

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «Резистентність до діуретиків при хронічній серцевій
недостатності: патофізіологічні механізми
та сучасні стратегії подолання»

Виконав: студент денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Віталій Тохташ

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 № _____

протокол № _ від «__» червня 2026 р.

Оцінка *добре* / D / 147

(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК Левих Антон Едуардович

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ДІУРЕТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: КЛІНІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЗНАЧЕННЯ В ПЕРЕБІГУ ХСН.....	6
1.1. Клінічні та біохімічні критерії визначення.....	6
1.2. Епідеміологія та прогностичне значення діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності.....	10
1.3. Клінічні та лабораторні маркери для моніторингу діуретичної відповіді при хронічній серцевій недостатності.....	14
РОЗДІЛ 2. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ.....	20
2.1. Фармакокінетичні фактори розвитку діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності.....	20
2.2. Фармакодинамічні механізми діуретичної резистентності та адаптивне ремоделювання нефрону.....	26
РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....	34
3.1. Оптимізація монотерапії петльовими діуретиками.....	34
3.2. Стратегія послідовної блокади нефрону (комбінована діуретична терапія).....	39
3.3. Недіуретичні підходи та підтримуюча терапія.....	43
3.4. Моніторинг безпеки.....	48
ВИСНОВКИ.....	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АТ – артеріальний тиск;
- БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II;
- ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;
- МР – мінералокортикоїдні рецептори;
- НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;
- ОАТ – органічних аніонів транспортери;
- РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
- рШКФ – розрахункової швидкості клубочкової фільтрації;
- США – Сполучені Штати Америки;
- УЗД – ультразвукова діагностика;
- ХЗН – хронічне захворювання нирок;
- ХНН – хронічна ниркова недостатність;
- ХСН – хронічна серцева недостатність;
- ЦД – цукровий діабет;
- ШКФ – швидкості клубочкової фільтрації;
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
- АСС – Американська колегія кардіологів;
- ADVOR – Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload;
- АНА – Американська асоціація серця;
- ARNI – інгібітор рецепторів ангіотензину та неприлізину;
- BNP – Brain Natriuretic Peptide, мозковий натрійуретичний пептид;
- ENaC – епітеліальний натрієвий канал;
- ESC – Європейське товариство кардіологів;
- NCC – натрій-хлоридний котранспортер;
- NKCC2 – натрій-калій-хлоридний котранспортер 2-го типу;
- NT-proBNP – N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide, N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного пептиду;
- SGLT2 – натрій-глюкозний котранспортер 2 типу.

ВСТУП

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі, що зумовлює значне медико-соціальне навантаження [15]. Одним із ключових проявів декомпенсації ХСН є затримка рідини, яка клінічно реалізується у вигляді набрякового синдрому та потребує застосування діуретичної терапії [6]. Петльові діуретики є основою симптоматичного лікування, однак у значної частки пацієнтів з часом розвивається явище діуретичної резистентності. Цей стан асоціюється з погіршенням клінічного перебігу, частішими госпіталізаціями та підвищенням ризику летальних наслідків [3].

Актуальність теми зумовлена високою поширеністю діуретичної резистентності серед пацієнтів із ХСН, складністю її своєчасної діагностики та обмеженою ефективністю стандартних терапевтичних підходів. Сучасні уявлення про патофізіологію цього явища включають складну взаємодію фармакокінетичних і фармакодинамічних факторів, а також адаптаційні зміни нефрону, що призводять до зниження відповіді на діуретики [4]. У зв'язку з цим особливого значення набуває пошук ефективних стратегій подолання резистентності, включаючи оптимізацію діуретичної терапії та застосування комбінованих підходів.

Мета роботи – узагальнення сучасних наукових даних щодо механізмів формування діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності та аналіз ефективних стратегій її подолання.

Для досягнення поставленої мети визначено такі завдання:

- проаналізувати сучасні підходи до визначення клінічних та біохімічних критеріїв діагностики діуретичної резистентності;
- описати епідеміологію й прогностичне значення резистентності;
- визначити основні клінічні та лабораторні маркери для моніторингу ефективності діуретичної терапії;

- дослідити фармакокінетичні фактори розвитку резистентності до петльових діуретиків;
- дослідити фармадинамічні фактори розвитку резистентності до петльових діуретиків та адаптацію нейрону;
- розглянути шляхи оптимізації монотерапії петльовими діуретиками;
- визначити стратегію послідовної блокади нефрону;
- охарактеризувати недіуретичні підходи та підтримуючу терапію;
- оцінити підходи до забезпечення безпеки лікування.

Матеріали та методи дослідження. Робота базується на аналізі сучасних наукових публікацій, клінічних рекомендацій та результатів багатоцентрових досліджень, присвячених проблемі діуретичної резистентності при ХСН. Використано методи системного аналізу, порівняння, узагальнення та синтезу даних доказової медицини.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у комплексному підході до узагальнення сучасних уявлень про патофізіологічні механізми діуретичної резистентності, а також у систематизації сучасних стратегій її подолання з урахуванням новітніх клінічних рекомендацій. Проведено інтегрований аналіз фармакологічних та нефрологічних аспектів проблеми, що дозволяє більш глибоко зрозуміти механізми зниження ефективності діуретичної терапії.

Практичне значення одержаних результатів полягає у можливості використання узагальнених даних для оптимізації лікування пацієнтів із ХСН, підвищення ефективності діуретичної терапії та зниження ризику ускладнень. Отримані результати можуть бути застосовані у клінічній практиці лікарів-кардіологів та терапевтів, а також у навчальному процесі.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг курсової роботи становить 60 сторінок друкованого тексту, включаючи 6 таблиць, 3 рисунки та список використаних джерел із 36 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ДІУРЕТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: КЛІНІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЗНАЧЕННЯ В ПЕРЕБІГУ ХСН

1.1. Клінічні та біохімічні критерії визначення

Хронічна серцева недостатність є складним клінічним синдромом, що характеризується нездатністю серця забезпечити адекватну перфузію тканин відповідно до їх метаболічних потреб і супроводжується розвитком застійних явищ та системних гемодинамічних порушень [1].

Одним із ключових патогенетичних механізмів декомпенсації ХСН є затримка натрію та води, що призводить до формування об'ємного перевантаження, підвищення тиску наповнення серця та розвитку характерних клінічних симптомів [21]. У цьому контексті діуретична терапія, зокрема застосування петльових діуретиків, займає провідне місце в контролі симптомів застою. Водночас у значної частки пацієнтів ефективність діуретиків знижується, що проявляється розвитком діуретичної резистентності.

Діуретична резистентність визначається як стан, при якому відповідь організму на застосування діуретичних препаратів є недостатньою для досягнення адекватного натрійурезу та усунення клінічних проявів перевантаження рідиною [9]. Важливо підкреслити, що це поняття має відносний характер і оцінюється з урахуванням дози препарату, способу його введення, функціонального стану нирок, рівня нейрогормональної активації та індивідуальних особливостей пацієнта. Ключовим є не лише абсолютний об'єм діурезу, а відповідність клінічного ефекту очікуваному результату терапії.

Клінічні критерії діуретичної резистентності базуються на збереженні або прогресуванні симптомів застою на тлі адекватної терапії. До них належать персистуюча задишка, ортопное, набряковий синдром, асцит, підвищення тиску у яремних венах, а також відсутність зменшення маси тіла або її подальше збільшення [19]. Водночас слід враховувати, що зміни маси тіла не завжди

точно відображають динаміку внутрішньосудинного об'єму через можливий перерозподіл рідини, зміни онкотичного тиску або супутню кахексію [10].

Важливим клінічним показником є недосягнення стану еуволемії, незважаючи на застосування оптимальних або підвищених доз діуретиків. При цьому можливе зростання об'єму сечі без адекватного зменшення симптомів застою, що свідчить про недостатній натрійуретичний ефект. Така ситуація пов'язана з формуванням гіпотонічної сечі, коли виведення води переважає над екскрецією натрію, і є важливим маркером зниження ефективності терапії [10].

Суттєве значення мають біохімічні критерії, які дозволяють об'єктивізувати оцінку діуретичної відповіді. Одним із найбільш інформативних показників є концентрація натрію в сечі після введення петльового діуретика. Визначення цього показника через 1–2 години після застосування препарату дає змогу оцінити ефективність натрійурезу на ранньому етапі. Низький рівень натрію в сечі в цей період свідчить про недостатню відповідь на терапію та може розглядатися як ранній маркер діуретичної резистентності. Додатково оцінюють співвідношення між об'ємом діурезу та дозою препарату, що відображає ефективність діуретичної дії [12].

Важливими лабораторними показниками є рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації, які характеризують функціональний стан нирок. Погіршення ниркової функції може як сприяти розвитку резистентності, так і виникати внаслідок інтенсивної діуретичної терапії [11]. Також значення мають електролітні порушення, зокрема гіпонатріємія та зміни рівня калію, що відображають тяжкість перебігу захворювання та ступінь нейрогормональної активації.

Додаткову інформацію надають маркери активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи, які сприяють посиленню реабсорбції натрію у дистальних відділах нефрону. Підвищення рівнів реніну, альдостерону та натрійуретичних пептидів відображає компенсаторні механізми, що обмежують ефективність діуретичної терапії [14].

Важливо підкреслити, що формування діуретичної резистентності має стадійний характер. На ранніх етапах вона може проявлятися зниженням діурезу при незмінній терапії, відсутністю очікуваного зменшення маси тіла, а також поступовим посиленням задишки та набряків. Виявлення цих ознак має важливе значення для своєчасної корекції лікування та попередження прогресування декомпенсації [11].

Окрему роль відіграють так звані операційні (дозові) критерії, що відображають необхідність застосування високих доз діуретиків для досягнення клінічного ефекту. Зростання потреби у дозах петльових діуретиків або недостатня відповідь на їх ескалацію є важливими індикаторами зниження чутливості до терапії [21].

Слід також враховувати фактори, що підвищують ризик розвитку діуретичної резистентності. До них належать тяжкий перебіг ХСН, зниження функції нирок, гіпонатріємія, гіпоальбумінемія, а також тривале застосування високих доз діуретиків. Порушення всмоктування препаратів, особливо фуросеміду при набряку кишечника, може призводити до зниження їх біодоступності та формування так званої функціональної резистентності [19].

Не менш важливим є проведення диференціації між істинною та псевдорезистентністю. Остання може бути обумовлена низькою прихильністю пацієнта до лікування, надмірним споживанням натрію, лікарськими взаємодіями (зокрема з нестероїдними протизапальними засобами) або неадекватним режимом терапії. У таких випадках усунення зазначених факторів дозволяє відновити ефективність діуретиків без необхідності суттєвої зміни лікувальної стратегії [21].

Узагальнення клінічних та біохімічних критеріїв діуретичної резистентності при ХСН наведено в таблиці 1.1.

Клінічні та біохімічні критерії діуретичної резистентності при ХСН

Категорія критеріїв	Показники	Клінічне значення
Клінічні ознаки	Персистуючі набряки, задишка, ортопноє, підвищений тиск у яремних венах	Свідчать про збереження застою попри терапію
	Збільшення маси тіла або відсутність її зниження	Непряма ознака неефективного виведення рідини
	Зниження діурезу при незмінній терапії	Ранній прояв формування резистентності
Ранні прояви	Прогресування симптомів при стандартних дозах діуретиків	Дозволяє виявити резистентність на початковому етапі
Функціональні критерії	Відсутність досягнення еуволемії при адекватних дозах	Основний клінічний критерій
	Неадекватна відповідь на ескалацію дози або комбіновану терапію	Підтверджує резистентність
Дозові (операційні) критерії	Потреба у високих дозах (наприклад, фуросемід >80–160 мг/добу і більше)	Вказує на знижену чутливість до діуретиків
Біохімічні показники	Низька концентрація натрію в сечі після діуретика	Об'єктивний маркер недостатнього натрійурезу
	Зниження натрійурезу при збереженому діурезі	Ознака формування гіпотонічної сечі
	Підвищення креатиніну, зниження ШКФ	Свідчить про нирковий компонент резистентності
	Гіпонатріємія	Асоційована з тяжким перебігом і ризиком резистентності
Додаткові маркери	Гіпоальбумінемія	Порушує фармакокінетику та ефективність діуретиків
	Підвищення нейрогормональних показників (РААС)	Відображає компенсаторну затримку натрію
Диференційні критерії	Низька прихильність до лікування, надлишок солі	Ознаки псевдорезистентності
	Вплив НПЗП та інших препаратів	Медикаментозно індуковане зниження ефекту

Таким чином, діагностика діуретичної резистентності при ХСН повинна базуватися на комплексній оцінці клінічних проявів, біохімічних показників та

терапевтичної відповіді. Поєднання цих критеріїв дозволяє своєчасно виявити зниження ефективності діуретичної терапії, провести диференційну діагностику та оптимізувати лікування, що є ключовим для покращення прогнозу пацієнтів.

1.2. Епідеміологія та прогностичне значення діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності

Хронічна серцева недостатність залишається однією з провідних причин захворюваності, смертності та госпіталізацій у світі, що визначає її як важливу медико-соціальну проблему. За сучасними епідеміологічними оцінками, на ХСН страждає понад 64 мільйони людей у світі [27], і ця кількість має тенденцію до зростання у зв'язку зі старінням населення, покращенням виживаності після гострих серцево-судинних подій та поширеністю коморбідних станів [23]. У розвинених країнах ХСН є однією з найчастіших причин госпіталізації серед осіб старше 65 років. Інцидентність захворювання залишається високою і становить у середньому близько 2,7 випадку на 1000 осіб на рік, значно зростаючи у віковій групі старше 50 років [15].

