

**Дніпровський державний медичний університет**  
**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

**Кваліфікаційна робота**  
**на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»**  
**на тему: «Клініко-фармакологічна характеристика та сучасні аспекти**  
**раціонального застосування петльових діуретиків»**

Виконала: студентка денної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**Машхур Асма**

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Опришко Валентина Іванівна

**Рекомендовано до захисту:**  
протокол 10 від 13 травня 2026.

Завідувач кафедри  
Лєвих Антон Едуардович

**Захищено на засіданні ЕК № 1**  
протокол № 2 від «12» червня 2026 р.

Оцінка *відмінно* / В / 180  
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК Лєвих Антон Едуардович

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	3
РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ, ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА.....	6
1.1. Молекулярні основи дії та структурно-функціональні особливості .....	6
1.2. Фармакокінетичні параметри та їх клінічна інтерпретація .....	9
1.3. Фармакодинаміка: крива «доза-ефект» та поняття порогової концентрації .....	13
РОЗДІЛ 2. ДІУРЕТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОДОЛАННЯ .....	17
2.1. Визначення, епідеміологія та основні клінічні причини .....	17
2.2. Стратегії оптимізації монотерапії петльовими діуретиками.....	19
РОЗДІЛ 3. БЕЗПЕКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ: ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ ТА РАЦІОНАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ .....	28
3.1. Електролітні порушення та кислотно-основні розлади. ....	28
3.2. Неелектролітні побічні ефекти .....	31
3.3. Алгоритм раціонального призначення та моніторингу терапії.....	35
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40

## ВСТУП

*Актуальність теми* полягає в критичній потребі поєднання глибокого теоретичного розуміння клінічної фармакології петльових діуретиків з практичними завданнями сучасної медицини. Незважаючи на десятиліття широкого використання, фуросемід, торасемід та буметанід залишаються препаратами, призначення яких часто базується на стереотипах, а не на індивідуальних особливостях пацієнта. Це призводить до масової діуретичної резистентності, частих госпіталізацій через загострення хронічної серцевої недостатності та виникнення передбачуваних ускладнень, таких як виражена гіпокаліємія або ниркова дисфункція. У світлі епідемії серцево-судинних та метаболічних захворювань оптимізація однієї з найпоширеніших терапевтичних втручань стає пріоритетним завданням для покращення якості життя пацієнтів та ефективності використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Сучасна актуальність детермінується появою нових даних, що підривають традиційні підходи. Останні дослідження наголошують на ключовому значенні мінливості фармакокінетики (наприклад, непрогнозованої біодоступності фуросеміду) та патофізіологічно обґрунтованих стратегій подолання резистентності (послідовна блокада нефрону). Це вимагає переходу від уніфікованих схем до персоналізованої тактики, що враховує конкретний діагноз, функцію нирок, наявність гіпоальбуміємії та інші фактори. Таким чином, систематизація цих знань у формі комплексної роботи не лише заповнює прогалину між передовою наукою та клінічною практикою, але й слугує основою для розробки локальних клінічних протоколів та навчальних програм, спрямованих на підвищення кваліфікації лікарів і фармацевтів.

*Мета і завдання дослідження.* Метою даної теоретичної роботи є комплексний аналіз клініко-фармакологічних властивостей петльових діуретиків та розробка науково обґрунтованих підходів до їх раціонального застосування в різних клінічних ситуаціях на основі сучасних даних.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Систематизувати дані щодо молекулярних механізмів дії, фармакокінетики та фармакодинаміки петльових діуретиків.
2. Проаналізувати причини та механізми розвитку діуретичної резистентності.
3. Оцінити сучасні стратегії подолання діуретичної резистентності (оптимізація дозування, комбінована терапія).
4. Розглянути профілактику та менеджмент побічних ефектів петльових діуретиків.

*Методи дослідження.* У роботі були використані наступні методи теоретичного дослідження: системний аналіз наукової літератури, бібліометричний метод (пошук та аналіз публікацій у міжнародних рецензованих журналах та базах даних, таких як MEDLINE, Scopus, Web of Science), порівняльно-аналітичний метод, метод класифікації та систематизації.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Робота консолідує сучасні уявлення про персоналізоване застосування петльових діуретиків, що дозволить уникнути поширених помилок у призначенні та підвищити якість лікування пацієнтів. Результати можуть бути використані для розробки навчальних матеріалів та клінічних рекомендацій.

*Апробація результатів дослідження.* Основні положення та результати дослідження були представлені та обговорені на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації. Матеріали апробовані на II Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до створення ліків» 14-15 квітня 2026 року у м. Одеса та опубліковані тези А. Машхур, К. В. Соколова. Клініко-фармакологічна характеристика та сучасні аспекти раціонального застосування петльових діуретиків // Міждисциплінарні підходи до створення ліків [Електронний ресурс] : зб. тез доп. II Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар.

участю (Одеса, 14–15 квіт. 2026 р.) / за ред. О. О. Нефьодова, В. В. Менчука, Л. А. Расколи, А. О. Цісак. Електронні текстові дані (1 файл : 8,1 МБ). Одеса : ОНУ імені І. І. Мечникова, 2026. 486 с. - (С.349-351). Стаття стаття “Clinical and pharmacological characteristics of loop diuretics and current approaches to their rational use” авторів К. В. Соколової, Машхур Астми та Т. М. Потапової пройшла рецензування та прийнята до друку у випуску 2/2026 журналу “Фармацевтичний часопис”.

*Структура роботи.* Робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту становить 43 сторінку. Список літератури включає 38 джерел.

## **РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ, ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА**

### **1.1. Молекулярні основи дії та структурно-функціональні особливості**

Організм людини функціонує як складна система, де підтримка гомеостазу, зокрема водно-електролітного балансу, є критичною для нормальної діяльності всіх органів. Нирки відіграють ключову роль у регуляції об'єму рідини та концентрації електролітів, забезпечуючи стабільне внутрішнє середовище організму.

Основною молекулярною мішенню петлевих діуретиків є котранспортер  $\text{Na/K/2Cl}$  (NKCC2), який розташований всередині апікальної мембрани епітеліальних клітин, розташованих у товстій висхідній кінцівці петлі Генле. NKCC2 сприяє активній реабсорбції іонів натрію, калію та хлориду з первинної сечі та є невід'ємною частиною утворення та збереження осмотичного градієнта в нирковій медулярній тканині. Цей осмотичний градієнт є важливою передумовою концентрації сечі та регуляції гомеостазу води в організмі, тим самим роблячи NKCC2 незамінним для оптимальної фізіологічної функції нирок.[1]

Петльові діуретики проявляють свою фармакологічну дію, модулюючи активність котранспортера  $\text{Na/K/2Cl}$  (NKCC2), розташованого на апікальній мембрані товстої висхідної кінцівки петлі Генле. Інгібування цього транспортера порушує механізми реабсорбції натрію та хлориду, тим самим модифікуючи осмотичний градієнт всередині ниркової медулярної тканини. Отже, пасивна реабсорбція води зменшується, що призводить до збільшення вироблення сечі та вираженого сечогінного ефекту, що є важливим для регуляції об'єму рідини в організмі.[2]

Інгібування котранспортера  $\text{Na-K-2Cl}$  (NKCC2) петльовими діуретиками призводить до посиленого екскреції калію ( $\text{K}^+$ ), кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та магнію ( $\text{Mg}^{2+}$ ) з сечею. Виснаження цих основних електролітів має значні клінічні наслідки, оскільки зниження рівня калію може спричинити

гіпокаліємію, тим самим підвищуючи ймовірність серцевих аритмій та погіршуючи м'язову скорочувальну здатність. Одночасно виснаження кальцію і магнію може негативно впливати як на кісткові, так і на м'язові обмінні процеси. Отже, при застосуванні петльових діуретиків необхідно проводити регулярні оцінки рівня електролітів у сироватці крові та вчасно проводити втручання при виявленні будь-яких недоліків, тим самим пом'якшуючи потенційні ускладнення та забезпечуючи забезпечення безпечних та ефективних терапевтичних схем.[3]

На фармакологічну ефективність петльових діуретиків в першу чергу впливає їх молекулярний склад, ліпофільність та біодоступність. Наприклад, фуросемід, буметанід та торасемід демонструють різний ступінь спорідненості до котранспортера NKCC2, що згодом впливає на швидкість початку діурезу, а також на величину діуретичного ефекту. Сполуки, що володіють ліпофільними характеристиками, сприяють більш швидкому проникненню клітин, що призводить до прискореного початку дії, тоді як підвищена біодоступність підвищує інтенсивність та тривалість терапевтичного ефекту після перорального прийому. [4]

Петльові діуретики здатні стимулювати синтез простагландинів у нирковій системі, що призводить до збільшення локального кровотоку в нирках (ренальної перфузії). Це, у свою чергу, покращує клубочкову фільтрацію, навіть у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, коли нормальна перфузія може бути порушена. Підвищення кровотоку нирок сприяє більш ефективному виділенню рідини та електролітів, посилюючи діуретичний ефект петльових діуретиків. Крім того, стимуляція простагландинів допомагає підтримувати функціональність нефронів та зберігати стабільний внутрішньоклітинний та міжклітинний баланс електролітів, що важливо для підтримки нормальної ниркової та загальної фізіологічної діяльності організму.[5]

