієнтований підхід, за якого резистентність розглядають як наслідок конкретних ниркових і позаниркових порушень, а не як просту відсутність сечогінного ефекту [15].

Українські клінічні дані також демонструють потребу в чітких кількісних критеріях. У дослідженні госпіталізованих пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією резистентність до внутрішньовенного петльового діуретика визначали практично: добовий діурез менш ніж 2000 мл на тлі застосування фуросеміду до 320 мг/добу. У роботу залучили 50 пацієнтів, яким при рефрактерному набряковому синдромі додавали гідрохлоротіазид або ксипамід; такий критерій добре підходить для стаціонарної практики, бо поєднує конкретну дозу, часовий інтервал і вимірюваний результат [4].

Отже, діуретична резистентність при гострій серцевій недостатності - це недостатня діуретична або натрійуретична відповідь на адекватну терапію петльовими діуретиками за наявності гіперволемії чи застою. Її не можна визначати лише за фактом збереження набряків або за однією цифрою діурезу. Найбільш обґрунтованим є комплексний підхід, який враховує дозу діуретика, шлях введення, діурез за перші години, натрій у сечі, зміну маси тіла, клінічні

ознаки деконгестії, функцію нирок і потребу в ескалації терапії. Саме таке розуміння створює основу для подальшого аналізу механізмів формування резистентності та вибору стратегії її подолання.

## 2.2. Основні патофізіологічні механізми формування резистентності

Резистентність до петльових діуретиків формується не через один ізольований дефект, а через поєднання ниркових, гемодинамічних, нейрогуморальних і фармакокінетичних механізмів. У пацієнта з гострою серцевою недостатністю препарат може бути призначений у достатній дозі, але не досягати потрібної концентрації в просвіті нефрону, не викликати очікуваного натрійурезу або швидко компенсуватися посиленою реабсорбцією натрію в інших відділах канальцевої системи. Тому діуретична резистентність є не просто «слабким діурезом», а проявом глибокого порушення регуляції натрію, води, венозного тиску та ниркової перфузії.

Першим важливим механізмом є зниження доставки петльового діуретика до місця дії. Фуросемід, торасемід і буметанід діють із боку просвіту канальця, тому вони мають потрапити в кров, зв'язатися з білками плазми, досягти нирки, секретуватися через органічні аніонні транспортери в проксимальному канальці, а вже потім блокувати  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер у товстому висхідному відділі петлі Генле. При серцевій недостатності цей шлях часто порушується одразу на кількох етапах. Знижений серцевий викид погіршує нирковий кровотік, хронічна хвороба нирок зменшує секрецію препарату в каналець, уремичні органічні кислоти конкурують із діуретиком за транспортні системи, а нестероїдні протизапальні препарати послаблюють ниркову відповідь через пригнічення простагландинів.

У пацієнтів із вираженим системним застоєм додається ще один практично важливий чинник: набряк кишкової стінки. Він знижує всмоктування пероральних препаратів, особливо фуросеміду, біодоступність якого і без того є непередбачуваною. У такій ситуації хворий може формально

приймати високі дози діуретика, але реальна кількість препарату, яка потрапляє в системний кровотік і далі в нефрон, буде недостатньою. Саме тому при гострій декомпенсації з вираженим застоєм перевагу надають внутрішньовенному введенню.

Гемодинамічний компонент резистентності пов'язаний не лише з артеріальним кровотоком, а й із венозним тиском. Раніше погіршення функції нирок при серцевій недостатності часто пояснювали переважно низьким серцевим викидом. Сучасніше розуміння показує, що підвищений центральний венозний тиск і нирковий венозний застій можуть бути не менш важливими. Коли тиск у ниркових венах зростає, зменшується ефективний фільтраційний градієнт у клубочках, підвищується інтерстиційний тиск у нирці, погіршується мікроциркуляція і зменшується здатність нефрону відповідати на діуретик. Тому пацієнт із набряками, асцитом і набуханням шийних вен може мати слабкий діурез не через «пересушення», а через те, що нирки перебувають у стані венозного перевантаження.

Другим великим механізмом є підвищена натрієва avidity, тобто патологічна схильність нирок утримувати натрій. При серцевій недостатності організм сприймає зменшення ефективного артеріального кровонаповнення як дефіцит об'єму, навіть якщо загальної рідини надлишок. У відповідь активуються симпатична нервова система, ренін-ангіотензин-альдостеронова система та вазопресин. Ангіотензин II звужує судини і посилює реабсорбцію натрію в проксимальному каналці, альдостерон стимулює затримку натрію в дистальних сегментах нефрону, вазопресин підвищує реабсорбцію води. У результаті петльовий діуретик блокує лише одну ділянку реабсорбції, а інші сегменти нефрону активно компенсують втрату натрію.

Традиційно вважали, що головну роль у розвитку резистентності відіграє постдіуретична затримка натрію, тобто посилена реабсорбція після завершення дії препарату. Однак сучасні дані зміщують акцент: у пацієнтів із серцевою недостатністю нирки часто перебувають у постійно натрій-

зберігальному стані, а не лише «відповідають» на попередню дозу діуретика. Це пояснює, чому короткодійчий фуросемід при довгих інтервалах між введеннями може давати недостатній сумарний ефект, а також чому однакова доза у різних пацієнтів викликає різний натрійурез.

На рівні нефрону ключовим є феномен каналцевої адаптації. Петльові діуретики блокують реабсорбцію натрію в петлі Генле, але при тривалому або інтенсивному застосуванні більша кількість натрію надходить у дистальні відділи. Дистальний звивистий каналець, сполучний каналець і збірні трубочки поступово посилюють здатність реабсорбувати натрій. Це відбувається через функціональну активацію транспортерів, зокрема натрій-хлоридного котранспортера NCC і епітеліального натрієвого каналу ENaC, а також через структурні зміни, включно з гіпертрофією дистальних каналцевих клітин. У результаті петльовий діуретик продовжує блокувати свою мішень, але загальне виведення натрію зменшується.

Ренальні механізми резистентності значною мірою локалізуються саме в дистальних сегментах нефрону: у сучасному огляді підкреслено, що дистальні каналцеві механізми можуть пояснювати понад 70% варіабельності діуретичної відповіді, а головним драйвером вважається не лише постдіуретична компенсація, а стійкий натрій-зберігальний стан при серцевій недостатності [21].