Епідеміологія хронічної серцевої недостатності має вагомим медико-соціальним значенням, яке зумовлено не лише високою поширеністю захворювання, але й несприятливим прогнозом: середня тривалість життя пацієнтів після встановлення діагнозу коливається від кількох років до приблизно 5–7 років, при цьому ризик летального наслідку суттєво зростає вже в перші роки спостереження і значно підвищується у віддаленій перспективі [12].

За сучасними оцінками [17], поширеність ХСН у загальній популяції становить приблизно 2–3 %, але серед осіб похилого віку перевищує 8–10 %, що підтверджує виражену вікову залежність цього синдрому. Важливо, що протягом життя ризик розвитку серцевої недостатності досягає близько 24 % (кожен четвертий дорослий), що підкреслює масштаб проблеми навіть серед відносно здорового населення [20].

Незважаючи на прогрес у лікуванні, прогноз при ХСН залишається несприятливим: за даними [15], п'ятирічна смертність сягає приблизно 50 %, що співставно або навіть перевищує показники для багатьох онкологічних захворювань. Висока летальність поєднується зі значною частотою госпіталізацій, які є ключовим фактором погіршення якості життя пацієнтів та зростання витрат системи охорони здоров'я.

Глобально кількість пацієнтів із серцевою недостатністю обчислюється десятками мільйонів, а щорічна інцидентність залишається високою, що зумовлює постійне збільшення навантаження на систему охорони здоров'я [12].

Важливо підкреслити, що клінічна картина ХСН формується внаслідок складного поєднання гемодинамічних порушень і нейрогормональної активації. Зниження насосної функції серця призводить до невідповідності між потребами організму та можливостями серцево-судинної системи, що проявляється типовими симптомами – задишкою, підвищеною втомлюваністю, серцебиттям, обмеженням фізичної активності та затримкою рідини [12]. Саме останній компонент, тобто застій і перевантаження об'ємом, визначає необхідність застосування діуретичної терапії.

Суттєвим є також економічний тягар ХСН. За сучасними оцінками, глобальні витрати, пов'язані з цим синдромом, перевищують 300 млрд доларів США на рік [15], причому значна частка витрат припадає саме на стаціонарне лікування та повторні госпіталізації. Це підкреслює необхідність оптимізації амбулаторного ведення пацієнтів і підвищення ефективності терапії.

Особливе місце в структурі клінічних проявів ХСН займає синдром застою. Відомо, що приблизно 70–80% пацієнтів із гострою декомпенсацією серцевої недостатності мають клініко-гемодинамічний профіль із домінуванням перевантаження об'ємом [30]. Саме симптоми застою (задишка, ортопное, периферичні набряки) є основною причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою та госпіталізації. У цьому контексті діуретична терапія, передусім петльові діуретики, залишається базовим методом лікування, спрямованим на усунення перевантаження рідиною.

Ефективність діуретичної терапії не є сталою і змінюється впродовж природного перебігу ХСН. На ранніх стадіях захворювання більшість пацієнтів демонструє добру відповідь на петльові діуретики [2]. Проте з прогресуванням ХСН, накопиченням коморбідних станів (зокрема хронічної хвороби нирок), а також унаслідок тривалого застосування діуретиків їх ефективність поступово знижується [5]. Це призводить до формування діуретичної резистентності – клінічного стану, що значно ускладнює ведення пацієнтів.

Єдиного універсального визначення діуретичної резистентності не існує, однак у клінічній практиці вона зазвичай розглядається як нездатність досягти адекватної деконгестії, незважаючи на застосування оптимальних або підвищених доз діуретиків. Одним із найбільш практичних критеріїв є збереження симптомів застою при застосуванні фуросеміду в дозі ≥ 80 мг на добу або еквівалентних доз інших петльових діуретиків [5].

За даними клінічних спостережень, приблизно 20–30% пацієнтів із ХСН, які отримують діуретичну терапію, потребують госпіталізації через декомпенсацію, що свідчить про недостатню ефективність лікування та ймовірну наявність діуретичної резистентності [27]. У госпіталізованих пацієнтів частота цього явища може бути ще вищою, особливо серед осіб із тяжким перебігом ХСН, зниженою фракцією викиду та супутньою нирковою дисфункцією.

Важливо підкреслити, що діуретична резистентність не лише є поширеним явищем, але й має суттєве прогностичне значення. Вона асоціюється з більш тяжким клінічним перебігом, високою частотою повторних госпіталізацій, тривалішим перебуванням у стаціонарі та підвищеним ризиком смертності. Пацієнти з ознаками резистентності частіше мають виражену нейрогормональну активацію, гірший функціональний стан нирок і більш значне перевантаження об'ємом [24].

Одним із ключових прогностичних аспектів є зв'язок між недостатньою деконгестією та несприятливими клінічними наслідками. Доведено, що збереження навіть помірного ступеня застою на момент виписки зі стаціонару суттєво підвищує ризик повторної госпіталізації та смерті протягом найближчих

місяців. У цьому контексті діуретична резистентність виступає не лише як терапевтична проблема, але і як маркер тяжкості захворювання.

Додатково слід враховувати, що резистентність до діуретиків часто супроводжується розвитком кардіоренального синдрому, який характеризується взаємним погіршенням функції серця і нирок. Це створює замкнене коло, у якому зниження серцевого викиду призводить до зменшення ниркової перфузії, активації нейрогормональних систем і подальшого посилення затримки натрію та води. У таких умовах ефективність діуретичної терапії ще більше знижується, що негативно впливає на прогноз [26].

Суттєве значення має також оцінка так званої «діуретичної ефективності», яка відображає співвідношення між дозою діуретика та досягнутим клінічним ефектом. Зниження цього показника розглядається як незалежний предиктор несприятливих наслідків, включаючи смертність. Крім того, високі дози діуретиків, необхідні для досягнення ефекту, самі по собі можуть бути маркером тяжкого перебігу ХСН [32].

Епідеміологічні дослідження також показують, що наявність діуретичної резистентності пов'язана з більшою поширеністю супутніх станів, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок та ожиріння. Ці фактори не лише сприяють розвитку резистентності, але й ускладнюють її корекцію, знижуючи ефективність стандартних терапевтичних підходів [24].

З клінічної точки зору важливо, що діуретична резистентність часто залишається недооціненою на ранніх етапах. Це пов'язано з відсутністю чітких уніфікованих критеріїв її визначення та недостатнім використанням об'єктивних методів оцінки натрійурезу. Внаслідок цього корекція терапії може проводитися із запізненням, що погіршує клінічні результати [26].

Таким чином, діуретична резистентність є поширеним і клінічно значущим явищем у пацієнтів із ХСН. Вона відображає прогресування захворювання, асоціюється з несприятливим прогнозом і потребує своєчасної діагностики та корекції. Розуміння її епідеміологічних особливостей і прогностичного значення

є важливим для оптимізації ведення пацієнтів і покращення клінічних результатів.

1.3. Клінічні та лабораторні маркери для моніторингу діуретичної відповіді при хронічній серцевій недостатності

Ефективність лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, особливо в умовах перевантаження об'ємом, значною мірою залежить від своєчасного та адекватного моніторингу відповіді на діуретичну терапію. Враховуючи високу варіабельність індивідуальної реакції на діуретики та ризик розвитку діуретичної резистентності, застосування комплексного підходу з використанням клінічних і лабораторних маркерів є ключовим для оптимізації лікування.

Моніторинг має бути спрямований не лише на оцінку об'єму виведеної рідини, але й на визначення ефективності натрійурезу, функціонального стану нирок, електролітного балансу та ступеня нейрогормональної активації. Важливою є динамічна оцінка показників, що дозволяє своєчасно виявити зниження ефективності терапії та скоригувати лікувальну тактику.

Клінічні маркери залишаються основою щоденного спостереження за пацієнтами. До них належить оцінка симптомів застою, таких як задишка, ортопное, набряки нижніх кінцівок, асцит, а також загального самопочуття пацієнта. Зменшення вираженості цих симптомів свідчить про ефективність терапії, тоді як їх збереження або прогресування може вказувати на недостатню діуретичну відповідь [4].

Одним із найбільш доступних і широко використовуваних показників є динаміка маси тіла. Зниження маси тіла на тлі діуретичної терапії зазвичай відображає втрату рідини, однак цей показник має обмеження. Зокрема, він не дозволяє диференціювати втрату внутрішньосудинної та інтерстиціальної рідини, а також може бути спотворений при наявності кахексії або змін у харчуванні [3]. Тому масу тіла слід оцінювати у поєднанні з іншими клінічними та лабораторними даними.

Важливим клінічним індикатором є об'єм діурезу, особливо у перші години після введення діуретика. Ранній діуретичний ефект (протягом 2–6 годин) дозволяє оцінити початкову відповідь на терапію. Водночас ізольоване збільшення діурезу не завжди свідчить про адекватний натрійурез, тому цей показник має оцінюватися у комплексі з біохімічними маркерами [10].

Оцінка гемодинамічних параметрів, таких як артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та тиск у яремних венах, також має важливе значення. Зниження венозного тиску та покращення периферичної перфузії є непрямими ознаками ефективної деконгестії.

Серед лабораторних маркерів центральне місце займає визначення натрію в сечі. Раннє вимірювання концентрації натрію (через 1–2 години після введення петльового діуретика) є одним із найбільш інформативних показників ефективності діуретичної терапії [7]. Високий рівень натрію в сечі свідчить про адекватний натрійурез, тоді як низький – про недостатню відповідь і можливу діуретичну резистентність. Цей показник дозволяє швидко приймати клінічні рішення щодо корекції лікування.

Додатково може використовуватися оцінка фракційної екскреції натрію, яка відображає частку натрію, що виводиться нирками відносно його фільтрації. Хоча цей показник є більш складним у розрахунку, він дозволяє глибше оцінити функціональний стан нефрону [3].

Важливими є показники функції нирок, зокрема рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації. Зміни цих параметрів можуть відображати як ефекти діуретичної терапії, так і прогресування кардіоренального синдрому. Помірне підвищення креатиніну на тлі активної деконгестії може бути транзиторним і не завжди потребує відміни терапії, однак значне погіршення функції нирок вимагає корекції лікування [14].

Не менш важливим є моніторинг електролітного балансу. Гіпонатріємія є маркером тяжкого перебігу ХСН і асоціюється з несприятливим прогнозом. Гіпокаліємія або гіперкаліємія можуть виникати внаслідок діуретичної терапії та потребують своєчасної корекції, оскільки вони підвищують ризик аритмій.

Суттєву роль відіграють біомаркери серцевої недостатності, зокрема натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP). Їх рівень корелює зі ступенем перевантаження об'ємом і тиском наповнення серця. Зниження концентрації цих маркерів у динаміці свідчить про ефективність лікування, тоді як їх стійке підвищення може вказувати на недостатню деконгестію [13].

Додаткові лабораторні показники, такі як рівень альбуміну, мають значення для оцінки фармакокінетики діуретиків. Гіпоальбумінемія може знижувати ефективність петльових діуретиків через порушення їх транспорту та зв'язування з білками плазми [7]. Також можуть оцінюватися маркери нейрогормональної активації (ренін, альдостерон), які відображають компенсаторні механізми затримки натрію.

Важливим аспектом сучасного підходу є використання інтегрованих показників, що поєднують клінічні та лабораторні дані. Наприклад, співвідношення між діурезом і натрійурезом, а також оцінка «діуретичної ефективності» (кількість виведеної рідини або натрію на одиницю дози препарату) дозволяють більш точно оцінити відповідь на терапію [13].

У клінічній практиці також зростає роль інструментальних методів моніторингу, таких як ультразвукове дослідження легень для виявлення інтерстиціального набряку або оцінка діаметра нижньої порожнистої вени [1]. Хоча ці методи не є лабораторними, вони доповнюють клінічну картину та підвищують точність оцінки об'ємного статусу.

Узагальнення клінічних та лабораторних маркерів моніторингу ефективності діуретичної терапії при ХСН наведено в таблиці 1.2.