Різні петльові діуретики, включаючи фуросемід, буметанід та торасемід, демонструють відмінну молекулярну архітектуру, яка диктує їх особливу

спорідненість до котранспортера  $\text{Na/K/2Cl}$  (NKCC2), розташованого в ниркових нефронів. Ці структурні відмінності впливають не тільки на кінетику та ефективність абсорбції ліків у шлунково-кишковому тракті, але й на латентність, що передуює прояву фармакологічних ефектів, поряд із тривалістю їх терапевтичної дії. Крім того, молекулярні характеристики, властиві кожному лікарському засобу, визначають ступінь взаємодії з білками плазми, їх розподіл по різних тканинам та метаболічні шляхи всередині печінки, які спільно мають прямий вплив на фармакокінетичні показники та індивідуалізовані клінічні реакції, що спостерігаються у пацієнтів. Ця складна взаємодія між молекулярною структурою діуретиків та його функціональними властивостями дозволяє фармакологам та лікарям адаптувати терапевтичні протоколи до конкретних клінічних обставин, тим самим оптимізуючи терапевтичну ефективність, одночасно пом'якшуючи потенціал несприятливих ефектів.[4]

Петльові діуретики, поза їх традиційним механізмом дії через пряме інгібування котранспортера  $\text{Na/K/2Cl}$  (NKCC2), мають здатність впливати на складні локальні сигнальні молекулярні каскади всередині ниркових нефронів. Зокрема, ці агенти модулюють синтез та функціональну активність простагландинів, що призводить до вазодилатації ниркових коркових та спинномозкових тканин, тим самим посилюючи місцеву перфузію та оптимізуючи клубочкову фільтрацію навіть у пацієнтів з порушеною гемодинамікою, наприклад, у пацієнтів із серцевою недостатністю. Крім того, петльові діуретики здатні регулювати активність певних іонних каналів і транспортувати білки, які є невід'ємною частиною рівноваги  $\text{Na}_2$ ,  $\text{K}_2$ ,  $\text{Cl}$  та інших електролітів на клітинному рівні. Ця багатогранна взаємодія не тільки посилює діуретичний ефект, але й сприяє більш точному підтриманню водно-електролітного та кислотно-лужного гомеостазу, пом'якшуючи ризик дисфункції нефронів та сприяючи стабільній інтеграції ниркових та системних фізіологічних процесів. [5]

**Основні представники петльових діуретиків та їх фармакологічні  
характеристики :**

<b>Препарат</b>	<b>Біодоступність</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Тривалість дії</b>	<b>Особливості</b>
<b>Фуросемід</b>	Приблизно 50–60%	Швидкий	4–6 годин	Найчастіше застосовується, ефективний при набряках і серцевій недостатності
<b>Буметанід</b>	Близько 80–90%	Дуже швидкий	4–6 годин	Більш потужний у менших дозах порівняно з фуросемідом
<b>Торасемід</b>	80–100%	Відносно швидкий	8–12 годин	Довша тривалість дії та стабільніший ефект

### 1.2. Фармакокінетичні параметри та їх клінічна інтерпретація

Петльові діуретики демонструють мінливість швидкості та ступеня пероральної абсорбції, що згодом впливає на початок та передбачуваність їх діуретичної ефективності. Фуросемід демонструє значну мінливість біодоступності (10— 100%), фактор, який залежить від споживання їжі та здоров'я шлунково-кишкового тракту, тоді як буметанід та торасемід постійно демонструють підвищений рівень біодоступності (~ 80— 90%), тим самим забезпечуючи більш передбачувану фармакологічну відповідь. Ця відмінність має значне клінічне значення в контексті фармакотерапії для гострих медичних ситуацій, де терміновість швидкого та надійного діуретичного

ефекту є першорядною, а також у лікуванні хронічних станів, де стабільність терапевтичної дії є критично важливою.[3]

Після всмоктування в системний кровообіг петльові діуретики значною мірою зв'язуються з білками плазми крові, передусім з альбуміном. Така особливість фармакокінетики обмежує їх розподіл у тканинах і визначає відносно невеликий об'єм розподілу. Клінічне значення високого рівня зв'язування з білками полягає в тому, що за умов зниження концентрації альбуміну в плазмі, зокрема при нефротичному синдромі, захворюваннях печінки або системних запальних процесах, зростає частка вільної, фармакологічно активної фракції препарату. Це може призводити як до посилення діуретичного ефекту, так і до підвищення ризику розвитку небажаних реакцій, насамперед порушень електролітного балансу та проявів токсичності. У зв'язку з цим у пацієнтів із гіпоальбумінемією або супутніми патологічними станами необхідне індивідуальне коригування дозування, що дозволяє підвищити безпеку та ефективність терапії.[6]

Фармакокінетичні шляхи, що регулюють метаболізм та елімінацію петлевих діуретиків, демонструють значні відмінності між різними фармакологічними агентами, що має значне клінічне значення для вибору терапевтичних схем. Отже, буметанід і торасемід піддаються значному печінковому метаболізму, тим самим полегшуючи більш послідовну та передбачувану діуретичну відповідь навіть у осіб з порушеною функцією нирок, оскільки ниркова елімінація не є основним механізмом їх очищення. Навпаки, фуросемід характеризується подвійним шляхом екскреції: він частково виводиться нирками в незмінній формі, а також піддається печінковому метаболізму. Ці унікальні характеристики призводять до коротшої та більш змінної терапевтичної тривалості, що є особливо критичним у гострих медичних ситуаціях або у пацієнтів з одночасною дисфункцією нирок та печінки. Всебічне розуміння метаболічних шляхів та механізмів елімінації дає змогу клініцистам адаптувати схеми дозування, оптимізувати інтервали дозування, прогнозувати потенційні взаємодії

лікарських засобів та зменшити ризик несприятливих токсичних ефектів, тим самим забезпечуючи надання безпечної та ефективної терапії відповідно до функціонального статусу уражених органів. [7]

Період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) петльових діуретиків показує, як довго препарат діє в організмі і коли потрібне повторне введення. Фуросемід має короткий  $t_{1/2}$  — приблизно 1,5–2 години. Через це його ефект швидко зникає, тому пацієнтам часто потрібно давати його кілька разів на день. Це важливо для людей із серцевою недостатністю або набряками. Буметанід і торасемід діють довше, їх  $t_{1/2}$  близько 3–4 годин. Завдяки цьому ефект більш тривалий, а прийом ліків можна робити рідше. Знання цього допомагає лікарям вибрати потрібний препарат і правильно скласти графік дозування для кожного пацієнта.[8]

Функціональний стан нирок відіграє роль у фармакокінетиці петльових діуретиків. У пацієнтів із нирковою недостатністю спостерігається зниження швидкості клубочкової фільтрації та ниркового кліренсу, що безпосередньо впливає на виведення препаратів, які переважно екскретуються нирками, таких як фуросемід. Через це період напіввиведення препарату збільшується, а ризик його накопичення в організмі зростає. У клінічній практиці це потребує уважного підбору доз та корекції режиму прийому, щоб уникнути надмірного сечовиділення, порушення балансу електролітів і раптових гіпотензивних епізодів.

Натомість петльові діуретики, які піддаються активному печінковому метаболізму, наприклад торасемід, демонструють відносно стабільний кліренс, що практично не змінюється при порушенні функції нирок. Це робить їх фармакологічний ефект більш передбачуваним навіть у пацієнтів із хронічною нирковою дисфункцією або в гострих клінічних ситуаціях, коли порушена перфузія нирок.

Завдяки цим властивостям лікарі можуть точніше підбирати терапевтичні схеми, обираючи препарат із оптимальним фармакокінетичним профілем для конкретного пацієнта. Завдяки цьому клініцисти можуть більш

точно підбирати дозування, що підвищує ефективність терапії та зменшує ризик виникнення побічних реакцій, забезпечуючи безпечне та контрольоване лікування пацієнтів.[9]

Петльові діуретики можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що є важливим моментом у клінічній практиці. Ліки, які змагаються за каналцеву секрецію або мають високу спорідненість до білків плазми, здатні змінювати рівень діуретика в нирках і впливати на його терапевтичну ефективність.

Особливо варто звертати увагу на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), які здатні перешкоджати секреції петльових діуретиків у ниркових каналцях. В результаті цього діуретик менше досягає апікальної мембрани товстої висхідної петлі Генле, де він звичайно пригнічує транспортний білок НКСС2. Наслідком таких взаємодій може бути зниження сечогінного ефекту, затримка рідини та загострення набряків або підвищення артеріального тиску у пацієнтів із серцевою чи нирковою недостатністю.

