

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

**Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «Дослідження нових біомаркерів та молекулярних
показників діуретичної резистентності для оптимізації терапії серцево-
ниркових захворювань»**

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

Займ Ая

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Лєвих Антон Едуардович

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 4 від 27 листопада 2025 р.
Завідувач кафедри
к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Захищено на засіданні ЕК
протокол № 1 від 18 грудня 2025 р.
Оцінка добре / В / 177
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)
Голова ЕК
к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2025

ЗМІСТ

Вступ

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІУРЕТИЧНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

- 1.1. Визначення, класифікація та клінічні критерії діуретичної резистентності.
- 1.2. Ключові патофізіологічні ланки кардіоренального синдрому як основа для розвитку діуретичної резистентності.
- 1.3. Фармакокінетичні та фармакодинамічні причини діуретичної резистентності.

РОЗДІЛ 2. СИСТЕМАТИЗАЦІЯ БІОМАРКЕРІВ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

- 2.1. Біомаркери гіперволемії та затримки натрію
- 2.2. Біомаркери ушкодження та функції нирок
- 2.3. Повітні та перспективні молекулярні біомаркери
- 2.4. Інтегровані панелі біомаркерів для персоналізації терапії.

РОЗДІЛ 3. ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ: НОВІ МІШЕНІ ТА СТРАТЕГІЇ

- 3.1. Традиційний підхід та аналіз сучасних комбінаційних стратегій
- 3.2. Перспективні молекулярні мішені для розробки нових лікарських засобів
- 3.3. Фармакоєкономічний аналіз впровадження біомаркер-орієнтованої терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Висновки

Список використаної літератури

Вступ

Актуальність теми. Серцево-ниркові захворювання, зокрема кардіоренальний синдром, є однією з найважливіших проблем сучасної кардіології та нефрології, що асоціюється з високою частотою госпіталізацій, смертності та значним фінансовим навантаженням на систему охорони здоров'я. Ключовим елементом лікування гострих та хронічних станів, що супроводжуються набряковим синдромом, є застосування діуретиків. Однак, у значного відсотка пацієнтів розвивається стан діуретичної резистентності. Діуретична резистентність – це клінічна ситуація, коли зменшення дозування діуретика не забезпечує адекватного натрійурезу та зменшення гіперволемії, що свідчить про недостатню ефективність лікування. Сучасні підходи до подолання ДР часто носять емпіричний характер і ґрунтуються на посиленні діуретичної терапії, що не завжди є ефективним і може супроводжуватися серйозними побічними ефектами, зокрема порушенням електролітного балансу та погіршенням функції нирок. Існуюча проблема обумовлена складністю та багатофакторністю патофізіологічних механізмів діуретичної резистентності, що включають нейрогормональну активацію, ремоделювання ниркових каналців із зміною експресії транспортерів, а також зниження перфузійного тиску в нирках. Відсутність стандартизованих методів ранньої діагностики, прогнозування та молекулярно-орієнтованої корекції діуретичної резистентності обумовлює необхідність поглибленого вивчення її механізмів та пошуку нових біомаркерів і мішеней для фармакологічного втручання.

Мета і завдання дослідження. Метою даної теоретичної роботи є систематизація та комплексний аналіз сучасних уявлень про молекулярні механізми діуретичної резистентності при серцево-ниркових захворюваннях для теоретичного обґрунтування перспективних біомаркерів та нових фармакологічних стратегій її подолання.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Проаналізувати та узагальнити сучасні дані щодо ключових патофізіологічних та фармакологічних механізмів розвитку діуретичної резистентності в контексті кардіоренального синдрому.

2. Провести систематизацію відомих та перспективних біомаркерів (нейрогормональних, маркерів ушкодження нирок) для діагностики, стратифікації ризику та моніторингу ефективності терапії діуретичної резистентності.

3. На підставі аналізу молекулярних механізмів діуретичної резистентності оцінити потенціал нових молекулярних мішеней для фармакологічної корекції.

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), структурно-функціональний аналіз для узагальнення відомостей про молекулярні мішені, порівняльний аналіз ефективності різних фармакологічних підходів, а також метод систематизації та узагальнення отриманої інформації.

Новизна та значення одержаних результатів. Отримані результати базуються на комплексному підході: робота інтегрує дані про патофізіологію, біомаркери та фармакологічні аспекти діуретичної резистентності; систематизації біомаркерів; вперше, наведено класифікація біомаркерів, що враховує перспективні молекули і обґрунтовує їхнє місце в діагностичному алгоритмі; теоретично обґрунтовано перспективність нових комбінацій з позицій фармакології; запропоновано теоретичну модель персоналізованого підходу до терапії діуретичної резистентності.

Значення одержаних результатів полягає у тому, що вони створюють наукову основу для переходу від емпіричного до обґрунтованого молекулярно-орієнтованого підходу в лікуванні пацієнтів із серцево-нирковою патологією. Матеріали роботи можуть бути використані для подальших експериментальних

досліджень, розробки нових лікарських засобів та вдосконалення клінічних протоколів лікування.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дослідження були представлені та обговорені на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації. Матеріали дослідження прийняті на розгляд у журнал категорії «В» Фармацевтичний часопис.

Структура роботи. Робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту становить 51 сторінку. Список літератури включає 69 джерел.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІУРЕТИЧНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

1.1. Визначення, класифікація та клінічні критерії діуретичної резистентності.

Діуретична резистентність є комплексним клініко-фармакологічним явищем, яке ускладнює лікування пацієнтів із серцево-нирковими захворюваннями. У сучасній науковій літературі не існує єдиного універсального визначення діуретичної резистентності, проте його найчастіше розглядають як стан зниженої або недостатньої відповіді організму на стандартні або високі дози діуретиків, що призводить до неефективного натрійурезу, збереження гіперволемії та недостатнього зменшення набрякового синдрому, за умови адекватної перфузії нирок [1, 2].

Розрізняють два основних механізми розвитку резистентності:

Фармакокінетична резистентність. Обумовлена порушеннями абсорбції, розподілу, метаболізму або екскреції діуретика, що призводить до зниження його концентрації в просвіті ниркових канальців.

Фармакодинамічна резистентність. Зумовлена змінами в органі-мішені, коли навіть за достатньої концентрації лікарського засобу в місці його дії відповідь нирок є недостатньою. Це пов'язане з нейрогормональною активацією, ремоделюванням нефрона та іншими компенсаторними механізмами [3].

Класифікація діуретичної резистентності може базуватися на кількох критеріях:

1. За клінічним перебігом: гостра діуретична резистентність (виникає раптово, часто при госпіталізації через декомпенсацію серцевої недостатності), хронічна діуретична резистентність (формується поступово у пацієнтів із тривалою хронічною серцевою недостатністю або хронічною хворобою нирок).

2. За патогенетичним принципом: пре-ренальна (обумовлена зниженням перфузії нирок (гіпотензія, низький серцевий викид)); ренальна (пов'язана безпосередньо з ураженням нирок та ремоделюванням канальців); пост-ренальна (викликана порушенням відтоку сечі); нейрогормональна (зумовлена гіперактивацією РААС, симпатичної нервової системи та системи вазопресину) [4].

Клінічні критерії діуретичної резистентності, що використовуються в практичній діяльності та клінічних дослідженнях, включають [5, 6]:

- Недостатня діуретична відповідь. Зменшення маси тіла $< 0,5-1,0$ кг за 48 годин або виділення сечі $< 1000-1500$ мл/добу під час терапії високими дозами діуретиків (наприклад, фуросемід 80 мг внутрішньовенно).
- Критерій маси тіла. Відсутність зменшення набряків або зниження маси тіла менш ніж на 1 кг протягом перших 4 днів лікування.
- Критерій дозування. Необхідність застосування поступово зростаючих доз діуретиків для досягнення колишнього клінічного ефекту.
- Біомаркерний критерій. Відсутність зниження рівня натрійуретичних пептидів на тлі діуретичної терапії.
- Клінічний результат. Необхідність застосування механізмів нефармакологічного втручання (наприклад, ультрафільтрації) для контролю гіперволемії.

Таким чином, діагностика діуретична резистентність має ґрунтуватися на комплексній оцінці клінічних симптомів, динаміки лабораторних показників та відповіді на фармакотерапію. Відсутність стандартизованих критеріїв ускладнює порівняння результатів різних досліджень та розробку уніфікованих протоколів лікування, що підкреслює актуальність пошуку об'єктивних біомаркерів цього стану.

1.2. Ключові патофізіологічні ланки кардіоренального синдрому як основа для розвитку діуретичної резистентності

1.2.1. Роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи є центральною ланкою в патогенезі кардіоренального синдрому та розвитку діуретичної резистентності. Зниження серцевого викиду та ниркової перфузії запускає каскад компенсаторних реакцій, спрямованих на підтримку артеріального тиску та перфузії життєво важливих органів. [7, 8]

Зменшення перфузійного тиску в артеріолах нирок стимулює вивільнення реніну, що запускає ланцюг реакцій, які завершуються утворенням ангіотензину II та альдостерону. Ангіотензин II викликає потужну системну вазоконстрикцію, зокрема сферентних артеріол нирок, що на початку підтримує клубочкову фільтрацію. Однак його ключова роль у діуретичній резистентності полягає в прямій стимуляції реабсорбції натрію в проксимальних звивистих каналцях через активацію Na^+/H^+ обмінника 3 типу (NHE3). Це призводить до зменшення доставки натрію до щільного пучка (місця дії петлевих діуретиків), знижуючи їх ефективність. Альдостерон посилює експресію та активність епітеліальних натрієвих каналів (ENaC) і Na^+/K^+ -АТФази в дистальних каналцях і збиральних трубках. Це створює потужний компенсаторний механізм реабсорбції натрію, який обходить блокаду петлевих діуретиків, безпосередньо сприяючи затримці рідини та гіперволемії. Активация симпатичної нервової системи посилює вивільнення норадреналіну, що призводить до прямої стимуляції реабсорбції натрію в ниркових каналцях, системної вазоконстрикції та тахікардії, що посилює навантаження на серце та прямої стимуляції юктагломерулярного апарату нирок для подальшого вивільнення реніну, посилюючи активацію РААС. [7, 8, 9]

Таким чином, синергічна активація РААС та симпатичної нервової системи створює потужний фон для фармакодинамічної резистентності, зменшуючи ефективність діуретиків шляхом посилення реабсорбції натрію в проксимальних і дистальних відділах нефрона.

