

УДК 615.035.9

О.В. Стопінчук

**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ДІУРЕТИКІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ
СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Резюме. Набряковий синдром – один з основних проявів хронічної серцевої недостатності (ХСН). Терапія набряків, зумовлених ХСН, включає використання петльового діуретика з одночасним обмеженням вживання рідини та солі. Проте в частини пацієнтів терапевтична ефективність сечогінних суттєво знижується або втрачається, виникає відсутність або неадекватно малий приріст діурезу у відповідь на діуретики, у тому числі їх комбінації та призначення в зростаючих дозах.

Такий стан називають резистентністю до діуретиків. У статті проаналізована доступна інформація з цієї проблеми, та дано практичні рекомендації щодо подолання резистентності до діуретичної терапії при лікуванні хворих на ХСН.

Ключові слова: петльові діуретики, резистентність до діуретиків, фуросемід, торасемід, фармакокінетика.

Вступ. Набряковий синдром – один з основних проявів ХСН. При затримці рідини, що супроводжується застоєм крові в легенях та периферичними набряками, діуретики – необхідний компонент симптоматичного лікування серцевої недостатності. Їх використання швидко зменшує задуху та підвищує толерантність до фізичного навантаження (клас рекомендацій I) [20]. І хоча діуретики не покращують прогнозу в пацієнтів із ХСН, ці препарати, зменшуючи затримку рідини, покращують якість життя хворих. Тому в рекомендаціях по лікуванню ХСН [5] діуретики розглядаються як стандарт комплексної терапії, до складу якої входять β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, дигоксин. Терапія набряків, зумовлених ХСН, включає використання петльового діуретика з одночасним обмеженням вживання рідини та солі. Проте в частини пацієнтів терапевтична ефективність сечогінних суттєво знижується або втрачається, виникає відсутність або неадекватно малий приріст діурезу у відповідь на діуретики, у тому числі їх комбінації та застосування в зростаючих дозах. Такий стан називають резистентністю до діуретиків. При ХСН низьких функціональних класів резистентність формується рідко. Справжньою проблемою неефективність сечогінних препаратів стає при тяжкій серцевій недостатності. Так, у дослідженнях Taylor S.H. та співавт. [27] резистентність до діуретиків (потреба в фуросеміді більше 80 мг/добу або буметаніду більше 2 мг/добу) траплялись у кожного третього пацієнта з ХСН. За визначенням Benjamin J. та співавт. [13], резистентність до діуретиків – це збереження симптомів застою, незважаючи на оптимальне застосування в/в діуретиків, визначене, як одне з перерахованого: фуросемід (у добовій дозі більшій за 160-240 мг) або інший петльовий діуретик в еквівалентній дозі; тривала в/в інфузія петльового діуретика; комбінована терапія оптимальними дозами петльового діуретика з дистальним діуретиком (наприклад, метолазон). Benjamin J. та співавт. [13] виділяють фактори

ризиків формування резистентності до діуретиків: гіпертензія, знижена функція нирок, тяжкі симптоми ХСН, гіпонатріємія, значна кардіальна дисфункція. Резистентність до діуретиків розглядається як незалежний предиктор зростання загальної та раптової смертності при ХСН [15].

Мета дослідження. Проаналізувати доступну літературу та надати практичні рекомендації щодо подолання резистентності до діуретиків, яка виникає при хронічній серцевій недостатності.

Важливе значення має виявлення резистентності ще на стадії її формування, коли навіть незначна корекція лікування може запобігти негативній динаміці та формуванню розгорнутої клінічної картини резистентності до діуретичної терапії. Початковими проявами цього стану слід вважати: зменшення кількості сечі на тлі прийому стандартної терапії, немотивоване збільшення маси тіла, появу набряків, наростання задишки.

Якщо діагностовано резистентність до діуретичної терапії, то необхідно виключити зниження комплаєнсу до лікування: надмірне вживання кухонної солі та порушення рекомендованого режиму вживання ліків. Зменшення вживання солі може компенсувати постдіуретичну затримку натрію, що виникає при використанні, перш за все, короткодійних петльових діуретиків [12]. Активна діуретична терапія достатньо часто супроводжується міалгіями, зумовленими зниженням рівня калію, гіпотензивними та ортостатичними реакціями, гіперурикемією та розвитком подагричних артритів, порушенням еректильної функції в чоловіків, які погіршують якість життя. Якраз перераховані небажані лікарські реакції і стають найчастішими причинами зниження прихильності пацієнтів до діуретичної терапії.

