

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

О. А. Гальцова, А. Г. Захаренко

ДИУРЕТИКИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.254.1(075.9)

ББК 52.817.14я78

Г17

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. общей и клинической фармакологии Гродненского государственного медицинского университета Е. И. Михайлова; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Гальцова, О. А.

Г17 Диуретики: клиническая фармакология : учебно-методическое пособие / О. А. Гальцова, А. Г. Захаренко. – Минск : БГМУ, 2025. – 27 с.

ISBN 978-985-21-2001-2.

Систематизированы и отражены данные о клинической фармакологии диуретических лекарственных препаратов и фармакотерапии различных заболеваний с использованием диуретиков.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Клиническая фармакология», врачей-кардиологов, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей-неврологов, врачей-офтальмологов.

УДК 615.254.1(075.9)

ББК 52.817.14я78

ISBN 978-985-21-2001-2

© Гальцова О. А., Захаренко А. Г., 2025

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АИБ — альдостерониндуцирующие белки
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРА II — антагонисты к рецепторам ангиотензина II
АТФ — аденозинтрифосфат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ЛП — лекарственный препарат
ОЦК — объем циркулирующей крови
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ФК — функциональный класс

ВВЕДЕНИЕ

Диуретические ЛП широко используются в лечении многих заболеваний. В терапии ССЗ различные представители этой группы занимают одно из ведущих мест.

При развитии ССЗ происходит активация РААС, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление и, как следствие, увеличивается ОЦК с повышением АД. Антагонисты альдостерона, петлевые диуретики, тиазиды используются для терапии АГ, ХСН, многих неотложных состояний в кардиологии, неврологии, хирургии, офтальмологии, что позволяет уменьшить количество осложнений и неблагоприятных исходов данных заболеваний, существенно снизить смертность.

Сегодня в распоряжении врача находится арсенал лекарственных средств, обладающих диуретическими свойствами.

В предложенном учебно-методическом пособии изложены особенности механизма действия диуретиков в зависимости от их химической структуры и путей элиминации, представлен обзор современных клинических исследований, проведенных по этим группам ЛП, рассмотрены неблагоприятные лекарственные реакции.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

Диуретики, или мочегонные средства, — это ЛП, которые действуют на почки, ускоряя образование мочи, увеличивая выведение воды, продуктов метаболизма и электролитов из организма.

Идеальный диуретик должен действовать в течение суток, за исключением времени сна, давать стойкое выделение мочи без формирования резистентности к нему и не нарушать значимо баланс жидкости между сосудами и тканями.

Мочегонные ЛП непосредственно влияют на ОЦК, а также на тонус сосудов — подобное их свойство достаточно широко применяется при комплексном лечении различных групп заболеваний, таких как:

- АГ;
- острая сердечная недостаточность и ХСН;
- отечный синдром;
- заболевания почек (острая болезнь почек и ХБП, мочекаменная болезнь, а также различные нефротические синдромы);
- цирроз печени;
- состояния отравления химическими водорастворимыми веществами;
- глаукома;
- черепно-мозговые травмы; острые нарушения мозгового кровообращения и др.

Классификация диуретиков в зависимости от выраженности натрийуретического эффекта:

1) выраженного действия — ЛП, являющиеся производными сульфамойл-антраниловой кислоты (буметанид, клопамид, торасемид, фуросемид), а также производные феноксиуксусной кислоты (этакриновая кислота) и осмотические мочегонные препараты (мочевина, маннитол, сорбит);

2) умеренного действия — к ним относятся производные бензотиадиазина (хлортиазид, гидрохлортиазид), а также гетероциклические соединения кальциевого действия, сходного с механизмом действия тиазидных диуретиков, — тиазидоподобные мочегонные ЛП (индапамид, метолазон, хлорталидон);

3) слабого действия — калийсберегающие средства (амилорид, спиронолактон, эплеренон, триамтерен), непосредственные ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид).