1.2.2. Ремоделювання ниркових каналців

Хронічна експозиція до високих доз діуретиків, гіперальдостеронемія та нейрогормональна активація запускають процеси структурної та функціональної адаптації нефрона – його ремоделювання. Це ремоделювання є морфологічною основою діуретичної резистентності.

Адаптація дистальних каналців. Петльові діуретики, блокуючи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер (NKCC2) у щільному пучку, призводять до значного збільшення доставки натрію та хлору до дистальних звивистих каналців. У відповідь на це спостерігається компенсаторна гіпертрофія та гіперплазія клітин дистальних каналців, що супроводжується різким збільшенням експресії та активності $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортера (NCC). Це явище значно посилює реабсорбцію натрію в дистальних відділах, компенсуючи його втрату в петлі Генле. [10, 11, 14]

Активация збиральних трубочок. Під дією альдостерону та, ймовірно, через підвищену доставку натрію, у збиральних трубочках також відбувається посилення експресії та активності епітеліальних натрієвих каналів (ENaC). Це забезпечує "фінальну" ланку компенсаторної реабсорбції натрію. [10, 11, 14]

Зміни в щільному пучку. Деякі дослідження вказують на можливу компенсаторну гіперплазію NKCC2 у відповідь на хронічну блокаду, що може вимагати збільшення дозування діуретиків для досягнення того ж ефекту. [10, 11, 14]

Таким чином, ремоделювання ниркових каналців призводить до того, що нефрон "переналаштовується" на посилену реабсорбцію натрію, роблячи

стандартні дози діуретиків недостатніми для подолання цих компенсаторних механізмів.

1.2.3. «Феномен дистальної адаптації» та роль дистальних сегментів нефрона

«Феномен дистальної адаптації» є динамічним процесом, який безпосередньо впливає з ремоделювання каналців і є ключовим клінічним проявом діуретичної резистентності. Він описує ситуацію, коли на тлі ефективної блокади петлевим діуретиком NKCC2 в щільному пучку, компенсаторна активація транспортерів у дистальних відділах нефрона (переважно NCC у дистальних звивистих каналцях) стає настільки вираженою, що практично повністю нейтралізує натрійуретичний ефект. [12]

Механізм можна представити у вигляді наступної послідовності. Петлевий діуретик ефективно блокує реабсорбцію натрію в петлі Генле (блокада NKCC2). Це призводить до значного збільшення обсягу та концентрації натрію, що надходить у дистальні звивисті каналці. Гіпертрофовані дистальні каналці з підвищеною експресією NCC інтенсивно реабсорбують надлишковий натрій (компенсаторна гіперреабсорбція). Загальний баланс натрію стає позитивним, незважаючи на прийом діуретика, що клінічно проявляється збереженням набряків та гіперволемії (нейтралізація ефекту). [13]

Феномен дистальної адаптації підкреслює важливість дистальних сегментів нефрона як ключового фактора резистентності. Він також обґрунтовує раціональність комбінованої терапії: додавання тіазидного або тiazидоподібного діуретика (який блокує NCC) до петльового, що створює послідовну блокаду реабсорбції натрію на рівні щільного пучка та дистальних каналців, подолавши таким чином " феномен дистальної адаптації" і відновивши діурез та натрійурез. [15, 16]

1.3. Фармакокінетичні та фармакодинамічні причини діуретичної резистентності

Діуретична резистентність формується внаслідок складних взаємодій між фармакокінетичними та фармакодинамічними факторами, які суттєво обмежують ефективність діуретичної терапії при серцево-ниркових захворюваннях. [1, 3, 17]

1.3.1. Знижена біодоступність пероральних діуретиків

При серцевій недостатності з вираженим набряковим синдромом часто розвивається порушення абсорбції лікарських засобів із шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що становить значну фармакокінетичну проблему для пероральних діуретиків.

Механізми порушення абсорбції. Застій венозної крові в портальній системі призводить до набряку слизової оболонки кишечника, що уповільнює пасивну дифузію лікарських засобів. Зниження серцевого викиду погіршує перфузію органів ШКТ, безпосередньо впливаючи на активний транспорт речовин. Активація симпатичної нервової системи сповільнює моторику ШКТ, що може уповільнити попадання препарату в тонкий кишечник - основне місце абсорбції. [17]

Клінічні наслідки: непередбачувана та знижена біодоступність пероральних діуретиків, запізнений початок дії, зменшення пікової концентрації препарату в плазмі крові, недостатня концентрація діуретика в ниркових канальцях. [5]

Це обґрунтовує перехід на парентеральне (внутрішньовенне) введення петльових діуретиків при гострій декомпенсації, що дозволяє повністю усунути проблему абсорбції та забезпечити передбачуваний терапевтичний ефект. [6, 17]

1.3.2. Знижена перфузія нирок та зменшення доставки діуретику до місця дії

Ефективність діуретиків, зокрема петльових, критично залежить від адекватної ниркової перфузії, оскільки вони доставляються до місця своєї дії шляхом активної секреції. [11]

Патофізіологічні механізми. Зниження серцевого викиду призводить до зменшення загального ниркового кровотоку. Активація РААС викликає переважну вазоконстрикцію еферентних артеріол, що хоча і підтримує клубочкову фільтрацію (ШКФ) на початку, але зменшує потоку крові до перитубулярних капілярів, необхідних для секреції діуретиків (порушення внутрішньониркової гемодинаміки). Застій по великому колу кровообігу безпосередньо підвищує тиск у нирковій вені, знижуючи ефективний фільтраційний тиск і ШКФ. [16]

Наслідки для діуретичної терапії. Зниження ниркового кровотоку безпосередньо обмежує кількість препарату, що потрапляє в просвіт нефрона через органічні аніонні транспортери проксимальних каналців. Зменшення ШКФ призводить до зниження загальної фільтрації натрію, тому навіть при повній блокаді каналцевих транспортерів абсолютний натрійурез буде обмеженим. [17]

Таким чином, навіть достатні дози діуретиків можуть виявлятися неефективними через їх недостатню концентрацію в просвіті каналців через знижену секрецію. [17]

1.3.3. Зв'язування з білками плазми та конкурентна екскреція органічними аніонами

Петльові діуретики, такі як фуросемід, є високополярними кислотами і майже повністю (більш ніж 95%) зв'язуються з білками плазми крові, головним

чином з альбуміном. Цей факт відіграє ключову роль у їх транспорті до нирок, але також може стати причиною розвитку резистентності. [1, 3]

Механізм екскреції. Тільки вільна фракція діуретику фільтрується в клубочках. Однак основним механізмом потрапляння препарату в просвіт каналців є активна секреція клітинами проксимальних каналців за допомогою транспортерів органічних аніонів (OAT1, OAT3). [11]

Конкурентне інгібування. При нирковій недостатності або серцевій недостатності в крові може накопичуватися велика кількість ендogenous органічних аніонів (наприклад, жовчні кислоти, кетони). Ці речовини конкурують з діуретиками за зв'язування з OAT, знижуючи швидкість секреції діуретику в каналці. [11]

Гіпоальбумінемія. При нефротичному синдромі або недостатності харчування може розвиватися гіпоальбумінемія. Це призводить до збільшення вільної фракції діуретику в плазмі, що може здаватися позитивним ефектом. Однак, поза клітинами проксимальних каналців існують цілі транспортні системи, які захоплюють діуретик з плазми і "передають" його на OAT. При гіпоальбумінемії цей процес порушується, і діуретик не може ефективно транспортуватися до місця секреції, що також зменшує його концентрацію в каналцях. [11]

Ця складна взаємодія між зв'язуванням з білками, функцією транспортних систем та наявністю конкурентних речовин є важливою, але часто недооціненою причиною міжпацієнтної мінливості у відповіді на діуретики та розвитку резистентності.

Висновки до розділу 1.

Проведений аналіз сучасних уявлень про патофізіологічні та фармакологічні аспекти діуретичної резистентності при серцево-ниркових захворюваннях дозволив сформулювати наступні ключові висновки:

1. *Діуретична резистентність є гетерогенним та багатофакторним станом, який визначається як неефективність стандартних або високих доз*

діуретиків у досягненні адекватного натрійурезу та зменшення гіперволемії. Її діагностика має ґрунтуватися на комплексі клінічних та лабораторних критеріїв.

2. *Основою в розвитку діуретичної резистентності є патофізіологія кардіоренального синдрому*, де центральну роль відіграє синергічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи. Ангіотензин II (через стимуляцію NHE3) та альдостерон (через активацію ENaC) створюють потужний компенсаторний механізм посиленої реабсорбції натрію в проксимальних і дистальних відділах нефрона, що безпосередньо знижує ефективність діуретиків.

3. *Структурною основою діуретичної резистентності є ремоделювання ниркових каналців*, що проявляється компенсаторною гіпертрофією та гіперплазією клітин дистальних звивистих каналців із посиленою експресією $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортера (NCC). Це явище, відоме як "феномен дистальної адаптації", обумовлює інтенсифікацію реабсорбції натрію після блокади петлі Генле, значно знижуючи загальний натрійуретичний ефект.

4. *Важливий внесок у розвиток діуретичної резистентності вносять фармакокінетичні порушення*: знижена біодоступність пероральних діуретиків через набряк стінки кишечника та зменшення спланхнічного кровотоку; зниження доставки діуретику до місця дії внаслідок зниженої ниркової перфузії; а також конкурентне інгібування секреції діуретиків в каналці ендogenousними органічними аніонами через транспортери органічних аніонів (OAT).