Наступним кроком повинно стати упорядкування стандартної терапії, на тлі якої використовуються діуретики – це інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатори, дигоксин.

Знизити ефективність діуретиків можуть особливості фармакокінетики препаратів при ХСН. У таких пацієнтів порушується абсорбція,

транспорт і розподіл, біотрансформація та елімінація різних ліків, у тому числі й сечогінних. Перераховані розлади відображаються зниженням клінічної ефективності та наростанням затримки рідини. Причому вираженість порушень фармакокінетики залежить від тяжкості серцевої недостатності. Так, у компенсованих пацієнтів всмоктування фуросеміду, прийнятого перорально, суттєво не змінюється, що дозволяє використовувати такий шлях уведення препарату для підтримувальної діуретичної терапії. У той же час, декомпенсація ХСН суттєво знижує всмоктування фуросеміду з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводить до неефективності доз препарату, які використовувалися раніше. Існує певна відмінність впливу тяжкості ХСН на фармакокінетику для різних петльових діуретиків. Так, якщо фуросемід при декомпенсації ХСН погано всмоктується із ШКТ, то абсорбція тораеміду практично не змінюється. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [20] пропонується (при зниженні ефективності фуросеміду) замінювати його на тораемід. Зменшення всмоктування діуретика при пероральному призначенні відстрочує час досягнення пікової концентрації та виникнення терапевтичного ефекту. Одним із предикторів ефективності петльового діуретика є саме час досягнення діуретиком місця його дії – каналців нирок. Перехід до внутрішньовенного шляху уведення частково нівелює вплив порушення фармакокінетики на ефекти петльових діуретиків. Ще одним позитивним моментом в/в уведення фуросеміду є швидке зменшення задишки в пацієнтів із гострою лівошлунковою недостатністю, ще до виникнення діуретичного ефекту. Недолік в/в уведення діуретиків – збільшення ототоксичності, яка в більшості випадків зворотна [25]. Отже, подолати резистентність до перорального фуросеміду можна трьома шляхами: збільшивши дозу препарату (табл.) або перейти на внутрішньовенне уведення, замінивши пероральний фуросемід на тораемід.

Ще одна причина резистентності – міжлікарська взаємодія діуретиків з іншими, одночасно призначеними препаратами. Так, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), пригнічуючи синтез простагландинів, порушують гемодинаміку в нирках через зниження ниркового кровотоку і зменшують натрійуретичний ефект діуретиків. Практичне значення може мати вживання хворим навіть невисоких доз аспірину. Hall D. [21] відмічає підвищення діуретичної активності після відміни аспірину, призначеного в дозі 100 мг/добу. Крім цього вживання НПЗП асоціюється зі збільшенням частоти госпіталізацій у пацієнтів із ХСН [7].

Одним із факторів, що знижують ефективність діуретичної терапії, слугує гіпоальбумінемія. Цей розлад у пацієнтів із ХСН може бути наслідком супутньої патології, але частіше, все ж таки, є складовою симптомокомплексу серцевої недостатності, як наслідок порушення процесів

всмоктування амінокислот у ШКТ і порушення білковосинтетичної функції печінки. При гіпоальбумінемії порушується фармакокінетика петльових діуретиків (ПД), особливо тих, що мають високий ступінь зв'язування з білками (фуросемід). Вихід із цієї ситуації – використання ПД із низьким ступенем зв'язування з білком – тораеміду. З другого боку, при гіпоальбумінемії знижується онкотичний тиск плазми крові, і вода не утримується в судинному руслі, що стає важливим чинником зниження ефективності діуретичної терапії. Тому для підвищення ефективності лікування осіб із гіпоальбумінемією можливе використання альбуміну або плазми [1].