Третім важливим механізмом є гіпохлоремія і порушення хлоридного балансу. У клінічній практиці частіше звертають увагу на натрій і калій, але хлорид має самостійне значення для ниркової регуляції об'єму. Петльові діуретики блокують реабсорбцію не лише натрію, а й хлориду. Коли рівень хлориду знижується, активується ренін-ангіотензин-альдостеронова система, посилюється ниркова затримка солі, змінюється кислотно-лужний баланс, частіше формується метаболічний алкалоз. На цьому тлі відповідь на петльові діуретики стає слабшою, а потреба в дозах зростає.

Електролітні порушення в цілому не лише ускладнюють лікування, а й підтримують патологічні механізми декомпенсації. Гіпонатріємія при серцевій недостатності часто є наслідком надлишкової секреції вазопресину і затримки вільної води. Вона може відображати тяжкість нейрогуморальної активації та погіршення прогнозу. Гіпокаліємія і гіпомагніємія підвищують ризик аритмій, що може додатково погіршувати серцевий викид і ниркову перфузію. Метаболічний алкалоз зменшує ефективність деяких діуретичних стратегій і часто супроводжує інтенсивне застосування петльових або тіазидних діуретиків.

Окреме місце займає кардіоренальний синдром. При гострій серцевій недостатності серце і нирки перебувають у взаємному патологічному зв'язку: погіршення насосної функції або венозний застій знижують ниркову відповідь, а затримка натрію і води з боку нирок посилює застій та навантаження на серце. Ниркова дисфункція зменшує доставку петльового діуретика до каналця, підвищує поріг ефективної дози, посилює ризик гіперкаліємії або гіпокаліємії залежно від терапії, обмежує можливості комбінованого лікування. У таких пацієнтів резистентність часто розвивається швидше і потребує більш ранньої оцінки натрійурезу.

Запалення, ендотеліальна дисфункція та капілярний витік також можуть підтримувати резистентність. При тяжкій декомпенсації, інфекції, септичному компоненті або вираженій системній запальній відповіді частина рідини переходить у тканини, а внутрішньосудинний сектор може залишатися відносно недостатньо наповненим. У такій ситуації агресивне збільшення дози петльового діуретика не завжди дає очікуваний результат, бо проблема полягає не лише в надлишку рідини, а й у її неправильному розподілі між судинним та інтерстиціальним простором.

Загалом механізми формування резистентності можна умовно поділити на три великі групи: недостатня доставка препарату до місця дії, посилена реабсорбція натрію поза петлею Генле та нейрогуморально-гемодинамічне

підтримання застою. Сучасний підхід до кардіоренального синдрому описує резистентність як результат фармакокінетичних обмежень, канальцевої адаптації, активації РААС і симпатичної нервової системи, порушення ниркової перфузії, підвищеного венозного тиску й дефіциту хлориду, а не як просту відсутність сечогінної дії препарату [9].

### 2.3. Фактори, що знижують ефективність петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності

Ефективність петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності залежить не лише від призначеної дози. Навіть правильно вибраний препарат може дати слабкий ефект, якщо він погано всмоктується, недостатньо надходить до ниркових канальців, діє на тлі вираженого венозного застою або зустрічає посилену реабсорбцію натрію в інших відділах нефрону.

*Таблиця 2.1*

#### Фактори, що знижують ефективність петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності

Група факторів	Конкретні чинники	Як знижують ефективність петльових діуретиків	Практичне значення
Ниркові фактори	Хронічна хвороба нирок, зниження ШКФ, гостре погіршення функції нирок	Зменшується доставка препарату до проксимального канальця та місця дії в петлі Генле	Потрібна вища доза, частіший контроль креатиніну, діурезу та електролітів
Венозний застій	Високий центральний венозний тиск, правошлуночкова недостатність, асцит, набряки	Підвищується тиск у ниркових венах, знижується фільтраційний градієнт, погіршується натрійурез	Необхідна активна, але контрольована деконгестія

## Продовження таблиці 2.1

Попередня діуретична терапія	Тривалий прийом високих доз фуросеміду або торасеміду	Дистальні відділи нефрону посилюють реабсорбцію натрію	Стартова внутрішньовенна доза має враховувати попередню домашню дозу
Електролітні порушення	Гіпохлоремія, гіпонатріємія, гіпокаліємія	Підтримують нейрогуморальну активацію, знижують відповідь на діуретики, підвищують ризик аритмій	Потрібний регулярний контроль $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ і корекція порушень
Метаболічні та супутні стани	Цукровий діабет, ожиріння, гіпоальбумінемія, печінкова дисфункція	Погіршують ниркову мікроциркуляцію, змінюють розподіл препарату, знижують доставку до нефрону	Потрібна індивідуалізація дози та оцінка супутньої патології
Лікарські взаємодії	Нестероїдні протизапальні препарати, нефротоксичні засоби, надмірні інфузії	Знижують нирковий кровотік, затримують натрій і воду, послаблюють натрійурез	Бажано уникати препаратів, які зменшують ефективність діуретиків
Надмірне надходження натрію	Високосольова дієта, фізіологічні розчини, неконтрольовані інфузії	Компенсує втрату натрію із сечею та підтримує гіперволемію	Потрібне обмеження солі та контроль інфузійної терапії

Тому недостатня відповідь на фуросемід, торасемід чи буметанід зазвичай є наслідком поєднання кількох факторів: тяжкості самої серцевої недостатності, порушення функції нирок, електролітних змін, попереднього прийому високих доз діуретиків, супутніх захворювань і лікарських взаємодій.

Одним із найважливіших факторів є ниркова дисфункція. Петльові діуретики повинні потрапити в просвіт проксимального каналця шляхом активної секреції, після чого вони блокують  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -котранспортер у товстому висхідному відділі петлі Генле. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації, хронічній хворобі нирок або гострому погіршенні ниркової функції менша кількість препарату досягає місця дії. Крім того, при нирковій недостатності в крові накопичуються органічні аніони, які

конкурують із петльовими діуретиками за каналцеву секрецію. У результаті навіть висока доза препарату може створювати недостатню концентрацію в просвіті нефрону.

Не менш важливим є венозний застій. При гострій серцевій недостатності нирки часто страждають не тільки через зниження артеріального кровотоку, а й через підвищення тиску в ниркових венах. Високий центральний венозний тиск передається на ниркову венозну систему, зменшує фільтраційний градієнт, посилює інтерстиційний набряк нирки і пригнічує натрійуретичну відповідь. Саме тому пацієнт із набуханням шийних вен, асцитом, периферичними набряками і правошлуночковою недостатністю може мати слабку відповідь на діуретик навіть без критично низького артеріального тиску.