5. *Таким чином, діуретична резистентність формується в результаті динамічної взаємодії фармакодинамічних (нейрогормональна активація, ремоделювання каналців) та фармакокінетичних (порушення абсорбції, доставки та секреції) механізмів*. Ця комплексність обумовлює неефективність простої ескалації дозування петлевих діуретиків і вказує на необхідність розробки стратегій, спрямованих на подолання конкретних ланок цього патологічного процесу, зокрема, шляхом раціональної комбінації лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2. СИСТЕМАТИЗАЦІЯ БІОМАРКЕРІВ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

2.1. Біомаркери гіперволемії та затримки натрію

Ефективна діагностика та моніторинг діуретичної резистентності вимагає об'єктивної оцінки гіперволемії та порушень обміну натрію. У цьому контексті ключове значення мають біомаркери, що відображають ступінь розтягнення кардіоміоцитів та активність систем, відповідальних за затримку натрію в організмі.

Роль натрійуретичного пептиду (BNP, NT-proBNP) та його клінічні обмеження. Натрійуретичні пептиди, зокрема натрійуретичний пептид (BNP) та його N-термінальний пропептид (NT-proBNP), є золотим стандартом у діагностиці та оцінці тяжкості серцевої недостатності (СН) і, відповідно, опосередковано – гіперволемії. [20]

Механізм та клінічна користь. Синтез BNP у кардіоміоцитах пілупочків різко зростає у відповідь на розтягнення міокарда, спричинене об'ємним перевантаженням. Його фізіологічні ефекти включають пряме посилення натрійурезу та діурезу, вазодилатацію, а також інгібування РААС і симпатичної нервової системи. Таким чином, підвищення рівня BNP/NT-proBNP безпосередньо корелює зі ступенем гіперволемії та тяжкістю СН. Динаміка цих біомаркерів на тлі діуретичної терапії є прогностичним фактором: зменшення їх концентрації свідчить про ефективне зменшення волемічного навантаження, тоді як відсутність зниження або навіть підвищення може розглядатися як маркер діуретична резистентність. [20, 23]

Клінічні обмеження. Незважаючи на широке використання, інтерпретація рівнів BNP/NT-proBNP має низку обмежень: ниркова недостатність (при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв спостерігається зниження кліренсу NT-proBNP, що призводить до його підвищення незалежно від стану серцевої недостатності. Це може ускладнити диференційну діагностику

між кардіальними та нирковими причинами підвищення біомаркера); *ожиріння* (у пацієнтів з ожирінням рівні BNP/NT-proBNP можуть бути хибно зниженими, що знижує їх чутливість для діагностики гіперволемії в цій категорії хворих); *фізіологічне значення* (при хронічній серцевій недостатності може розвиватися феномен "втоми" натрійуретичних пептидів або резистентності до них, коли навіть високі рівні цих гормонів не забезпечують адекватного натрійурезу, що також є відображенням діуретична резистентність). [21, 22]

Таким чином, BNP/NT-proBNP є важливим, але недостатнім маркером для комплексної оцінки діуретична резистентність, і його результати слід інтерпретувати в контексті ниркової функції, індексів маси тіла та клінічної картини.

Біомаркери резорбції натрію. Безпосередню оцінку активності механізмів, що протидіють дії діуретиків, забезпечують біомаркери, що відображають інтенсивність резорбції натрію в різних відділах нефрона. [26]

Проксимальна резорбція (ангіотензин II, адреналін).

Ангіотензин II є основним стимулятором реабсорбції натрію в проксимальних канальцях через активацію Na^+/H^+ обмінника 3 типу (NHE3). Безпосереднє вимірювання ангіотензину II в плазмі є технічно складним через його короткий період напіврозпаду. Натомість, активність цієї системи оцінюють опосередковано через рівень активності реніну плазми або концентрацію альдостерону. Підвищена активності реніну плазми свідчить про гіперактивацію всієї РААС, включаючи ангіотензин II, і є предиктором гіршої відповіді на діуретики. [26, 27]

Адреналін як основний ефектор симпатичної нервової системи, посилює проксимальну реабсорбцію натрію. Його підвищені рівні або рівні його метаболітів (наприклад, метанефрину) можуть вказувати на нейрогормональну активацію, що сприяє діуретична резистентність.

Дистальна резорбція.

Альдостерон є ключовим гормоном, що регулює реабсорбцію натрію в дистальних канальцях і збіральних трубочках через активацію епітеліальних

натрієвих каналів (ENaC). Високі рівні альдостерону незалежно від рівня реніну (на тлі терапії інгібіторами АПФ або БРА) є прямим маркером інтенсифікації дистальної резорбції натрію та прогностичним фактором розвитку діуретичної резистентності. Визначення альдостерону та розрахунок альдостерон-ренінового співвідношення дозволяє ідентифікувати пацієнтів, які матимуть особливу користь від додавання антагоністів альдостерону (спіронолактону, еплеренону). [24]

Копептин (маркер вазопресину). Безпосереднє вимірювання вазопресину (аргінін-вазопресину (АВП)) є складним. Копептин – стабільний фрагмент пре-прогормону вазопресину, що вивільняється в еквімолярних кількостях, що робить його надійним сурогатним маркером активності системи АВП. Підвищення копептину свідчить про неосмотичну стимуляцію вивільнення АВП, що призводить до активації V2-рецепторів у збиральних трубках, посилення реабсорбції води, розвитку гіпонатріємії та зниження ефективності діуретиків. [25]

Інтегрована оцінка цих біомаркерів (BNP/NT-proBNP, альдостерон, копептин) дозволяє не лише констатувати факт гіперволемії, але й з'ясувати переважні патофізіологічні механізми затримки натрію та води у конкретного пацієнта, що є основою для персоналізованого підходу до подолання діуретичної резистентності.

2.2. Біомаркери ушкодження функції нирок

Оцінка стану нирок є критично важливою для розуміння патофізіології діуретичної резистентності та прогнозування відповіді на терапію. Крім традиційних маркерів, таких як креатинін, сучасна діагностика все більше покладається на нові біомаркери, що дозволяють виявити ушкодження нирок на самих ранніх стадіях та точніше оцінити функцію нирок. [35, 36]

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) як ранній маркер ушкодження каналців. NGAL є одним з найбільш перспективних біомаркерів гострого ушкодження нирок, зокрема ушкодження каналців. [28]

Механізм та місце вироблення. У разі ішемічного або токсичного ушкодження епітелію ниркових каналців, синтез NGAL різко збільшується в цих клітинах. Він виділяється в сечу протягом декількох годин після пошкодження, значно випереджаючи підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. [28]

Клінічне значення при діуретичній резистентності: ранній діагностичний маркер (підвищення рівня NGAL в сечі або плазмі свідчить про активне ушкодження каналців, яке може бути спричинене як основним захворюванням (наприклад, ішемією на тлі низького серцевого викиду), так і нефротоксичністю ліків або різкими гемодинамічними коливаннями під час інтенсивної діуретичної терапії); предиктор розвитку діуретичної резистентності (виражене ушкодження каналців, що підтверджується високим NGAL, безпосередньо порушує механізми транспорту натрію та води, сприяючи формуванню резистентності до діуретиків. Пацієнти з підвищеним NGAL мають вищий ризик погіршення ниркової функції на тлі лікування та неефективності діуретиків); маркер кардіоренального синдрому типу 1 (NGAL дозволяє швидко ідентифікувати гостре ушкодження нирок на тлі декомпенсації серцевої недостатності). [29]

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) та L-FABP (Liver-type Fatty Acid-Binding Protein). Ці два біомаркери доповнюють NGAL, надаючи додаткову інформацію про характер і локалізацію ушкодження. [30, 31]

KIM-1 (Молекула ушкодження нирок 1). KIM-1 це трансмембранний білок, експресія якого в апікальній мембрані проксимальних каналців різко зростає при ішемічному або токсичному ушкодженні. Він відіграє роль у фізичному видаленні клітинного детриту та відновленні тканини. [30]

Клінічне значення: KIM-1 є високоспецифічним маркером ушкодження саме проксимальних каналців. Його рівень в сечі корелює з тяжкістю ушкодження та є незалежним прогностичним фактором прогресування

захворювання нирок. При діуретичній резистентності підвищення KIM-1 може вказувати на важливість ушкодження проксимальних каналців у патогенезі порушення реабсорбції натрію. [30]

L-FABP (Печінковий тип жирнокислотного зв'язувального протеїну). L-FABP експресується в проксимальних каналцях і залучений у транспорт та метаболізм жирних кислот. При ішемії або оксидативному стресі його екскреція з сечею різко збільшується. [31]

Клінічне значення: L-FABP вважається чутливим маркером тубулярного ішемічного та оксидативного стресу. Він особливо корисний для оцінки ризику прогресування ниркової дисфункції. При діуретична резистентність високий рівень L-FABP може свідчити про те, що каналцева дисфункція частково зумовлена недостатнім постачанням енергії (ішемією) та оксидативним пошкодженням. [31]

Цистатин С. Хоча креатинін сироватки залишається стандартом для оцінки ШКФ, цистатин С, як чутливіший маркер клубочкової фільтрації, пропонує ряд переваг. Цистатин С — низькомолекулярний білок, що продукується з постійною швидкістю всіма ядерними клітинами. Він вільно фільтрується в клубочках, практично повністю реабсорбується і розщеплюється в каналцях, не секретується назад. Його рівень в плазмі не залежить від статі, віку, м'язової маси та харчування, на відміну від креатиніну. [32, 33]

Клінічне значення при діуретичній резистентності: більш точна оцінка ШКФ (цистатин С дозволяє виявити невелике зниження ШКФ (так звану "приховану ниркову недостатність"), яке може бути не помітним за рівнем креатиніну. Це критично важливо для корекції дозування діуретиків, багато з яких (наприклад, фуросемід) мають вузький терапевтичний індекс); предиктор ниркових ускладнень (підвищення рівня цистатину С є потужним предиктором розвитку гострого ушкодження нирок на тлі діуретичної терапії та незалежним фактором ризику серцево-судинних подій); інтегрована оцінка (комбінація цистатину С (маркер фільтрації) із тубулярними біомаркерами (наприклад,

NGAL) надає комплексну картину ниркової функції: перший відображає "кількість" фільтрації, а другі – "якість" та цілісність каналців). [33, 34, 37]

Інтеграція цих нових біомаркерів у клінічну практику дозволяє не лише раніше виявляти ниркову дисфункцію при діуретична резистентність, але й диференціювати її механізми (клубочкова / тубулярна), що є ключем до обґрунтованого вибору терапевтичної стратегії.