Важливим механізмом, який спричиняє резистентність до петльових діуретиків короткої дії, може бути компенсаторна постдіуретична затримка натрію. Подолати постдіуретичну затримку натрію та відповідно резистентність до діуретика можна збільшивши частоту в/в болюсного уведення петльового діуретика до 2-3 р/добу або тривалою в/в інфузією петльового діуретика [12]. Метааналіз кількох контрольованих досліджень показав переваги тривалої в/в інфузії петльових діуретиків над болюсним в/в уведенням [10]. Використання тривалої інфузії фуросеміду в різних дослідженнях від 3 до 200 мг/годину (у середньому 10-20 мг/год) переважало болюсне уведення по натрійуретичному та діуретичному ефектах і рідше викликало ототоксичний ефект через нижчі пікові концентрації петльового діуретика в крові пацієнтів [22, 9, 14, 24]. Тривала в/в інфузія діуретика виявилася кращою в пацієнтів із порушеною функцією нирок [28]. Проте в одному сучасному дослідженні [16] не виявлено достовірних переваг тривалої в/в інфузії над дворазовим, на добу, болюсним уведенням петльового діуретика.

Формування мікротромбів при ХСН порушує внутрішньониркову гемодинаміку і проковує зниження ефективності діуретиків. Приєднання до стандартної терапії нефракціонованого гепарину або низькомолекулярного гепарину запобігає тромбоутворенню в дрібних судинах нирок. Гепарин, крім впливу на гемокоагуляцію та покращання мікроциркуляції, блокує рецептори АТ II у клітинах клубочкової зони надниркових залоз, зменшуючи стимульований АТ II синтез альдостерону, при цьому не впливаючи на синтез АКГГ-індукованого альдостерону [32]. Подібним чином, на синтез альдостерону, впливає еноксапарин [2].

У пацієнтів із нормальною функцією нирок 99 % профільтованого натрію реабсорбується. Приблизно 66 % натрію реабсорбується в проксимальних каналцях, до 25 % – у товстому висхідному коліні петлі Генле, решта припадає на дистальні каналці. Петльові діуретики, що традиційно вважаються препаратами вибору терапії ХСН, блокують реабсорбцію натрію у висхідному коліні петлі Генле. Підвищити ефективність діуретичної терапії можна шляхом одночасної

Таблиця

Дозування діуретиків при лікуванні хворих на ХСН [за Greenberg et al., 2005]

Препарати		Форма	Стартова доза	Максимальна добова доза	Тривалість дії, години (приблизно)
Петльові	Фуросемід	в/в	10-200 мг	600 мг/добу	2-4
		табл.	20-200 мг x 1-2	400 мг/добу	6-8
	Буметанід	в/в	0,5-2 мг	10 мг/добу	2-4
		табл.	1,0-4 мг x 1-2	10 мг/добу	6-8
	Торасемід	в/в	10-200 мг	200 мг/добу	3-6
		табл.	10-200 мг	200 мг/добу	6-12
Тіазидні	Гідрохлортіазид	табл.	25-50 мг	200 мг/добу ¹	6-12
	Хлорталідон	табл.	15-50 мг	200 мг/добу	40-60
	Метолозон	табл.	2,5-5,0 мг x 1-2	10 мг/добу	8-24
Калій-зберігаючі	Амілорид**	табл.	5-20 мг	20 мг/добу	18-24
	Трімтерен**	табл.	100 мг x 1-2	200 мг/добу	8
	Спіронолактон*	табл.	12,5-200 мг	200 мг/добу	8-24

Примітка. * – використання спіронолактону у випадку декомпенсації ХСН разом із петльовими діуретиками як калій-зберігаючий діуретик, а також регулятора нейроендокринного балансу; ** – використання неконкурентних антагоністів альдостерону повинно обмежуватися випадками непереносимості спіронолактону. Рекомендовано частий контроль електролітів. ¹ - В Україні - 100 мг