Клінічні та лабораторні маркери моніторингу ефективності діуретичної терапії при ХСН

Категорія	Показник	Що оцінює	Клінічне значення
Клінічні маркери	Задишка, ортопноє	Ступінь застійних явищ у легенях	Зменшення вираженості свідчить про ефективну деконгестію
	Периферичні набряки, асцит	Об'ємне перевантаження	Збереження або прогресування вказує на недостатню відповідь на терапію
	Маса тіла (у динаміці)	Загальний водний баланс	Зменшення маси тіла відображає втрату рідини
	Діурез (погодинний/добовий)	Об'єм екскреції рідини	Збільшення діурезу є раннім показником відповіді на терапію
	Тиск у яремних венах	Центральний венозний тиск	Зниження рівня свідчить про покращення гемодинаміки
Функціональні показники	Досягнення еуволемії	Загальний клінічний ефект лікування	Є основною метою діуретичної терапії
	Діуретична ефективність	Співвідношення дози препарату та клінічної відповіді	Зниження показника свідчить про розвиток діуретичної резистентності
Лабораторні маркери (ниркова функція)	Креатинін	Функціональний стан нирок	Підвищення рівня асоціюється з ризиком кардіоренального синдрому
	Швидкість клубочкової фільтрації	Рівень ниркової фільтрації	Зниження показника обмежує можливості терапії
Електролітний баланс	Натрій крові	Водно-електролітний стан	Гіпонатріємія асоціюється з тяжким перебігом захворювання
	Калій крові	Ризик порушень ритму	Відхилення рівня підвищує ризик аритмій
Маркер діуретичної відповіді	Концентрація натрію в сечі (через 1–2 год)	Інтенсивність натрійурезу	Низький рівень свідчить про недостатню ефективність діуретичної терапії
	Фракційна екскреція натрію	Тубулярна функція нирок	Дозволяє об'єктивізувати діуретичну відповідь
Біомаркери ХСН	BNP / NT-proBNP	Ступінь перевантаження та гемодинамічний стрес	Зниження рівня у динаміці свідчить про ефективність лікування
Додаткові лабораторні показники	Альбумін	Фармакокінетичні умови дії діуретиків	Зниження рівня може зменшувати ефективність препаратів
	Ренін, альдостерон	Рівень нейрогормональної активації	Підвищення сприяє затримці натрію та води
Інструментальні методи (додатково)	УЗД легень (В-лінії)	Наявність інтерстиціального набряку	Зменшення кількості В-ліній свідчить про деконгестію
	Діаметр нижньої порожнистої вени	Об'ємний статус пацієнта	Зменшення діаметра відображає зниження застою

Ретельний моніторинг клінічного стану пацієнта, добової ваги, споживання рідини, діурезу, електролітів (калію та магнію), моніторинг функції нирок за допомогою креатиніну сироватки та рівня азоту сечовини сироватки крові є життєво важливим. Так, якщо показано діурез фуросемідом, відновлення електролітів призводить до виснаження електролітів, і дозу слід коригувати або навіть утримуватися від прийому ліків, якщо лабораторні дослідження показують ознаки дисфункції нирок [5]. Пацієнти, які лікуються в амбулаторних умовах, також потребують ретельного спостереження для оцінки реакції на лікування, періодичного моніторингу електролітів та функції нирок, а також для оцінки інших побічних ефектів.

Таким чином, ефективний моніторинг діуретичної терапії при ХСН потребує комплексного підходу, що включає клінічні спостереження, лабораторні показники та, за необхідності, інструментальні методи. Своєчасне виявлення змін у цих показниках дозволяє оптимізувати лікування, попередити розвиток діуретичної резистентності та покращити прогноз пацієнтів.

Висновки до розділу 1

Встановлено, що діуретична резистентність є багатофакторним станом, який характеризується нездатністю досягти адекватної деконгестії, незважаючи на застосування оптимальних або підвищених доз діуретичних препаратів. Її визначення базується на комплексній оцінці клінічних проявів та біохімічних показників, при цьому ключове значення має не лише об'єм діурезу, а ефективність натрійурезу та досягнення еуволемічного стану.

Показано, що клінічні критерії діуретичної резистентності включають персистенцію або прогресування симптомів застою (задишка, набряки, ортопноє), відсутність зниження маси тіла та недосягнення еуволемії. Біохімічні маркери, зокрема концентрація натрію в сечі, показники функції нирок і електролітного балансу, дозволяють об'єктивізувати діуретичну відповідь та своєчасно виявити її зниження. Особливе значення має раннє визначення натрійурезу, що є чутливим індикатором ефективності терапії.

Проаналізовано епідеміологічні дані, які свідчать про значну поширеність діуретичної резистентності серед пацієнтів із ХСН, особливо на пізніх стадіях захворювання. Встановлено, що цей стан асоціюється з несприятливим прогнозом, включаючи підвищення частоти госпіталізацій, тривалості стаціонарного лікування та ризику смертності. Діуретична резистентність розглядається не лише як терапевтична проблема, але і як маркер тяжкості захворювання та прогресування серцевої недостатності.

Визначено, що ефективний моніторинг діуретичної терапії потребує інтегрованого підходу, який поєднує клінічну оцінку, лабораторні показники та, за необхідності, інструментальні методи. Використання ранніх маркерів діуретичної відповіді дозволяє своєчасно коригувати терапію та запобігати розвитку резистентності. Таким чином, результати аналізу підтверджують, що діуретична резистентність є складним та клінічно значущим явищем при ХСН, яке потребує своєчасної діагностики, ретельного моніторингу та індивідуалізованого підходу до лікування.

РОЗДІЛ 2

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

2.1. Фармакокінетичні фактори розвитку діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності

Фармакокінетичні механізми займають важливе місце у формуванні діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності. Саме порушення процесів абсорбції, розподілу, транспорту, секреції та елімінації петльових діуретиків значною мірою визначають недостатню відповідь на терапію навіть при застосуванні високих доз препаратів. Особливого значення ці фактори набувають у пацієнтів із прогресуючою ХСН, коли гемодинамічні розлади та нейрогормональна активація призводять до комплексного ураження нирок, печінки та шлунково-кишкового тракту.

Діуретична резистентність при ХСН не є абсолютно фіксованим феноменом, а часто відображає недостатню відповідь на конкретну дозу петльового діуретика в певний момент перебігу захворювання. У клінічній практиці істинну резистентність слід відрізнити від псевдорезистентності, яка виникає внаслідок недотримання пацієнтом водно-сольового режиму, нерегулярного прийому препаратів або одночасного застосування лікарських засобів, що послаблюють натрійуретичний ефект, насамперед нестероїдних протизапальних препаратів [10]. Тому первинним етапом оцінки неефективності терапії є перевірка комплаєнсу та виключення зовнішніх чинників, що можуть знижувати ефективність діуретиків.

Суттєве значення у формуванні резистентності має зниження швидкості клубочкової фільтрації. Порушення функції нирок не лише зменшує доставку препарату до місця дії, а й сприяє накопиченню органічних аніонів, які конкурують із петльовими діуретиками за транспорт через органічні аніонні транспортери проксимального каналця. Унаслідок цього зменшується каналцева секреція препарату та затримується досягнення його пікової

концентрації в нефроні [3]. Особливо виражені такі зміни при поєднанні ХСН із хронічною хворобою нирок, що формує кардіоренальний синдром і значно погіршує ефективність дегідратаційної терапії.

Окремої уваги заслуговують коморбідні стани, які потенціюють розвиток діуретичної резистентності. У пацієнтів із цукровим діабетом прогресування діабетичної нефропатії супроводжується мікроциркуляторними порушеннями, зниженням ниркової перфузії та розвитком нефротичного синдрому, що асоціюється зі стійким зменшенням чутливості до діуретиків. Аналогічно у хворих із правошлуночковою недостатністю та венозним застоєм порушується оксигенація ниркової тканини, підвищується внутрішньочеревний тиск і знижується ефективність клубочкової фільтрації [28]. Встановлено також, що супутній гіпотиреоз, особливо в осіб похилого віку, може бути прихованим чинником недостатньої відповіді на діуретичну терапію через уповільнення метаболічних процесів та зниження ниркового кровотоку.

Сучасні дослідження свідчать, що фармакокінетичні особливості різних петльових діуретиків мають важливе практичне значення. Біодоступність фуросеміду характеризується значною варіабельністю та в середньому становить близько 50 %, тоді як у торасеміду і буметаніду вона перевищує 80 % [3]. Крім того, прийом їжі може майже вдвічі зменшувати максимальну концентрацію фуросеміду в плазмі крові, подовжуючи час досягнення терапевтичного ефекту. У пацієнтів із вираженим венозним застоєм додатково погіршується кишкова перфузія та абсорбція препарату, що ще більше обмежує ефективність пероральної терапії. У зв'язку з цим при декомпенсованій ХСН перевага часто надається внутрішньовенному введенню петльових діуретиків або переходу на препарати з більш стабільною біодоступністю, зокрема торасемід.

Петльові діуретики, насамперед фуросемід, торасемід і буметанід, реалізують свою дію в товстому висхідному сегменті петлі Генле шляхом блокування натрій-калій-хлоридного котранспортера (NKCC2) (рис. 2.1). Однак для досягнення місця дії препарат повинен пройти низку фармакокінетичних етапів: всмоктування у шлунково-кишковому тракті, зв'язування з білками

плазми, транспортування до нирок, каналцеву секрецію та проникнення в просвіт нефрону. Порушення будь-якого з цих етапів здатне суттєво знижувати ефективність натрійурезу [2].

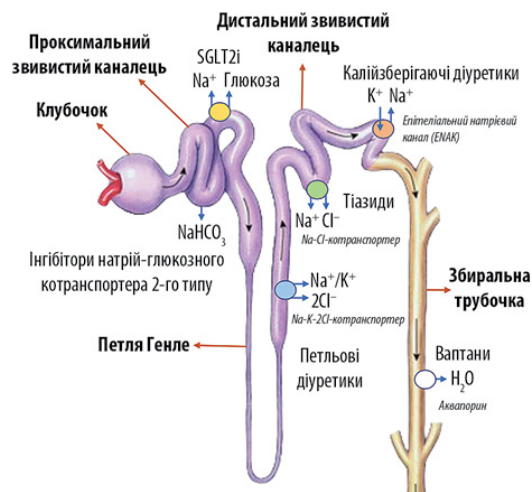


Рис. 2.1. Зони дії діуретиків [25]

Одним із важливих механізмів розвитку діуретичної резистентності є зниження абсорбції діуретиків у шлунково-кишковому тракті. При декомпенсованій ХСН часто виникає венонний застій у системі портального кровообігу та набряк слизової оболонки кишечника, що погіршує всмоктування пероральних препаратів. Найбільш чутливим до таких змін є фуросемід, біодоступність якого має значну варіабельність і може коливатися від 10 до 90% [22]. У пацієнтів із тяжкою ХСН абсорбція фуросеміду суттєво сповільнюється, а час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові подовжується. Це призводить до недостатньої доставки препарату до нефрону та ослаблення діуретичного ефекту.

На відміну від фуросеміду, торасемід характеризується більш стабільною та високою біодоступністю, яка перевищує 80–90% навіть у пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю. Крім того, триваліший період напіввиведення торасеміду забезпечує більш пролонговану блокаду реабсорбції натрію, що зменшує ризик постдіуретичної затримки натрію. Саме тому сучасні клінічні рекомендації розглядають перехід із фуросеміду на торасемід як один із можливих способів подолання фармакокінетично зумовленої резистентності [5].

Суттєвий вплив на ефективність петльових діуретиків має порушення їх транспорту в крові. Більшість препаратів цієї групи, особливо фуросемід, значною мірою зв'язуються з альбуміном плазми. При ХСН нерідко спостерігається гіпоальбумінемія, що формується внаслідок хронічного запалення, порушення синтетичної функції печінки, білкової недостатності та кишкової мальабсорбції [31]. Зниження концентрації альбуміну змінює розподіл діуретика в організмі та погіршує його доставку до ниркових каналців. Крім того, зменшення онкотичного тиску плазми сприяє переходу рідини в інтерстиційний простір і підтримує застійний синдром, що додатково ускладнює досягнення еуволемії.

Додатковим фактором є конкуренція між діуретиками та ендogenousними органічними кислотами за транспортерні системи проксимального каналця. У пацієнтів із ХСН та супутньою нирковою недостатністю накопичуються уремичні токсини, які пригнічують каналцеву секрецію петльових діуретиків [25]. Аналогічний ефект можуть чинити деякі лікарські засоби, насамперед нестероїдні протизапальні препарати, які не лише знижують синтез ниркових простагландинів, але й погіршують каналцевий транспорт діуретиків.

Окрему роль відіграють зміни ниркової гемодинаміки. Для реалізації адекватної діуретичної відповіді необхідний достатній нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації. При ХСН зниження серцевого викиду поєднується з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, що спричиняє вазоконстрикцію аферентних і еферентних артеріол. Наслідком цього є погіршення ниркової перфузії, зменшення клубочкової фільтрації та обмеження доставки діуретика до місця дії. Венозний застій у нирках також має суттєве значення, оскільки підвищення центрального венозного тиску знижує градієнт ниркової перфузії навіть при відносно збереженому артеріальному тиску [32].

Фармакокінетичні особливості діуретиків можуть змінюватися і внаслідок супутніх захворювань. При хронічній хворобі нирок знижується кількість функціональних нефронів та погіршується секреція препарату в каналці, що

вимагає застосування вищих доз діуретиків. У пацієнтів із цукровим діабетом, ожирінням і метаболічним синдромом додатково порушується мікроциркуляція та посилюється інтерстиціальний фіброз ниркової тканини, що також негативно впливає на діуретичну відповідь [14].

Важливим клінічним аспектом є спосіб введення петльових діуретиків. При тяжкій декомпенсації ХСН внутрішньовенне введення має суттєві переваги над пероральним, оскільки дозволяє уникнути проблем абсорбції та забезпечує швидке досягнення терапевтичної концентрації препарату. У ряді досліджень продемонстровано, що тривала внутрішньовенна інфузія фуросеміду забезпечує більш стабільний натрійурез і менший ризик постдіуретичної затримки натрію порівняно з болюсним введенням. Крім того, безперервна інфузія асоціюється з нижчим ризиком ототоксичності, оскільки не супроводжується різкими піковими концентраціями препарату в крові [22].