2.3. Новітні та перспективні молекулярні біомаркери

Пошук нових біомаркерів діуретичної резистентності зосереджений на молекулах, що беруть безпосередню участь у регуляції функції нефрона, патогенезі прогресування ниркової дисфункції та системному запаленні. Ці біомаркери відкривають шлях до більш глибокого розуміння механізмів діуретична резистентність.

Роль уромодуліна у регуляції транспортерів дистального нефрона. Уромодулін, також відомий як білок Тамма-Хорсфолла, є найбільш абундантним білком сечі у здорових людей, що синтезується виключно клітинами щільного пучка в дистальних звивистих каналцях. [38]

Уромодулін грає ключову роль у регуляції транспорту солей та води в дистальному нефроні. Він взаємодіє безпосередньо з іонними транспортерами, зокрема з $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортером (NKCC2) та $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортером (NCC), посилюючи їх активність та стабільність на клітинній мембрані. [39]

Клінічне значення при діуретичній резистентності: підвищення рівня уромодуліну в сечі може свідчити про його посилений синтез як компенсаторну відповідь на затримку натрію. Однак, це ж явище може сприяти посиленню реабсорбції натрію в дистальних відділах, тим самим опосередковано підтримуючи діуретична резистентність через механізм дистальної адаптації. Низький рівень уромодуліну, навпаки, асоційований із більш важкою нирковою дисфункцією та поганим прогнозом, оскільки свідчить про значне ушкодження клітин щільного пучка.

Таким чином, уромодулін є унікальним біомаркером, що відображає функціональний стан саме дистального нефрона – ключової ланки у розвитку «феномен дистальної адаптації».

Вплив уремійних токсинів (p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate) на фіброз нирок та ефективність діуретиків. Уремійні токсини – це органічні сполуки, що утворюються в кишечнику в результаті метаболізму мікрофлорою та накопичуються в організмі при нирковій недостатності. [40]

Механізми патогенної дії.

Прокоагулянтний та профібротичний ефекти. р-крезил сульфат та індоксил сульфат стимулюють продукцію активних форм кисню та прозапальних цитокінів, запускаючи процеси апоптозу клітин ниркових каналців і сприяючи тубулоінтерстиційному фіброзу. [41]

Порушення функції транспортерів. Доведено, що ці токсини можуть пригнічувати активність багатьох транспортерів, включно з органічними аніонними транспортерами, відповідальними за секрецію діуретиків у каналці.

Клінічне значення при діуретичній резистентності: високі рівні уремійних токсинів знижують безпосередньо ефективність діуретиків, створюючи конкурентну блокаду їх секреції в просвіт нефрона; посилюють нирковий фіброз, що призводить до необоротного структурного ремоделювання та втрати функції органу, створюючи патофізіологічну основу для хронічної діуретичної резистентності; є предикторами швидкого прогресування хронічної хвороби нирок та серцево-судинних ускладнень.

Роль Мікро-РНК у регуляції фіброзу та ремоделюванні нирок. Мікро-РНК – це невеликі некодуючі молекули РНК, які регулюють експресію генів. Вони є стабільними в різних біологічних рідинах, що робить їх ідеальними кандидатами в біомаркери. [42] **miR-21** є ключовим профібротичним фактором. Її підвищена експресія спостерігається при фіброзі нирок та серця. Вона пригнічує гени-супресори фіброзу, такі як Smad7, посилюючи сигнальні шляхи, що ведуть до накопичення позаклітинного матриксу. [44] **miR-29:** Навпаки, має антифібротичну дію. Сімейство miR-29 пригнічує експресію численних генів, що

кодують білки позаклітинного матриксу (колагени, фібронектин). Зниження рівня miR-29 є ранньою ознакою активації фіброзу. [43]

Клінічне значення при діуретичній резистентності: профіль експресії мікро-РНК (наприклад, високий miR-21/низький miR-29) може служити маркером активного фіброзу та ремоделювання нирок, що лежить в основі необоротного компонента діуретичної резистентності; предиктором швидкості прогресування ниркової дисфункції; потенційною мішенню для терапії.

Маркери запалення (галактін-3, sST2). Системне та локальне запалення є важливою ланкою патогенезу серцево-ниркових захворювань. [45]

Галактін-3 – це білок, що бере участь у регуляції імунних реакцій, проліферації клітин та фіброзу. Високі рівні галактін-3 в плазмі є потужним предиктором фіброзу серця та нирок і асоційовані з поганим прогнозом у пацієнтів із серцевою недостатністю [46]; вказують на активність проліферативних та фібротичних процесів, що сприяють структурному ремоделюванню органів-мішеней і опірності до терапії [47].

sST2 (розчинний ST2) – це рецептор, що входить до системи інтерлейкіну-33 (IL-33). IL-33 має кардіопротекторні та антифібротичні властивості. sST2, зв'язуючи IL-33, блокує його захисні ефекти [48]. Підвищення рівня sST2 є маркером несприятливого ремоделювання серця, фіброзу та сильного запалення. Він асоційований з підвищеним ризиком госпіталізації та смертності при серцевій недостатності і може вказувати на пацієнтів з особливо важким перебігом діуретичної резистентності.

2.4. Інтегровані панелі біомаркерів для персоналізації терапії

Окреме визначення біомаркерів, розглянутих у попередніх підрозділах, має обмежену діагностичну та прогностичну цінність через багатофакторність патогенезу діуретичної резистентності. Найперспективнішим підходом є використання інтегрованих біомаркерних панелей, що дозволяють одночасно оцінити різні патофізіологічні ланки: гемодинамічне навантаження, ушкодження

нирок, нейрогормональну активацію, запалення та фіброз. Таке мультимасштабне оцінювання дає змогу не лише констатувати факт діуретичної резистентності, але й визначити її ведучий механізм у конкретного пацієнта для обґрунтування персоналізованої терапевтичної стратегії [23, 49, 50].

Концепція мульти-біомаркерного підходу. Інтегрована панель може включати біомаркери з чотирьох основних категорій, що відображають ключові аспекти кардіоренальної дисфункції [2, 26]:

1. Маркери гемодинамічного навантаження та затримки натрію (NT-proBNP).
2. Маркери ушкодження нирок (цистатин С (функція), NGAL (канальцеве ушкодження)).
3. Маркери нейрогормональної активації та резорбції натрію (альдостерон, копептин).
4. Маркери фіброзу та запалення (галектин-3, sST2).

На основі комбінації цих біомаркерів можна виділити кілька патофізіологічних фенотипів діуретичної резистентності із відповідними терапевтичними підходами:

Фенотип «нейрогормональної гіперактивації». Підвищені альдостерон, копептин, характерна інтенсивна резорбція натрію в дистальних відділах нефрона. Підвищені дози петлевих діуретиків будуть неефективними. Стратегія вибору – *послідовна блокада нефрона*: додавання тіазидного/тіазидоподібного діуретика (наприклад, **метолазону**) для блокади NCC та антагоніста альдостерону (спіронолактону) для блокади ENaC. При підвищеному копептині може розглядатися антагоніст вазопресинових рецепторів (**толваптан**).

Фенотип «ниркового ушкодження». Підвищені NGAL, цистатин С, характерно тубуло-інтерстиційне ушкодження, що порушує транспорт діуретиків та натрію. Необхідна обережність із дозуванням діуретиків через ризик поглиблення ушкодження. Крім раціональної діуретичної терапії, пріоритетом є нефропротекція: використання інгібіторів SGLT2, які мають

доведені нефропротективні властивості та покращують внутрішньониркову гемодинаміку.

Фенотип «запалення та фіброзу». Підвищені галектин-3, sST2, характерне структурне ремоделювання нирок та серця, що призводить до необоротного компоненту діуретичної резистентності. Цей фенотип асоційований із найгіршим прогнозом. Акцент має бути зроблений на препаратах, що модулюють ремоделювання: антагоністи альдостерону (еспіренон) та інгібітори SGLT2 мають додаткові антифібротичні властивості.

Клінічна перевага: використання інтегрованих панелей дозволяє перейти від реактивної моделі лікування до проактивної, коли терапія призначається на основі прогнозованого механізму резистентності. Це дозволяє уникнути зайвого призначення високих доз діуретиків, які самі по собі можуть пошкоджувати нирки, і цілеспрямовано впливати на ключову ланку патогенезу. [51, 52]

Майбутні дослідження мають бути спрямовані на валідацію конкретних біомаркерних алгоритмів у великих клінічних когортах пацієнтів із серцево-нирковими захворюваннями для розробки стандартизованих протоколів лікування діуретичної резистентності.

Висновки до розділу 2.

Проведений аналіз сучасних та перспективних біомаркерів дозволяє сформулювати низку ключових висновків щодо їх ролі в діагностиці та персоналізації лікування діуретичної резистентності (ДР) при серцево-ниркових захворюваннях:

1. *Сучасна діагностика діуретичної резистентності неможлива без комплексної оцінки біомаркерів, які дозволяють вийти за рамки клінічних критеріїв та об'єктивно оцінити ключові патофізіологічні процеси. Класичні маркери, такі як NT-proBNP, залишаються важливими для підтвердження гіперволемії, але мають суттєві обмеження, пов'язані з нирковою недостатністю та ожирінням.*

2. *Найбільшу цінність для розуміння механізмів діуретичної резистентності мають біомаркери, що відображають стан нирок.* Цистатин С як чутливий маркер клубочкової фільтрації, а також тубулярні біомаркери (NGAL, KIM-1, L-FABP) дозволяють виявити ушкодження нирок на ранніх стадіях, що є критично важливим для прогнозування відповіді на діуретики та своєчасної корекції терапії.

3. *Перспективними напрямками є дослідження нових молекулярних біомаркерів, які безпосередньо залучені в регуляцію функції нефрона та патогенез прогресування ниркової дисфункції.* Зокрема, уромодулін є унікальним маркером функції дистального нефрона, уремійні токсини вказують на токсичне ушкодження та порушення секреції діуретиків, а профіль мікро-РНК відображає активність фібротичних процесів.