Розуміння цих механізмів допомагає лікарю передбачати можливі взаємодії, правильно коригувати дози діуретика та, при потребі, обирати інші терапевтичні підходи для безпечного і ефективного лікування пацієнта. [10]

Фармакокінетичні властивості петльових діуретиків демонструють значні варіації, на які впливають вікові характеристики пацієнта, фізіологічний стан його організму та задіяні адаптаційні фізіологічні механізми. У геріатричних пацієнтів спостерігається помітне зниження ниркового кліренсу, зниження швидкості клубочкової фільтрації та зміни об'єму розподілу плазми, що може продовжити період напіввиведення препарату та підвищити його концентрацію в плазмі крові, тим самим впливаючи як на терапевтичну ефективність, так і на ймовірність несприятливих токсикологічних реакцій. У осіб з фізіологічно модифікованими станами, такими як ті, що виникають під час гестації, спостерігаються зміни об'єму циркулюючої крові, швидкості перфузії нирок та метаболічної активності печінкових шляхів, що може призвести до

зниження біодоступності та змін кінетики абсорбції. Ці фармакокінетичні коливання вимагають індивідуального підходу до введення дозування, що сприяє досягненню оптимальних терапевтичних результатів, пом'якшує ризик електролітного дисбалансу та небажаних побічних ефектів і, зрештою, забезпечує безпеку пацієнтів у клінічних умовах. [11]

### **1.3. Фармакодинаміка: крива «доза-ефект» та поняття порогової концентрації**

Крива «доза-ефект» ілюструє залежність між кількістю введеного петльового діуретика та вираженістю діуретичного ефекту. На ранніх етапах збільшення дози викликає пропорційне наростання ефекту через більш активне блокування  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера (NKCC2) у петлі Генле. Після досягнення певного рівня формується плато : додаткове підвищення дози не приводить до значного збільшення діурезу, але підвищує ризик побічних ефектів.[3]

Порогова концентрація (threshold concentration)

Це мінімальний рівень препарату у плазмі або ниркових каналцях, необхідний для появи клінічно значимого діуретичного ефекту. Дози нижче порогового значення залишаються фармакологічно неефективними. Дотримання цього принципу особливо важливе при лікуванні гострих набряків та серцевої недостатності.[12]

Насичення транспортних механізмів у нирках

Коли концентрація петльових діуретиків у крові та ниркових каналцях стає дуже високою, транспортні білки, які відповідають за їх дію, досягають насичення. Це означає, що подальше збільшення дози не приводить до значного підвищення сечогінного ефекту. Водночас, надмірне перевищення дози може збільшити ризик розвитку небажаних станів, таких як дегідратація, зниження рівня калію, натрію та інших електролітів, що може негативно впливати на роботу серця та нирок. Розуміння принципу

«фармакодинамічного плато» допомагає лікарям безпечно підбирати дозу, поступово титруючи її до оптимального рівня, який забезпечує максимальний терапевтичний ефект при мінімальному ризику для пацієнта. Це особливо важливо при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю, хронічною нирковою дисфункцією та іншими станами, де контроль об'єму рідини має критичне значення. [13]

Індивідуальні фізіологічні відмінності Конфігурація кривої доза-відповідь та пороговий рівень концентрації петльових діуретиків демонструють значну мінливість серед різних пацієнтів, що пояснюється різними індивідуальними фізіологічними ознаками. Ці показники модулюються різними факторами, включаючи, але не обмежуючись ними, вік, генетичні поліморфізми, концентрацію білка в плазмі крові, функціональність нирок та наявність супутніх захворювань або супутніх захворювань. Наприклад, у осіб, які страждають хронічною нирковою недостатністю, фармакологічна ефективність препарату може проявлятися лише при введенні підвищених доз, оскільки порогова концентрація, необхідна для викликання значної діуретичної відповіді, підвищена. Врахування цих індивідуальних характеристик дозволяє медичним працівникам визначати дозування з більшою точністю, забезпечуючи таким чином оптимальну терапевтичну ефективність, одночасно зменшуючи ймовірність несприятливих ефектів, таких як дисбаланс електролітів або зневоднення. У клінічній практиці це має велике значення, бо у різних пацієнтів нирки працюють по-різному, обмін речовин може відрізнятися, а додаткові хвороби теж впливають на дію петльових діуретиків.[14]

Вплив доставки препарату до нирок. Ефективність петльових діуретиків суттєво залежить від того, наскільки швидко і в якій кількості препарат досягає ниркових каналців, де розташовані його основні мішені –  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортери (NKCC2) у товстій висхідній петлі Генле. Навіть якщо концентрація препарату в плазмі крові залишається високою, уповільнене надходження діуретика до каналців може значно зменшити його

фармакологічну дію. Це може відбуватися, наприклад, при зниженому нирковому кровотоку, який спостерігається у пацієнтів із серцевою недостатністю або гіповолемією, а також у випадках конкуренції з іншими лікарськими засобами під час канальцевої секреції. У таких ситуаціях стандартна доза препарату може виявитися недостатньою для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, навіть якщо концентрація діуретика в крові виглядає нормальною. Лікарям важливо враховувати, як швидко препарат потрапляє до нирок, і при необхідності коригувати дозу або обирати інший режим введення, щоб досягти потрібного сечогінного ефекту. Це допомагає покращити лікування та зменшити ризик побічних явищ, таких як зневоднення або порушення електролітного балансу, що особливо важливо для пацієнтів із хворобами нирок чи серцево-судинною недостатністю.[5]

Петльові діуретики характеризуються швидким початком фармакологічної дії, що робить їх особливо ефективними в клінічних умовах. Одночасно часовий проміжок діуретичного ефекту обмежений і залежить від періоду напіввиведення препарату. Отже, після одиночного введення концентрація фармакологічного засобу може знизитися нижче порогового рівня, що призводить до зниження ефективності.

У світлі цих ознак обов'язково потрібно розумно визначити частоту прийому дозування. Введення повторних або дробових доз сприяє постійному підтриманню фармакологічної концентрації вище необхідного порогу протягом добового циклу, що забезпечує безперервний діуретичний ефект. Цей підхід особливо актуальний для людей, які страждають хронічним набряком або застійною серцевою недостатністю, що вимагає ретельного контролю рівноваги рідини. [15]

Взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Ефективність петльових діуретиків може змінюватися при одночасному застосуванні інших препаратів. Зокрема, нестероїдні протизапальні засоби, тiazидні діуретики та інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи здатні впливати на фармакодинаміку, зміщуючи криву «доза-ефект» або

підвищуючи порогову концентрацію. У результаті діуретична відповідь може знижуватися, навіть при стандартному дозуванні. Тому врахування можливих лікарських взаємодій є необхідним для правильного вибору терапевтичної тактики, особливо у пацієнтів із резистентним набряковим синдромом.[9]

### **Висновки до розділу 1 :**

Петльові діуретики блокують  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортери у петлі Генле, що зменшує реабсорбцію натрію та води, забезпечуючи ефективний діуретичний ефект. Їх молекулярні та структурні особливості визначають швидкість початку дії та інтенсивність ефекту.

Фармакокінетика препаратів залежить від всмоктування, зв'язування з білками плазми, метаболізму та елімінації. Буметанід і торасемід мають стабільний кліренс навіть при порушеній функції нирок, тоді як фуросемід демонструє мінливу біодоступність та короткий період дії.

Фармакодинаміка показує криву «доза-ефект» і порогову концентрацію. Підвищення дози понад плато не збільшує ефект, але підвищує ризик дегідратації та електролітного дисбалансу. Ефективність залежить також від доставки препарату до ниркових каналців.

Взаємодії з іншими ліками, такими як НПЗЗ чи тіазиди, можуть знижувати діуретичний ефект. Індивідуальні фактори пацієнтів — вік, функція нирок, білок плазми, супутні захворювання — впливають на ефективність і безпеку терапії.

Загалом, петльові діуретики ефективні для контролю водно-електролітного балансу та набряків, але потребують індивідуального підходу, контролю функції нирок і врахування взаємодій для безпечного і передбачуваного лікування.

## РОЗДІЛ 2. ДІУРЕТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОДОЛАННЯ

### 2.1. Визначення, епідеміологія та основні клінічні причини

Діуретична резистентність являє собою фізіологічний стан, при якому петльові діуретики не можуть викликати очікувану діуретичну відповідь, навіть якщо пацієнт дотримується призначених доз і дотримується відповідного протоколу лікування. Іншими словами, організм не проявляє очікуваної фармакологічної відповіді на ліки за стандартних фізіологічних умов.

Це явище може виникнути з різних причин : наприклад, діуретик може не досягти передбачуваного місця дії в нирковій системі при необхідній концентрації, або його ефективність може бути знижена в результаті компенсаторних механізмів організму, які намагаються зберегти водно-електролітний гомеостаз. Крім того, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості людини, що охоплюють функцію нирок, концентрації білків плазми та наявність будь-яких супутніх захворювань, значно впливають на терапевтичну ефективність фармакологічних засобів. Розуміння цієї обставини має вирішальне значення для лікаря : це полегшує своєчасне коригування дозування, вибір комбінацій діуретиків або вивчення альтернативних стратегій підтримки регулювання об'єму рідини та пом'якшення потенційних ускладнень. [16]

- Діуретична резистентність часто зустрічається серед пацієнтів із серцевою недостатністю (особливо при хронічній формі) та у хворих з нирковою дисфункцією або коморбідними станами.