Узагальнення фармакокінетичних факторів розвитку резистентності до петльових діуретиків при хронічній серцевій недостатності наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Фармакокінетичні фактори розвитку резистентності до петльових діуретиків при хронічній серцевій недостатності

Фармакокінетичний фактор	Механізм розвитку	Вплив на ефективність петльових діуретиків
1	2	3
Порушення абсорбції у шлунково-кишковому тракті	Венозний застій, набряк слизової оболонки кишечника та гіперфузія ШКТ при декомпенсованій ХСН	Зниження всмоктування препарату, уповільнення настання діуретичного ефекту
Низька та варіабельна біодоступність фуросеміду	Значні індивідуальні коливання ступеня всмоктування препарату	Непередбачуваний натрійуретичний ефект
Вплив їжі на абсорбцію	Зниження максимальної концентрації препарату у плазмі крові після прийому їжі	Недостатнє досягнення порогової концентрації для натрійурезу
Порушення транспорту препарату до нефрону	Конкуренція органічних аніонів за транспортери органічних аніонів (ОАТ) у проксимальних канальцях	Зниження секреції діуретика у просвіт канальця

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Порушення абсорбції у шлунково-кишковому тракті	Венозний застій, набряк слизової оболонки кишечника та гіперперфузія ШКТ при декомпенсованій ХСН	Зниження всмоктування препарату, уповільнення настання діуретичного ефекту
Низька та варіабельна біодоступність фуросеміду	Значні індивідуальні коливання ступеня всмоктування препарату	Непередбачуваний натрійуретичний ефект
Вплив їжі на абсорбцію	Зниження максимальної концентрації препарату у плазмі крові після прийому їжі	Недостатнє досягнення порогової концентрації для натрійурезу
Порушення транспорту препарату до нефрону	Конкуренція органічних аніонів за транспортери органічних аніонів (ОАТ) у проксимальних канальцях	Зниження секреції діуретика у просвіт канальця
Зниження канальцевої секреції	Зменшення ниркового кровотоку та функціональної активності проксимальних канальців	Недостатня концентрація діуретика у місці дії
Хронічна хвороба нирок	Зниження швидкості клубочкової фільтрації та накопичення органічних кислот	Ослаблення доставки препарату до нефрону
Гіпоальбумінемія	Зменшення зв'язування петльових діуретиків із білками плазми	Порушення транспорту препарату до місця дії та зниження ефективності
Підвищений об'єм розподілу	Затримка рідини та генералізовані набряки змінюють розподіл препарату в організмі	Зниження концентрації активної речовини у крові
Порушення ниркової перфузії	Зниження серцевого викиду та кардіоренальний синдром	Недостатня доставка препарату до нефрону
Лікарські взаємодії (НПЗП, аспірин)	Зменшення синтезу простагландинів та ниркового кровотоку	Ослаблення тубулярної секреції та натрійурезу
Переважно пероральний шлях введення при декомпенсації ХСН	Низька ефективність ентерального всмоктування у тяжких пацієнтів	Неефективність стандартних доз
Затримка досягнення пікової концентрації препарату	Сповільнене всмоктування та доставка до нирок	Відтермінування діуретичного ефекту
Особливості елімінації препарату при ХСН	Порушення ниркового кліренсу та накопичення препарату	Непередбачуваність терапевтичної відповіді та ризик токсичності

Таким чином, фармакокінетичні фактори розвитку діуретичної резистентності при ХСН є багатокомпонентними та охоплюють порушення всмоктування, транспорту, секреції та елімінації діуретиків. Їх формування тісно пов'язане з прогресуванням серцевої недостатності, нирковою дисфункцією, нейрогормональною активацією та супутніми захворюваннями. Розуміння цих механізмів має важливе практичне значення для оптимізації діуретичної терапії, вибору способу введення препаратів та профілактики розвитку резистентності.

2.2. Фармакодинамічні механізми діуретичної резистентності та адаптивне ремоделювання нефрону

Фармакодинамічні механізми діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності (ХСН) пов'язані не лише зі змінами концентрації препарату в організмі, але й зі зниженням чутливості нефрону до дії петльових діуретиків. На відміну від фармакокінетичних порушень, які впливають на абсорбцію, транспорт та елімінацію лікарського засобу, фармакодинамічна резистентність формується на рівні функціональної відповіді ниркових каналців на діуретичну терапію. У розвитку цього феномену ключову роль відіграють адаптивні механізми нефрону, активація нейрогормональних систем та структурне ремоделювання каналцевого апарату нирок.

Петльові діуретики блокують натрій-калій-хлоридний котранспортер NKCC2 у товстому висхідному сегменті петлі Генле (рис. 2.2). У результаті пригнічується реабсорбція натрію, калію та хлору, підвищується екскреція натрію і води, що сприяє зменшенню внутрішньосудинного об'єму та регресу застійних явищ. Однак тривале застосування петльових діуретиків супроводжується активацією компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення натрієвого балансу, що поступово знижує ефективність терапії.

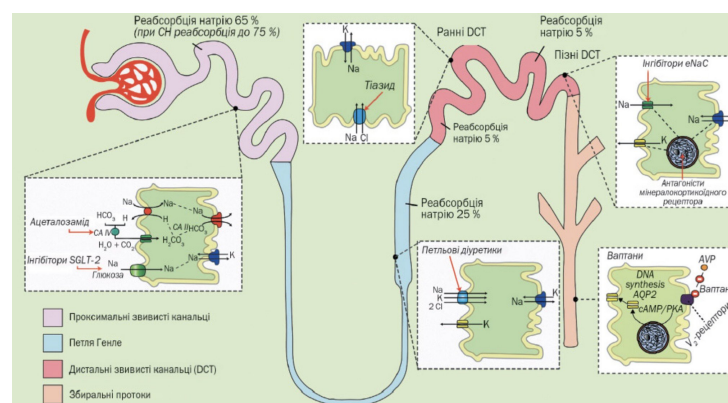


Рис. 2.2. Механізм дії та ефекти реабсорбції натрію у нефронах при застосуванні діуретиків [3]:

AQP2 – аквапорин-2; AVP – аргінін-вазопресин; цАМФ – циклічний аденозімонофосфат; eNaC – епітеліальний натрієвий канал; СН – серцева недостатність; PKA – протеїнкіназа А; SGLT-2 – натрійзалежний переносник глюкози 2.

Одним із перших проявів фармакодинамічної резистентності є постдіуретична затримка натрію. Після завершення дії короткодійного петльового діуретика, особливо фуросеміду, активується компенсаторне посилення реабсорбції натрію в дистальних відділах нефрону. Унаслідок цього частина натрію, що була втрачена під час активної фази діурезу, повторно затримується організмом. Якщо інтервали між прийомами препарату є надто тривалими або пацієнт не обмежує вживання кухонної солі, ефективність діуретичної терапії суттєво знижується. Саме тому при виражених застійних явищах доцільним є застосування препаратів із тривалішою дією, зокрема торасеміду, або багаторазове введення фуросеміду протягом доби [6].

Важливим клінічним аспектом є те, що чутливість до петльових діуретиків має динамічний характер і змінюється залежно від стадії серцевої недостатності, функціонального стану нирок, ступеня застою та супутньої патології. На ранніх етапах ХСН відповідь на стандартні дози фуросеміду зазвичай є достатньою, однак у міру прогресування захворювання розвивається комплекс адаптаційних механізмів, які обмежують натрійурез. До них належать активація симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що виникає у відповідь на зменшення внутрішньосудинного об'єму. У подальшому формуються структурно-функціональні зміни нефрону, відомі як «braking phenomenon» або феномен гальмування, який характеризується компенсаторною гіпертрофією та гіперплазією епітеліальних клітин дистальних каналців (рис. 2.3). Суть цього явища полягає у поступовому ослабленні натрійуретичної відповіді на однакову дозу препарату [32]. Хронічне пригнічення реабсорбції натрію у петлі Генле запускає адаптивні зміни в інших сегментах нефрону, що компенсаторно посилюють зворотне всмоктування натрію та води. Наслідком стає посилення реабсорбції натрію у дистальних відділах нефрону та поступове ослаблення відповіді на тривалу терапію петльовими діуретиками. У результаті навіть високі дози діуретика з часом втрачають свою клінічну ефективність [30].

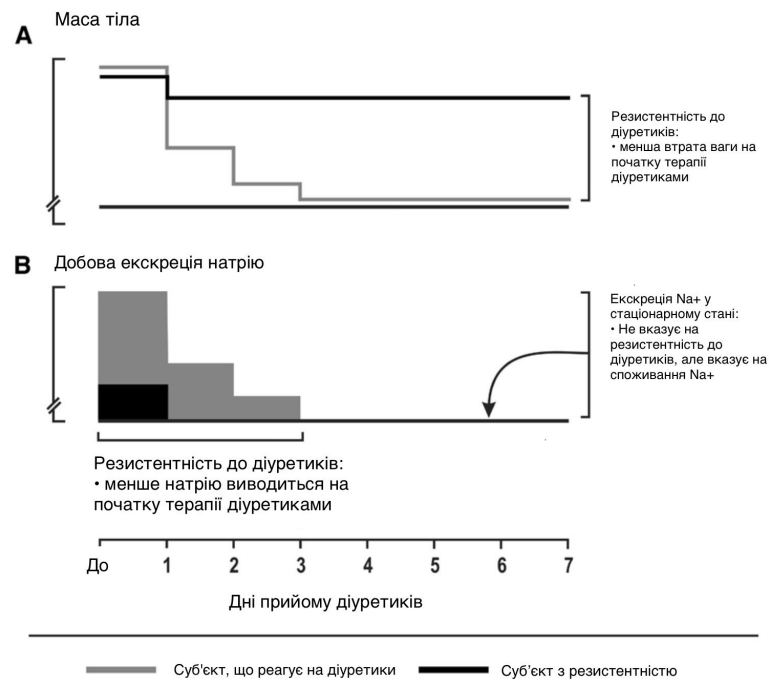


Рис. 2.3. Феномен «діуретичного гальмування» та розвиток діуретичної резистентності. Схематичне зображення змін маси тіла (А) та добової екскреції натрію (Б) у пацієнтів із збереженою чутливістю до петльових діуретиків і при формуванні діуретичної резистентності [32]

Ключовим компонентом фармакодинамічної адаптації є ремоделювання нефрону. Доведено, що тривале застосування петльових діуретиків викликає гіпертрофію та гіперплазію епітеліальних клітин дистальних звивистих каналців і збірних трубочок. Ці структурні зміни супроводжуються збільшенням кількості натрієвих транспортерів та підвищенням здатності дистальних сегментів нефрону до реабсорбції натрію. Таким чином, нефрон частково компенсує блокаду транспорту натрію у петлі Генле, що і формує стан хронічної діуретичної резистентності [32].

Особливе значення в цьому процесі має активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зменшення внутрішньосудинного об'єму під впливом діуретиків стимулює секрецію реніну та утворення ангіотензину II, який спричиняє вазоконстрикцію та посилює реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях. Додатково підвищується секреція альдостерону, що стимулює активність епітеліальних натрієвих каналів (ENaC) у збірних трубочках. У пацієнтів із тяжкою ХСН формується вторинний гіперальдостеронізм, який

суттєво підтримує затримку натрію та води навіть на тлі інтенсивної діуретичної терапії.

Паралельно активується симпатична нервова система, що також бере участь у розвитку резистентності. Підвищення рівня катехоламінів сприяє вазоконстрикції ниркових судин, зменшенню ниркового кровотоку та стимуляції канальцевої реабсорбції натрію. Крім того, симпатична активація потенціює стимуляцію РААС, формуючи замкнене коло нейрогормональної активації.

В останні роки значна увага приділяється молекулярним механізмам адаптації нефрону. Встановлено, що тривале застосування петльових діуретиків супроводжується зміною експресії транспортерів натрію у різних сегментах нефрону. Підвищується активність натрій-хлоридного котранспортера NCC у дистальних канальцях та епітеліальних натрієвих каналів ENaC у збірних трубочках. Ці зміни підсилюють реабсорбцію натрію в сегментах нефрону, не заблокованих петльовими діуретиками, та суттєво послаблюють натрійуретичний ефект [32].

Фармакодинамічна резистентність особливо виражена у пацієнтів із супутньою хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом, легеневою гіпертензією та правошлуночковою недостатністю. У таких хворих нейрогормональна активація, тканинна гіпоксія та структурне ремоделювання нирок додатково поглиблюють порушення натрійурезу.

Одним із найбільш ефективних підходів до подолання адаптивної резистентності є концепція «послідовної блокади нефрону». Її суть полягає у комбінованому застосуванні діуретиків, що діють на різні сегменти нефрону. Найчастіше до петльового діуретика додають тіазидний або тіазидоподібний діуретик, який блокує реабсорбцію натрію в дистальних канальцях. Це дозволяє частково подолати компенсаторне посилення натрійзберігаючих механізмів. У пацієнтів із тяжкою ХСН додаткове призначення антагоністів альдостерону також має важливе значення, оскільки пригнічує ефекти вторинного гіперальдостеронізму [11].

Водночас тривала інтенсивна діуретична терапія потребує ретельного моніторингу через ризик розвитку електролітних порушень, гіповолемії, погіршення функції нирок та надмірної нейрогормональної активації [13]. Саме тому сучасні рекомендації наголошують на необхідності використання мінімально ефективних доз петльових діуретиків та регулярної оцінки потреби в їх корекції.