4. *Системне запалення та фіброз є важливими ланками діуретичної резистентності, що підтверджується прогностичною цінністю таких біомаркерів, як галактін-3 та sST2.* Їх підвищені рівні асоційовані з важчим перебігом захворювання, несприятливим ремоделюванням серця і нирок та гіршою відповіддю на стандартну терапію.

5. *Найбільш ефективним підходом є використання інтегрованих біомаркерних панелей, що поєднують маркери гемодинамічного навантаження, ушкодження нирок, нейрогормональної активації та запалення/фіброзу.* Такий підхід дозволяє визначити переважний патофізіологічний фенотип діуретичної резистентності у конкретного пацієнта («нейрогормональна гіперактивація», «ниркове ушкодження», «запалення та фіброз») і обґрунтувати персоналізовану терапевтичну стратегію, спрямовану на ключову ланку патогенезу, а не на ескалацію дозування діуретиків.

Таким чином, інтеграція біомаркерів у клінічну практику відкриває нові можливості для переходу від емпіричного лікування діуретичної резистентності до цілеспрямованої, патогенетично обґрунтованої терапії, що є запорукою покращення результатів лікування пацієнтів із серцево-нирковими захворюваннями.

РОЗДІЛ 3. ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДІУРЕТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ: НОВІ МІШЕНІ ТА СТРАТЕГІЇ

3.1. Традиційний підхід та аналіз сучасних комбінаційних стратегій

Традиційний підхід до подолання діуретичної резистентності, який полягає у послідовному підвищенні доз петлевих діуретиків, сьогодні визнаний неефективним та потенційно шкідливим [1]. Його критику обумовлено кількома ключовими факторами:

- Згідно з дозово-відповідною кривою петлевих діуретиків, існує поріг ефекту, після досягнення якого подальше підвищення дози не призводить до значного посилення натрійурезу, але значно збільшує ризик побічних ефектів.
- Інтенсивна діуретична терапія посилює активацію РААС та симпатичної нервової системи, створюючи порочне коло: чим сильніше діурез, тим інтенсивніше компенсаторна затримка натрію та води після закінчення дії препарату.
- Високі дози петлевих діуретиків асоційовані з розвитком гострого ушкодження нирок, гіпокаліємією, гіпонатріємією та порушенням кислотно-лужного балансу.

Сучасна фармакотерапія діуретичної резистентності базується на принципі раціональної комбінації, спрямованої на одночасну блокаду кількох ланок патогенезу. [53]

Комбінація петлевих діуретиків з тіазидними / тіазидоподібними (послідовна блокада нефрона). Ця стратегія є етіопатогенетично обґрунтованою для подолання «феномену дистальної адаптації». Петлевий діуретик блокує $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортер (NKCC2) у щільному пучку. Тіазидний (гідрохлоротіазид) або тіазидоподібний (метолазон, індапамід) діуретик блокує $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ котранспортер (NCC) у дистальних звивистих каналцях. Це призводить до послідовної блокади реабсорбції натрію на рівні двох ключових сегментів нефрона, що перешкоджає компенсаторній гіперреабсорбції [17].

Ця комбінація особливо ефективна при важкій діуретичній резистентності та гіпоальбумінемії (метолазон має довшу тривалість дії та кращу ефективність при зниженні ШКФ). Однак, вона вимагає ретельного моніторингу електролітів (ризик гіпокаліємії, гіпонатріємії) та ниркової функції. [17, 54]

Комбінація з антагоністами альдостерону (спиронолактон, еплеренон).
Ця комбінація спрямована на подолання нейрогормональної активації, що є чинником діуретичної резистентності. [55] Антагоністи альдостерону блокують мінералокортикоїдні рецептори в дистальних каналцях і збиральних трубочках, пригнічуючи альдостерон-індуковану активацію епітеліальних натрієвих каналів (ENaC) та посилену реабсорбцію натрію. Крім того, вони мають потужні антифібротичні та кардіопротективні властивості.

Додавання антагоністу альдостерону до петлевого діуретика є ефективною стратегією, особливо у пацієнтів з підвищеним рівнем альдостерону. Вона не тільки посилює натрійурез, але і модифікує довгостроковий прогноз, знижуючи смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю. Моніторинг рівня калію є обов'язковим. [56]

Комбінація з SGLT2 інгібіторами (емпагліфлозин [58], дапагліфлозин [57]). SGLT2 інгібітори стали революційним класом препаратів у лікуванні серцево-ниркових захворювань, і їхня користь при діуретичній резистентності виходить далеко за межі глікемічного контролю.

Комбінація з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру 2 (SGLT2), такими як емпагліфлозин або дапагліфлозин, є однією з найбільш перспективних стратегій подолання діуретичної резистентності.

Їх ефективність ґрунтується на унікальних механізмах, які не просто додаються до дії петлевих діуретиків, а синергійно з ними взаємодіють, виправляючи ключові патофізіологічні порушення при серцевій недостатності.

Механізми дії, пов'язані з подоланням діуретичної резистентності:

Перш за все, SGLT2 інгібітори зміщують точку прикладання дії всередину просвіту проксимальних каналців нирок. Блокування реабсорбції глюкози та натрію в цьому відділі призводить до збільшення доставки натрію до ділянки

макули densa. Це активус тубулогломерулярний зворотний зв'язок, що сприймається організмом як сигнал про надлишковий об'єм, і викликає звуження вхідних артеріол клубочка. Зменшення внутрішньоклубочкового тиску та гіперфільтрації забезпечує нефропротективний ефект. Одночасно підвищена доставка натрію до товстої висхідної частини петлі Генле посилює ефективність петлевих діуретиків, які діють саме в цьому сегменті, подолавши головну причину резистентності – надмірну реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях. [59]

Крім того, осмотичний діурез, спричинений виділенням глюкози, створює урину з меншою осмоляльністю порівняно з класичним натрійзалежним діурезом. Це сприяє більш збалансованому видаленню рідини як із внутрішньосудинного, так і з інтерстиційного простору, не активуючи при цьому надмірно нейрогормональні системи, такі як ренін-ангіотензин-альдостеронова та симпатична нервова система. Саме ця особливість допомагає уникнути ризикованої затримки натрію та гіперволемії після припинення дії діуретика, що є ще одним ключовим механізмом подолання резистентності. Важливим є також метаболічний вплив: покращення утилізації кетонових тіл міокардом забезпечує серце енергією в умовах стресу, а зниження рівня інсуліну та глюкози в плазмі зменшує реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях, підсилюючи загальний діуретичний ефект. Таким чином, SGLT2 інгібітори діють комплексно, впливаючи на гемодинаміку, нейрогормональну активацію, метаболізм і функцію нефрона, що робить їх потужним інструментом для відновлення чутливості до діуретиків при рефрактерних набряках. [60]

3.2. Перспективні молекулярні мішені для розробки нових лікарських засобів

Подолання діуретичної резистентності вимагає пошуку нових лікарських засобів, спрямованих на специфічні молекулярні ланки патогенезу, які не охоплені сучасними терапевтичними підходами. Найбільш перспективними є

мішені, що дозволяють впливати на проксимальну реабсорбцію натрію, системну гемодинаміку та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. [8]

1. *Інгібітори натрій-протонного обмінника 3 типу (NHE3)*. NHE3 є основним транспортером, що відповідає за реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях нирок. Його інгібування призводить до потужної натрійуретичної та діуретичної дії безпосередньо у відділі нефрона, де затримується до 60-70% фільтрованого натрію. Це зменшує навантаження натрієм на подальші сегменти (петлю Генле), де діють петлеві діуретики, та послаблює механізми компенсаторної реабсорбції, які є основою резистентності.

Клінічне значення: потенційно найпотужніший діуретик нового класу. Може відновити ефективність стандартних діуретиків при резистентності, особливо при гіперволемії, спричиненій серцевою або нирковою недостатністю. Ключова перевага – не стимулює вихід калію з клітин, потенційно маючи кращий профіль безпеки щодо гіпокаліємії. [61, 65]

2. *Антагоністи вазопресинових рецепторів (V2-рецепторів) – "акваретики"*. Блокада V2-рецепторів у збиральних трубочках порушує вплив антидіуретичного гормону вазопресину. Це призводить до зниження вставки аквапоринових каналів у клітинну мембрану, імпедуючи реабсорбцію вільної води. Результат – видалення надлишкової рідини з організму без втрати електролітів (натрію, калію), тобто "чиста" екскреція води.

Клінічне значення: особливо ефективні при станах з гіпонатріємією та надмірною активацією вазопресину (наприклад, при синдромі невідповідного секреції АДГ – SIADH, застійній серцевій недостатності). Доповнюють дію натрійуретичних діуретиків, дозволяють корегувати гіпонатріємію і зменшують ризик гіпернатріємії при інтенсивній діуретичній терапії. [62]

3. *Інгібітори ендотеліну*. Ендотелін-1 – потужний вазоконстриктор, який також сприяє затримці натрію, проліферації клітин, запаленню та фіброзу в нирках і серці. Інгібування ендотелінових рецепторів (переважно типу А – ETA) викликає вазодилатацію, підвищує клубочкову фільтрацію та має додатковий натрійуретичний ефект, зменшуючи нирковий і системний судинний опір.

Клінічне значення: перспективні для пацієнтів з діуретичною резистентністю на тлі важкої правошлуночкової недостатності, легеневої гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Крім гемодинамічного покращення, мають органопротекторну дію, сповільнюючи фіброз серця та нирок, що є ключовим у довгостроковому прогнозі. [63]

4. *Агоністи натрійуретичних пептидів.* Натрійуретичні пептиди (напр., ANP, BNP) викликають вазодилатацію, збільшують проникність клубочкового фільтра, пригнічують реабсорбцію натрію в збіральних трубках і інгібують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) та симпатичну нервову систему. Розробляються як рекомбінантні аналоги пептидів (напр., церінаритід), агоністи їхніх рецепторів або інгібітори ферменту нейтральної ендопептидази (NEP), який руйнує ці пептиди.