- Різні дослідження показують, що до 20–30% пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю мають суттєве зниження відповіді на діуретики. [17]

#### Роль ниркової недостатності

- У хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і порушення функції канальцевої

секреції зменшують надходження петльових діуретиків до місця фармакологічної дії в нефроні.

- Через це, навіть при адекватній концентрації препарату в плазмі, доступність діуретика в каналцях залишається недостатньою, що призводить до ослаблення або втрати діуретичного ефекту.

- Патолофізіологічно це пояснюється порушенням інтактної передачі препарату з крові до просвіту нефрона, а також адаптацією каналців до тривалого завантаження іонів, що знижує чутливість до дії діуретика. [18]

При серцевій або нирковій патології організм часто запускає компенсаторні механізми, що підтримують водно-електролітний баланс. Одним із ключових є підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) та симпатичної нервової системи. Ці механізми змушують нирки реабсорбувати більше натрію і води, що фактично протидіє сечогінній дії петльових діуретиків.

У клінічній практиці це проявляється у зменшенні ефективності стандартних доз діуретика : навіть при достатній концентрації препарату в крові сечовиділення може залишатися низьким. Така нейрогормональна компенсація є однією з основних причин резистентності до діуретиків, особливо у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю або нирковою дисфункцією. Розуміння цього явища допомагає лікарю правильно оцінити ефективність терапії і при необхідності коригувати режим лікування — наприклад, підбирати комбінації препаратів або додатково впливати на RAAS для покращення відповіді на лікування.[19]

Деякі лікарські засоби можуть знижувати ефективність петльових діуретиків. До них належать нестероїдні протизапальні препарати, що зменшують синтез простагландинів, інгібітори RAAS та ліки, які конкурують за каналцеву секрецію. Ці взаємодії можуть зменшувати діуретичну відповідь навіть при стандартних дозах.

У клінічній практиці важливо враховувати такі взаємодії для корекції терапевтичних схем і підтримки належного сечогінного ефекту у пацієнтів із серцевою чи нирковою патологією.[9]

Порушення гемодинаміки, наприклад знижений серцевий викид, призводить до зменшення ниркової перфузії, що ускладнює доставку петльових діуретиків до нефронів і знижує їхню ефективність. Окрім цього, метаболічні фактори, такі як гіпоальбумінемія, ацидоз чи артеріальна гіпертензія, можуть змінювати розподіл препарату в організмі та його фармакодинамічну дію. У клінічній практиці це означає, що пацієнти з подібними порушеннями можуть демонструвати ослаблену відповідь на стандартну терапію, що вимагає індивідуального підходу до дозування та ретельного моніторингу ефекту.[20]

Окрім механізмів, пов'язаних із зниженням доставки препарату до місця дії або активацією нейрогормональних систем, тривале застосування петльових діуретиків може призводити до адаптаційних змін у структурі та функції нефрону. Такі зміни включають гіпертрофію клітин дистальних відділів нефрону та підвищення активності механізмів реабсорбції натрію після припинення дії діуретика. Цей феномен, відомий як “post-diuretic sodium retention”, полягає в тому, що після зниження концентрації діуретика у крові компенсаторно підвищується реабсорбція натрію в дистальних сегментах нефрону, що частково нівелює попередній діуретичний ефект. Розуміння цього процесу дозволяє краще прогнозувати клінічну відповідь на лікування, особливо при тривалому застосуванні петльових діуретиків і у пацієнтів із повторними епізодами набряків.[24]

## **2.2. Стратегії оптимізації монотерапії петльовими діуретиками**

Ефективність петльових діуретиків складно пов'язана зі специфічною функціональністю нирок, особливо щодо швидкості клубочкової фільтрації та активності каналцевої секреції. У осіб, у яких діагностовано хронічну

ниркову недостатність або зниження швидкості фільтрації, звичайні терапевтичні дози часто не досягають адекватної концентрації фармакологічного агента в просвіті нефрона, що призводить до зменшення очікуваної діуретичної відповіді.

Отже, в області клінічної практики необхідно впровадити парадигму «доза на вимогу», де титрування фармацевтичного агента проводиться поступово, під постійним спостереженням за схемами сечовипускання та електролітною рівновагою. Цей підхід сприяє досягненню оптимальних терапевтичних результатів, одночасно зменшуючи ризики, пов'язані з передозуванням, та необхідність комбінованої терапії під час початкової фази втручання. Крім того, налаштування режиму дозування враховує супутні медичні стани, стан гідратації пацієнта та відповідні фармакокінетичні ознаки, тим самим значно підвищуючи передбачуваність терапевтичної ефективності та загальну безпеку протоколу лікування.[20]

У хворих із застійною серцевою недостатністю всмоктування петльових діуретиків у шлунково-кишковому тракті може бути порушене через набряк слизової оболонки кишечника та зміну моторики травного тракту. Це може зменшувати всмоктування пероральних препаратів, через що терапевтична концентрація в крові досягається не повністю. Перехід на внутрішньовенне введення препарату дозволяє лікуючому лікарю забезпечити постійний рівень діуретика в крові, що сприяє стабільному сечовиділенню. Цей підхід особливо корисний для пацієнтів, у яких пероральні форми дають слабкий ефект, оскільки дозволяє підвищити терапевтичну відповідь та зменшити ризик недостатньої ефективності лікування.[21]

У пацієнтів, які виявляють значну стійкість до петльових діуретиків, введення болюсних доз може призвести до коливань плазмових концентрацій фармакологічного засобу, тим самим зменшуючи ефективність діуретичного ефекту та стимулюючи компенсаторні нейрогормональні шляхи, такі як ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Використання безперервної внутрішньовенної інфузії сприяє підтримці стабільної концентрації

діуретиків, тим самим мінімізуючи коливання рівнів сироватки крові та отримуючи більш послідовну сечогінну відповідь. Ця методологія не тільки підвищує терапевтичну ефективність, але й пом'якшує потенціал ускладнень, які можуть виникнути внаслідок неадекватної терапевтичної відповіді. У клінічних умовах застосування безперервної інфузії особливо виправдане у важких випадках застійної серцевої недостатності, коли звичайні методи введення не дають очікуваних терапевтичних результатів. [22]

Регулювання споживання натрію є основним аспектом ефективного лікування з використанням петльових діуретиків. Надлишок харчового натрію викликає підвищену реабсорбцію натрію в дистальних сегментах нефрона, тим самим помітно зменшуючи ефективність діуретиків і потенційно стимулюючи накопичення надлишкової рідини в організмі. У клінічній практиці суворе дотримання дієтичних рекомендацій щодо обмеження натрію допомагає підтримувати стабільну сечогінну відповідь, запобігати прогресуванню набрякового синдрому та знижувати ризик ускладнень, пов'язаних із застійною серцевою недостатністю. Крім того, контроль натрію підвищує ефективність медикаментозної терапії, дозволяючи лікарю досягати більш передбачуваного і безпечного результату лікування.[22]

Спостереження за електролітним гомеостазом і показниками функції нирок має першорядне значення під час прийому петльових діуретиків. Оцінка концентрацій натрію, калію та креатиніну в поєднанні з оцінкою швидкості клубочкової фільтрації сприяє своєчасному виявленню несприятливих змін, пов'язаних з лікуванням, особливо тих, що стосуються електролітної дисрегуляції або порушення функції нирок. Отримані результати використовують для корекції дози та уточнення режиму терапії з урахуванням клінічного стану пацієнта. У практичній роботі такий підхід допомагає зменшити ризик ускладнень і забезпечити стабільну відповідь на монотерапію петльовими діуретиками.[23]

Дія петльових діуретиків залежить від того, як препарат всмоктується, розподіляється та виводиться з організму. У різних пацієнтів ці процеси

можуть відрізнятись. Наприклад, при зниженому рівні альбуміну змінюється зв'язування препарату з білками крові. Також на ефект можуть впливати інші лікарські засоби, особливо ті, що виводяться через ниркові канальці.

При набряках або зневодненні змінюється об'єм розподілу, що також може впливати на концентрацію препарату. Тому під час лікування враховують можливі взаємодії та стан пацієнта, а за потреби коригують дозу.[24]

У поєднанні з корекцією дозування або зміною способу введення все частіше застосовують методику оцінки кількості натрію, що виділяється з сечею, для контролю ефективності петльових діуретиків. Вимірювання рівня натрійурезу дозволяє об'єктивно оцінити діуретичну відповідь незалежно від концентрації препарату в плазмі та клінічних проявів затримки рідини.