Классификация диуретиков в зависимости от механизма действия:

1) ЛП, влияющие на специфические транспортные белки эпителия почечных канальцев (петлевые и тиазидные диуретики);

2) ЛП, блокирующие рецепторы альдостерона (спиронолактон, эплеренон);

3) ЛП, ингибирующие фермент карбоангидразу (ингибиторы карбоангидразы);

4) ЛП, тормозящие реабсорбцию воды (осмотические диуретики).

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

К петлевым диуретикам относятся фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, буметанид, клопамид. Это самые мощные мочегонные средства, которые быстро вызывают интенсивный дозозависимый диурез на относительно короткий промежуток времени.

Петлевые диуретики работают в восходящей части петли Генле за счет торможения совместного транспорта Na, K и Cl. Блокада транспорта Cl понижает электрохимический градиент вдоль поверхности эпителиальных мембран нефрона и, как следствие, тормозит реабсорбцию Na.

Путем активной секреции петлевые диуретики попадают в просвет проксимальных канальцев и конкурируют с мочевой кислотой за выделение, что приводит к ее задержке и гиперурикемии.

Эти ЛП быстро, но частично всасываются в ЖКТ и также быстро выводятся из организма.

Фуросемид характеризуется значительно выраженным, кратковременным диуретическим эффектом, который зависит от дозы. После орального применения он наступает через 15–30 мин, достигает максимума спустя 1–2 ч и длится 6–8 ч, а при внутривенной инъекции проявляется через 5 мин, пик его действия — через 30 мин, продолжительность — 2 ч.

В печени фуросемид подвергается биотрансформации с образованием неактивных метаболитов (в основном глюкуронида). Экскретируется на 88 % почками и на 12 % с желчью.

В период действия ЛП экскреция ионов натрия значительно возрастает, однако после его прекращения скорость их выведения уменьшается ниже исходного уровня (феномен рикошета, или отдачи). Феномен обусловлен резкой активацией РААС и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез.

Биодоступность фуросемида при приеме внутрь — 60 %. Эффект при внутривенном введении очень быстрый, но кратковременный. Суточная доза — 20–60 мг, при необходимости возможно увеличение дозы на 20–40 мг через каждые 6–8 ч (большие дозы разделяют на 2–3 приема).

Торасемид рекордно быстро (в 2–3 раза быстрее фуросемида) всасывается в ЖКТ. Его действие при внутривенном введении более длительное, чем у фуросемида.

Торасемид является мощным салуретиком и обладает в 2 раза большей силой действия в сравнении с фуросемидом, вызывая эквивалентный диурез и натрийурез при меньшей концентрации и более длительном действии.

К преимуществам данного препарата относится наличие антиальдостеронового эффекта, который позволяет в меньшей степени экскретировать K и Ca во время диуретического эффекта.

При однократном применении торасемид, в отличие от фуросемида, не вызывает компенсаторного парадоксального антидиуретического эффекта.

Важной особенностью торасемида является отсутствие клинически значимого влияния на метаболизм глюкозы и липидов (холестерина, триглицеридов) при длительном применении.

После приема внутрь торасемид имеет высокую, стабильную и более предсказуемую биодоступность (в среднем 80 %) по сравнению с фуросемидом, что объясняется большей липофильностью. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч.

Торасемид имеет наиболее продолжительный период полувыведения — 3,5–4 ч, обеспечивает большую длительность диуретического эффекта в сравнении с другими петлевыми диуретиками. Постепенное накопление активного вещества уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом ЛП, снижается риск развития толерантности.

Торасемид подвергается выраженному метаболизму в печени (около 80 %), в результате которого образуется несколько активных метаболитов, и только 20 % выводится почками в неизменном виде (в то время как для фуросемида это 65 %, для буметанида — 60 %).

Фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек. Общий клиренс препарата на фоне ХБП также не изменяется, несмотря на 3–4-кратное уменьшение почечного клиренса, что компенсируется увеличением печеночного клиренса.