Узагальнення фармакодинамічних механізмів діуретичної резистентності наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Фармакодинамічні механізми діуретичної резистентності

Механізм	Патофізіологічна суть	Наслідок для діуретичної відповіді
1	2	3
Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)	Зменшення внутрішньосудинного об'єму після введення петльового діуретика стимулює секрецію реніну та підвищує рівень ангіотензину II й альдостерону	Посилення реабсорбції натрію та води у дистальних відділах нефрону
Симпатична нейрогуморальна активація	Підвищення активності симпатичної нервової системи викликає вазоконстрикцію ниркових судин	Погіршення ниркової перфузії, зменшення доставки діуретика до місця дії
Постдіуретична затримка натрію	Після завершення дії короткодійного діуретика нирки компенсаторно посилюють реабсорбцію натрію	Часткова або повна втрата натрійуретичного ефекту
«Braking phenomenon» (феномен гальмування)	Хронічне застосування петльових діуретиків спричиняє адаптацію нефрону	Прогресивне зменшення відповіді на однакову дозу препарату
Гіпертрофія та гіперплазія дистальних каналців	Тривала блокада реабсорбції натрію у петлі Генле стимулює структурну адаптацію дистального нефрону	Компенсаторне посилення реабсорбції натрію у дистальних сегментах
Підвищення активності натрій-транспортних систем	Активация Na^+/Cl^- -котранспортера у дистальному каналці та ENaC -каналів у збірних трубочках	Зменшення втрат натрію під впливом петльових діуретиків
Підвищення рівня альдостерону	Альдостерон стимулює реабсорбцію натрію та ремоделювання нефрону	Формування стійкої затримки рідини
Зниження клубочкової фільтрації	Погіршення ниркової гемодинаміки при ХСН	Менше надходження діуретика в просвіт каналців
Порушення тубулогломерулярного зворотного зв'язку	Петльові діуретики впливають на клітини <i>macula densa</i> та секрецію реніну	Додаткова активація РААС і вазоконстрикція

1	2	3
Підвищений внутрішньочеревний та венозний тиск	Венозний застій при правошлуночкової недостатності погіршує функцію нирок	Зменшення ниркової перфузії та відповіді на діуретики
Гіпонатріємія та електролітні порушення	Тривала діуретична терапія змінює електролітний баланс	Погіршення ниркової відповіді та активація нейрогуморальних систем
Хронічне перевантаження натрієм	Надлишкове споживання кухонної солі підтримує позитивний натрієвий баланс	Ослаблення ефекту навіть високих доз діуретиків
Псевдорезистентність	Недотримання режиму лікування або помилкова оцінка природи набряків	Хибне враження неефективності діуретиків
Супутня хронічна хвороба нирок	Зменшення кількості функціональних нефронів та каналцевої секреції	Ослаблення відповіді на стандартні дози діуретиків
Цукровий діабет та діабетична нефропатія	Порушення мікроциркуляції й каналцевої функції	Підвищення ризику формування резистентності

Таким чином, фармакодинамічна резистентність при ХСН є складним багатокомпонентним процесом, що включає нейрогормональну активацію, компенсаторне посилення реабсорбції натрію, структурне ремоделювання нефрону та зміну експресії іонних транспортерів. Розуміння цих механізмів має важливе значення для оптимізації діуретичної терапії та покращення клінічних результатів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Висновки до розділу 2

Діуретична резистентність при хронічній серцевій недостатності є багатофакторним патологічним станом, формування якого зумовлене складною взаємодією фармакокінетичних і фармакодинамічних механізмів. Її розвиток істотно ускладнює досягнення адекватної деконгестії, сприяє прогресуванню застійних явищ, погіршенню функції нирок, збільшенню частоти госпіталізацій та підвищенню смертності пацієнтів із ХСН.

Фармакокінетичні механізми резистентності пов'язані насамперед із порушенням абсорбції, розподілу, секреції та елімінації петльових діуретиків. У пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю венозний застій і гіпоперфузія кишечника призводять до зниження біодоступності пероральних діуретиків, особливо фуросеміду. Водночас зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації обмежує доставку препарату до його місця дії – товстого висхідного сегмента петлі Генле. Значну роль відіграють міжлікарські взаємодії, насамперед із нестероїдними протизапальними препаратами, які знижують синтез простагландинів, погіршують ниркову гемодинаміку та послаблюють натрійуретичний ефект. Важливими чинниками також є гіпоальбумінемія, конкурентне пригнічення каналцевої секреції органічними аніонами та супутні захворювання, зокрема хронічна хвороба нирок і цукровий діабет.

Фармакодинамічні механізми резистентності реалізуються через компенсаторну активацію нейрогуморальних систем та адаптивне ремоделювання нефрону. У відповідь на втрату натрію і води активуються ренін-ангіотензин-альдостеронова та симпатична нервова системи, що сприяє посиленню реабсорбції натрію у дистальних відділах нефрону. Тривале застосування петльових діуретиків супроводжується розвитком так званого «феномену гальмування» («braking phenomenon»), який характеризується поступовим зниженням чутливості до препаратів. Морфологічною основою цього процесу є гіпертрофія та гіперплазія клітин дистальних каналців із

компенсаторним підвищенням реабсорбції натрію. Саме ці механізми обґрунтовують застосування концепції «послідовної блокади нефрону» шляхом комбінованого використання петльових і тiazидних діуретиків або антагоністів альдостерону.

Встановлено, що діуретична резистентність не завжди є істинною. У клінічній практиці важливо виключати псевдорезистентність, яка може бути пов'язана з недостатньою прихильністю пацієнта до лікування, надмірним споживанням кухонної солі, порушенням режиму прийому препаратів або неправильною оцінкою природи набрякового синдрому.

Таким чином, розвиток резистентності до петльових діуретиків при ХСН є результатом комплексних змін фармакокінетики препаратів, нейрогуморальної активації та структурно-функціональної адаптації нефрону. Розуміння цих механізмів має важливе практичне значення для індивідуалізації діуретичної терапії, своєчасної корекції лікування та покращення прогнозу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

РОЗДІЛ 3

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

3.1. Оптимізація монотерапії петльовими діуретиками

Петльові діуретики залишаються основою симптоматичного лікування хронічної серцевої недостатності, особливо у пацієнтів із клінічними проявами застою та затримки рідини. Саме ця група препаратів забезпечує найбільш виражений натрійуретичний та діуретичний ефект, сприяє швидкому зменшенню задишки, периферичних набряків, ортопноє та покращує толерантність до фізичного навантаження. Незважаючи на те, що петльові діуретики не продемонстрували прямого впливу на зниження смертності, їх роль у контролі симптомів та профілактиці декомпенсації ХСН є надзвичайно важливою. У сучасних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) та Американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця (ACC/AHA) петльові діуретики рекомендовані всім пацієнтам із ознаками застою незалежно від фракції викиду лівого шлуночка [28].

Оптимізація монотерапії петльовими діуретиками є першим і найбільш важливим етапом подолання діуретичної резистентності. У значній частині пацієнтів недостатня відповідь на діуретичну терапію пов'язана не з абсолютною нечутливістю нефрону до препарату, а з неадекватною дозою, неправильним режимом застосування або порушенням фармакокінетики препарату [1]. У зв'язку з цим перед переходом до комбінованої терапії необхідно максимально використати потенціал монотерапії петльовими діуретиками.

Основними препаратами цієї групи є фуросемід, торасемід та буметанід. Усі вони реалізують свій ефект шляхом блокади натрій-калій-хлорного котранспортера NKCC2 у товстому висхідному сегменті петлі Генле, що призводить до значного збільшення екскреції натрію та води [2]. Проте між окремими представниками групи існують важливі фармакокінетичні відмінності, які мають клінічне значення при розвитку резистентності.

Фуросемід є найбільш широко застосовуваним петльовим діуретиком, однак його біодоступність характеризується значною варіабельністю і може коливатися від 10 до 90 %. У пацієнтів із декомпенсованою ХСН абсорбція фуросеміду часто знижується внаслідок набряку слизової оболонки кишечника та зменшення спланхнічної перфузії. Це призводить до недостатньої концентрації препарату в крові та ослаблення натрійуретичного ефекту. На відміну від фуросеміду, торасемід має більш стабільну та передбачувану біодоступність, яка перевищує 80–90 % і значно менше залежить від функціонального стану шлунково-кишкового тракту. Крім того, торасемід характеризується тривалішим періодом напіввиведення та довшою тривалістю дії, що дозволяє зменшити ризик постдіуретичної затримки натрію [5].

У сучасній клінічній практиці одним із ключових підходів до оптимізації монотерапії є своєчасне титрування дози петльового діуретика. Відомо, що для розвитку адекватного діуретичного ефекту концентрація препарату повинна перевищити певний пороговий рівень у просвіті нефрону. У пацієнтів із ХСН та супутнім зниженням функції нирок цей поріг суттєво підвищується, тому стандартні дози препарату можуть бути недостатніми. У разі відсутності адекватного діурезу рекомендовано подвоєння дози петльового діуретика з повторною оцінкою відповіді протягом наступних 2–6 годин. Саме такий підхід дозволяє своєчасно подолати початкову стадію резистентності без передчасного переходу до складніших схем лікування.

Одним із ключових принципів оптимізації монотерапії є рання оцінка натрійуретичної відповіді на введення петльового діуретика. Недостатня екскреція натрію протягом перших годин після введення препарату асоціюється з вищим ризиком повторних госпіталізацій та прогресування серцевої недостатності. З клінічної точки зору перспективним є визначення концентрації натрію у разовій порції сечі через 1–2 години після введення діуретика. Вважається, що концентрація натрію менше 50 ммоль/л свідчить про недостатній натрійуретичний ефект і високу ймовірність формування діуретичної

резистентності. Такий підхід дозволяє швидше коригувати дозування та уникати тривалого неефективного лікування [32].

Особливе значення має вибір шляху введення препарату. У пацієнтів із вираженим застійним синдромом, набряком кишечника або декомпенсованою ХСН ефективність перорального застосування може бути суттєво зниженою. У таких випадках перевагу надають внутрішньовенному введенню петльових діуретиків, що дозволяє обійти проблеми кишкової абсорбції та швидше досягти терапевтичної концентрації препарату. Внутрішньовенне введення також забезпечує більш прогнозований натрійуретичний ефект і швидше усунення застійних явищ.

Питання щодо переваг болюсного введення порівняно з тривалою внутрішньовенною інфузією залишається предметом дискусій. Тривала інфузія дозволяє підтримувати стабільну концентрацію препарату в крові та зменшує вираженість постдіуретичної затримки натрію. Крім того, такий режим асоціюється з меншою ймовірністю різких гемодинамічних коливань та нижчим ризиком ототоксичності. Водночас окремі клінічні дослідження не продемонстрували суттєвих відмінностей між тривалою інфузією та повторним болюсним введенням щодо клінічних результатів. Тому вибір способу внутрішньовенного введення має здійснюватися індивідуально з урахуванням тяжкості застою, функції нирок та відповіді пацієнта на терапію.

Важливим елементом оптимізації монотерапії є раціональний вибір конкретного петльового діуретика. Суттєве значення має біодоступність різних петльових діуретиків. Для фуросеміду характерна значна міжіндивідуальна варіабельність всмоктування – від 10 до 80 %, що особливо виражено у пацієнтів похилого віку, хворих із застійними явищами у кишечнику та хронічною хворобою нирок. Натомість торасемід і буметанід мають більш стабільну та прогнозовану біодоступність, яка перевищує 80 % [32]. У зв'язку з цим перехід із фуросеміду на торасемід у частини пацієнтів дозволяє покращити діуретичну відповідь навіть без суттєвого збільшення еквівалентної дози. Такий підхід обґрунтовується кращою біодоступністю цих препаратів, меншою залежністю

від кишкової абсорбції та більш стабільним фармакокінетичним профілем. Крім того, торасемід має додаткові антиальдостеронові властивості, що потенційно може сприяти зменшенню ремоделювання міокарда та затримки натрію.

Сучасні рекомендації наголошують на необхідності використання найнижчої ефективної дози петльового діуретика. Надмірне підвищення доз асоціюється з ризиком надмірної нейрогуморальної активації, погіршенням функції нирок, розвитком електролітних порушень та симптоматичної гіпотензії [14]. Особливо це стосується пацієнтів із відносно стабільним перебігом ХСН, у яких потреба в діуретиках може змінюватися залежно від ефективності базисної терапії. Відомо, що після призначення сучасних засобів лікування ХСН, зокрема сакубітрілу/валсартану або ресинхронізуючої терапії, у частини пацієнтів виникає можливість поступового зменшення дози петльового діуретика.

Практично встановлено, що потреба у фуросеміді зростає пропорційно ступеню зниження рівня розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Якщо у пацієнтів без значного ураження нирок ефективною може бути доза 40–80 мг/добу, то при хронічній хворобі нирок III–IV стадії добова потреба нерідко становить 160–240 мг, а в окремих випадках – ще більше. Водночас надмірне збільшення дози без оцінки відповіді може супроводжуватися електролітними порушеннями та гіповолемією, тому титрація повинна проводитися поступово із клінічним і лабораторним контролем [32].

Окрему увагу приділяють оцінці ранньої відповіді на діуретичну терапію. У сучасних дослідженнях активно вивчається роль визначення концентрації натрію в сечі через 1–2 години після введення петльового діуретика як раннього маркера ефективності лікування. Низький рівень натрійурезу свідчить про недостатню відповідь та високий ризик формування резистентності. Раннє виявлення неефективності терапії дозволяє оперативно коригувати дозу препарату або змінювати тактику лікування.

Важливе значення має і режим призначення петльових діуретиків. Оскільки тривалість дії фуросеміду становить у середньому близько 4 годин, одноразове застосування препарату у пацієнтів із вираженим застійним

синдромом часто супроводжується феноменом постдіуретичної затримки натрію. У таких випадках більш ефективним може бути поділ добової дози на 2–3 прийоми або застосування препаратів із тривалішою дією, зокрема торасеміду. Пролонгована дія забезпечує більш стабільну концентрацію препарату в нефроні та зменшує коливання натрійурезу [32].