Великий вплив має попередня діуретична терапія. Якщо пацієнт тривалий час приймав високі дози петльових діуретиків, нефрон поступово адаптується. Дистальні відділи каналцевої системи починають активніше реабсорбувати натрій, який не був реабсорбований у петлі Генле. Це зменшує кінцевий натрійурез і створює враження, що препарат «перестав працювати». Насправді петльовий діуретик може блокувати свою мішень, але подальші сегменти нефрону компенсують його дію. Тому хворий, який амбулаторно вже отримувал великі дози фуросеміду, часто потребує вищої початкової внутрішньовенної дози під час госпіталізації.

Клінічні дані підтверджують, що ризик діуретичної резистентності зростає при поєднанні метаболічних, ниркових і електролітних порушень. У ретроспективному дослідженні 535 пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю незалежними предикторами резистентності були цукровий діабет 2-го типу, попереднє внутрішньовенне застосування петльових діуретиків понад 6 днів, пероральна доза петльового діуретика понад 80 мг/добу, фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 49\%$ , BUN  $\geq 21$  мг/дл і

хлорид сироватки  $<98$  ммоль/л; площа під ROC-кривою створеної моделі становила 0,749 [32].

Гіпохлоремія є окремим фактором, який часто недооцінюють. Петльові діуретики збільшують втрату не тільки натрію, а й хлориду. Низький рівень хлориду може підтримувати активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сприяти метаболічному алкалозу і зменшувати ефективність подальшої діуретичної терапії. У практиці це означає, що пацієнт із тривалим прийомом діуретиків, низьким хлоридом і алкалозом може відповідати на фуросемід слабше, ніж очікується за самою лише дозою препарату.

У проспективному дослідженні пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю нижчий рівень натрію в сечі до введення петльового діуретика був пов'язаний із довшим перебуванням у стаціонарі:  $8,57 \pm 6,16$  доби проти  $5,30 \pm 4,01$  доби при рівні  $\geq 50$  ммоль/л,  $p = 0,04$ ; нижчий вихідний натрій у сечі також спостерігався у повторно госпіталізованих пацієнтів,  $46,44 \pm 30,99$  проти  $72,27 \pm 40,64$  ммоль/л,  $p = 0,05$ . Це показує, що ще до оцінки добового діурезу можна побачити пацієнтів із високим ризиком слабкої відповіді на лікування [35].

Супутні захворювання також значно знижують ефективність петльових діуретиків. Цукровий діабет асоціюється з мікросудинним ураженням нирок, діабетичною нефропатією, підвищеною схильністю до затримки натрію та частішою хронічною хворобою нирок. Ожиріння змінює об'єм розподілу препаратів, пов'язане із запаленням, інсулінорезистентністю та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, при якій навіть невелике перевантаження рідиною може давати виражений легеневий застій. Анемія і хронічні запальні стани погіршують тканинну оксигенацію, сприяють тахікардії та збільшують гемодинамічне навантаження.

Велике ретроспективне дослідження 18 827 госпіталізованих пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю показало, що ризик діуретичної резистентності був пов'язаний не з одним показником, а з цілим профілем

пацієнта. Серед важливих факторів модель виділила вік, порушення рівня натрію, pro-BNP, альбумін, D-димер, прямий білірубін і eGFR; також були визначені практичні порогові значення: eGFR 50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, альбумін 33 г/л, total protein 64 г/л, pro-BNP 7600 пг/мл, а оптимальна AUC моделі становила 0,9512 [22].

Лікарські взаємодії є ще одним важливим фактором. Нестероїдні протизапальні препарати знижують ефективність петльових діуретиків через пригнічення синтезу ниркових простагландинів, звуження аферентної артеріоли і зменшення ниркового кровотоку. Для пацієнта з гострою серцевою недостатністю це може мати подвійно негативний ефект: слабшає натрійурез і одночасно зростає ризик погіршення функції нирок. Подібну проблему можуть створювати нефротоксичні препарати, надмірні дози інгібіторів РААС у нестабільного пацієнта, контрастні речовини, аміноглікозиди або неконтрольоване застосування препаратів, що впливають на гемодинаміку нирок.

Український огляд літератури підкреслює, що фуросемід і торасемід мають однаковий основний діуретичний механізм, але відрізняються фармакокінетикою: торасемід характеризується більшою біодоступністю, вищим зв'язуванням із білками, тривалішим періодом напіввиведення і кращим всмоктуванням із шлунково-кишкового тракту навіть при гіпергідратації, спричиненій захворюваннями серця, нирок і печінки [1].

До факторів, які знижують ефективність петльових діуретиків, належить і надмірне надходження натрію з їжею або інфузійними розчинами. Якщо пацієнт отримує багато солі, навіть достатній діурез може не створювати потрібного негативного натрієвого балансу. Так само надмірне введення фізіологічного розчину, неконтрольовані інфузії або приховане споживання солоних продуктів зменшують практичний ефект терапії. У гострій серцевій недостатності важливо не лише «дати діуретик», а й обмежити фактори, які постійно повертають натрій і воду в організм.

## РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

### 3.1. Оптимізація режиму застосування петльових діуретиків

Оптимізація режиму застосування петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності починається не з механічного підвищення дози, а з правильної оцінки клінічної ситуації. У пацієнта потрібно визначити, чи справді є застій, наскільки він виражений, чи переважає легеневий або системний венозний компонент, чи приймав хворий діуретики до госпіталізації, яка функція нирок, рівень артеріального тиску, натрію, калію, хлориду та креатиніну. Без такої оцінки навіть висока доза фуросеміду може бути або недостатньою, або надмірною.

У гострій серцевій недостатності з ознаками застою перевагу зазвичай надають внутрішньовенному введенню петльового діуретика. Це пов'язано з тим, що при венозному застої та набряку кишкової стінки всмоктування пероральних препаратів стає непередбачуваним. Особливо це стосується фуросеміду, біодоступність якого при прийомі всередину може суттєво коливатися. Внутрішньовенний шлях дозволяє швидше досягти терапевтичної концентрації препарату, раніше отримати натрійуретичну відповідь і точніше оцінити, чи працює обрана доза.

Першим практичним кроком є вибір стартової дози. У пацієнта, який раніше не приймав петльові діуретики, можна починати з нижчих доз, наприклад 20-40 мг фуросеміду внутрішньовенно з подальшою оцінкою відповіді. Якщо хворий уже приймав фуросемід, торасемід або буметанід амбулаторно, стартова доза має враховувати його попередню добову потребу. У таких пацієнтів стандартні малі дози часто неефективні, бо ниркові каналці вже адаптовані до діуретичної терапії.