блокади реабсорбції натрію в кількох відділах нефрону. Такий терапевтичний підхід називають «послідовною блокадою нефрону». Інгібітори карбоангідази «працюють» у проксимальному звивистому каналці. Комбінація петльового діуретика з ацетазоламідом теоретично здається привабливою через вираженість реабсорбції натрію в проксимальному каналці. Але така стратегія пов'язана з високим ризиком метаболічного ацидозу при тривалій терапії інгібітором карбоангідази. Тому в практиці вона не використовується. Оскільки при тривалому застосуванні петльових діуретиків виникає гіпертрофія та гіперплазія епітеліоцитів у дистальних звивистих каналцях, і компенсаторно зростання реабсорбції натрію в цих відділах, то доцільним виглядає додаткове використання тіазидних діуретиків, які «працюють» якраз у цій ділянці нефрону. Ефективність такої комбінації діуретиків у пацієнтів із ХСН доведено в кількох контрольованих дослідженнях [23, 8, 17]. Тіазидні діуретики блокують реабсорбцію 5-10 % профільтованого натрію, у той час як петльові – 25 %. Відповідно тіазиди володіють слабким натрійуретичним ефектом, тому монотерапія цими препаратами малоефективна при ХСН. Але коли ми призначаємо їх додатково до петльового діуретика, то можемо отримати вищий терапевтичний ефект, «зламавши» один із механізмів формування резистентності.

У пацієнтів із тяжкими формами ХСН (III, IV функціональний клас за NYHA) спостерігається надмірна активація нейроендокринних систем, у тому числі й альдостеронової. Тому використання антагоніста альдостерону верошпірону разом із петльовими діуретиками та іншими препаратами, що входять до стандартів терапії ХСН,

в осіб із III та IV функціональним класом за NYHA дозволяє подолати резистентність до діуретика [29]. Крім цього, якщо петльові та тіазидні діуретики не мають позитивного впливу на прогноз, то верошпірон вважається діуретиком, що подовжує тривалість життя при ХСН. Проте це пов'язано не стільки з діуретичним ефектом препарату, як з його антагонізмом до альдостерону [29].

Гіпонатріємія розглядається як один із факторів ризику формування резистентності до діуретичних препаратів. Тому корекцію зниженого рівня цього електроліта можна використати в терапії ХСН. Результати дослідження SМАС-HFStudy [26] показали перевагу введення невеликого об'єму (150 мл) гіпертонічного розчину натрію хлориду разом із болосним введенням високої дози фуросеміду (250 мг) двічі на добу над одним фуросемідом у такій же дозі. У першій групі виявилися достовірно вищі діурез та натрійурез, середній термін перебування в стаціонарі достовірно меншим (3,5 проти 5,5 дня), нижча частота повторних госпіталізацій (18,5% проти 34,2%) і смертність 12,9% проти 23,8%). У другій групі достовірно вищими виявились рівні сечовини та креатиніну [26].

У тяжких пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю внаслідок зниження насосної функції серця та гіпотонії виникає гіпоперфузія нирок, що в даному випадку є домінуючим компонентом формування неефективності діуретиків. Використання невисоких («ниркових») доз дофаміну до 2 мкг/кг/хв дозволяє збільшити перфузію нирок та покращити клубочкову фільтрацію, що підвищує ефективність діуретичної терапії. Оптимальна тривалість такого терапевтичного

го втручання – до 24 годин [1]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [20], за наявності вираженого зниження насосної функції серця із симптомами гіперперфузії доцільна інотропна підтримка: дофамін – більше 3 мкг/кг/хв, добутамін – 2-20 мкг/кг/хв, левосимендан – 0,05-0,2 мкг/кг/хв. Короткочасне використання дофаміну або добутаміну покращує кардіоренальну гемодинаміку та ниркову функцію [31]. Проте тривале використання кардіотоніків для терапії ХСН асоціюється зі зростанням смертності [6].

Зростання рівня сечової кислоти, під впливом сечогінних препаратів, збільшує ризик кристалізації уратів у ниркових канальцях і подальше порушення функції нирок. Гіперурикемічний ефект ПД менш виражений у торасеміду. Тому цей препарат слід розглядати як препарат вибору при наростанні урикемії у хворого на ХСН [3, 4].