Фармакокинетика значительно изменяется у пациентов с циррозом печени: отмечается увеличение биодоступности (почти на 80 % за счет снижения пресистемного метаболизма), объема распределения, периода полувыведения и почечного клиренса препарата на фоне снижения печеночного.

Решающее значение в метаболизме торасемида отводится изоферменту цитохрома P450 CYP2C9, участвующему в I фазе метаболизма путем оксидации.

Фармакогенетический полиморфизм CYP2C9 существенно снижает печеночный клиренс препарата, а полиморфизм OATP1B1 увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30 %, но ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1 %) значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов в краткосрочных исследованиях выявлено не было.

Этакриновая кислота является петлевым диуретиком, производным дихлорфеноксисуксусной кислоты, оказывает выраженное диуретическое действие, повышает экскрецию с мочой ионов Na, Cl, K, Mg и Ca. Механизм действия связан с угнетением реабсорбции ионов и воды в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, а также в проксимальном канальце.

Этакриновая кислота быстро абсорбируется из ЖКТ, понижает системное АД, после однократного приема внутрь диуретический эффект начинается через 20–40 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 6–9 ч. Выводится с мочой и через кишечник в неизменном виде и в форме метаболитов.

Этакриновая кислота менее эффективна, чем фуросемид, является наиболее токсичной из всех петлевых диуретиков.

Используется этакриновая кислота в клинической практике достаточно редко (при аллергических реакциях на другие петлевые и тиазидные диуретики, так как не содержит сульфаниламидную группу). Выводится преимущественно почками (60–80 %, из них 20–30 % в неизмененном виде и 40 % в виде метаболитов), в меньшей степени через кишечник (20–30 %).

Сравнительная характеристика петлевых диуретиков представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика петлевых диуретиков

Показатели	Фуросемид	Торасемид	Этакриновая кислота
Биодоступность	60–70 %	0–91 %	Около 100 %
C_{\max} при приеме внутрь	Через 1–2 ч	Через 1–2 ч	Через 2 ч
Связывание с белками плазмы	95–99 %	99 %	90 %
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	0,5–1,5 ч	3–4 ч	1–4 ч
Начало действия	Через 5–30 мин	Через 1 ч	Через 20–40 мин
Максимальный эффект	1–2 ч	2–3 ч	1–2 ч
Продолжительность действия	2–3 ч	6–8 ч	6–9 ч

Примечание: C_{\max} — максимальная концентрация.

Показания к назначению петлевых диуретиков:

- ХСН;
- отек легких;
- отечно-асцитический синдром при циррозе печени;
- почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- выраженная гипернатриемия;
- гиперкальциемия;
- гипермагниемия.

Противопоказания к назначению петлевых диуретиков:

- гиперчувствительность (в том числе к сульфонидам);
- печеночная кома;
- тяжелые нарушения электролитного баланса;
- гипокалиемия;
- выраженная почечная и печеночная недостаточность;
- олигурия в течение более 24 ч, анурия;
- подагра;
- гиперурикемия;
- СД или нарушение толерантности к углеводам;
- декомпенсированный митральный или аортальный стеноз;
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка;
- гипотензия, инфаркт миокарда;
- панкреатит, метаболический алкалоз.

Неблагоприятные лекарственные реакции при назначении петлевых диуретиков:

- гипотензия (в том числе постуральная, коллапс);
- тромбофлебит (преимущественно у пожилых);
- гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- гиперурикемия, подагра;
- повышение уровня холестерина (липопротеинов низкой плотности) при больших дозах;
- нарушение кислотно-щелочного состояния (гипохлоремический алкалоз);
- гиперкальциурия, нарушение функции печени;
- внутripеченочный холеста́з, панкреатит;
- диарея, запор, тошнота, рвота, анорексия;
- поражение внутреннего уха, потеря слуха;
- затуманивание зрения, спутанность сознания.