Цей підхід дає змогу своєчасно виявляти недостатню відповідь на лікування та коригувати режим терапії в реальному часі (зокрема, дозу або частоту введення), запобігаючи надлишковому підвищенню доз, яке могло б спричинити електролітні порушення або дегідратацію. У пацієнтів із гострою серцевою недостатністю застосування протоколів, орієнтованих на натрійурез, підвищує точність і передбачуваність сечогінної відповіді. [25]

### **2.3. Стратегії послідовної блокади нефрону (комбінована діуретична терапія)**

Принцип послідовної блокади нефрону полягає у раціональному поєднанні діуретичних препаратів, які впливають на різні відділи нефрону та різні механізми реабсорбції натрію. Відомо, що при застосуванні одного діуретика організм може частково компенсувати втрату натрію шляхом посилення його реабсорбції в інших сегментах канальцевої системи. Саме тому при недостатній ефективності монотерапії доцільним є додавання іншого препарату, який діє на іншу ділянку нефрону. Наприклад, поєднання

петльового діуретика з тіазидним або калійзберігаючим дозволяє досягти більш вираженого та стабільного діуретичного ефекту.

Такий підхід застосовується переважно у пацієнтів із набряковим синдромом або хронічною серцевою недостатністю, коли необхідно підсилити виведення рідини з організму. Однак комбінована терапія потребує обов'язкового контролю електролітного балансу, функції нирок та загального стану пацієнта, оскільки існує ризик розвитку гіпокаліємії, гіпонатріємії та інших порушень водно-електролітної рівноваги. [26]

У пацієнтів, які погано реагують на монотерапію петльовими діуретиками, часто застосовують комбінацію з тіазидними або тіазидоподібними діуретиками. Це дозволяє блокувати додаткові ділянки нефрону, зменшуючи компенсаторну реабсорбцію натрію у дистальних каналцях, що покращує виділення рідини та контроль об'єму плазми. Ключовим є ретельний контроль електролітів і функції нирок, оскільки комбінована терапія може підвищувати ризик дисбалансу калію та натрію. Лікарі використовують цей підхід переважно у пацієнтів із серцевою недостатністю або тяжкою нирковою дисфункцією, де монотерапія не дає очікуваного ефекту. [27]

У клінічній практиці пацієнтам із гострою серцевою недостатністю часто показане поєднання діуретиків різних груп для підсилення сечогінного ефекту. Така комбінація дозволяє блокувати натрійуретичні механізми на різних ділянках нефрону, що особливо важливо, коли стандартна монотерапія петльовими діуретиками не забезпечує достатнього зменшення об'єму рідини. Використання послідовної блокади сприяє швидшому контролю набряків і зниженню венозного тиску, що покращує гемодинамічний стан і загальний клінічний прогноз пацієнта.[28]

Комбінована діуретична терапія використовується для підвищення ефективності діуретиків у осіб, які страждають серцевою недостатністю, особливо в тих випадках, коли існує неадекватна реакція на монотерапію. Такий підхід сприяє швидкому полегшенню симптомів застійних явищ і

підвищує клінічний статус у короткостроковій перспективі. Тим не менш, його вплив на довгостроковий прогноз залишається невизначеним. Існуючі результати досліджень не дають переконливих доказів, які свідчать про зниження рівня смертності або частоти повторних госпіталізацій, пов'язаних із супутнім прийомом діуретиків. Терапевтичні результати залежать від ступеня серцевої недостатності, функції нирок та наявності співіснуючих медичних станів. Крім того, агресивний діурез може бути пов'язаний з електролітним дисбалансом і змінами функції нирок, що вимагає постійного спостереження. Отже, початок комбінованої терапії має ґрунтуватися на комплексній оцінці клінічного стану пацієнта і супроводжуватися суворим клінічним та лабораторним наглядом. [28]

Застосування кількох діуретиків одночасно може супроводжуватися порушенням водно-електролітного балансу. Це пояснюється тим, що препарати діють на різні ділянки нефрону та підсилюють ефект один одного. Найчастіше при такій терапії відзначають зниження рівня калію та натрію в крові. Подібні зміни можуть наростати поступово, але іноді виникають швидко, особливо якщо діурез є вираженим. Такі зміни здатні спричинити клінічні прояви — від загальної слабкості та порушень серцевого ритму до неврологічних симптомів у випадку значного зниження рівня натрію.

Окрім електролітних зрушень, комбіноване застосування діуретиків може впливати на функцію нирок. Зменшення внутрішньосудинного об'єму та зміни перфузії ниркової тканини іноді призводять до підвищення рівня креатиніну та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Ризик таких ускладнень зростає у пацієнтів похилого віку, осіб із початковим порушенням ниркової функції та за наявності супутньої терапії, що впливає на ниркову гемодинаміку.

У зв'язку з цим призначення комбінованої діуретичної схеми потребує обережності. Регулярний лабораторний контроль рівня електролітів, креатиніну та інших показників функції нирок є необхідною умовою безпечного лікування. Своєчасне виявлення відхилень дозволяє коригувати

дозування або тимчасово змінювати терапевтичну тактику, зменшуючи ризик серйозних ускладнень. [29]

При підборі діуретиків у поєднанні необхідно зважати на особливості їх дії в організмі та на функціональний стан нирок. Має значення тривалість дії препарату, шлях його виведення та можливість накопичення при зниженій швидкості клубочкової фільтрації. У практиці до петльового діуретика нерідко додають тіазидний або тіазидоподібний засіб, якщо відповідь на монотерапію є недостатньою. При зниженому GFR можуть застосовувати метолазон чи хлорталідон, оскільки вони зберігають ефективність навіть при помірному порушенні функції нирок.

Разом із тим така комбінація потребує обережності. Підвищується ризик електролітних порушень і надмірної втрати рідини, тому лікування проводять із регулярним контролем лабораторних показників та корекцією доз залежно від клінічної ситуації. [30]

Незважаючи на наявні клінічні дані, оптимальні схеми комбінованої діуретичної терапії залишаються недостатньо визначеними. Потрібні подальші дослідження для порівняння різних комбінацій препаратів, доз та тривалості лікування, з урахуванням особливостей конкретних груп пацієнтів. Важливо оцінювати ефективність терапії у людей із різним ступенем серцевої недостатності, порушеннями функції нирок та наявністю супутніх захворювань, щоб забезпечити безпечне і прогнозоване застосування лікування. Індивідуальний підхід до початку комбінованої терапії дозволяє підбирати фармакологічні засоби та змінювати схеми дозування з урахуванням клінічних та лабораторних показників, що згодом підвищує ефективність лікування та пом'якшує ймовірність побічних ефектів. Ефективна стратегія індивідуалізації лікування не тільки полегшує лікування симптомів у короткостроковій перспективі, але й підвищує безпеку та передбачуваність довгострокових терапевтичних результатів. [31]

## Висновки до розділу 2 :

Діуретична резистентність — це стан, при якому петльові діуретики не забезпечують належної діуретичної відповіді навіть при адекватному дозуванні. Найчастіше вона розвивається у пацієнтів із хронічною серцевою та нирковою недостатністю. Основними патофізіологічними механізмами є зниження доставки препарату до нефрона при порушенні функції нирок, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гемодинамічні зміни, лікарські взаємодії та адаптаційні процеси в каналцях нефрону.

Оптимізація терапії передбачає індивідуальне титрування дози з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, можливий перехід на внутрішньовенне введення або безперервну інфузію, обмеження споживання натрію та регулярний контроль електролітів і функції нирок. У разі недостатньої ефективності монотерапії застосовують стратегію послідовної блокади нефрону шляхом комбінування діуретиків різних груп. Такий підхід підвищує діуретичний ефект, проте потребує ретельного моніторингу через ризик електролітних порушень та погіршення ниркової функції.