Українські джерела, що узагальнюють сучасні рекомендації з лікування серцевої недостатності, подають орієнтовні дози петльових діуретиків: для

фуросеміду стартова доза становить 20-40 мг, добова 40-240 мг; для буметаніду відповідно 0,5-1,0 мг і 1-5 мг; для торасеміду 5-10 мг і 10-20 мг. Ці цифри не слід сприймати як жорстку схему для кожного пацієнта, але вони задають межі, у яких лікар оцінює початкову терапію, подальше титрування і ризик недостатньої деконгестії [5].

Важливо, що попередня амбулаторна доза петльового діуретика суттєво впливає на потребу в початковій внутрішньовенній дозі. Якщо пацієнт удома отримував 80-120 мг фуросеміду на добу, внутрішньовенне введення 20 мг у стаціонарі майже напевно буде замалим. У таких випадках доцільно стартувати з дози, яка щонайменше відповідає попередній пероральній терапії в еквіваленті, а часто перевищує її. Це не означає безконтрольне збільшення дози, але означає, що початкова терапія має бути достатньою для подолання індивідуального порогу відповіді.

У великому ретроспективному дослідженні 3269 пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю оптимальною початковою внутрішньовенною дозою вважали не менше ніж двократну домашню пероральну дозу в еквіваленті фуросеміду. Таке дозування отримали 67,9% пацієнтів загалом, але серед хворих із високою домашньою дозою понад 80 мг фуросемід-еквівалента оптимальне стартове дозування було лише у 4,0%, тоді як у групі низької домашньої дози воно становило 95,5%. Це показує типову практичну помилку: пацієнти з найбільшим ризиком слабкої відповіді часто отримують відносно недостатню стартову внутрішньовенну дозу [18].

Після першого введення петльового діуретика не можна чекати добу, щоб зрозуміти, чи терапія ефективна. Оптимізація передбачає ранню оцінку відповіді: кількість сечі за перші 2-6 годин, динаміка задишки, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, ознаки гіперфузії, а за можливості - концентрація натрію в сечі через 1-2 години. Якщо відповідь слабка, дозу потрібно переглядати рано, а не наприкінці госпіталізації, коли пацієнт уже має залишковий застій і вищий ризик повторної декомпенсації.

Особливе значення має натрійурез. Серцева недостатність є станом затримки натрію, тому сама кількість сечі не завжди відображає якість деконгестії. Пацієнт може виділяти певний об'єм сечі, але якщо натрію в ній мало, організм продовжує утримувати основний осмотичний компонент, а вода швидко повертається. Тому низький натрій у сечі після введення петльового діуретика є раннім сигналом недостатньої відповіді і підставою для інтенсифікації лікування.

Дані аналізу PUSH-ANH показали, що попереднє амбулаторне застосування петльових діуретиків знижує ранній натрійурез: за перші 24 години пацієнти без попереднього прийому петльових діуретиків виділяли  $420 \pm 200$  ммоль натрію, тоді як хворі з високою амбулаторною дозою -  $340 \pm 194$  ммоль. Водночас натрійурез-керована терапія підвищувала 24-годинне виведення натрію незалежно від попередньої діуретичної терапії, тобто такий підхід може бути корисним саме для раннього виявлення слабкої відповіді та швидкого коригування дози [42].

Наступний елемент оптимізації - вибір між болюсним введенням і безперервною інфузією. Болюсне введення простіше, швидше і частіше використовується в реальній практиці. Безперервна інфузія теоретично має перевагу, бо підтримує стабільнішу концентрацію препарату в просвіті нефрону і може зменшувати постдіуретичну затримку натрію. Але клінічні дані не дають підстав вважати, що інфузія завжди краща для всіх пацієнтів.

У метааналізі, який порівнював безперервну інфузію та болюсне введення петльових діуретиків у пацієнтів із серцевою недостатністю, безперервний режим асоціювався з більшим діурезом і більшою втратою маси тіла, але переконливої переваги щодо клінічно значущих наслідків не було. Це означає, що безперервну інфузію доцільно розглядати не як універсально кращий режим, а як один із варіантів для пацієнтів зі слабкою відповіддю на болюсне введення або потребою в більш рівномірній деконгестії [34].

Практично режим можна будувати поетапно. Спочатку призначають внутрішньовенний болюс у дозі, що відповідає тяжкості застою і попередній діуретичній терапії. Через 2-6 годин оцінюють діурез і натрій у сечі. Якщо відповідь достатня, лікування продовжують із контролем електролітів і функції нирок. Якщо відповідь слабка, дозу збільшують, скорочують інтервал між введеннями або переходять на інфузію. Якщо і це не дає ефекту, тоді вже розглядають послідовну блокаду нефрону, тобто додавання діуретика іншого механізму дії.

Оптимізація не означає прагнення до максимально можливого діурезу будь-якою ціною. Мета полягає в досягненні еуволемії: зменшенні задишки, набряків, венозного тиску, легеневого застою і маси тіла без надмірного зниження артеріального тиску, критичної гіповолемії або тяжких електролітних порушень. Тому діуретична терапія має супроводжуватися щоденним контролем маси тіла, водного балансу, діурезу, натрію, калію, хлориду, креатиніну та клінічних ознак застою.

Особливої обережності потребує трактування креатиніну. Помірне його підвищення під час активної деконгестії не завжди означає пошкодження нирок і не завжди потребує негайного зниження дози діуретика. Якщо пацієнт залишається перевантаженим рідиною, раннє припинення діуретичної терапії може бути небезпечнішим, ніж контрольоване продовження деконгестії. Важливо оцінювати не одну цифру креатиніну, а весь контекст: артеріальний тиск, діурез, натрійурез, залишковий застій, гемоконцентрацію, електроліти і загальний стан.

### **3.2. Комбінована діуретична терапія як метод подолання резистентності**

Комбінована діуретична терапія застосовується тоді, коли петльовий діуретик у достатній дозі не забезпечує очікуваного виведення натрію і води. Її основна ідея полягає в послідовній блокаді нефрону: один препарат блокує реабсорбцію натрію в товстому висхідному відділі петлі Генле, інший впливає

на проксимальний або дистальний відділ каналцевої системи. Такий підхід дозволяє зменшити компенсаторне посилення реабсорбції натрію, яке часто виникає при тривалому або інтенсивному застосуванні фуросеміду, торасеміду чи буметаніду.

Петльові діуретики залишаються основою лікування застою при гострій серцевій недостатності, але їхня дія обмежується одним сегментом нефрону. Коли до дистальних відділів надходить більше натрію, дистальний звивистий каналець і збірні трубочки поступово підсилюють його зворотне всмоктування. У пацієнта це проявляється слабшим діурезом, недостатнім зниженням маси тіла, збереженням набряків, потребою у повторному підвищенні дози петльового діуретика. Саме в такій ситуації додавання другого діуретика має патофізіологічний сенс.