Окремої уваги заслуговує питання інтерпретації змін функції нирок під час активної діуретичної терапії. Помірне підвищення рівня креатиніну сироватки на тлі ефективної деконгестії не завжди є ознакою гострого ушкодження нирок. У багатьох випадках воно відображає гемодинамічну перебудову та зменшення внутрішньоклубочкового тиску. Сучасні дослідження демонструють, що помірне транзиторне зниження рШКФ під час інтенсивної діуретичної терапії не обов'язково супроводжується структурним пошкодженням нефронів і не повинно автоматично призводити до відміни діуретиків або блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Проте такі пацієнти потребують ретельного динамічного спостереження.

Важливим немедикаментозним компонентом підвищення ефективності монотерапії є контроль споживання натрію. Навіть адекватні дози петльових діуретиків можуть бути неефективними при надмірному вживанні кухонної солі, оскільки постдіуретична затримка натрію здатна компенсувати втрати, спричинені препаратом. Для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та ознаками діуретичної резистентності рекомендованим вважається обмеження споживання натрію до 2–3 г на добу, що сприяє підтриманню негативного натрієвого балансу та підвищує ефективність діуретичної терапії [7].

Таким чином, оптимізація монотерапії петльовими діуретиками є фундаментальним етапом лікування пацієнтів із ХСН та діуретичною резистентністю. Вона включає індивідуалізований вибір препарату, адекватне титрування дози, раціональний вибір шляху введення та постійну оцінку клінічної відповіді. Своєчасна корекція цих параметрів дозволяє підвищити ефективність діуретичної терапії, зменшити вираженість застійних явищ та

відтермінувати необхідність застосування комбінованих або інвазивних методів лікування.

3.2. Стратегія послідовної блокади нефрону (комбінована діуретична терапія)

Однією з ключових причин неефективності монотерапії петльовими діуретиками при хронічній серцевій недостатності (ХСН) є активація компенсаторних механізмів реабсорбції натрію в інших сегментах нефрону. У відповідь на блокаду натрій-калій-хлорного котранспортера в товстому висхідному сегменті петлі Генле посилюється реабсорбція натрію в проксимальних канальцях, дистальному звивистому канальці та збірних трубочках. Саме тому при формуванні діуретичної резистентності важливого значення набуває стратегія послідовної блокади нефрону, яка передбачає комбіноване застосування препаратів, що впливають на різні ділянки канальцевого транспорту натрію.

Концепція послідовної блокади нефрону базується на патофізіологічному принципі пригнічення компенсаторної реабсорбції натрію в дистальніших сегментах нефрону після блокади попередніх ділянок. Такий підхід дозволяє посилити натрійурез, збільшити діурез та досягти більш ефективної деконгестії у пацієнтів із резистентністю до стандартної терапії петльовими діуретиками. У сучасних рекомендаціях комбінована діуретична терапія розглядається як один із основних методів подолання резистентності при рефрактерному застійному синдромі [18].

Найбільш поширеною є комбінація петльового діуретика з тіазидним або тіазидоподібним препаратом. Тіазиди блокують $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортер у дистальному звивистому канальці, перешкоджаючи компенсаторному поверненню натрію після дії петльового діуретика [18]. Особливе значення така комбінація має при тривалому застосуванні петльових діуретиків, коли розвивається гіпертрофія клітин дистальних канальців і формується так званий «феномен гальмування». У результаті адаптивного ремоделювання нефрону

збільшується транспорт натрію у дистальних відділах нефрону, що суттєво обмежує ефективність монотерапії.

У клінічній практиці найчастіше використовують гідрохлортіазид, метолазон або хлорталідон. Метолазон привертає особливу увагу завдяки збереженню ефективності навіть при значному зниженні швидкості клубочкової фільтрації. Крім впливу на дистальний каналець, метолазон частково пригнічує реабсорбцію натрію у проксимальному відділі нефрону, що додатково потенціює діуретичний ефект. Дослідження демонструють, що додавання тіазидного препарату до петльового діуретика дозволяє суттєво збільшити екскрецію натрію та рідини навіть у пацієнтів із вираженою діуретичною резистентністю [29].

Разом із тим комбінування петльових і тіазидних діуретиків супроводжується високим ризиком розвитку електролітних порушень. Найбільш типовими ускладненнями є гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, метаболічний алкалоз та погіршення функції нирок [18]. Тому така терапія потребує ретельного моніторингу концентрації електролітів, креатиніну, рівня азоту сечовини та кислотно-лужного стану. Особливо високий ризик ускладнень спостерігається у пацієнтів похилого віку, при цукровому діабеті, хронічній хворобі нирок та при застосуванні високих доз діуретиків.

Перспективним напрямом подолання діуретичної резистентності є комбінування петльових діуретиків із інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2). Препарати цієї групи зменшують реабсорбцію натрію та глюкози у проксимальному каналці, що підвищує доставку натрію до петлі Генле та посилює ефективність петльових діуретиків. На відміну від класичних діуретиків, SGLT2-інгібітори викликають помірний, більш фізіологічний натрійурез і не супроводжуються значною нейрогормональною активацією [30].

У дослідженнях було продемонстровано, що емпагліфлозин і дапагліфлозин здатні потенціювати діуретичний ефект петльових діуретиків, зменшувати об'єм плазми та сприяти регресу застійних явищ без істотного

погіршення функції нирок [30]. Важливо, що застосування SGLT2-інгібіторів асоціюється зі зниженням частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та покращенням прогнозу навіть у пацієнтів без цукрового діабету. У сучасних рекомендаціях ці препарати вже розглядаються не лише як антидіабетичні засоби, а як важлива складова терапії ХСН.

Ще одним компонентом послідовної блокади нефрону є використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактону або еплеренону. Альдостерон стимулює реабсорбцію натрію та секрецію калію в дистальних сегментах нефрону, тому блокада його рецепторів сприяє посиленню натрійурезу та одночасно зменшує втрати калію. Окрім діуретичного ефекту, антагоністи альдостерону мають виражені кардіопротекторні властивості, пригнічують процеси фіброзу та ремоделювання міокарда, що особливо важливо при ХСН [16].

Проте застосування високих доз спіронолактону у пацієнтів із тяжкою декомпенсацією не завжди забезпечує швидке посилення діурезу. Це частково пояснюється необхідністю накопичення активних метаболітів препарату. Крім того, використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів може супроводжуватися розвитком гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із хронічною хворобою нирок або при одночасному застосуванні інгібіторів РААС [36].

У деяких випадках до комбінованої терапії додають ацетазоламід — інгібітор карбоангідази, який діє переважно у проксимальному каналці. Блокада реабсорбції натрію та бікарбонату в проксимальних відділах нефрону дозволяє збільшити доставку натрію до петлі Генле та потенціювати ефект петльових діуретиків [35]. Підвищений інтерес до ацетазоламиду виник після результатів дослідження *Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR)*, у якому було показано, що його додавання до стандартної терапії петльовими діуретиками сприяло швидшій деконгестії у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю [33].

Окреме місце займають калійзберігаючі діуретики – амілорид і тріамтерен, які блокують епітеліальні натрієві канали у збірних трубках. Вони можуть

бути особливо корисними у пацієнтів із вираженою гіпокаліємією або метаболічним алкалозом [8]. Однак ризик гіперкаліємії обмежує широке використання цих препаратів, особливо у хворих зі зниженою функцією нирок.

Важливо підкреслити, що комбінована діуретична терапія повинна застосовуватись індивідуалізовано. Надмірно агресивна дегідратація може призводити до внутрішньосудинної гіповолемії, симптоматичної гіпотензії, погіршення перфузії нирок та активації нейрогормональних систем. Тому при використанні стратегії послідовної блокади нефрону необхідне регулярне оцінювання клінічного стану пацієнта, маси тіла, діурезу, рівня натрію в сечі, функції нирок та концентрації електролітів.

Узагальнення стратегії послідовної блокади нефрону при діуретичній резистентності у хворих на ХСН наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Стратегія послідовної блокади нефрону при діуретичній резистентності у хворих на ХСН

Комбінація препаратів	Сегмент нефрону	Механізм дії	Основні клінічні ефекти	Потенційні ризики та обмеження
1	2	3	4	5
Петльовий діуретик + тiazидний/тiazидоподібний діуретик (гідрохлортiazид, метолазон, хлорталідон)	Петля Генле + дистальний звивистий каналець	Блокада компенсаторної реабсорбції натрію в дистальних відділах нефрону	Посилення натрійурезу та діурезу, подолання «феномену гальмування», зменшення застійних явищ	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, метаболічний алкалоз, погіршення функції нирок
Петльовий діуретик + інгібітор SGLT2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин)	Петля Генле + проксимальний каналець	Зменшення проксимальної реабсорбції натрію та глюкози, підвищення доставки натрію до петлі Генле	Помірне посилення натрійурезу, зменшення застою, покращення прогнозу при ХСН	Ризик дегідратації, генітальні інфекції, необхідність контролю функції нирок
Петльовий діуретик + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон)	Петля Генле + дистальні каналці та збірні трубочки	Блокада дії альдостерону та зменшення реабсорбції натрію	Посилення діуретичного ефекту, збереження калію, антифібротичний та кардіопротекторний ефекти	Гіперкаліємія, погіршення функції нирок, ендокринні побічні ефекти спіронолактону

1	2	3	4	5
Петльовий діуретик + ацетазоламід	Петля Генле + проксимальний каналець	Інгібування карбоангідрази та зменшення реабсорбції натрію і бікарбонату	Підвищення доставки натрію до петлі Генле, прискорення деконгестії	Метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, обмеження при тяжкій нирковій недостатності
Петльовий діуретик + амілорид/тріамтерен	Петля Генле + збірні трубочки	Блокада епітеліальних натрієвих каналів	Корекція гіпокаліємії, зменшення втрат калію та водню	Гіперкаліємія, особливо при ХНН або одночасному застосуванні ІАПФ/БРА
Багатокомпонентна блокада нефрону (петльовий + тіазидний + антагоніст альдостерону ± ацетазоламід/SGLT2)	Кілька сегментів нефрону	Комплексне пригнічення реабсорбції натрію на різних рівнях нефрону	Виражена деконгестія при тяжкій діуретичній резистентності	Високий ризик електролітних порушень, необхідність інтенсивного моніторингу

Таким чином, стратегія послідовної блокади нефрону є одним із найефективніших сучасних підходів до подолання діуретичної резистентності при ХСН. Комбінована дія на різні сегменти нефрону дозволяє посилити натрійурез і деконгестію, однак така терапія потребує ретельного моніторингу безпеки та індивідуального підбору схем лікування. Оптиміальне комбінування діуретичних препаратів здатне не лише покращувати симптоматичний контроль, але й позитивно впливати на прогноз пацієнтів із серцевою недостатністю.

3.3. Недіуретичні підходи та підтримуюча терапія

Незважаючи на ключову роль діуретиків у лікуванні застійного синдрому при хронічній серцевій недостатності (ХСН), недіуретичні підходи та підтримуюча терапія допомагають не лише на зменшити перевантаження рідиною, але й здійснити корекцію нейрогуморальної активації, покращити системну та ниркову гемодинаміку, здійснити профілактику прогресування кардіоренального синдрому та оптимізувати довгостроковий прогноз.

Одним із фундаментальних компонентів підтримуючої терапії при ХСН є нейрогуморальна блокада. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової

системи та симпатичної нервової системи є провідними патофізіологічними механізмами прогресування серцевої недостатності й розвитку діуретичної резистентності. Надмірна активація РААС сприяє вазоконстрикції, затримці натрію та води, підвищенню внутрішньоклубочкового тиску і ремоделюванню міокарда. Тому застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) або сакубітрилу/валсартану дозволяє не лише покращити прогноз пацієнтів, але й підвищити ефективність діуретичної терапії за рахунок зменшення нейрогуморальної активації [14].

Особливе місце серед сучасних засобів лікування ХСН займає комбінація сакубітрилу/валсартану – інгібітора рецепторів ангіотензину та неприлизину (ARNI). Інгібування неприлизину супроводжується підвищенням концентрації натрійуретичних пептидів, які чинять вазодилатуючий, натрійуретичний та антифібротичний ефекти. Застосування сакубітрилу/валсартану сприяє зменшенню потреби у високих дозах петльових діуретиків, знижує ризик госпіталізацій та покращує виживаність пацієнтів із ХСН [35].

Важливим компонентом підтримуючої терапії є β -адреноблокатори, які пригнічують надмірну симпатичну активацію, зменшують частоту серцевих скорочень, покращують діастолічне наповнення шлуночків та знижують ризик аритмій. Незважаючи на можливе тимчасове погіршення симптомів застою на початкових етапах терапії, довготривале застосування β -блокаторів асоціюється зі зменшенням смертності та частоти декомпенсацій. Крім того, стабілізація гемодинаміки під впливом β -блокаторів може опосередковано покращувати ниркову перфузію та чутливість до діуретиків.

Значний інтерес у сучасній терапії ХСН викликають інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2). Окрім помірного діуретичного та натрійуретичного ефекту, ці препарати мають виражені кардіо- та нефропротекторні властивості. Дапагліфлозин і емпагліфлозин здатні зменшувати внутрішньоклубочкову гіпертензію, покращувати енергетичний метаболізм міокарда та знижувати ризик госпіталізацій з приводу серцевої

недостатності [35]. Важливо, що позитивний ефект SGLT2-інгібіторів спостерігається незалежно від наявності цукрового діабету, тому нині вони є обов'язковим компонентом базисної терапії ХСН [30].

Окрему увагу приділяють корекції ниркової гіперперфузії та кардіоренального синдрому. Зниження серцевого викиду при ХСН супроводжується погіршенням кровопостачання нирок, активацією нейрогуморальних механізмів та прогресуючим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. У пацієнтів із тяжкою декомпенсацією та синдромом малого серцевого викиду можливе короткочасне застосування інотропних препаратів, зокрема добутаміну або левосимендану. Підвищення серцевого викиду дозволяє покращити ниркову перфузію та підвищити ефективність діуретичної терапії. Проте використання інотропів асоціюється з ризиком тахіаритмій і підвищенням смертності при тривалому застосуванні, тому їх призначення повинно бути обмеженим і чітко обґрунтованим.