Межлекарственные взаимодействия. При взаимодействии петлевых диуретиков с аминогликозидами резко повышается риск развития ототоксического эффекта (необратимая глухота); с антикоагулянтами — увеличивается риск кровотечений; с сердечными гликозидами — увеличивается проаритмогенный эффект; с противодиабетическими ЛП — возрастает риск гипогликемии. Кроме того, петлевые диуретики усиливают эффект β -блокаторов и препаратов лития и, наоборот, уменьшают эффект нестероидных противовоспалительных средств.

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков вызывает потерю воды, что приводит к снижению ОЦК и сердечного выброса, что затем способствует снижению АД. Начальное снижение АД (на протяжении первых 3–4 недель приема) связано с диуретикиндуцированным уменьшением ОЦК и сердечного выброса (с незначительным повышением периферического сопротивления). В дальнейшем (после 6–8-й недели) происходит снижение периферического сосудистого сопротивления, что ведет к стойкому снижению АД.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики обладают высокой биодоступностью, высоколипофильны, хорошо связываются с белками. Механизм действия их связан с торможением реабсорбции Na, K, Ca в дистальных канальцах. Они, в отличие от петлевых диуретиков, повышают реабсорбцию Ca.

Мочегонный эффект тиазидных диуретиков менее выражен, развивается медленнее, чем у петлевых диуретиков.

У пациентов с ХБП и АГ успешно используются тиазидные диуретики. Добавление диуретиков к другим классам антигипертензивных ИАПФ, АРА II, β -адреноблокаторам, блокаторам кальциевых каналов усиливает их гипотензивный эффект.

Антиангинальный эффект тиазидных диуретиков достигается через внутриклеточное снижение Ca и сохранение Mg, снижение жесткости сосудистой стенки и стимуляции расслабления кардиомиоцитов в диастолу.

Так как тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию Ca, их также используют при кальциурии, чтобы предотвратить образование оксалатных камней в почках. При этом таким эффектом обладают только тиазидные диуретики за счет увеличения реабсорбции Ca в почках.

Предотвращение потерь Ca также может замедлить прогрессирование остеопороза. Тиазиды в данном случае вызывают легкую гиповолемию, что заставляет почки поглощать больше Na и воды в проксимальных извитых канальцах, в итоге меньше жидкости достигает дистальных извитых канальцев, а баланс жидкости сохраняется.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут оказывать влияние на минеральный обмен. В частности, известно о снижении остеопороза на фоне использования тиазидных диуретиков и, как следствие, снижении частоты переломов бедра. В анализе Cochrane (2011) было четко продемонстрировано, что риск переломов бедра уменьшается на 24 % при использовании тиазидных диуретиков.

Индапамид обладает наиболее выраженным гипотензивным эффектом. Он почти полностью метаболизируется в печени, и лишь небольшая часть активного препарата выводится почками. Антиатерогенный эффект диуретиков доказан для индапамида. Он очень быстро абсорбируется (достигает пика в сыворотке уже через час после поступления).

При антигипертензивной терапии индапамид назначают в малых дозах (не более 25 мг/сут) для ежедневного приема. Выраженный терапевтический эффект достигается на 2–3-й неделе регулярного приема. Индапамид постепенно снижает АД в течение 24 ч. Он оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек. Наряду с антигипертензивным действием индапамид вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с АГ и обладает ренопротективными свойствами.

Период полувыведения **гидрохлортиазида** составляет 8–12 ч, что позволяет эффективно назначать его 1 раз в сутки. Время полувыведения коррелирует с клиренсом креатинина.

Биодоступность гидрохлортиазида значительно снижается при ХСН или нарушении функции почек (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), что ограничивает его применение у пациентов с ХБП С3а и выше.

Хлорталидон обладает длительным периодом полувыведения — до 40 ч, имеет двойной путь выведения, что является основанием для назначения его у пациентов со сниженной СКФ или печеночной недостаточностью.