Найкласичніший варіант комбінованої терапії - поєднання петльового діуретика з тіазидним або тіазидоподібним засобом. Гідрохлоротіазид, метолазон, хлорталідон або ксипамід діють переважно в дистальному звивистому каналці, де блокують  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортер. Завдяки цьому натрій, який не був реабсорбований у петлі Генле, не може повноцінно всмоктуватися далі. Ефект може бути вираженим, особливо при рефрактерному набряковому синдромі, але така комбінація потребує уважного контролю калію, натрію, хлориду, креатиніну, сечової кислоти та артеріального тиску.

Додавання гідрохлоротіазиду до внутрішньовенного фуросеміду при гостро декомпенсованій серцевій недостатності посилює діуретичну відповідь: зниження маси тіла через 72 години становить -2,3 кг проти -1,5 кг у групі стандартної терапії. Водночас така комбінація частіше супроводжується погіршенням функції нирок і гіпокаліємією, тому послідовна блокада нефрону не може бути рутинним кроком для всіх пацієнтів без оцінки ризиків [39].

*Таблиця 3.1*

## Комбінована діуретична терапія як метод подолання резистентності

<b>Комбінація</b>	<b>Основний механізм</b>	<b>Клінічне значення</b>
Петльовий діуретик + тiazидний/тiazидоподібний діуретик	Блокада реабсорбції натрію в петлі Генле та дистальному каналці	Посилює натрійурез і діурез при слабкій відповіді на петльовий діуретик
Петльовий діуретик + ацетазоламід	Додаткова блокада реабсорбції натрію і бікарбонату в проксимальному каналці	Може посилювати ранню деконгестію, особливо при метаболічному алкалозі
Петльовий діуретик + інгібітор SGLT2	Вплив на проксимальний каналець із помірним натрійуретичним ефектом	Має додаткове значення завдяки кращому профілю безпеки та кардіоренальному захисту
Комбінована терапія + ультрафільтрація	Медикаментозне та апаратне видалення надлишкової рідини	Розглядається при тяжкій рефрактерній затримці рідини

Практично тiazидний або тiazидоподібний діуретик доцільно додавати не з першої хвилини лікування, а після оцінки відповіді на адекватну дозу петльового діуретика. Якщо після внутрішньовенного введення фуросеміду діурез низький, натрій у сечі недостатній, маса тіла не зменшується, а ознаки застою зберігаються, комбінована терапія стає обґрунтованою. У пацієнтів із тяжкою гіпокаліємією, вираженою гіпонатріємією, нестабільною нирковою функцією або низьким артеріальним тиском такий крок потребує особливої обережності.

Українські клінічні дані підтверджують значення діуретика другої лінії при рефрактерному набряковому синдромі. У 50 госпіталізованих пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю, нирковою дисфункцією та резистентністю до внутрішньовенного петльового діуретика ксипамід

забезпечував більший добовий діурез, більшу сумарну втрату маси тіла та виразніше зменшення задишки на 5-й день порівняно з гідрохлоротіазидом. Гідрохлоротіазид частіше супроводжувався підвищенням сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок і статистично значущим зниженням калію плазми [3].

Іншим напрямом комбінованої терапії є додавання ацетазоламід. На відміну від тіазидних засобів, ацетазоламід діє в проксимальному каналці, де пригнічує карбоангідразу і зменшує реабсорбцію натрію та бікарбонату. Це важливо, бо значна частина натрію реабсорбується саме проксимально, ще до того, як фільтрат досягне петлі Генле. Крім того, ацетазоламід може бути особливо корисним при метаболічному алкалозі або підвищеному рівні бікарбонату, які часто виникають на тлі інтенсивної діуретичної терапії.

Ацетазоламід у дозі 500 мг внутрішньовенно 1 раз на добу на фоні стандартизованої внутрішньовенної терапії петльовими діуретиками підвищує частоту успішної деконгестії протягом перших 3 днів: 42,2% проти 30,5% при стандартному підході. Додатково збільшується сумарний діурез і натрійурез без істотного зростання частоти гіпокаліємії, гіпотензії або погіршення функції нирок [28].

Порівняно з тіазидними діуретиками, ацетазоламід має іншу логіку застосування. Він не стільки блокує пізню компенсацію в дистальному нефроні, скільки зменшує проксимальне утримання натрію і збільшує його доставку до петлі Генле, де вже діє фуросемід або торасемід. Через це ацетазоламід можна розглядати як засіб раннього посилення деконгестії, особливо коли потрібно швидко усунути застій, але небажано одразу переходити до агресивної тіазидної комбінації з високим ризиком гіпокаліємії.

Окреме місце серед комбінованих підходів займають інгібітори SGLT2. Вони не є класичними діуретиками, але впливають на проксимальний каналець, зменшуючи реабсорбцію глюкози і натрію. Їхній діуретичний ефект м'якший, ніж у тіазидів або метолазону, проте вони мають важливу перевагу:

доведений позитивний вплив на прогноз при серцевій недостатності та зазвичай кращий електролітний профіль. У гострій ситуації їх не можна розглядати як повну заміну активній діуретичній терапії, але вони можуть бути частиною ширшої стратегії деконгестії й подальшого тривалого лікування.

Дапагліфлозин у дозі 10 мг порівняно з метолазоном 5-10 мг у пацієнтів із серцевою недостатністю та резистентністю до внутрішньовенного фуросеміду забезпечує меншу втрату маси тіла через 96 годин: 3,0 кг проти 3,6 кг. Проте зміни натрію, калію, сечовини та креатиніну є менш вираженими при застосуванні дапагліфлозину, тому інгібітори SGLT2 доцільніше розглядати не як найсильніший засіб швидкої деконгестії, а як безпечніший метаболічно-нирковий компонент комбінованої терапії в окремих пацієнтів [41].

Комбінована діуретична терапія має проводитися під лабораторним контролем. Найтипівіші ускладнення - гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз, зростання креатиніну, гіперурикемія, симптомна гіпотензія. Особливо небезпечним є поєднання високих доз петльового діуретика з тiazидним засобом у пацієнтів похилого віку, з хронічною хворобою нирок, низьким вихідним калієм, аритміями або низьким артеріальним тиском. Тому така терапія потребує не лише призначення препарату, а й щоденної оцінки водного балансу, маси тіла, електролітів, функції нирок і залишкового застою.