У пацієнтів із тяжкою резистентністю до медикаментозної терапії можуть застосовуватися методи механічного видалення рідини. Найбільш відомим є ультрафільтрація – метод контрольованого екстракорпорального видалення надлишкової рідини. Ультрафільтрація дозволяє ефективно усунути застійні явища навіть у випадках вираженої резистентності до діуретиків, особливо при кардіоренальному синдромі. Метод забезпечує контрольоване видалення ізотонічної рідини з мінімальними змінами електролітного складу крові. Однак рутинне застосування ультрафільтрації обмежується високою вартістю, необхідністю спеціалізованого обладнання та ризиком ускладнень, включаючи гіпотензію, судинні ускладнення та погіршення функції нирок [9].

Важливе значення у підтримуючій терапії мають немедикаментозні заходи. Одним із основних принципів лікування є контроль споживання натрію та рідини. Надмірне вживання кухонної солі сприяє затримці води та зменшує ефективність діуретиків. У більшості сучасних рекомендацій пацієнтам із ХСН рекомендується обмеження споживання натрію до 2–3 г на добу. Водночас надмірно сувора безсольова дієта може посилювати активацію РААС та

симпатичної нервової системи, тому обмеження повинно бути помірним та індивідуалізованим.

Контроль споживання рідини особливо важливий у пацієнтів із вираженою гіпонатріємією або тяжкими застійними явищами. Зазвичай рекомендують обмеження рідини до 1,5–2 л на добу, хоча потреба у більш суворому обмеженні визначається індивідуально. Пацієнтам необхідно регулярно контролювати масу тіла, оскільки її швидке збільшення часто є ранньою ознакою затримки рідини та прогресування декомпенсації [12].

Важливим напрямом підтримуючої терапії є оптимізація супутніх захворювань, які можуть погіршувати перебіг ХСН та сприяти розвитку діуретичної резистентності. Особливу увагу приділяють лікуванню артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок та анемії. Неконтрольовані коморбідні стани часто супроводжуються погіршенням ниркової функції, підвищенням венозного застою та зниженням ефективності діуретичної терапії [4].

Окремого значення набуває відмова від препаратів, які можуть зменшувати ефективність діуретиків або погіршувати функцію нирок. Найбільш небезпечними є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які пригнічують синтез простагландинів, викликають вазоконстрикцію ниркових судин і знижують клубочкову фільтрацію. Навіть короткотривале застосування НПЗП у пацієнтів із ХСН може призводити до декомпенсації та формування резистентності до діуретиків [1].

Важливим компонентом сучасного ведення пацієнтів із ХСН є мультидисциплінарний підхід та освітні програми для пацієнтів. Навчання хворих принципам самоконтролю, регулярного вимірювання маси тіла, артеріального тиску, дотримання дієтичних рекомендацій та своєчасного звернення за медичною допомогою сприяє зменшенню частоти госпіталізацій та покращенню прихильності до лікування [26].

Узагальнення недіуретичних підходів та підтримуючої терапії при діуретичній резистентності у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Недіуретичні підходи та підтримуюча терапія при діуретичній резистентності у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

Підхід	Основний механізм дії	Клінічне значення при діуретичній резистентності	Обмеження / ризики
1	2	3	4
Обмеження споживання натрію	Зменшення затримки натрію та води	Підсилює ефективність петльових діуретиків і сприяє досягненню негативного натрієвого балансу	Надмірне обмеження може активувати РААС та погіршувати нутритивний статус
Контроль водного режиму	Зменшення гіперволемії та венозного застою	Особливо важливий при гіпонатріємії та тяжкій застійній СН	Ризик дегідратації та погіршення ниркової перфузії
Оптимізація базової терапії ХСН (ІАПФ/ARNI, β -блокатори, антагоністи МР)	Зниження нейрогуморальної активації та прогресування ремоделювання	Опосередковано зменшує потребу у високих дозах діуретиків	Потребує ретельного моніторингу АТ, ШКФ та калію
Інгібітори SGLT2	Осмотичний діурез, натрійурез, зниження внутрішньоклубочкового тиску	Підсилюють деконгестію без значної активації РААС	Ризик генітальних інфекцій, дегідратації
Корекція гіпоальбуміємії та нутритивної недостатності	Поліпшення транспорту та доставки діуретика до нефрону	Може покращувати відповідь на петльові діуретики у тяжких пацієнтів	Ефективність альбуміну залишається дискусійною
Відміна або мінімізація НПЗП	Усунення вазоконстрикції ниркових судин та пригнічення простагландинів	Відновлює чутливість до діуретиків	Не завжди можливо через супутні захворювання
Лікування супутньої патології (ЦД, ХЗН, анемія, гіпотиреоз)	Усунення факторів, що погіршують ниркову перфузію та натрійурез	Сприяє стабілізації гемодинаміки та відповіді на терапію	Потребує мультидисциплінарного підходу
Ультрафільтрація	Механічне видалення надлишку рідини	Розглядається при рефрактерному застої та неефективності медикаментів	Інвазивність, ризик погіршення функції нирок
Перитонеальний діаліз	Повільне контрольоване видалення рідини та натрію	Використовується у хворих із кардіоренальним синдромом	Обмежена доступність та потреба у спеціалізованому нагляді

1	2	3	4
Інотропна підтримка (добутамін, левосимендан)	Підвищення серцевого викиду та ниркової перфузії	Може тимчасово покращувати діуретичну відповідь при синдромі малого викиду	Ризик аритмій та підвищення смертності при тривалому застосуванні
Моніторинг маси тіла та симптомів застою	Раннє виявлення декомпенсації	Дає змогу своєчасно коригувати терапію	Залежить від прихильності пацієнта
Контроль натрійурезу та електролітів	Оцінка ефективності деконгестії	Дозволяє раннє виявлення резистентності	Потребує регулярного лабораторного моніторингу
Кардіоресинхронізуюча терапія та механічна підтримка кровообігу	Поліпшення гемодинаміки та серцевого викиду	Може зменшувати застій і потребу в діуретиках	Показані лише окремим категоріям пацієнтів
Освітні програми та підвищення прихильності до лікування	Покращення дотримання рекомендацій	Знижує ризик повторних госпіталізацій	Потребує активної участі пацієнта

Таким чином, недіуретичні підходи та підтримуюча терапія є невід’ємною складовою комплексного лікування діуретичної резистентності при ХСН. Поєднання нейрогуморальної блокади, оптимізації гемодинаміки, корекції коморбідних станів, контролю споживання натрію та рідини, а також застосування сучасних нефро- і кардіопротекторних препаратів дозволяє підвищити ефективність терапії, сповільнити прогресування серцевої недостатності та покращити прогноз пацієнтів.

3.4. Моніторинг безпеки

Моніторинг безпеки є невід’ємною складовою лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та діуретичною резистентністю, оскільки інтенсифікація діуретичної терапії супроводжується ризиком розвитку електролітних порушень, погіршення функції нирок, гемодинамічної нестабільності та нейрогуморальної активації. Особливої уваги потребують пацієнти, які отримують високі дози петльових діуретиків або комбіновану діуретичну терапію, оскільки саме у цієї категорії хворих найчастіше виникають ускладнення, що можуть погіршувати прогноз і збільшувати частоту госпіталізацій [10].

Основною метою моніторингу є досягнення ефективної деконгесції без розвитку гіповолемії, значущих змін електролітного балансу та прогресування кардіоренального синдрому. У сучасних рекомендаціях наголошується, що оцінка безпеки терапії повинна проводитися динамічно та включати клінічний, лабораторний і, за можливості, інструментальний контроль.

Одним із ключових компонентів моніторингу є оцінка волемічного статусу пацієнта. Надмірна дегідратація може призводити до артеріальної гіпотензії, зниження ниркової перфузії та погіршення функції нирок, тоді як недостатня деконгесція асоціюється зі збереженням високого ризику повторної госпіталізації та смерті. Клінічний контроль включає щоденне визначення маси тіла, оцінку вираженості периферичних набряків, задишки, ортопное, набухання яремних вен, наявності асцити та застійних хрипів у легенях. Зменшення маси тіла приблизно на 0,5–1,0 кг на добу при декомпенсованій ХСН зазвичай вважається адекватною відповіддю на діуретичну терапію [34].

Важливе значення має моніторинг артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Агресивна діуретична терапія може спричиняти симптоматичну гіпотензію, особливо у пацієнтів зі зниженим серцевим викидом, літнього віку або при одночасному застосуванні вазодилаторів, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу. Водночас помірне зниження артеріального тиску не завжди є показанням до відміни терапії, якщо воно не супроводжується симптомами гіпоперфузії.

Провідну роль у контролі безпеки відіграє лабораторний моніторинг. Найбільш частими ускладненнями інтенсивної діуретичної терапії є гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія та метаболічний алкалоз. Гіпокаліємія є особливо небезпечною через високий ризик шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті. Її ризик значно підвищується при комбінованому застосуванні петльових і тiazидних діуретиків. Тому регулярне визначення концентрації калію сироватки крові є обов'язковим, особливо після зміни дози діуретиків або додавання нових препаратів [34].

Гіпонатріємія при ХСН часто відображає тяжкість нейрогуморальної активації та асоціюється з несприятливим прогнозом. Її розвиток може бути наслідком як надмірної затримки води, так і агресивної діуретичної терапії. Особливо ретельного спостереження потребують пацієнти похилого віку та хворі з низькою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [10].

Не менш важливим є контроль функції нирок. Визначення рівня креатиніну, сечовини та розрахунок ШКФ дозволяють своєчасно виявити погіршення ниркової функції. При цьому необхідно враховувати, що помірне підвищення креатиніну на фоні ефективної деконгестії не завжди свідчить про гостре пошкодження нирок. У багатьох випадках таке явище є наслідком гемодинамічних змін та зниження внутрішньоклубочкового тиску. Сучасні дослідження демонструють, що помірне транзиторне зростання креатиніну при досягненні адекватної деконгестії може не супроводжуватися ушкодженням нефронів і не завжди погіршує прогноз [13].

Для ранньої оцінки ефективності та безпеки терапії дедалі ширше використовують визначення натрію в сечі після введення діуретика. Низький рівень натрійурезу через 2–6 годин після застосування петльового діуретика свідчить про недостатню відповідь і високий ризик діуретичної резистентності. Такий підхід дозволяє оперативно коригувати лікування та уникати необґрунтованого підвищення доз [7].

Особливої уваги потребує моніторинг пацієнтів, які отримують комбіновану діуретичну терапію за принципом послідовної блокади нефрону. Додавання тіазидних діуретиків або антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів підвищує ризик тяжких електролітних розладів та азотемії. У таких випадках контроль рівня калію, натрію, магнію та креатиніну рекомендований уже через 24–72 години після зміни терапії [35].

У пацієнтів із ХСН та цукровим діабетом, які отримують інгібітори SGLT2, необхідно враховувати ризик дегідратації, ортостатичної гіпотензії та рідкісних випадків еуглікемічного кетоацидозу. Попри сприятливий вплив цієї групи

препаратів на прогноз, застосування SGLT2-інгібіторів потребує оцінки функції нирок та достатнього контролю гідrataції [30].

Важливим компонентом безпеки є також оцінка прихильності пацієнта до лікування. Недотримання рекомендацій щодо обмеження натрію та рідини, нерегулярний прийом препаратів або самовільна зміна доз часто імітують діуретичну резистентність і призводять до необґрунтованої ескалації терапії. Освітня робота з пацієнтом, навчання самоконтролю маси тіла та симптомів застою дозволяють знизити ризик декомпенсації та повторних госпіталізацій.

У сучасній практиці дедалі більшого значення набувають біомаркери, зокрема BNP та NT-proBNP, які відображають ступінь гемодинамічного навантаження та можуть використовуватися для оцінки ефективності деконгестії. Зниження рівня натрійуретичних пептидів на тлі лікування зазвичай корелює з клінічним покращенням, хоча ізольоване використання цих показників без урахування клінічної картини є недостатнім [35].

Таким чином, моніторинг безпеки при лікуванні діуретичної резистентності у пацієнтів із ХСН повинен бути комплексним і безперервним. Раціональне поєднання клінічного спостереження, лабораторного контролю та оцінки відповіді на терапію дозволяє досягти ефективної деконгестії, мінімізувати ризик ускладнень та покращити прогноз у цієї складної категорії пацієнтів.

Висновки до розділу 3

Діуретична резистентність при хронічній серцевій недостатності є складним багатофакторним станом, що потребує комплексного та індивідуалізованого підходу до лікування. Сучасні стратегії її подолання ґрунтуються не лише на підвищенні дози петльових діуретиків, але й на глибокому розумінні патофізіологічних механізмів затримки натрію та води, адаптивних змін нефрону, нейрогуморальної активації та кардіоренальних взаємодій.

Оптимізація монотерапії петльовими діуретиками залишається першим етапом лікування діуретичної резистентності. Вибір препарату, корекція дози, кратності та шляху введення повинні враховувати біодоступність лікарського засобу, функціональний стан нирок, вираженість застійних явищ та індивідуальну відповідь пацієнта на терапію. Своєчасне виявлення недостатнього натрійурезу дозволяє швидше модифікувати лікування та попереджати прогресування декомпенсації.