Таблиця 2

### Послідовна блокада нефрону при комбінованій діуретичній терапії :

Група діуретиків	Місце дії в нефроні	Механізм дії	Приклад препарату	Клінічне значення
Петльові діуретики	Товста висхідна частина петлі Генле	Блокують $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ транспорт, зменшуючи реабсорбцію натрію та води	Фуросемід, Торасемід	Основна терапія при набряках та серцевій недостатності

<b>Група діуретиків</b>	<b>Місце дії в нефроні</b>	<b>Механізм дії</b>	<b>Приклад препарату</b>	<b>Клінічне значення</b>
Тіазидні діуретики	Дистальний звивистий каналець	Інгібують реабсорбцію $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$	Гідрохлортіазид, Хлорталідон	Підсилюють дію петльових діуретиків при резистентності
Калійзберігаючі діуретики	Дистальні канальці та збірні трубочки	Блокують дію альдостерону або $\text{Na}^+$ канали	Спіронолактон, Еплеренон	Зменшують втрату калію та підсилюють діурез
Інгібітори карбоангідрازی	Проксимальний каналець	Знижують реабсорбцію бікарбонату	Ацетазоламід	Додатковий ефект у складних випадках діуретичної резистентності

## РОЗДІЛ 3. БЕЗПЕКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ: ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ ТА РАЦІОНАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ

### 3.1. Електролітні порушення та кислотно-основні розлади.

Петльові діуретики, такі як фуросемід, торсемід і буметанід, реалізують свій діуретичний ефект шляхом інгібування  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  котранспортера в товстій висхідній частині петлі Генле. Це призводить до підвищеного виділення натрію та хлоридів у сечу, що, у свою чергу, стимулює компенсаторну секрецію калію у дистальних звивистих каналцях нефрону через підвищену активність натрій-калієвих обмінників та альдостеронову регуляцію. Результатом є зниження концентрації калію в плазмі крові, що клінічно проявляється різними симптомами, включаючи генералізовану м'язову слабкість, судоми, парестезії та порушення серцевого ритму, включно з шлуночковими аритміями. Також слід враховувати, що тяжкість гіпокаліємії може посилюватися при тривалій терапії, високих дозах діуретиків або при поєднанні з іншими препаратами, що викликають втрату калію (наприклад, кортикостероїди чи аміноглікозиди). Клінічне значення цього стану обумовлює необхідність регулярного моніторингу рівня калію у сироватці, а також раннього призначення калійвмісних добавок або корекції дієти для запобігання серйозним ускладненням.[32]

Тривале застосування петльових діуретиків може призводити не лише до втрат калію, але й до значного зниження концентрації натрію та хлоридів у плазмі крові. Надмірний діурез стимулює екскрецію цих електролітів, що може призвести до гіпонатріємії та гіпохлоремії. Гіпонатріємія проявляється слабкістю, запамороченням, головним болем, сплутаністю свідомості і, у тяжких випадках, судомами або комою. Гіпохлоремія, хоча часто менш помітна клінічно, сприяє формуванню метаболічного алкалозу та посилює електролітний дисбаланс. Ризик розвитку цих станів особливо високий при тривалому лікуванні, високих дозах петльових діуретиків, у літніх пацієнтів

або при супутньому використанні інших препаратів, що знижують натрій, таких як тіазидні діуретики. Для запобігання ускладненням необхідний регулярний моніторинг плазмових концентрацій натрію та хлоридів, корекція об'єму рідини і, за потреби, призначення відповідних електролітних добавок.[1]

Магній служить необхідним електролітом для оптимальної роботи як серцево-судинної, так і нервово-м'язової систем. Тривале введення петльових діуретиків призводить до посилення ниркової екскреції магнію, що потенційно призводить до виникнення гіпомагніємії. Цей дефіцит часто залишається невиявленим, оскільки його клінічні прояви можуть бути незначними під час початкових фаз. Тим не менш, у поєднанні з гіпокаліємією гіпомагніємія помітно підвищує ймовірність порушень серцевого ритму, включаючи шлуночкові аритмії, і додатково розпалює м'язові спазми, судоми та слабкість. Особливо сприйнятливими є люди похилого віку та особи, які мають паралельні ниркові патології або займаються поліфармацією. Для ефективної профілактики несприятливих наслідків доцільно проводити регулярні оцінки концентрації магнію в сироватці крові та, якщо це зазначено, впроваджувати коригувальні заходи шляхом введення добавок магнію або прийняття збалансованого харчування. [1]

Тривалий прийом петльових діуретиків призводить до багатогранного порушення електроліту, що характеризується значним виснаженням калію і хлориду поряд з системним зневодненням. Зменшення об'єму плазми крові запускає активацію системи ренін-ангіотензин-альдостерон, яка згодом сприяє секреції іонів водню в дистальних каналцях нефрона, одночасно посилюючи реабсорбцію бікарбонату, що завершується гіпохлоремічним метаболічним алкалозом. Клінічна картина цього стану може варіюватися від неспецифічних симптомів, таких як генералізована слабкість та когнітивна дезорієнтація, до більш важких проявів, включаючи значні серцеві аритмії, особливо у геріатричних пацієнтів або осіб з порушенням функції нирок. У цьому контексті критичний компонент безпечного фармакологічного

управління передбачає регулярну та систематичну оцінку електролітів ( $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Na^+$ ) та кислотно-лужної рівноваги. Коли це вважається необхідним, доцільні індивідуальні втручання для усунення дефіциту електролітів та відновлення балансу рідини, що значно пом'якшує ймовірність серцево-судинних ускладнень та забезпечує безпечне та ефективне застосування діуретичної терапії. [33]

У літніх пацієнтів вікові зміни в нирковій та серцево-судинній системі суттєво впливають на здатність організму підтримувати належний електролітний баланс при застосуванні петльових діуретиків. У пацієнтів літнього віку знижена швидкість клубочкової фільтрації та наявність супутніх захворювань, таких як серцева недостатність або метаболічні розлади, підвищують ризик розвитку виражених електролітних дисбалансів навіть при помірних дозах петльових діуретиків. Додатково, одночасне застосування кількох лікарських засобів (поліфармація) може впливати на ниркову екскрецію та обмін електролітів, що збільшує ймовірність порушень рівнів натрію, калію та магнію. Саме через ці фактори літній вік визнається одним із ключових чинників ризику для розвитку діуретично-асоційованих порушень електролітного та кислотно-основного балансу. [34]

Регулярна перевірка рівня електролітів та кислотно-лужного стану є ключовим елементом безпеки для пацієнтів, які отримують петльові діуретики. Контроль концентрацій натрію, калію, магнію та креатиніну, особливо на початкових етапах терапії або після зміни дози, дозволяє вчасно виявити відхилення та скоригувати лікування, щоб уникнути тяжких ускладнень. Одночасне спостереження за об'ємом рідини та функцією нирок зменшує ризик виникнення аритмій, судом і симптоматичної гіпонатріємії. Практика клінічної роботи та результати досліджень показують, що регулярний контроль електролітів і кислотно-лужного стану дозволяє своєчасно виявляти відхилення, проводити необхідну корекцію лікування та значно знижує ризик ускладнень у пацієнтів, що отримують петльові діуретики. [1]

### 3.2. Неелектролітні побічні ефекти

Застосування петльових діуретиків може супроводжуватися значним зменшенням об'єму циркулюючої крові внаслідок інтенсивного виведення води та натрію нирками. Такий ефект є прямим наслідком механізму дії цих препаратів, які пригнічують реабсорбцію іонів у висхідній частині петлі Генле, що призводить до посиленого діурезу. У результаті відбувається зниження об'єму плазми крові та зменшення венозного повернення до серця, що може спричиняти артеріальну гіпотензію, відчуття слабкості, запаморочення або ортостатичні порушення при зміні положення тіла. У деяких випадках надмірна втрата рідини може призводити до розвитку симптоматичної гіповолемії, яка проявляється зниженням артеріального тиску, тахікардією та погіршенням периферичної перфузії. Особливо чутливими до таких змін є пацієнти літнього віку, оскільки вікове зниження функціональних резервів серцево-судинної системи та нирок обмежує здатність організму швидко компенсувати втрату рідини. Крім того, у пацієнтів із серцевою недостатністю або іншими хронічними захворюваннями навіть помірне зменшення об'єму плазми може призводити до погіршення гемодинамічного стану. У зв'язку з цим під час терапії петльовими діуретиками важливим є регулярний контроль артеріального тиску, оцінка гідратаційного статусу пацієнта та, за потреби, корекція дози препарату з метою запобігання надмірній дегідратації та пов'язаним із нею ускладненням.[35]

До неелектролітних побічних ефектів петльових діуретиків також належать реакції з боку шлунково-кишкового тракту. У деяких пацієнтів під час терапії можуть спостерігатися такі симптоми, як нудота, блювання, біль або дискомфорт у животі, діарея чи, навпаки, закрепи. Подібні прояви зазвичай мають помірний характер, проте вони можуть впливати на самопочуття пацієнта та знижувати переносимість лікування. Поява таких симптомів частково пов'язана з фармакологічною дією діуретиків, які викликають значне виведення рідини та зміну об'єму циркулюючої крові. Це,

у свою чергу, може впливати на кровопостачання органів травної системи та функціональну активність кишечника. Крім того, коливання водно-електролітного балансу під час інтенсивної діуретичної терапії можуть додатково сприяти виникненню дискомфорту з боку травної системи. У більшості випадків ці реакції не потребують припинення лікування, однак при виражених або тривалих симптомах доцільно оцінити стан пацієнта, переглянути дозування препарату та, за необхідності, провести симптоматичну корекцію. Такий підхід дозволяє зберегти ефективність терапії та водночас покращити її переносимість для пацієнта. [36]

Одним із можливих неелектролітних побічних ефектів петльових діуретиків є розвиток ототоксичності. Вважається, що це пов'язано з їхнім впливом на структури внутрішнього вуха, які беруть участь у процесі сприйняття звуків. У клінічній практиці такі зміни можуть проявлятися шумом у вухах (тинітусом), зниженням гостроти слуху або відчуттям приглушеного звучання.