При неефективності медикаментозної терапії доцільне використання ізольованої ультрафільтрації. Цей апаратний метод ефективно знижує центральний венозний тиск, покращує показники насосної функції серця, зменшує розлади вентиляції та газообміну, відновлює чутливість до діуретиків. Ізольована ультрафільтрація дозволяє проводити дегідратацію дозовано, без значного впливу на електролітний склад та кислотно-лужний баланс крові. Результати дослідження UNLOAD [30] вказують на зменшення кількості госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН у групі пацієнтів, що лікувалися за допомогою ізольованої ультрафільтрації, порівняно з тими, хто отримував медикаментозну діуретичну терапію [30, 11]. У пацієнтів із тяжкою ХСН ультрафільтрація забезпечувала вираженіше клінічне покращання порівняно з в/в інфузією діуретика за клінічними, гемодинамічними показниками, фракцією викиду лівого шлуночка, за рівнями NT-proBNP та альдостерону [18].

Висновок

Всебічний розгляд ситуації резистентності та оптимізації діуретичної терапії дозволяє надати практичні рекомендації:

- ретельний моніторинг стану пацієнта із хронічною серцевою недостатністю з метою виявлення резистентності до діуретиків на стадії її формування, з подальшою корекцією терапії для стабілізації стану хворого та запобігання розвитку розгорнутої клінічної картини резистентності до діуретиків;
- контроль прихильності пацієнта до лікування (обмеження вживання кухонної солі, регулярність використання призначеного діуретика);
- упорядкування терапії хронічної серцевої недостатності відповідно до стандартів, включення в терапію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів-рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатора, дигоксину;

- обмеження одночасного з діуретиками вживання лікарських препаратів, які внаслідок взаємодії знижують сечогінний ефект;
- збільшення дози препарату для перорального застосування;
- заміна перорального фуросеміду на торасемід, у якого рівномірніша біодоступність;
- перехід від перорального до внутрішньовенного уведення петльового діуретика;
- використання тривалої внутрішньовенної інфузії діуретика;
- застосування комбінованої діуретичної терапії (петльовий діуретик + тіазидний діуретик; петльовий діуретик + антагоніст альдостерону);
- використання кардіотоніків, що покращує перфузію нирок при хронічній серцевій недостатності і може допомогти подолати резистентність до діуретиків;
- використання прямих антикоагулянтів: гепарин або еноксапарин;
- при документованій гіпоальбумінемії та відсутності вираженого порушення функції нирок – застосування альбуміну або плазми;
- уведення невеликого об'єму (150 мл) гіпертонічного розчину натрію хлориду разом із болюсним уведенням високої дози фуросеміду (250 мг) двічі на добу;
- застосування апаратних методів лікування (ізольована ультрафільтрація), за неефективності медикаментозної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів формування резистентності до діуретиків, розробці шляхів подолання цього стану, що дозволить підвищити ефективність лікування пацієнтів із декомпенсацією хронічної серцевої недостатності.

Література

1. Воронков Л.Г. Диуретики при хронической сердечной недостаточности. Пособие для врачей / Л.Г. Воронков, М.Р. Ильницкая. – Киев, 2011. – 95 с.
2. Досвід застосування еноксапарину в терапії тяжкого набрякового синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Л.Г. Воронков, Є.М. Бесага, С.Ю. Савицький [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2003. – № 1. – С. 80-83.
3. Моисеев С. В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида / С.В. Моисеев // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 1-7.
4. Мухин Н. А. Лечение петлевыми диуретиками: время новых приоритетов / Н.А. Мухин // Клини. нефрол. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 89-93.
5. Рекомендації Асоціації Кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011). Робоча група: Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е., Дзяк Г. В., Дядик О.І., Жарінов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101-116.
6. A dose-dependent increase in mortality with vesanarone among patients with severe heart failure. Vesanarone Trail Investigators / J.N. Cohn, S.O. Goldstein, B.H. Greenberg [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 25. – P. 1810-1816.
7. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart

- failure / J. Fenstra, E.R. Heerdinck, D.E. Grobbee [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162, № 3. – P. 262-270.
8. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial / K.S. Channer, K.A. McLean, P. Lawson-Matthew [et al.] // Br heart J. – 1994. – Vol. 71, № 2. – P. 46-50.
 9. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance / J.J. Van Meijel, P. Smits, T. Dormans [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 1994. – Vol. 235, № 4. – P. 329-334.
 10. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure / D.R. Salvador, N.R. Rey, G.C. Ramos [et al.]. – Cochrane Database Syst Rev, 2004. – 1: CD003178.
 11. Dahle G.T. A Practical Guidelines Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure / G.T. Dahle, A.P. Sobotka, J.A. Boyle // Congestive Heart Failure. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 83-88.
 12. De Bruyne L.K. M. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure / L.K. M. De Bruyne // Postgraduate medical journal. – 2003. – Vol. 79, № 931. – P.268-271.
 13. Decongestive Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. Cardiorenal Implications of Ultrafiltration and Diuretics / J.F. Benjamin, M. Slawsky, J. Mallidi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 6. – P. 1005-1017.
 14. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion / T.P. J. Dormans, J.J. Van Meijel, P.G. G. Gerlag [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28, № 2. – P. 376-382.
 15. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure / G.W. Neuberger, A.B. Miller, C.M. O'Connor [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 144, № 1. – P. 31-38.
 16. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G.M. Felker, K.L. Lee, D.A. Bull [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 9. – P. 797-805.
 17. Dormans T.P.J. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in treatment of refractory congestive heart failure / T.P.J. Dormans, P.G.G. Gerlag // Eur Heart J. – 1996. – Vol. 17, № 12. – P. 867-874.
 18. Effects of ULTRAFiltration vs. Diuretic Sonclinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study / C. Giglioli, D. Landi, E. Cecchil [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 337-346.
 19. Greenberg H. B. Digitalis, Diuretics, and Vasodilator Therapy. Contemporary Diagnosis and Management of Heart Failure. 3-th ed. / H.B. Greenberg, D.D. Barnard. – Pennsylvania, 2005. – P. 57-93.
 20. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1115-1140.
 21. Hall D. Controversies in heart failure. Are beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? / D. Hall // Cardiol Clin. – 2001. – Vol. 19, № 4. – P. 597-603.
 22. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure / M. Lahav, A. Regev, P. Ra'anani [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 102, № 3. – P. 725-731.
 23. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure / A. Kiyangi, M.J. Field, C.C. Pawsey [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, № 6. – P. 29-31.
 24. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention / J.A. Ferguson, K.J. Sundblad, P.K. Becker [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 1997. – Vol. 62, № 2. – P. 203-208.
 25. Ryback L.P. Ototoxicity of loop diuretics / L.P. Ryback // Otolaryngol Clin North Am. – 1993. – Vol. 26, № 5. – P. 829-844.
 26. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study) / S. Paterna, S. Fasullo, G. Parrinello [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2011. – Vol. 342, № 1. – P. 27-37.
 27. Taylor S. H. Diuretic therapy in congestive heart failure / S.H. Taylor // Cardiol Rev. – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 104-114.
 28. The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease / S. Sanjay, R.A. Annigeri, R. Seshadri [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 247-250.
 29. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709-716.
 30. UNLOAD Irnl Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M.R. Costanzo, M.E. Guglin, M.T. Saltzberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 6. – P. 675-683.
 31. Varriale P. The benefit of low-dose dopamine during vigorous diuresis for congestive heart failure associated with renal insufficiency: does it protect renal function? / P. Varriale, A. Mossavi // Clin Cardiol. – 1997. – Vol. 20, № 7. – P. 627-630.
 32. Weber K. T. Structural remodeling of the heart by fibrosis tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides / K.T. Weber, Y. Sun, S.E. Campbell // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16, suppl. 12. – P. 12-18.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

А.В. Стопинчук

Резюме. Отечный синдром – одно из основных проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). Терапия отеков, обусловленных ХСН, включает использование петлевого диуретика с одновременным ограничением приема жидкости и соли. Однако, у части пациентов терапевтическая эффективность мочегонных существенно снижается или теряется, возникает отсутствие или неадекватно малый прирост диуреза в ответ на диуретики, в том числе их комбинации и применение в возрастающих дозах. Такое состояние называют резистентностью к диуретикам. В статье проанализирована доступная информация по этой проблеме, и даны практические рекомендации по преодолению резистентности к диуретической терапии при лечении больных с ХСН.