Однією з найбільш ефективних стратегій подолання рефрактерного застою є послідовна блокада нефрону шляхом комбінованого застосування діуретиків, що діють на різні сегменти канальцевої системи. Комбінація петльових діуретиків із тіазидними або тіазидоподібними препаратами, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів чи інгібіторами SGLT2 дозволяє подолати компенсаторне підвищення реабсорбції натрію в дистальних відділах нефрону та посилити деконгестію. Водночас така терапія суттєво підвищує ризик електролітних порушень і погіршення функції нирок, що потребує ретельного клінічного та лабораторного контролю.

Важливе місце у лікуванні пацієнтів із діуретичною резистентністю займають недіуретичні та підтримуючі методи терапії. Корекція споживання натрію та рідини, оптимізація базисної терапії серцевої недостатності, лікування супутніх захворювань, відміна препаратів, що знижують ефективність діуретиків, а також використання ультрафільтрації або механічної підтримки

кровообігу в окремих випадках дозволяють покращити контроль застійних явищ і знизити частоту повторних госпіталізацій. Особливого значення набуває застосування інгібіторів SGLT2, які демонструють здатність покращувати натрійурез та прогноз пацієнтів незалежно від наявності цукрового діабету.

Невід'ємною складовою сучасного ведення пацієнтів є системний моніторинг безпеки терапії. Контроль волемічного статусу, функції нирок, рівня електролітів, показників гемодинаміки та біомаркерів дозволяє своєчасно виявляти ускладнення лікування та проводити корекцію терапевтичної тактики. Особливої уваги потребують пацієнти похилого віку, хворі з кардіоренальним синдромом та особи, які отримують комбіновану діуретичну терапію.

Отже, ефективне подолання діуретичної резистентності при хронічній серцевій недостатності можливе лише за умов комплексного, патогенетично обґрунтованого та персоналізованого підходу. Поєднання оптимізованої діуретичної терапії, сучасних недіуретичних стратегій та ретельного моніторингу безпеки дозволяє досягти адекватної деконгестії, зменшити ризик госпіталізацій і покращити довгостроковий прогноз пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, діуретична резистентність є одним із ключових клінічних викликів у веденні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, оскільки суттєво ускладнює досягнення адекватної деконгестії, сприяє прогресуванню застійних явищ, підвищує частоту повторних госпіталізацій та асоціюється з несприятливим прогнозом. Незважаючи на те, що петльові діуретики залишаються основою симптоматичного лікування ХСН, їх ефективність знижується в міру прогресування захворювання, розвитку кардіоренального синдрому та тривалої активації нейрогуморальних механізмів. У зв'язку з цим проблема діуретичної резистентності має не лише клінічне, а й значне медико-соціальне значення.

У роботі встановлено, що діуретична резистентність є багатофакторним синдромом, який формується внаслідок складної взаємодії гемодинамічних, нейрогуморальних, фармакокінетичних та фармакодинамічних механізмів. Відсутність єдиного універсального визначення діуретичної резистентності ускладнює її ранню діагностику, проте найбільш клінічно значущими критеріями залишаються недостатній натрійурез, збереження ознак застою попри застосування адекватних доз петльових діуретиків, а також потреба у постійному підвищенні дози діуретичної терапії. Важливе значення для оцінки ефективності лікування мають клінічні та лабораторні маркери, зокрема динаміка маси тіла, рівень натрію в сечі, концентрація натрійуретичних пептидів, функціональний стан нирок та електролітний баланс.

Проаналізовані сучасні літературні дані свідчать, що діуретична резистентність асоціюється зі значним погіршенням прогнозу у пацієнтів із ХСН. Її наявність пов'язана з вищою смертністю, збільшенням тривалості госпіталізації, частішими епізодами декомпенсації та зростанням ризику кардіоренальних ускладнень. Особливо несприятливим прогностичним фактором є необхідність застосування високих доз петльових діуретиків, що

часто відображає тяжкість перебігу серцевої недостатності та вираженість нейрогуморальної активації.

У роботі показано, що важливу роль у розвитку діуретичної резистентності відіграють фармакокінетичні порушення, зокрема зниження абсорбції петльових діуретиків у кишечнику при застійних явищах, погіршення ниркової перфузії, зниження секреції препаратів у просвіт каналців, а також зменшення біодоступності окремих лікарських засобів. Значний внесок у формування резистентності роблять супутні захворювання, зокрема хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, нефротичний синдром та патологія шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що фармакодинамічні механізми, включаючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, феномен «діуретичного гальмування» та адаптивне ремоделювання нефрону, сприяють посиленню реабсорбції натрію у дистальних відділах нефрону та зменшують ефективність петльових діуретиків.

Проведений аналіз сучасних терапевтичних підходів показав, що подолання діуретичної резистентності потребує комплексної та персоналізованої стратегії лікування. Оптимізація монотерапії петльовими діуретиками передбачає правильний вибір препарату, корекцію дози, кратності та шляху введення залежно від клінічного стану пацієнта. У разі недостатньої відповіді ефективним підходом є стратегія послідовної блокади нефрону із застосуванням комбінованої діуретичної терапії, що дозволяє впливати на різні сегменти каналцевої системи та посилювати натрійурез. Перспективними напрямками залишаються використання інгібіторів SGLT2, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, а також впровадження недіуретичних методів корекції застійних явищ.

Важливе значення має підтримуюча терапія та модифікація способу життя, включаючи контроль споживання натрію та рідини, корекцію супутніх захворювань, підвищення прихильності пацієнтів до лікування та усунення медикаментозних факторів, що знижують ефективність діуретиків. У тяжких

випадках рефрактерного застою доцільним є застосування ультрафільтрації або інших методів механічного видалення рідини.

Установлено, що ефективність лікування пацієнтів із діуретичною резистентністю значною мірою залежить від ретельного моніторингу безпеки терапії. Систематичний контроль клінічного стану, функції нирок, електролітного балансу, артеріального тиску та лабораторних показників дозволяє своєчасно виявляти ускладнення та проводити корекцію лікування. Особливу увагу необхідно приділяти профілактиці гіпокаліємії, гіпонатріємії, дегідратації та прогресування кардіоренального синдрому.

Таким чином, діуретична резистентність при хронічній серцевій недостатності є складним багатокомпонентним синдромом, що потребує раннього виявлення, поглибленого розуміння патофізіологічних механізмів та застосування сучасних комплексних терапевтичних стратегій. Персоналізований підхід до лікування, поєднання фармакологічних і нефармакологічних методів корекції, а також ретельний моніторинг безпеки дозволяють покращити ефективність деконгестії, знизити ризик повторних госпіталізацій та покращити прогноз у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Воронков Т. Г. Актуальні питання діуретичної терапії при хронічній серцевій недостатності. *Здоров'я України*. 2019. № 2 (63). С. 31-32.
2. Діуретики при лікуванні хронічної серцевої недостатності: фуросемід або торасемід (огляд літератури) / С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, С.С. Білецький, В.В. Бойко. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 137-141.
3. Застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності: офіційна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів / за ред. Д. Д. Іванова, А. Н. Пархоменка. *Нирки*. 2019. Т. 8, № 1. URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/47141> (дата звернення: 20.04.2026).
4. Застосування діуретиків при хронічній серцевій недостатності: сучасні докази та експертні висновки. *Укр. мед. часопис*. 2019. № 1 (129), Т. 1. URL: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2019/03/4739.pdf> (дата звернення: 20.04.2026).
5. Звягіна О. В. Торасемід vs фуросемід: нові стандарти петльової діуретичної терапії при застійній серцевій недостатності та проблема біоеквівалентності генериків. *Укр. мед. часопис*. 2025. № 8 (174). URL: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2025/12/TryfasBH.pdf> (дата звернення: 20.04.2026).
6. Лазарєв П. О. Вибір діуретика в сучасному контексті терапії хронічної серцевої недостатності. *Ліки України*. 2019. № 4 (230). С. 12-13.
7. Лазарєв П. О. Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. *Ліки України*. 2023. № 1 (267). С. 5-7.
8. Матюха Л. Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. *Український медичний часопис*. 2016. № 2 (112). С. 33-36.

9. Радченко О. М. Феномени резистентності до діуретиків та рикошету: причини, механізми та шляхи подолання. *Раціональна фармакотерапія*. 2015. № 3(36). С. 5-8.
10. Романюк С. Діуретична терапія при застійній серцевій недостатності. *Здоров'я України*. 2020. № 2 (69). С. 35-37.
11. Стопінчук О. В. Резистентність до діуретиків при хронічній серцевій недостатності, шляхи подолання. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17, № 4 (68). С. 191-196.
12. Ташук В. К., Ілащук Т. О. Хронічна серцева недостатність – ревізія сучасних уявлень про діагностику і лікування. *Новини медицини та фармації*. 2020. № 338. URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/15022> (дата звернення: 20.04.2026).
13. Ткач Н. А. Особливості діуретичної терапії при серцевій недостатності: проблеми та шляхи розв'язання. URL: <https://health-ua.com/article/61331-osoblivost-duretichno-terap-pri-sertcevj-nedostatnost-problemi-tashlyahi-ro> (дата звернення: 20.04.2026).
14. Хребтій Г. І. Сучасні аспекти діуретичної терапії хронічної серцевої недостатності у розрізі доказової медицини. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Том 19, № 1 (73). С. 197-200.
15. Ballena-Caicedo J., Zuzunaga-Montoya F. E., Valladolid-Sandoval L. A. M., Bautista Zuta J. C. Global heart failure incidence rate: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2026. № 13. P. 1714070. DOI: 10.3389/fcvm.2026.1714070.
16. Derbel E., Turki N., Hammami R. Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: Bridging Bench Discoveries to Bedside Solutions. *Revue Tunisienne de Cardiologie*. 2026. V. 22, № 1. P. URL: <https://www.stccc.org.tn/uploads/files/4d444a9285618b5fb02d9756ae8c1270.pdf>.
17. Emmons-Bell S., Johnson C., Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*. 2022. № 108. P. 1351-1360.

18. Gogikar A., Nanda A., Janga L.S.N., Sambe H.G., Yasir M. Combination Diuretic Therapy With Thiazides: A Systematic Review on the Beneficial Approach to Overcome Refractory Fluid Overload in Heart Failure. *Cureus*. 2023 № 3;15(9):e44624. DOI: 10.7759/cureus.44624.
19. Jardim S. I., Santos L. R., Araújo I., Marques F. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Cardiologia*. 2018. № 37 (11). P. 935-945.
20. HF Stats 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics. URL: <https://hfsa.org/hf-stats-2024-heart-failure-epidemiology-and-outcomes-statistics>.
21. Horiuchi Y., Wettersten N. Treatment strategies for diuretic resistance in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*. 2024. № 85. P. 1-7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.06.005>.
22. Ikeda Y., Ishii S., Maemura K., Oki T., Yazaki M. Association between intestinal oedema and oral loop diuretic resistance in hospitalized patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021. № 8(5). P. 4067-4076. DOI: 10.1002/ehf2.13525.
23. Khan M. S., Shahid I., Bennis A., Rakisheva A. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024 № 10. P.717-734. DOI: 10.1038/s41569-024-01046-6.
24. Knepper M. A. Systems biology of diuretic resistanc. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015. V. 125, № 5. P. 1793-1795.
25. New Insights Into Diuretic Use to Treat Congestion in the ICU: Beyond Furosemide / Escudero V. J. et al. *Front Nephrol*. 2022. № 2. P. 879766. DOI: 10.3389/fneph.2022.879766.
26. Rahman R., Paz P., Elmassry M., Mantilla B. Diuretic resistance in heart failure. *Cardiol Rev*. 2021. № 29. P.73-81.
27. Shahim B., Kapelios C. J., Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev*. 2023. № 9. DOI: 10.15420/cfr.2023.05.
28. Shams E., Bonnice S., Mayrovitz H. N. Diuretic Resistance Associated With Heart Failure. *Cureus*. 2022. № 14(1). P. 21369. DOI: 10.7759/cureus.21369.

29. Suki W. N., Dawoud F., Eknayan G., Martinez-Maldonado M. Effects of Metolazone on Renal Function in Normal Man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1972. V. 180, Iss. 1. P. 6-12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)29080-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)29080-2).
30. Takahiro M., Masahide Y., Tatsushi O., Volker V., Daisuke N.. Additive Diuretic Action of SGLT2 Inhibitor and Loop Diuretic Combination Avoids Body Fluid Loss by Promoting Vasopressin-Independent Compensatory Fluid Intake: FR-PO554. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024. № 35(10S):10.1681. DOI: 10.1681/ASN.2024c9aryns9.
31. Trullàs J. C., Casado J. Diuretic resistance in heart failure. *Medicina Clínica*. 2024. V. 162, № 1. P. 19–22. DOI: 10.1016/j.medcle.2023.12.001.
32. Unique Pharmacological Properties and Safety Profiles of Loop Diuretics / Lal. M. et al. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2024. V. 72, № 9. P. 16-18.
33. Verbrugge F. H., Martens P., Dauw J. Decongestion With Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction: A Prespecified Analysis From the ADVOR Trial. *AHA Journals*. 2022. V. 147, № 3. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062486>.
34. Voors A. A. , Anker S. D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart. J*. 2016. № 37(27). P. 2129-2200.
35. Wilcox C. S., Testani J. M., Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020. № 76. P. 1045-1054. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
36. Wu L., Rodriguez M., Krittanawong C. Diuretic Treatment in Heart Failure: A Practical Guide for Clinicians. *J. Clin. Med*. 2024. № 13(15):4470. DOI: 10.3390/jcm13154470. PMID: 39124738; PMCID: PMC11313642.