Клінічне значення: забезпечують збалансований ефект: потужний натрійурез і діурез поєднуються з артеріальною вазодилатацією та пригніченням шкідливих нейрогормональних систем. Особливо ефективні при гострій декомпенсації серцевій недостатності для швидкого поліпшення гемодинаміки та резікзації набряків. [22]

5. *Модулятори мікро-РНК (міРНК).* Мікро-РНК – це короткі некодуючі молекули РНК, що регулюють експресію цілих сетів генів. При серцевій недостатності та резистентності змінюється профіль експресії певних міРНК (напр., miR-21, miR-29, miR-199). Втручання за допомогою антиміР (блокаторів) або міметиків (замінників) може пригнічувати фіброз, гіпертрофію кардіоміоцитів, запалення та покращувати функцію ендотелію і метаболізм клітин.

Клінічне значення: це персоналізований і патогенетично орієнтований підхід. Модуляція міРНК спрямована не лише на симптом (надлишкову рідину), а на основні механізми ремоделювання серця та нирок, які лежать в основі прогресування хвороби та розвитку резистентності. Такі препарати можуть стати довгостроковим фоном для відновлення чутливості до стандартних діуретиків та покращення прогнозу. [64, 66]

3.3. Фармакоекономічний аналіз впровадження біомаркер-орієнтованої терапії

Впровадження біомаркер-орієнтованого підходу до подолання діуретичної резистентності потребує не лише клінічного, але й економічного обґрунтування. Фармакоекономічний аналіз дозволяє оцінити співвідношення між додатковими витратами на біомаркерне тестування та новіші лікарські засоби і тими фінансовими вигодами, які можна отримати завдяки покращенню клінічних результатів. [67, 68, 69]

1. Аналіз витрат традиційної терапії діуретичної резистентності. Традиційний підхід, заснований на емпіричному підвищенні доз петлевих діуретиків, пов'язаний із значними витратами: *прямі витрати* (часті госпіталізації через декомпенсацію, лікування тяжких побічних ефектів (гостре пошкодження нирок, електролітні розлади), витрати на моніторинг); *непрямі витрати* (втрата працездатності, зниження якості життя пацієнтів. Емпірична комбінаційна терапія також може бути несефективною у частини пацієнтів, приводячи до марних витрат на ліки)

2. Потенційні витрати біомаркер-орієнтованого підходу. Прямі витрати: *вартість біомаркерного тестування*: витрати на визначення панелі біомаркерів (наприклад, NT-proBNP, NGAL, альдостерон, галактін-3); *вартість лікарської терапії* (деякі цільові препарати (наприклад, SGLT2 інгібітори, антагоністи вазопресину) мають вищу вартість у порівнянні з генеричними петлевими діуретиками).

3. Потенційні економічні переваги та вигоди. Незважаючи на вищі початкові витрати, біомаркер-орієнтована стратегія може забезпечити значну економічну ефективність у довгостроковій перспективі через такі механізми:

- **Скорочення кількості госпіталізацій.** Персоналізований підхід дозволяє ефективніше контролювати гіперволемію, що є основним приводом для госпіталізації. Це призводить до найбільш значної економії коштів.

- **Запобігання ускладнень.** Раннє виявлення пацієнтів з високим ризиком гострого ушкодження нирок або електролітних порушень дозволяє своєчасно коректувати терапію, уникнувши витрат на лікування цих ускладнень.
- **Підвищення ефективності фармакотерапії.** Призначення препарату пацієнту, у якого висока ймовірність відповіді на нього (наприклад, антагоніст альдостерону пацієнту з підвищеним рівнем альдостерону), зменшує витрати на неефективне лікування.
- **Відстрочення прогресування захворювання.** Застосування нефро- та кардіопротективних препаратів (SGLT2 інгібітори, антагоністи альдостерону) на основі біомаркерного профілю може сповільнити прогресування хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності, відстрочивши потребу в дорогих методах лікування, таких як діаліз або трансплантація.

4. Концепція "Терапії за відповідністю". Біомаркер-орієнтований підхід є яскравим прикладом "терапії за відповідністю" – інтегрованої стратегії, що поєднує діагностику (біомаркери) і терапію (цільові ліки). Ця концепція максимізує корисність лікування, забезпечуючи, що правильний пацієнт отримує правильний лік у правильний час.

Фармакоеконімічний аналіз впровадження біомаркер-орієнтованої терапії при ДР повинен ґрунтуватися на оцінці вартості на одиницю ефективності (наприклад, вартість одного запобіганого випадку госпіталізації). Попередні дані свідчать, що, незважаючи на вищу початкову ціну, цей підхід є економічно обґрунтованим завдяки значному зниженню витрат, пов'язаних із лікуванням ускладнень та госпіталізаціями. Для остаточного підтвердження необхідні проспективні клінічні дослідження з аналізом витрат та наслідків у реальній клінічній практиці.

Висновки до розділу 3

Аналіз сучасних підходів до подолання діуретичної резистентності демонструє чітку еволюцію від неефективної та ризикованої монолікус-терапії до комплексних патогенетично обґрунтованих стратегій.

Традиційна практика безмежного підвищення доз петлевих діуретиків визнана контрпродуктивною. Вона не тільки не забезпечує тривалого натрійурезу через ефект плато, а й активно посилює нейрогормональну активацію, створюючи порочне коло резистентності та збільшуючи ризик ниркових та електролітних ускладнень.

Основою сучасної терапії став принцип послідовної або синергійної блокади ключових ланок реабсорбції натрію в нефроні. Це реалізується через обґрунтовані комбінації:

- Петлевий діуретик + тiazидний/тиазидоподібний препарат для подолання "феномену дистальної адаптації".
- Петлевий діуретик + антагоніст альдостерону для блокади останньої ланки реабсорбції натрію та пригнічення шкідливої нейрогормональної активності з доведеною прогностичною користю.
- Петлевий діуретик + інгібітор SGLT2 як найбільш перелективна стратегія, що забезпечує синергізм дії за рахунок посилення проксимального натрійурезу, гемодинамічного та метаболічного впливу з кардіо- та нефропротективними ефектами.

Подолання резистентності в майбутньому буде залежати від розробки нових лікарських засобів, спрямованих на перспективні молекулярні мішені. Найбільш значний потенціал мають інгібітори проксимальних транспортерів (NHE3), які діють у вихідній точці патогенезу, та модулятори внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (мікро-РНК), здатні впливати на основні механізми ремоделювання серця і нирок, а не лише на симптоми.

Фармакоекономічний аналіз підтверджує доцільність переходу від емпіричного до персоналізованого, біомаркер-орієнтованого підходу. Незважаючи на вищі початкові витрати на діагностику та новіші препарати, ця стратегія є економічно ефективною у довгостроковій перспективі завдяки значному скороченню витрат на часті госпіталізації, лікування ускладнень та прогресування захворювання.

Таким чином, сучасна стратегія подолання діуретичної резистентності має бути багаторівневою: від оперативного застосування раціональних комбінацій існуючих ліків – через впровадження біомаркерного супроводу для персоналізації лікування – до інтеграції в майбутньому нових цільових препаратів, що діятимуть на найглибші рівні патогенезу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Проведений комплексний аналіз дозволяє консолидувати ключові положення щодо сутності, діагностики та корекції діуретичної резистентності (ДР) в єдину логічну концепцію, що відображає перехід від симптом-центричного до патогенетично-орієнтованого ведення пацієнтів із серцево-нирковими захворюваннями.

Фундаментальне переосмислення діуретичної резистентності. Результати аналізу підтверджують, що діуретичної резистентності не є простою недостатністю відповіді на конкретний препарат, а складним клініко-фізіологічним синдромом, що формується на перетині кардіальної та ниркової дисфункції. Її ядро становить динамічна взаємодія двох груп механізмів. З одного боку, це активні нейрогормональні та структурні адаптації організму: компенсаторна активація РААС і симпатичної нервової системи, а також ремоделювання ниркових каналців з розвитком «феномену дистальної адаптації». Ці процеси створюють потужну фармакодинамічну резистентність, змушуючи нефрон інтенсивно реабсорбувати натрій навіть на тлі блокади петлі Генле. З іншого боку, істотний внесок вносять фармакокінетичні порушення: знижена абсорбція діуретиків при набряку кишечника, зменшена ниркова перфузія та секреція, а також конкурентне інгібування їх транспорту ендогенними аніонами. Така багатокomпонентність обумовлює повну неспроможність традиційного підходу, що ґрунтується на лінійному підвищенні дози петлевого діуретика, і вимагає принципово іншої стратегії.

Біомаркери як основа для діагностики та класифікації фенотипів. Ключовим результатом систематизації біомаркерів є чітке розмежування їх діагностичної ролі на три рівні. На першому, маркери гіперволемії (NT-proBNP) та ниркової функції (цистатин С) підтверджують наявність та тяжкість основних порушень. На другому, спеціалізовані маркери, такі як NGAL/KIM-1 (канальцеве ушкодження), альдостерон/копептин (нейрогормональна активація) і галектин-3/sST2 (запалення та фіброз), дозволяють ідентифікувати конкретний механізм,

що домінує в патогенезі діуретичної резистентності у даного пацієнта. На третьому рівні, інтеграція цих маркерів у панель відкриває можливість виділення клініко-патофізіологічних фенотипів діуретичної резистентності: «нейрогормональної гіперактивації», «ниркового ушкодження» та «запалення та фіброзу». Саме ця класифікація є вирішальним кроком від емпіричної до персоналізованої медицини, оскільки кожен фенотип визначає пріоритетний вектор терапевтичного втручання.

Обґрунтування сучасних та перспективних терапевтичних стратегій. Отримані дані прямо обґрунтовують необхідність відмови від монотерапії на користь раціональної комбінації. Ефективність таких стратегій, як петлевий діуретик разом з тіазидом або антагоністом альдостерону, отримує чітке патофізіологічне пояснення через призму подолання конкретних ланок резистентності – дистальної адаптації та гіперальдостеронемії. Особливе місце посідає комбінація з інгібіторами SGLT2, механізм дії яких виявляється ідеально відповідним патофізіології діуретичної резистентності. Їх здатність викликати проксимальний натрійурез, поліпшувати внутрішньониркову гемодинаміку, надавати нефро- та кардіопротективні ефекти, а також позитивно впливати на метаболізм робить їх не просто додатковим діуретиком, а препаратами, що модифікують перебіг захворювання.