По строению и действию **клопамид** близок к фуросемиду. Он обладает высокой натрийуретической активностью, также оказывает антигипертензивное действие. Диуретический эффект клопамида начинается через 1–3 ч после приема и продолжается в течение 8–18 ч. Назначают внутрь, начиная

с 0,04 г (2 таблетки), при необходимости увеличивают дозу до 0,06 г в день; поддерживающая доза — 0,01–0,02 г в день. Выводится почками в виде глюкуронидов ($1/3$) и в неизменном виде ($2/3$).

Основные фармакокинетические свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные фармакокинетические свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Диуретик	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Основной путь выведения
Гидрохлортиазид	80–90	10–12	Почки (95 %)
Индапамин	90–100	15–25	Печень
Клопамид	90	4–6	Почки
Ксипамид	70–90	5–7	Почки + печень
Метолазон	50–60	8–14	Почки (80 %) + печень
Хлорталидон	60–65	24–40	Почки (65 %) + печень
Хлортиазид	33–65	15–27	Почки

Тиазидоподобные диуретики метолазон и хлорталидон являются натрийуретическими средствами пролонгированного действия за счет аккумуляции в эритроцитах. Соответственно, этим обусловлен более длительный диуретический эффект, а также более существенное снижение АД у пациентов с ХБ по сравнению с тиазидными диуретиками. Таким образом, именно эти диуретики должны использоваться у пациентов с ХБП I–III стадии.

Показания к назначению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков:

- АГ;
- мочекаменная болезнь, вызванная повышенным содержанием кальция в моче;
- ХСН;
- выраженная гипернатриемия;
- гиперкальциемия.

Противопоказания к назначению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков:

- непереносимость лактозы;
- галактоземия;
- синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы;
- тяжелая ХБП (стадия анурии);
- гипокалиемия;
- выраженная печеночная (в том числе с энцефалопатией) недостаточность;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- повышенная чувствительность к препарату и другим производным сульфонида.

Неблагоприятные лекарственные реакции при назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков:

– тошнота, анорексия, сухость во рту, гастралгия, рвота, диарея, запор, боль в животе, возможно развитие печеночной энцефалопатии; редко — панкреатит;

– астения, нервозность, головная боль, головокружение, сонливость, вертиго, бессонница, депрессия; редко — повышенная утомляемость, общая слабость, недомогание, спазм мышц, напряженность, раздражительность, тревога;

– кашель, фарингит, синусит; редко — ринит;

– ортостатическая гипотензия, изменения на ЭКГ (гипокалиемия), аритмия, сердцебиение;

– частые инфекции, никтурия, полиурия;

– сыпь, крапивница, зуд, геморрагический васкулит;

– гиперурикемия, гипергликемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гиперкальциемия, повышение в плазме крови азота мочевины, гиперкреатининемия, глюкозурия;

– очень редко — тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, аплазия костного мозга и гемолитическая анемия;

– обострение течения системной красной волчанки.

Межлекарственные взаимодействия. При совместном назначении с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками салуретики, сердечные гликозиды, глюко- и минералокортикоиды, тетракозактид, амфотерицин В, слабительные средства повышают риск развития гипокалиемии. При одновременном приеме с сердечными гликозидами повышается вероятность развития дигиталисной интоксикации; с препаратами кальция — гиперкальциемии; с метформином — возможно усугубление молочнокислого ацидоза.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при назначении с препаратами лития повышают концентрацию ионов лития в плазме крови (снижение выведения с мочой), так как литий оказывает нефротоксическое действие; с атемизолом, эритромицином, пентамидином, сультопридом, терфенадином, винкамином, антиаритмическими средствами I А класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, бретилия тозилат, соталол) — могут привести к развитию аритмии по типу пируэт (*torsades de pointes*); с йодсодержащими контрастными средствами в высоких дозах — увеличивается риск развития нарушений функции почек (обезвоживание организма); с имипраминовыми (трициклическими) антидепрессантами и нейролептиками — усиливают гипотензивное действие и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии; с циклоспорином — повышают риск развития гиперкреатининемии. Также тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают эффект непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона) вследствие повышения концентрации факторов свертывания в результате уменьшения ОЦК и повышения их продукции печенью (может потребоваться коррекция дозы), усиливают блокаду нервно-мышечной передачи, развивающуюся под действием недеполяризующих миорелаксантов.

Нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, тетракозактид, симпатомиметики снижают гипотензивный эффект при совместном использовании с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, а баклофен усиливает эффект последних.

Комбинация с калийсберегающими диуретиками может быть эффективна у некоторой категории больных, однако при этом полностью не исключается возможность развития гипо- или гиперкалиемии, особенно у больных с СД и ХБП.

Комбинация с ИАПФ увеличивает риск развития артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при имеющемся стенозе почечной артерии).

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Механизм действия калийсберегающих диуретиков связан с увеличением выделения ионов Na и одновременно с уменьшением выделения ионов K. Они действуют в области дистальных канальцев в местах, где обмениваются ионы Na и K, также под их воздействием происходит экскреция H и K (отсюда и пошло название «калийсберегающие диуретики»). Мочегонный эффект слабый, так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество Na⁺. Препараты увеличивают экскретируемую фракцию Na⁺ только до 3–5 %, умеренно повышают выведение Cl⁻, сохраняют в организме K⁺, H⁺ и Mg²⁺, мало изменяют кровоток в почках и фильтрацию. Также эти ЛП уменьшают секрецию H⁺ протонной АТФ-азой вставочных нефроцитов.

При назначении совместно с сильнодействующими диуретиками и тиазидами калийсберегающие диуретики устраняют компенсаторное усиление реабсорбции Na⁺ в дистальных отделах нефрона, а также гипокалиемию.

Калийсберегающие диуретики делятся на 2 подгруппы:

1. АМКР.
2. Блокаторы Na⁺-каналов.

К *антагонистам минералокортикоидных рецепторов* относятся спиронолактон, эплеренон, финеренон.

Гормон альдостерон поступает из крови в нефроциты конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек через базолатеральную мембрану. В цитоплазме он связывается с рецептором минералокортикоидов. Комплекс «альдостерон – рецептор» транспортируется в ядро, где взаимодействует с ДНК и увеличивает экспрессию генов, ответственных за синтез сигнальных АИБ. Эти белки обладают рядом эффектов: повышают проницаемость натриевых каналов апикальной мембраны, активируют Na⁺-K⁺-зависимую АТФ-азу базолатеральной мембраны, повышают синтез АТФ в митохондриях. В итоге альдостерон увеличивает реабсорбцию Na⁺ и секрецию K⁺.

Калийсберегающие диуретики, прежде всего АМКР, используются в целях нефро- и кардиопротекции (обычно в комбинации с ИАПФ и АРА II), а также при резистентной АГ, гипокалиемии, развившейся вследствие применения петлевых и тиазидных диуретиков.

При совместном приеме АМКР с ИАПФ, нестероидными противовоспалительными препаратами, сердечными гликозидами, гепарином, β_2 -адреноблокаторами увеличивается вероятность развития гиперкалиемии, повышения уровня креатинина и острого повреждения почек. При ХБП с наличием АГ и протеинурии (более 1 г/сут) использовать АМКР можно при условии строгого контроля за уровнями K^+ и клиренсом креатинина.

Спиронолактон по конкурентному принципу связывается с рецепторами минералокортикоидов в нефроцитах. Комплекс «спиронолактон – рецептор» не обладает биологической активностью и не повышает синтез АИБ.