### **3.3. Перспективні підходи до лікування рефрактерної затримки рідини при гострій серцевій недостатності**

Рефрактерна затримка рідини при гострій серцевій недостатності виникає тоді, коли стандартна терапія петльовими діуретиками та їх комбінаціями не забезпечує достатньої деконгестії. У таких пацієнтів зберігаються набряки, ортопноє, задишка при мінімальному навантаженні,

асцит, високий венозний тиск, низький натрійурез або потреба в постійному нарощуванні доз діуретиків. Проблема полягає не лише в надлишку води, а й у стійкому утриманні натрію, венозному застої нирок, активації РААС, гіпохлоремії, порушенні всмоктування препаратів і каналцевої адаптації нефрону.

Перспективні підходи до лікування такої затримки рідини можна умовно поділити на фармакологічні та апаратні. До фармакологічних належать раннє індивідуальне титрування петльових діуретиків, застосування торасеміду в окремих клінічних ситуаціях, додавання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, вазопресинових антагоністів, інгібіторів SGLT2, ацетазоламиду або тiazидоподібних засобів. До апаратних методів належать екстракорпоральна ультрафільтрація, перитонеальна ультрафільтрація, перитонеальний діаліз і методи замісної ниркової терапії при поєднанні застою з тяжкою нирковою дисфункцією.

Українська клінічна практика акцентує увагу на тому, що активна дегідратація має бути керованою, а не хаотичною. Цільовим вважають переважання діурезу над спожитою рідиною на 1-2 л/добу зі зменшенням маси тіла приблизно на 1 кг/добу; першим кроком є обмеження рідини до 1,2 л/добу, солі до 4 г/добу та регулярне зважування. При рефрактерній серцевій недостатності фуросемід може застосовуватися до 600 мг/добу, торасемід до 200 мг/добу, а за недостатньої відповіді можливе додавання ксипаміду 20-40 мг після оцінки діурезу протягом дня [8].

Один із найбільш обговорюваних апаратних підходів - ультрафільтрація. Її механізм відрізняється від дії діуретиків: рідина видаляється через напівпроникну мембрану під дією градієнта тиску, а не через стимуляцію ниркового натрійурезу. Це має значення для пацієнтів із тяжким венозним застоєм, слабкою відповіддю на високі дози петльових діуретиків і ризиком подальшого електролітного дисбалансу. Теоретично ультрафільтрація дозволяє більш контрольовано видаляти ізотонічну рідину,

зменшувати набряковий синдром і уникати надмірної нейрогуморальної активації, характерної для агресивної діуретичної терапії.

Практичне місце ультрафільтрації залишається обмеженим. Вона не повинна замінювати діуретики в усіх пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, але може розглядатися при рефрактерному застої, коли медикаментозна деконгестія неефективна або небезпечна. Раннє застосування ультрафільтрації у пацієнтів із гостро декомпенсованою серцевою недостатністю ефективніше знижує масу тіла, але супроводжується підвищенням креатиніну і не зменшує 30-денну повторну госпіталізацію або смертність; метааналіз 8 досліджень показав вплив на зниження маси тіла при  $P = 0,002$ , підвищення креатиніну при  $P = 0,003$ , відсутність переваги щодо 30-денної реадмісії та летальності [13].

Перитонеальна ультрафільтрація і перитонеальний діаліз розглядаються переважно для хворих із повторними декомпенсаціями, хронічним рефрактерним застоєм, кардіоренальним синдромом і частими госпіталізаціями. Їхня перевага полягає в поступовому, м'якшому видаленні рідини, можливості тривалого контролю об'єму, менш різкому впливі на артеріальний тиск і потенційно кращому збереженні залишкової функції нирок. Такий підхід більше підходить не для негайного лікування набряку легень, а для пацієнтів із запущеною серцевою недостатністю, у яких медикаментозна терапія постійно втрачає ефективність.

Перитонеальний діаліз при рефрактерній застійній серцевій недостатності асоціюється зі зменшенням функціонального класу NYHA на 1,37, скороченням тривалості госпіталізації на 34,8 дня на пацієнта за рік, невеликим підвищенням фракції викиду лівого шлуночка на 4,3% і відсутністю статистично значущого погіршення швидкості клубочкової фільтрації. Водночас якість доказів залишається низькою, тому метод варто розглядати як перспективний для відібраних пацієнтів, а не як стандарт для всіх випадків гострої декомпенсації [38].

Ще один напрям - акваретична терапія, тобто виведення вільної води без значної втрати електролітів. Найвідомішим представником є толваптан, антагоніст V<sub>2</sub>-рецепторів вазопресину. Його логіка відрізняється від петльових і тiazидних діуретиків: препарат впливає на водний баланс, а не безпосередньо на натрійурез. Це може бути корисно при гіпонатріємії, вираженій затримці води, слабкій відповіді на петльові діуретики або ризику поглиблення електролітних порушень. Обмеженням залишається те, що акваретичний ефект не вирішує проблему натрієвого перевантаження, тому толваптан не може бути єдиним засобом деконгестії при справжній гіперволемії.

Внутрішньовенна форма толваптану натрію фосфату є цікавою саме для пацієнтів із тяжкою декомпенсацією, нестабільною гемодинамікою або неможливістю прийому препарату всередину. У 21 пацієнта з декомпенсованою серцевою недостатністю медіана віку становила 75 років, NT-proBNP - 8941 пг/мл, 67% потребували неінвазивної або інвазивної вентиляції, 81% отримували внутрішньовенні інотропи; після початку терапії збільшувався об'єм сечі наступного дня, осмолярність сечі знижувалася з 356 до 247 мОсм/кг через 4 години, гіпернатріємії не зафіксовано, але 2 пацієнтів перевели на безперервну гемодіафільтрацію через недостатній ефект [29].

Перспективним напрямом є також персоналізований контроль деконгестії. Рефрактерна затримка рідини не завжди означає, що треба відразу переходити до апаратного видалення рідини. Часто спочатку потрібно зрозуміти, чого саме не вистачає: дози петльового діуретика, натрійуретичної відповіді, корекції хлориду, контролю споживання натрію, комбінованої блокади нефрону, підтримки перфузії або лікування правошлуночкового застою. Для цього перспективними є оцінка натрію в сечі через 1-2 години після введення діуретика, ультразвукова оцінка застою, контроль нижньої порожнистої вени, легневих В-ліній, портального або ниркового венозного кровотоку.

Отже, перспективні підходи до лікування рефрактерної затримки рідини при гострій серцевій недостатності включають не одну універсальну методику, а кілька напрямів. Ультрафільтрація може бути корисною при тяжкому застої, але потребує обережності через ризик погіршення функції нирок. Перитонеальна ультрафільтрація більше підходить для тривалого контролю рідини у пацієнтів із повторними декомпенсаціями та кардіоренальним синдромом. Толваптан і його внутрішньовенні форми можуть мати значення при рефрактерній водній затримці, гіпонатріємії або неможливості перорального лікування. Найбільш раціональною є стратегія, у якій метод вибирають не за принципом «сильніше лікування», а за провідним механізмом затримки рідини у конкретного пацієнта.