Обговорюючи перспективи, слід зазначити, що пошук нових мішеней йде в напрямку подолання основних виявлених «вузьких місць». Інгібітори NHE3 прямо атакують проблему надмірної проксимальної реабсорбції, а модулятори мікро-РНК прагнуть вплинути на глибинні молекулярні механізми фіброзу та ремоделювання, які складають структурну основу резистентності. Таким чином, майбутня терапія, ймовірно, буде поєднувати препарати для корекції гострої гіперволемії (акваретики, агоністи натрійуретичних пептидів) з ліками, що впливають на довгострокові структурні зміни (модулятори мікро-РНК, антифібротичні агенти).

Економічна доцільність персоналізованого підходу. Фармакоекономічний аналіз демонструє, що перехід до біомаркер-орієнтованої стратегії, незважаючи

на вищі стартові витрати, є раціональним інвестиційним рішенням для системи охорони здоров'я. Ключовим джерелом економії виступає не стільки вартість самих ліків, скільки запобігання витрат, пов'язаних з наслідками неефективного лікування: повторними госпіталізаціями через декомпенсацію, лікуванням гострого ушкодження нирок та електролітних розладів, а також прискореним прогресуванням до термінальних стадій, що вимагають діалізу або трансплантації. Концепція «терапії за відповідністю», де діагностичний біомаркерний профіль безпосередньо визначає вибір цільового препарату, максимізує ефективність кожного вкладеної ресурсу.

Отже, результати проведеної роботи дозволяють стверджувати, що подолання діуретичної резистентності сьогодні є досяжним завдяки синергії трьох взаємопов'язаних складових. По-перше, це глибоке розуміння її патофізіології як комплексу фармакодинамічних та фармакокінетичних порушень. По-друге, це наявність арсеналу біомаркерів для неінвазивної діагностики та стратифікації пацієнтів за фенотипами. По-третє, це доступність патогенетично обґрунтованих лікарських стратегій, що переходять від простих комбінацій до препаратів з цільовою дією, та розробка принципово нових ліків. Інтеграція цих складових у єдиний алгоритм дій формуватиме нову парадигму ведення пацієнтів із рефрактерною гіперволемією, спрямовану не на боротьбу з симптомом, а на корекцію його причин з одночасним покращенням довгострокового прогнозу.

Висновки

Проведений комплексний аналіз проблеми діуретичної резистентності при серцево-ниркових захворюваннях дозволяє сформулювати низку фундаментальних положень, що консолідують сучасні погляди на її сутність, діагностику та лікування.

1. Діуретична резистентність є складним клініко-патофізіологічним синдромом, а не технічною невдачею лікування. Вона формується в результаті динамічної взаємодії фармакодинамічних (нейрогормональна активація, ремоделювання нефрона, феномен дистальної адаптації) та фармакокінетичних (порушення абсорбції, доставки та секреції діуретиків) механізмів. Ця багатокomпонентність обумовлює повну неспроможність та потенційну шкідливість традиційного підходу, що ґрунтується на безмежній ескалації доз петлевих діуретиків.

2. Подолання резистентності вимагає переходу від емпіричної монотерапії до персоналізованої комбінаційної стратегії. Сучасним стандартом є раціональне поєднання петлевих діуретиків із препаратами, що діють на інші ланки реабсорбції натрію: тіазидними/тіазидоподібними діуретиками для подолання дистальної адаптації та антагоністами альдостерону для пригнічення нейрогормональної активації. Особливе місце посідають інгібітори SGLT2, які завдяки синергії проксимального натрійурезу, гемодинамічним та метаболічним ефектам стали революційним засобом не лише для відновлення діурезу, але й для кардіо- та нефропротекції.

3. Діагностика та класифікація діуретичної резистентності мають ґрунтуватися на інтеграції біомаркерів. Комплексна оцінка панелі біомаркерів, що включає маркери гіперволемії (NT-proBNP), ниркової функції та ушкодження (цистатин С, NGAL), нейрогормональної активності (альдостерон, копептин) та запалення/фіброзу (галактін-3, sST2), дозволяє виходити за рамки клінічних симптомів. Вона дає змогу ідентифікувати переважний патофізіологічний фенотип ДР («нейрогормональна гіперактивація», «ниркове ушкодження»,

«запалення та фіброз») і обґрунтувати цільову терапію, спрямовану на ключову ланку патогенезу.

4. Майбутнє корекції діуретичної резистентності пов'язане з розробкою препаратів на нові молекулярні мішені. Найбільший потенціал мають агенти, здатні впливати на початкові та глибинні причини резистентності: інгібітори проксимальних транспортерів (NHE3) для потужного натрійурезу та модулятори внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (мікро-РНК) для впливу на процеси фіброзу та ремоделювання органів.

5. Впровадження біомаркер-орієнтованого, персоналізованого підходу є не лише клінічно ефективним, але й економічно доцільним. Незважаючи на вищі початкові витрати на діагностику та новіші препарати, ця стратегія забезпечує значну економію в довгостроковій перспективі за рахунок скорочення витрат на повторні госпіталізації, лікування ускладнень та прогресування захворювання до термінальних стадій.

Таким чином, сучасне ведення пацієнта з діуретичною резистентністю має будуватися на трьох стовпах: глибокому розумінні її багатогранної патофізіології, активному використанні біомаркерів для стратифікації ризику та вибору терапії, та застосуванні раціональних комбінацій існуючих і перспективних препаратів. Цей інтегрований підхід дозволяє перейти від боротьби з симптомом гіперволемії до патогенетично обґрунтованої корекції, спрямованої на покращення не лише симптому, але й довгострокового прогнозу пацієнтів із серцево-нирковими захворюваннями.

Список використаної літератури

1. Ellison, D. H., & Felker, G. M. (2017). Diuretic Treatment in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1964–1975. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703100>
2. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekalo M, Berger R, Mörtl D, Maurer G, Pacher R, Huber K, Wojta J, Hülsmann M, Niessner A. A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1251-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.052. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218577.
3. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail*. 2014 Aug;20(8):611-22. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.05.007. Epub 2014 May 28. PMID: 24879974.
4. Heidenreich, P. A., et al. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
5. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, Fiuzat M, Dittrich HC, Hillege HL. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014 May 14;35(19):1284-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu065. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24585267.
6. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jun 15;97(12):1759-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16765130.
7. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Fudim M, Iacoviello M, Franke J, Flammer AJ, Palazzuoli A, Barragan PM, Thum T, Marcos MC, Miró Ò, Rossignol P, Metra M, Lassus J, Orso F, Jankowska EA, Chioncel O, Milicic D, Hill L, Seferovic P, Rosano G, Coats A, Damman K. Renal

- effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022 Apr;24(4):603-619. doi: 10.1002/ejhf.2471. Epub 2022 Mar 27. PMID: 35239201.
8. Theresa A McDonagh, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 9. Robert W. Schrier, M.D., and William T. Abraham, M.D. (1999). Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(8), 577-585.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>
 10. Cox, Z. L., Fleming, J., Ivey-Miranda, J., Griffin, M., Mahoney, D., Jackson, K., Hodson, D. Z., Thomas, D. Jr, Gomez, N., Rao, V. S., and Testani, J. M. (2020) Mechanisms of Diuretic Resistance Study: design and rationale. *ESC Heart Failure*, 7: 4458–4464. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12949>.
 11. Hoorn, E. J., & Ellison, D. H. (2017). Diuretic Resistance. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(1), 136–142.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.027>
 12. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M, Sam Broughton J, D'Ambrosi J, Wilson Tang WH, Damman K, Voors AA, Ellison DH, Testani JM. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017 Aug;19(8):1014-1022. doi: 10.1002/ejhf.757. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28105769; PMCID: PMC6231236.
 13. Morla L, Edwards A, Crambert G. New insights into sodium transport regulation in the distal nephron: Role of G-protein coupled receptors. *World J Biol Chem*. 2016 Feb 26;7(1):44-63. doi: 10.4331/wjbc.v7.i1.44. PMID: 26981195; PMCID: PMC4768124.

14. Bockenhauer D, Aitkenhead H. The kidney speaks: interpreting urinary sodium and osmolality. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011 Dec;96(6):223-7. doi: 10.1136/archdischild-2011-300115. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21963799.
15. Forman, D.E., Ahmed, A. & Fleg, J.L. Heart Failure in Very Old Adults. *Curr Heart Fail Rep* 10, 387–400 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0163-7>
16. Wilcox, C. S., et al. (2020). Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*, 76(4), 1045–1054. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205>
17. Brater, D. C. (1998). Diuretic Therapy. *New England Journal of Medicine*, 339(6), 387–395 <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390607>
18. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16;50(16):1561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17936155.
19. Cox, Z, Hung, R, Lenihan, D. et al. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020 Mar, 8 (3) 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012>
20. Maisel A, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J, Azer M, Miyamoto MI, Lombardo D, Kelsay D, Borden K, Iqbal N, Taub PR, Kupfer K, Clopton P, Greenberg B. Primary results of the HABIT Trial (heart failure assessment with BNP in the home). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1726-35. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.052. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23500322.
21. Felker, G. M., et al. (2017). Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(8), 713–720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
22. Neuen BL, Vaduganathan M, Claggett BL, Beldhuis I, Myhre P, Desai AS, Skali H, Mc Causland FR, McGrath M, Anand I, Zile MR, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Natriuretic Peptides, Kidney Function, and Clinical Outcomes in

- Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2025 Jan;13(1):28-39. doi: 10.1016/j.jchf.2024.08.009. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39365237.
23. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clin Chem.* 2017 Jan;63(1):211-222. doi: 10.1373/clinchem.2016.259564. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28062619.
 24. Epstein, M., Calhoun, D.A. The role of aldosterone in resistant hypertension: Implications for pathogenesis and therapy. *Current Science Inc* 9, 98–105 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11906-007-0018-2>
 25. Roczek-Janowska M, Kacprzak M, Dzieciol M, Zielinska M, Chizynski K. Prognostic value of copeptin in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2021 Jul;13(7):4094-4103. doi: 10.21037/jtd-21-359. PMID: 34422339; PMCID: PMC8339760.
 26. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mehrazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep;10(9):824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18760965.
 27. Christopher Stuart Wilcox, Jeffrey Moore Testani, and Bertram Pitt (2020). Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure *Hypertension* Volume 76, Issue 4, October 2020; Pages 1045-1054 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205>
 28. Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1533-45. doi: 10.1515/cclm-2012-0307. PMID: 23089611; PMCID: PMC4144035.