Ключевые слова: петлевые диуретики, резистентность к диуретикам, фуросемид, торасемид, фармакокинетика.

RESISTANCE TO DIURETICS IN CHRONIC HEART FAILURE, WAYS OF OVERCOMING

O.V. Stopinchuk

Abstract. Edema syndrome is one of principal manifestations of chronic heart failure (CHF). The treatment of edema stipulated by CHF includes the use of a loop diuretic with a simultaneous restriction the consumption of fluid and salt. However the therapeutic efficacy of diuretics in part of patients is essentially reduced or lost, there occurs the absence or an inadequately slight increase of diuresis in response to diuretics, including their combinations and a prescription of increasing doses. Such a condition is called resistance to diuretics. The paper has analyzed the available information on this problem and has given practical recommendations as to overcoming resistance to diuretic therapy, whilst treating patients with CHF.

Key words: loop diuretics, resistance to diuretics, furosemide, torasemide, pharmacokinetics.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 191-196

Надійшла до редакції 15.06.2013 року

© О.В. Стопінчук, 2013

УДК 616.379-008.64: 616.894

І.Р. Тимофійчук, В.В. Гордієнко, В.І. Швець

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ЯК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ АЛЬЦГЕЙМЕРІВСЬКОГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Хвороба Альцгеймера (ХА) представляє собою тяжке нейродегенеративне захворювання, яке призводить до втрати пам'яті, вираженим когнітивним розладам і неминучої смерті. Кінцевим результатом розвитку патологічного процесу є масова загибель нейронів у специфічних структурах мозку, які пов'язані зі зберіганням і переробкою інформації. Показник розповсюдження ХА зростає з віком. Цукровий діабет (ЦД)

вважається процесом, який може бути аналогічним до прискореного старіння - при цьому захворюванні зростає схильність до дегенеративних станів. В останні роки отримано дані, що діабет може стати причиною прискореного старіння мозку.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, нейродегенерація.

Вступ. Характерною тенденцією розвитку сучасного суспільства в більшості країн світу є збільшення тривалості життя і пов'язане з цим підвищення в структурі населення долі людей літнього і старечого віку [6, 26].

За результатами наукових досліджень Інституту геронтології АМН України, однією з найважливіших характеристик здоров'я людей літнього віку є високий рівень захворюваності та зниження фізичних можливостей. Зменшення тривалості життя прямо пов'язано зі зростанням числа нейродегенеративних захворювань (сенильна деменція, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера). Вивчення когнітивних порушень набуває сьогодні все більшої актуальності у зв'язку з підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності у всіх сферах функціонування суспільства [6, 7].

Тенденція до постаріння населення економічно розвинених країн світу зберігатиметься і навіть буде посилюватися, тому до 2030 р. понад третину популяції держав становитимуть люди літнього віку. Ведучими "старечими" патологіями залишаються захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, опорно-рухової сис-

теми, органів дихання, злоякісні новоутворення. Поряд з ними зростає частка таких хронічних захворювань, як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, зазначають у МОЗ України [6, 7, 27]. Старіння є тим важливим чинником, який модифікує нейрохімічний статус головного мозку, а наявність супутньої патології стає фактором, який пришвидшує процес старіння. Проблема когнітивних розладів, які в більшості випадків розвиваються при нейродегенеративних захворюваннях пізнього віку, визнається на даний час однією з найбільш актуальних і значних із медико-соціальної точки зору [10, 18, 37].

Результатом дослідження останніх років стало усвідомлення ролі інсуліну в діяльності мозку. До недавнього часу цей гормон виділяли, як регулятор рівня цукру в крові, але були відкриті функції інсуліну по регуляції діяльності нейротрансмітерів, а саме ацетилхоліну; безперечною є функція інсуліну по забезпеченню нейронів глюкозою. Інсулін надає нейронам пластичність, завдяки чому нейрони утворюють нові зв'язки і укріплюють старі; інсулін важливий для росту і функціонування кровеносних судин, які