## ВИСНОВКИ

Гостра серцева недостатність є небезпечним клінічним синдромом, при якому серце не здатне забезпечити адекватний кровообіг без підвищення тиску наповнення камер. Вона може виникати вперше або бути наслідком декомпенсації хронічної серцевої недостатності. Її основними проявами є задишка, ортопноє, легеневий застій, периферичні набряки, набухання шийних вен, зниження толерантності до навантаження та порушення функції нирок.

Ключову роль у патогенезі гострої серцевої недостатності відіграють застійні явища та перевантаження об'ємом. Застій пов'язаний не лише з накопиченням води, а насамперед із затримкою натрію, підвищенням венозного тиску, порушенням ниркової перфузії та перерозподілом рідини. Саме залишковий застій після лікування є важливим фактором повторної госпіталізації та несприятливого прогнозу.

Петльові діуретики залишаються основою лікування гострої серцевої недостатності з ознаками перевантаження рідиною. Вони блокують реабсорбцію натрію і хлориду в петлі Генле, посилюють виведення натрію та води, знижують тиск наповнення серця і зменшують легеневий та системний венозний застій. Найбільше значення має раннє внутрішньовенне застосування, адекватна стартова доза та контроль відповіді на лікування.

Діуретична резистентність означає недостатню діуретичну або натрійуретичну відповідь на адекватне застосування петльових діуретиків. Її не можна оцінювати лише за кількістю сечі, оскільки важливішим показником є виведення натрію. Для оцінки ефективності терапії потрібно враховувати добовий діурез, натрій у сечі, динаміку маси тіла, залишковий застій, функцію нирок і рівень електролітів.

Основними механізмами резистентності є порушення доставки діуретика до нефрону, ниркова дисфункція, венозний застій, активація ренін-

ангіотензин-альдостеронової та симпатичної систем, гіпохлоремія, гіпонатріємія, гіпоальбумінемія і посилена реабсорбція натрію в дистальних відділах нефрону. Важливе значення мають також попереднє тривале застосування високих доз діуретиків, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, прийом нестероїдних протизапальних препаратів.

Подолання резистентності починається з оптимізації режиму застосування петльових діуретиків. Це включає внутрішньовенний шлях введення, достатню стартову дозу з урахуванням попередньої терапії, ранню оцінку діурезу та натрійурезу, своєчасне підвищення дози або зміну режиму введення. Недостатня відповідь у перші години лікування має бути підставою для корекції терапії, а не для пасивного очікування.

Комбінована діуретична терапія є важливим методом подолання резистентності. Поєднання петльових діуретиків із тіазидними або тіазидоподібними препаратами дозволяє блокувати реабсорбцію натрію на різних рівнях нефрону, але потребує ретельного контролю електролітів і функції нирок. Ацетазоламід може посилювати деконгестію через вплив на проксимальний каналець, а інгібітори SGLT2 мають додаткове значення завдяки м'якому діуретичному ефекту та сприятливому впливу на прогноз.

При рефрактерній затримці рідини можуть розглядатися ультрафільтрація, перитонеальна ультрафільтрація або акваретична терапія, однак ці методи підходять не всім пацієнтам. Їх застосування залежать від провідного механізму затримки рідини, стану нирок, гемодинаміки та ризику ускладнень.

Найбільш обґрунтованою є поетапна стратегія лікування: раннє розпізнавання застою, адекватне застосування петльового діуретика, швидка оцінка відповіді, своєчасна інтенсифікація терапії та використання комбінованих або апаратних методів лише за потреби. Метою лікування має бути не максимальний діурез, а безпечне досягнення еуволемії, зменшення застою та зниження ризику повторної декомпенсації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білецький С. В., Сидорчук Л. П., Петринич О. А., Казанцева Т. В., Білецький С. С., Бойко В. В. Діуретики при лікуванні хронічної серцевої недостатності: фуросемід або торасемід (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2024. URL: [https://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/25533/1/Bilets%27kyi%20S.V.%20ta%20in.%20Diuretyky\\_ukr\\_2024.pdf](https://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/25533/1/Bilets%27kyi%20S.V.%20ta%20in.%20Diuretyky_ukr_2024.pdf)
2. Бучко О. Ю. Сучасні підходи до оцінки лабораторних показників при серцевій недостатності. *Український журнал лабораторної медицини*. 2025. URL: <https://ujlm.org.ua/index.php/journal/article/download/62/52>
3. Воронков Л. Г., Березін О. Є., Жарінов О. Й. та ін. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності. *Всеукраїнська асоціація кардіологів України*. 2024. URL: <https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Рекомендації-XCH-A6-1.pdf>
4. Воронков Л. Г., Ткач Н. А., Ляшенко А. В. Порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією. *Український кардіологічний журнал*. 2025. URL: <https://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/download/419/414>
5. Жадан А. В. Огляд фокусного оновлення (2023 р.) рекомендацій ESC 2021 р. щодо діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності. *Ліки України*. 2023. URL: <https://lu-journal.com.ua/article/download/299294/291850/690690>
6. Лазарєв П. О. Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. *Ліки України*. 2023. URL: <https://lu-journal.com.ua/article/view/281391>

7. Пархоменко О. М., Іркін О. І., Лутай Я. М., Степура А. О., Білий Д. О., Кордун А. К. Гіпонатріємія при серцевій недостатності: частота виявлення, клінічне значення та методи корекції. *Український кардіологічний журнал*. 2025. URL: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/download/413/pdf/1267>
8. Ткач Н. А. Особливості діуретичної терапії при серцевій недостатності: проблеми та шляхи розв'язання. *Health-ua*. 2020. URL: <https://health-ua.com/article/61331-osoblivost-duretichno-terap-pri-sertcevj-nedostatnost-problemi-tashlyahi-ro>
9. Aletras G., Patel A., Boletis I. N. et al. Diuretic resistance in cardiorenal syndrome: mechanisms, monitoring and phenotype-tailored management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2025.1731305/full>
10. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., Reza N., Shah A. M., Sliwa K., Mebazaa A. Acute heart failure. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020. URL: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0151-7>
11. Baudry G., Pereira O., Duarte K. et al. Risk of readmission and death after hospitalization for worsening heart failure: role of post-discharge follow-up visits in a real-world study from the Grand Est Region of France. *European Journal of Heart Failure*. 2024. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.3103>
12. Cannatà A., Anastasia G., Bromage D. I. et al. Diuretic strategies in acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2025. URL: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/12/1/6/8250742>
13. Chen S., Liu C., Zhang J. et al. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. URL:

<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2023.1234092/full>

14. Cox Z. L., Fleming J., Ivey-Miranda J., Griffin M., Mahoney D., Jackson K., Hodson D. Z., Thomas D. Jr., Gomez N., Rao V. S., Testani J. M. Mechanisms of Diuretic Resistance Study: design and rationale. *ESC Heart Failure*. 2020. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7754741/>
15. Cox Z. L., Rao V. S., Testani J. M. Classic and Novel Mechanisms of Diuretic Resistance in Cardiorenal Syndrome. *Kidney360*. 2022. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9438407/>
16. Cuthbert J. J., Clark A. L. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions – Part I: Loop Diuretics. *Current Heart Failure Reports*. 2024. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-024-00643-3>
17. Horiuchi Y., Wettersten N. Treatment strategies for diuretic resistance in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*. 2025. URL: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(24\)00122-9/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(24)00122-9/fulltext)
18. Jacobs J. A., Carter S. J., Bullock G., Carey J. R., Pan I. Z., Kinsey M. S., Zheutlin A. R., Kapelios C. J., Raju S., Fang J. C., Shah K. S., Bress A. P. Optimal Initial Intravenous Loop Diuretic Dosing in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Advances*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772963X24004812>
19. Kataoka H. Neurohormonal Activation and Renal Chloride Avidity in Acute Heart Failure: Clinical Evidence Supporting the “Chloride Theory”. *Cardiorenal Medicine*. 2024. URL: <https://karger.com/crm/article/14/1/94/894813/Neurohormonal-Activation-and-Renal-Chloride>
20. Kumric M., Ticinovic Kurir T., Bozic J., Bradaric A., Vrdoljak J., Kumric M., Miric D., Borovac J. A. Pathophysiology of Congestion in Heart Failure: A

- Contemporary Review. *Cardiac Failure Review*. 2024. URL: [https://www.cfrjournal.com/articles/pathophysiology-congestion-heart-failure-contemporary-review?language\\_content\\_entity=en](https://www.cfrjournal.com/articles/pathophysiology-congestion-heart-failure-contemporary-review?language_content_entity=en)
- 21.Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure. *Kidney and Dialysis*. 2023. URL: <https://www.mdpi.com/2673-8236/3/1/5>
- 22.Lu X., Xin Y., Zhu J., Dong W., Guan T.-P., Li J.-Y., Li Q. Diuretic Resistance Prediction and Risk Factor Analysis of Patients with Heart Failure During Hospitalization. *Global Heart*. 2022. URL: <https://globalheartjournal.com/articles/10.5334/gh.1113>
- 23.Marini M., Perna G. P. Acute heart failure: differential diagnosis and treatment. *European Heart Journal Supplements*. 2023. URL: [https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/25/Supplement\\_C/C276/7143308](https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/25/Supplement_C/C276/7143308)
- 24.Mauro C., Chianese S., Cocchia R. et al. Acute Heart Failure: Diagnostic-Therapeutic Pathways and Preventive Strategies: A Real-World Clinician's Guide. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/846>
- 25.McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
- 26.Mentz R. J., Anstrom K. J., Eisenstein E. L. et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2800428>

27. 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. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/5/951>
28. Mullens W., Dauw J., Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *The New England Journal of Medicine*. 2022. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094>
29. Nakamura M., Imamura T., Kinugawa K. Preliminary Report of Intravenous Tolvaptan Sodium Phosphate (Samtas®) Treatment in Decompensated Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/3/720>
30. Núñez J., de la Espriella R., Rossignol P., Voors A. A., Mullens W., Metra M. et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2664>
31. Pagnesi M., Staal L., ter Maaten J. M. et al. Decongestion and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Insights From the RELAX-AHF-2 Trial. *JACC: Heart Failure*. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177924007261>
32. Pratama A. P., Hersunarti N., Soerarso R., Zahara R., Kurniawati Y., Hasanah D. Y., Sukmawan R. Factors predicting diuretic resistance in patients with acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 2022. URL: [https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement\\_2/ehac544.874/6744967](https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.874/6744967)
33. Rao V. S., Ivey-Miranda J. B., Cox Z. L., Riello R., Griffin M., Fleming J., Soucier R., Sangkachand P., O’Brien M., LoRusso F., D’Ambrosi J., Churchwell K., Mahoney D., Bellumkonda L., Asher J. L., Maulion C., Turner J. M., Wilson F. P., Collins S. P., Testani J. M. Natriuretic Equation

- to Predict Loop Diuretic Response in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720381080>
- 34.Şaylık F., Cinar T. Comparison of continuous loop diuretic versus bolus injection regimens in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of the literature. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9720772/>
- 35.Soerarso R., Hasanah D. Y., Yonas E., Pratama A. P., Raharjo S. B., Siswanto B. B., Cramer M. J. M., van der Harst P., Oerlemans M. I. F. J. Effect of Post-Loop Diuretic Urinary Sodium Level on Length of Stay and Rehospitalization in Acutely Decompensated Heart Failure Patients. *Cardiology Research*. 2024. URL: <https://cardiologyres.org/index.php/Cardiologyres/article/view/1696/1649>
- 36.Suchina J., Lüthi-Corridori G., Jaun F., Leuppi J. D., Boesing M. Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure: A Retrospective Observational Study and Medical Audit. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/19/5951>
- 37.ter Maaten J. M., Beldhuis I. E., van der Meer P. et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nature Medicine*. 2023. URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02532-z>
- 38.Timóteo A. T., Mano T. B. Efficacy of peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2023. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-023-10297-3>
- 39.Trullàs J. C., Morales-Rull J. L., Casado J. et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *European Heart Journal*. 2023. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/5/411/6887707>

40. Velasco Malagón S., Acosta-Gutiérrez E., Nuñez-Ramos J. A., Salinas S., Mora Pabón G. Subclinical Congestion Evaluated by Point of Care Ultrasound (POCUS) at Discharge Predicts Readmission in Patients with Acute Heart Failure: Prognostic Cohort Study. *POCUS Journal*. 2024. URL: <https://pocusjournal.com/article/17709/>
41. Yeoh S. E., Osmanska J., Petrie M. C. et al. Dapagliflozin versus metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *European Heart Journal*. 2023. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/31/2966/7173307>
42. Zonneveld L. E. E. C., ter Maaten J. M., Beldhuis I. E. et al. Outpatient Loop Diuretic Use and the Effect of Natriuresis-Guided Diuretic Therapy in Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*. 2025. URL: <https://academic.oup.com/eurjhf/article/27/12/3111/8470682>