- 29.Haase, M., et al. (2009). Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 54(6), 1012-1024. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
- 30.Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3265-8. doi: 10.1093/ndt/gfp010. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19318357.
- 31.Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Fujiwara W, Hayashi M, Motoyama S, Sarai M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Urinary Liver-Type Fatty-Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Medical Cardiac Intensive Care Units. *J Clin Med*. 2020 Feb 10;9(2):482. doi: 10.3390/jcm9020482. PMID: 32050627; PMCID: PMC7073895.
- 32.Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, Alexander SI. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 20;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658. PMID: 35669475; PMCID: PMC9163439.
- 33.Shlipak, M. G., et al. (2013). Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *New England Journal of Medicine*, 369(10), 932-943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214234>
- 34.Inker, L. A., et al. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine*, 367(1), 20-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114248>
- 35.Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:143-150. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.156. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27863290.
- 36.Murray, P. T., et al. (2014). Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality

- Initiative consensus conference. *Kidney International*, 85(3), 513-521. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>
37. Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar;6(2):227-32. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000152. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23395932.
 38. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1250-6. doi: 10.1093/ndt/gfu300. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25228753.
 39. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, De Bruyne S, Oyaert M, Speeckaert MM. Unveiling the Hidden Power of Uromodulin: A Promising Potential Biomarker for Kidney Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Sep 28;13(19):3077. doi: 10.3390/diagnostics13193077. PMID: 37835820; PMCID: PMC10572911.
 40. Vanholder, R., et al. (2014). The Uremic Toxicity of Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate: A Systematic Review. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(9), 1897–1907. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101062>
 41. Meijers, Björn K.I.*; Claes, Kathleen*; Bammens, Bert*; de Loor, Henriette*; Viaene, Liesbeth*; Verbeke, Kristin†; Kuypers, Dirk*; Vanrenterghem, Yves*; Evenepoel, Pieter*. p-Cresol and Cardiovascular Risk in Mild-to-Moderate Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5(7):p 1182-1189, July 2010. | DOI: 10.2215/CJN.07971109
 42. Chung AC, Lan HY. MicroRNAs in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015 Feb 20;6:50. doi: 10.3389/fphys.2015.00050. PMID: 25750628; PMCID: PMC4335396.
 43. Yang Y, Chen Y, Tang JY, Chen J, Li GQ, Feng B, Mu J. MiR-29a-3p inhibits fibrosis of diabetic kidney disease in diabetic mice via downregulation of DNA methyl transferase 3A and 3B. *World J Diabetes*. 2025 Apr 15;16(4):93630. doi: 10.4239/wjdv16.i4.93630. PMID: 40236856; PMCID: PMC11947916.

44. Thum, T., et al. (2008). MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*, 456(7224), 980-984. <https://doi.org/10.1038/nature07511>
45. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):811-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648160.
46. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017 Feb;19(2):167-176. doi: 10.1002/ejhf.656. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27766748; PMCID: PMC5297869.
47. Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Matsuo M, Kuroda T, Hatano Y, Okada H, Tomita H. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020 Sep 4;10(9):1277. doi: 10.3390/biom10091277. PMID: 32899694; PMCID: PMC7565392.
48. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2389-2392. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.031. PMID: 29096810.
49. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, Kenizou D, Maillier B, Nazeyrollas P, Roul G, Fillieux L, Abraham WT, Januzzi J Jr, Sebbag L, Zannad F, Mebazaa A, Rossignol P; INI-CRCT, Great Network, and the EF-HF Group. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail*. 2018 Apr;6(4):273-285. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29226815.
50. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23313577.

51. Asta, L., Pisano, C., Sbrigata, A., Raffa, G. M., Scola, L., & Balistreri, C. R. (2025). Biomarkers in Heart Failure: A Review and a Wish. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(16), 8046. <https://doi.org/10.3390/ijms26168046>
52. Pagnesi M, Staal L, Ter Maaten JM, Beldhuis IE, Cotter G, Davison BA, Jongs N, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Pang PS, Ponikowski P, Lombardi CM, Adamo M, Severin T, Gimpelewicz C, Voors AA, Teerlink JR, Metra M. Decongestion and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Insights From the RELAX-AHF-2 Trial. *JACC Heart Fail*. 2025 Mar;13(3):414-429. doi: 10.1016/j.jchf.2024.09.013. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39614837.
53. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):137-155. doi: 10.1002/ejhf.1369. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30600580.
54. Jeffery Budweg, Mustafa M. Ahmed, Juan R. Vilaro, Mohammad A. Al-Ani, Juan M. Aranda, Yi Guo, Ang Li, Sandip Patel, Alex M. Parker, Combination diuretic therapies in heart failure: Insights from GUIDE-IT, *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, Volume 45, 2024, 100436, ISSN 2666-6022, <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100436>.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
56. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.

57. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
58. Packer, M., et al. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
59. Heerspink, H. J. L., et al. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
60. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, Albiero M, Avogaro A. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Apr 4;16(1):42. doi: 10.1186/s12933-017-0529-3. PMID: 28376855; PMCID: PMC5379610.
61. Berbari AE. Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT2) inhibitors: A new Era in renovascular protection. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020 Oct 20;7:100058. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100058. PMID: 33447779; PMCID: PMC7803021.
62. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, Orlandi C; Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2690-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000070422.41439.04. Epub 2003 May 12. PMID: 12742979.

63. Ertl G, Bauersachs J. Endothelin receptor antagonists in heart failure: current status and future directions. *Drugs*. 2004;64(10):1029-40. doi: 10.2165/00003495-200464100-00001. PMID: 15139784.
64. Thum, T., & Condorelli, G. (2015). Long Noncoding RNAs and microRNAs in Cardiovascular Pathophysiology. *Circulation Research*, 116(4), 751–762. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303549>
65. Kovesdy CP, Adebiyi A, Rosenbaum D, Jacobs JW, Quarles LD. Novel Treatments from Inhibition of the Intestinal Sodium-Hydrogen Exchanger 3. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021 Dec 1;14:411-420. doi: 10.2147/IJNRD.S334024. PMID: 34880650; PMCID: PMC8646223.
66. De-li Dong, Bao-feng Yang, Role of microRNAs in cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis and heart failure, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Volume 1, Issue 1, 2011, Pages 1-7, ISSN 2211-3835, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2011.04.010>.
67. Rezapour A, Palmer AJ, Alipour V, Hajahmadi M, Jafari A. The cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide-guided care in compared to standard clinical assessment in outpatients with heart failure in Tehran, Iran. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021 Dec 23;19(1):81. doi: 10.1186/s12962-021-00334-z. PMID: 34949192; PMCID: PMC8705161.
68. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, Petrie MC, Bergenheim K, Qin L. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):2147-2156. doi: 10.1002/ejhf.1978. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32749733; PMCID: PMC7756637.
69. Ademi Z, Pfeil AM, Hancock E, Trueman D, Haroun RH, Deschaseaux C, Schwenkglenks M. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. *Swiss Med Wkly*. 2017 Nov 15;147:w14533. doi: 10.4414/smw.2017.14533. PMID: 29185253.

SUMMARY

Investigation of novel biomarkers and molecular indicators of diuretic resistance for therapy optimization in cardiorenal diseases

Introduction. Diuretic resistance represents a significant clinical challenge in the management of cardiorenal diseases. It is defined by an inadequate response to standard diuretic therapy, resulting in persistent fluid overload and poor outcomes. The traditional approach of increasing loop diuretic doses is now recognized as ineffective and potentially harmful. This underscores the critical need to review modern diagnostic and therapeutic strategies based on understanding its complex pathophysiology.

Materials and Methods. This review synthesizes current evidence from international guidelines, meta-analyses, and clinical trials. A literature analysis was conducted using major scientific databases. The methodological approach integrates data on pathophysiology, diagnostic biomarkers, and pharmacological management to develop a coherent framework for addressing diuretic resistance.

Results. The analysis confirms that diuretic resistance is a multifactorial syndrome. Its development involves both pharmacodynamic mechanisms, such as neurohormonal activation and renal tubular remodeling, and pharmacokinetic impairments in drug absorption and secretion. The systematic classification of biomarkers enables the identification of distinct clinical phenotypes, including neurohormonal activation, renal injury, and inflammatory-fibrotic profiles. This facilitates a personalized diagnostic approach.

Contemporary treatment has shifted from monotherapy to rational combinations. Effective strategies include sequential nephron blockade with thiazide diuretics and the addition of mineralocorticoid receptor antagonists. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors represent a transformative therapy, providing synergistic diuretic, hemodynamic, and metabolic benefits. Future therapeutic development focuses on novel molecular targets, including sodium-proton exchange inhibitors and microRNA modulators. Pharmacoeconomic evaluation supports the cost-effectiveness of biomarker-guided personalized management through reduced hospitalizations and delayed disease progression.

Conclusions. Effective management of diuretic resistance requires a paradigm shift towards personalized, pathophysiology-based strategies. This approach should integrate a deep understanding of underlying mechanisms, systematic use of biomarker profiling for patient stratification, and application of targeted combination therapies. The adoption of biomarker-guided treatment and novel pharmacological agents promises to improve clinical outcomes and long-term prognosis for patients with cardiorenal conditions.

Keywords: diuretic resistance, cardiorenal syndrome, biomarkers, personalized therapy, SGLT2 inhibitors.