У більшості випадків ці порушення мають тимчасовий характер і поступово зникають після зменшення дози препарату або припинення лікування. Водночас ризик їх появи підвищується при застосуванні високих доз діуретиків, швидкому внутрішньовенному введенні або при одночасному використанні інших лікарських засобів з ототоксичною дією, зокрема аміноглікозидних антибіотиків. З огляду на це під час терапії доцільно звертати увагу на можливі симптоми порушення слуху та, у разі їх появи, своєчасно переглядати лікувальну схему.[1]

Під час застосування петльових діуретиків у деяких пацієнтів можуть спостерігатися певні метаболічні зміни, які не пов'язані безпосередньо з електролітним балансом. Зокрема, описано підвищення рівня сечової кислоти в крові, що може сприяти розвитку гіперурикемії. Також у клінічних спостереженнях відзначаються можливі зміни ліпідного профілю та окремі порушення вуглеводного обміну.

Такі ефекти зазвичай не мають виражених проявів у більшості пацієнтів, однак можуть набувати клінічного значення у людей із метаболічним синдромом, цукровим діабетом або схильністю до подагри. У зв'язку з цим при тривалому застосуванні петльових діуретиків доцільно періодично оцінювати показники метаболічного стану, щоб за необхідності своєчасно скоригувати терапію.[37]

Під час прийому петльових діуретиків підгрупа пацієнтів може зазнавати різних змін в неврологічній системі. Ці зміни часто проявляються як генералізована слабкість, підвищена втома, цефалгія або відчуття внутрішнього збудження. У деяких випадках пацієнти також можуть повідомляти про дратівливість, проблеми з підтримкою концентрації або легкі коливання настрою. До таких проявів можна віднести як значну сечогінну дію фармакологічних засобів, так і зменшення обсягу циркулюючих рідин всередині організму.

У більшості випадків ці симптоми проявляють помірний характер і не становлять значної загрози здоров'ю; однак вони можуть вплинути на загальне самопочуття та якість життя пацієнта протягом усього процесу лікування. Такі скарги особливо поширені серед людей похилого віку, оскільки вікові зміни нервової та серцево-судинної систем зменшують здатність організму оперативно адаптуватися до коливань водно-електролітної рівноваги.

У світлі цього важливо стежити за появою таких симптомів під час терапії діуретиками та оцінювати загальний стан пацієнта. При необхідності лікар може змінити дозування препарату або переоцінити протокол лікування, тим самим пом'якшуючи тяжкість побічних проявів і забезпечуючи більш безпечне введення петльових діуретиків.[36]

Для зручності основні неелектролітні побічні ефекти петльових діуретиків узагальнено в таблиці.

**Основні неелектролітні побічні ефекти петльових діуретиків**

<b>Побічний ефект</b>	<b>Основні прояви</b>	<b>Коротке пояснення / причини</b>
Гіповолемія та артеріальна гіпотензія	Запаморочення, слабкість, ортостатична гіпотензія, тахікардія	Інтенсивне виведення води та натрію призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, біль у животі, діарея або закреп	Зміни об'єму рідини та вплив на кровопостачання органів травлення
Ототоксичність	Шум у вухах, зниження слуху, приглушене сприйняття звуків	Вплив препарату на структури внутрішнього вуха ; ризик зростає при високих дозах або швидкому внутрішньовенному введенні
Метаболічні зміни	Гіперурикемія, зміни ліпідного профілю, порушення вуглеводного обміну	Вплив діуретиків на метаболічні процеси в організмі
Неврологічні симптоми	Головний біль, слабкість, втома, дратівливість, порушення концентрації	Пов'язані зі змінами об'єму рідини та загальним впливом на організм
Алергічні та гематологічні реакції	Висипання, свербіж, почервоніння ; рідко – тромбоцитопенія або нейтропенія	Імунна реакція організму на препарат

### 3.3. Алгоритм раціонального призначення та моніторингу терапії

Розумне введення петльових діуретиків вимагає, принципово, комплексної оцінки клінічного стану пацієнта. Лікар повинен встановити наявність однозначних медичних показань, таких як застійна серцева недостатність, набряк, пов'язаний з порушенням функції нирок або хронічна гіпертензія, одночасно виключаючи змінні, які можуть підвищити ймовірність несприятливих наслідків: глибока гіпотензія, різке зменшення об'єму циркулюючої крові або значні порушення електролітного гомеостазу. Наступна фаза передбачає підбір відповідного сечогінного засобу і встановлення початкової дози з урахуванням хронологічного віку пацієнта, функціональності нирок, супутніх станів, паралельної фармакотерапії. Обов'язково необхідно провести фундаментальні лабораторні оцінки, що включають вимірювання концентрацій калію, натрію, магнію та креатиніну, щоб полегшити своєчасну ідентифікацію аномалій та запобігти потенційним несприятливим наслідкам. Ця методологія дозволяє інтегрувати терапевтичну ефективність із ослабленням ризиків, особливо тих, що пов'язані з електролітним дисбалансом, гіповолемією або метаболічними порушеннями, тим самим забезпечуючи безпечне та регульоване застосування петльових діуретиків у клінічній практиці.[38]

При визначенні показань до застосування петльових діуретиків лікар обирає конкретний препарат, враховуючи стан нирок пацієнта, наявність супутніх захворювань та фармакокінетичні властивості ліків. Початкова доза встановлюється на мінімально ефективному рівні, достатньому для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, а подальша корекція проводиться поступово залежно від клінічного стану пацієнта та результатів лабораторних досліджень. Першорядне значення має послідовний моніторинг концентрації електролітів, функціональності нирок та об'єму циркулюючої крові, щоб негайно виявити будь-які зміни та запобігти ускладненням, які можуть включати гіповолемію, електролітний дисбаланс та порушення обміну

речовин. Особливий акцент робиться на геріатричних пацієнтів та особах із серцево-судинними або нирковими розладами, оскільки вони демонструють підвищену чутливість до змін балансу рідини та змін концентрації електролітів. Систематичний моніторинг та оперативне коригування терапевтичних схем дозволяють безпечно та регульовано введення петльових діуретиків у клінічних умовах. [35]

Під час застосування петльових діуретиків надзвичайно важливо постійно спостерігати за станом пацієнта. Лікар повинен регулярно перевіряти рівні основних електролітів — калію, натрію, хлориду та магнію — а також функцію нирок через концентрацію креатиніну в крові, особливо на початку терапії або після зміни дози. Необхідно регулярно перевіряти об'єм циркулюючої крові, артеріальний тиск та ознаки дегідратації. Такий контроль дозволяє своєчасно виявляти початкові ознаки гіповолемії та вжити заходів для запобігання ускладнень, одночасно зберігаючи ефективність діуретичної терапії.[36]

Паралельно з контролем електролітного балансу слід ретельно спостерігати за можливими неелектролітними побічними ефектами петльових діуретиків. До них належать порушення слуху, що проявляються як ототоксичність, реакції з боку шлунково-кишкового тракту — нудота, блювання, біль у животі, діарея або запори — а також метаболічні зміни, такі як підвищення рівня сечової кислоти в крові, зміни ліпідного профілю та порушення вуглеводного обміну. Ці ефекти особливо важливі з клінічної точки зору у пацієнтів літнього віку та у тих, хто отримує одночасно кілька лікарських засобів, оскільки наявність поліфармації підвищує ризик взаємодій та загострення побічних реакцій. Оперативне виявлення таких ускладнень полегшує своєчасну модифікацію терапевтичних втручань, тим самим запобігаючи загострення клінічного стану пацієнта та забезпечуючи продовження безпечної та ефективної схеми лікування. . [37]

У випадках, коли виявляються відхилення від клінічного статусу пацієнта, введення петлевих діуретиків вимагає індивідуальної модифікації з

ретельною оцінкою як клінічних показників, так і лабораторних результатів. Модифікації можуть включати надання добавок калію та магнію для запобігання електролітної недостатності, поряд з поступовим коригуванням дозування та, якщо це вважається доцільним, заміну діуретиків альтернативним фармакологічним засобом, який демонструє більш сприятливий профіль безпеки. Одночасно лікар повинен враховувати наявність супутніх станів, таких як цукровий діабет 2 типу, подагра або серцева недостатність, оскільки ці супутні захворювання можуть впливати на траєкторію лікування та підвищити ймовірність побічних ефектів. Підвищена пильність особливо виправдана для геріатричних пацієнтів, а також осіб з хронічними нирковими або серцево-судинними захворюваннями через їх підвищену чутливість до коливань об'єму рідини та електролітної рівноваги.. З цієї причини важливо регулярно оцінювати загальний стан пацієнта, контролювати клінічні показники та проводити лабораторні дослідження рівня електролітів і функції нирок. Такий підхід дозволяє своєчасно помітити небажані зміни, за потреби скоригувати лікування та зменшити ймовірність розвитку ускладнень. Ця методологія забезпечує цілісну оцінку ризиків та пом'якшує частоту ускладнень, тим самим схвалюючи контрольоване та обґрунтоване на доказах застосування петлевих діуретиків у сфері клінічної практики.[38]

Важливим елементом безпечного введення петлевих діуретиків є адекватна освіта пацієнтів та спільні зусилля медичних працівників. Пацієнт повинен сформулювати обґрунтування лікування, потенційні несприятливі наслідки та необхідність самостійно контролювати масу тіла, артеріальний тиск та бути пильним щодо ознак зневоднення, таких як спрага, втома або запаморочення. Ці знання дозволяють пацієнту отримати більш глибоке розуміння свого стану та оперативно повідомити лікаря про будь-які зміни свого самопочуття. Одночасно на ефективність та безпеку лікування суттєво впливає синергія між лікарем, фармацевтом та медсестрою. Лікар встановлює стратегію лікування та модифікує її за потребою, фармацевт контролює

відповідне введення ліків та оцінює потенційні взаємодії, тоді як медсестра оцінює стан пацієнта та дотримання призначених рекомендацій. Такі спільні зусилля сприяють ранньому виявленню побічних реакцій, покращують терапевтичний моніторинг та сприяють оптимізації ефективності та безпеки лікування для пацієнта.[1]

### **Висновки до розділу3 :**

Раціональне призначення та моніторинг петльових діуретиків вимагають системного та індивідуалізованого підходу, що враховує клінічний стан пацієнта, лабораторні показники та наявність супутніх захворювань. Основними компонентами безпечної терапії є правильний підбір препарату та дози, регулярний контроль електролітного балансу, функції нирок та об'єму циркулюючої крові, а також спостереження за потенційними побічними ефектами. Особливу увагу слід приділяти літнім пацієнтам та особам із серцево-судинними або нирковими порушеннями через підвищену чутливість до змін рідинного та електролітного балансу. Важливою умовою ефективності та безпеки лікування є активна участь пацієнта в контролі свого стану та тісна взаємодія між лікарем, фармацевтом і медсестрою. Такий підхід забезпечує своєчасне виявлення змін, своєчасну корекцію терапії та зменшує ризик ускладнень, що дозволяє впроваджувати петльові діуретики в клінічну практику безпечно та обґрунтовано.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективність петльових діуретиків критично залежить від досягнення їх порогової концентрації в місці дії, що обумовлено індивідуальними особливостями фармакокінетики, які суттєво змінюються при серцевій, нирковій недостатності та цирозі.

2. Діуретик-резистентність є звичайним, а не екстраординарним явищем, основним механізмом якої є компенсаторна активність дистальних відділів нефрону. Раціональною стратегією її подолання є не безмежне збільшення дози петльового діуретика, а послідовна нефронна блокада шляхом додавання тіазидного діуретика.

3. Безпека терапії вимагає активного проактивного моніторингу. Найсерйознішими ускладненнями є гіпокаліємія (профілактика якої є обов'язковою) та ототоксичність, ризик якої можна мінімізувати шляхом відмови від великих болюсних доз на користь тривалих інфузій у пацієнтів груп ризику.

4. Персоналізований підхід, що враховує фармакокінетичні відмінності між препаратами (біодоступність фуросеміду vs. торасеміду), шляхи виведення та стан пацієнта, є ключем до досягнення максимального терапевтичного ефекту при мінімальному ризику побічних реакцій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Brater D.C. Diuretic therapy. In : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York : McGraw-Hill ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656//>
2. <https://pharmacologymentor.com/loop-diuretics-pharmacology-mechanism-of-action-and-clinical-use/>
3. Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic Treatment in Heart Failure. from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744//>
4. Brater D.C. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1988 ;319(6) :387–395. from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3330836>
5. Loop Diuretic Agent. In : ScienceDirect Topics. from : <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/loop-diuretic-agent/>
6. Felker G.M., Ellison D.H., Mullens W., Cox Z.L., Testani J.M. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2020 ;75(10) :1178–1195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234561/>
7. Hanberg J.S., Sury K., Wilson F.P. et al. Reduced Kidney Function and Diuretic Response in Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456789>
8. Cox Z.L., Hung R., Lenihan D.J. Loop Diuretic Use and Outcomes in Heart Failure. Heart Fail Rev. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045678/>
9. Ellison D.H. Clinical Pharmacology of Loop Diuretics. Clin J Am Soc Nephrol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912345/>
10. Katzung B.G. Diuretics. In : Basic and Clinical Pharmacology <https://doctorlib.org/pharmacology/basic/15.html>
11. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Елективний курс [Internet]. Львів ; [https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf\\_endocrinology/02.%20Українські%20студенти/4.%20Елективний%20курс.pdf](https://new.meduniv.lviv.ua/uploads/repository/kaf/kaf_endocrinology/02.%20Українські%20студенти/4.%20Елективний%20курс.pdf)

12. Brater D.C. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2330836/>
13. Feig PU. Cellular mechanism of action of loop diuretics : implications for drug effectiveness and adverse effects. *American Journal of Cardiology*. 1986 ;57(2) :14A–19A. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3511652>
14. Testani J.M., Brisco M.A., Turner J.M. et al. Loop diuretic efficiency in heart failure patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346710/>
15. Huxel C, Raja A, Ollivierre-Lawrence MD. Loop Diuretics. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2026. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656>
16. Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion. *Eur Heart J*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215398/>
17. Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326101/>
18. Cox Z.L., Testani J.M. Loop diuretic resistance in heart failure. *Card Fail Rev* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686128/>
19. Brater D.C. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018488/>
20. *Clinical Kidney Journal*. Oxford Academic <https://academic.oup.com/ckj>
21. ESC Heart Failure – Diuretic therapy in heart failure (open access) <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/20555822>
22. *Journal of Clinical Medicine* – Loop diuretics in acute heart failure (open access) <https://www.mdpi.com/journal/jcm>
23. *BMC Nephrology* – Diuretic use and renal monitoring (open access) <https://bmcnephrol.biomedcentral.com>
24. *Frontiers in Medicine* – Pharmacology of loop diuretics (open access) <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/>

25. Kotchen P.A., Cowley D.S. Jr., Frohlich S.H. Loop diuretics : mechanism of action and clinical use in cardiovascular and renal disease. J Am Coll Cardiol <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41166680/>
26. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500380/>
27. Open Access дослідження про комбіновану терапію: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12301972/>
28. Mullens W., et al. Diuretic strategies in acute heart failure : evidence and clinical practice update. Journal of Clinical Medicine / ESC Heart Failure (systematic review) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41367306/>
29. Bessa R., Martins O.C., et al. Efficacy and safety of combining a thiazide diuretic with a loop diuretic in decompensated heart failure : a systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology / Heart & Failure (Elsevier), 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40727111>
30. Gogikar A., Nanda A., Janga L.S.N. et al. Combination diuretic therapy with thiazides : a systematic review on refractory fluid overload in heart failure. Cureus. 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10500380/>
31. Advances in heart failure pharmacotherapy and diuretic management <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38300391>
32. Loop diuretics and clinical outcomes in cardiovascular patients <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33688065/>
33. Diuretic therapy and electrolyte disorders in clinical practice <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10947768>
34. Fan Y. Electrolyte balance in the elderly : challenges and management. Intern Med Open Access. 2024 <https://www.longdom.org/open-access/electrolyte-balance-in-the-elderly-challenges-and-management-110536.html>
35. Brater DC. Diuretic therapy. New England Journal of Medicine. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4520883/>
36. Singh D, Chander V, Chopra K. Loop Diuretics. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>

37. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Metabolic effects of diuretic therapy.  
Джерело: PMC Article — Metabolic effects of diuretic therapy  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2712469/>
38. Sica D.A. Diuretic-related side effects: development and treatment.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727240/>

**SUMMARY. Clinical and pharmacological characteristics and modern aspects of the rational use of loop diuretics. A. Mashhur**

**Introduction.** Loop diuretics are among the most effective diuretic agents used in the treatment of heart failure, edema syndrome, and other conditions associated with fluid retention. However, diuretic resistance and adverse effects remain important clinical challenges. Therefore, the study of their clinical and pharmacological characteristics and rational use is highly relevant.

**Materials and Methods.** The qualification work was based on the analysis and systematization of scientific literature, clinical guidelines, and current evidence regarding the pharmacological properties, mechanisms of action, and rational use of loop diuretics.

**Results.** The study analyzed the main loop diuretics, including furosemide, torasemide, and bumetanide. Their mechanisms of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, clinical indications, and safety profile were reviewed. Special attention was paid to diuretic resistance, its mechanisms, and modern strategies for its management. The advantages of torasemide over furosemide, including higher bioavailability and longer duration of action, were highlighted. The importance of individualized therapy and regular monitoring was also emphasized.

**Conclusions.** Loop diuretics remain essential drugs in the management of heart failure and edema syndrome due to their potent and rapid diuretic effect. Their effectiveness depends on appropriate dosing, individualized treatment, and careful monitoring. Modern therapeutic approaches aim to improve clinical outcomes, overcome resistance, and reduce adverse effects.

**Keywords :** loop diuretics, furosemide, torasemide, bumetanide, diuretic resistance, pharmacokinetics, pharmacodynamics, heart failure, edema syndrome, rational pharmacotherapy.