Мочегонный эффект спиронолактона выражен при высокой концентрации альдостерона в крови и развивается только через 2–3 дня после начала курсовой терапии. Длительный латентный период необходим для разрушения ранее синтезированных АИБ. Данный ЛП ослабляет активирующее влияние альдостерона на синтез фиброзной ткани в сердце, усиливает сердечные сокращения, облегчает расслабление сердца в диастоле, препятствует желудочковой аритмии, вызванной круговой волной возбуждения, умеренно снижает АД и постнагрузку на сердце.

Спиронолактон повышает выделение Na, но уменьшает выделение K и мочевины, снижает кислотность мочи. В связи с увеличением выделения Na^+ может приводить к гипотензивному эффекту. Назначают препарат внутрь, суточная доза — от 0,075 до 0,3 г.

Эплеренон — это селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого он не оказывает выраженного побочного действия на половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона.

ЛП вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты альдостерона. Фармакокинетика эплеренона практически не отличается у мужчин и женщин.

В исследовании, проведенном N. Tsuboi и соавторами, показано, что добавление эплеренона в дозе 25–50 мг/сут на протяжении 12 месяцев пациентам с ХБП и наличием персистирующей протеинурии недиабетического генеза, сохраняющейся на фоне применения ИАПФ, ассоциировалось с уменьшением экскреции белка с мочой на 38 %. Уменьшение протеинурии было более выражено у пациентов с умеренным снижением функции почек, чем у пациентов с сохранной почечной функцией на момент начала исследования. Критериями исключения из исследования являлись снижение СКФ менее

50 мл/мин/1,73 м², а также уровень К⁺ 5 ммоль/л. За время наблюдения было отмечено незначительное увеличение уровней К⁺.

Финеренон, в отличие от описанных выше ЛП, является нестероидным АМКР, обладает большей селективностью и аффинностью к рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития гиперкалиемии.

В исследовании ARTS-HF продемонстрирована возможность финеренона снижать альбуминурию у пациентов с ХБП и ХСН при лучшей переносимости препарата. У пациентов с диабетической нефропатией (СКФ до 60 мл/мин/1,73 м²), согласно исследованию ARTS-DN, назначение финеренона приводило к снижению альбуминурии, при этом риск гиперкалиемии составлял 2,1, 3,2 и 1,7 % при используемых дозировках 7,5, 15 и 20 мг/сут соответственно. Эффективность финеренона была доказана исследованиями FIGARO-DKD, в котором участвовало 7437 пациентов, и FIDELIO-DKD, включившем 5734 пациента с СД 2-го типа и диабетической нефропатией.

К **блокаторам Na⁺-каналов** относятся триамтерен и амилорид. Прямые блокаторы Na⁺-каналов апикальной мембраны главных клеток имеют нестероидную структуру.

Оба диуретика как органические основания подвергаются секреции в проксимальных извитых канальцах, с током мочи достигают апикальной мембраны эпителия дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек.

Под влиянием **триамтерена** проницаемость оболочек клеток эпителия дистальных канальцев избирательно снижается для ионов Na без увеличения выделения ионов К; Na остается в просвете канальца и удерживает воду, что приводит к увеличению диуреза.

Триамтерен умеренно (на 50–70 %) всасывается в кишечнике, 50–80 % его молекул связано с белками плазмы, 90 % его дозы метаболизируется в печени, в том числе образуется активное производное — 4-гидрокситриамтерен.

Метаболиты триамтерена выводятся с мочой и желчью.

Амилорид действует на дистальную часть почечных канальцев, усиливает выделение ионов Na и Cl и уменьшает выделение ионов К. Применяется преимущественно в сочетании с другими диуретиками, усиливает их диуретическое действие и уменьшает опасность гипокалиемии.

Амилорид плохо (15–25 %) всасывается в тонкой кишке. Связь амилорида с белками составляет 95 %, метаболизму подвергается незначительная часть дозы.

Основные фармакокинетические свойства калийсберегающих диуретиков представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные фармакокинетические свойства калийсберегающих диуретиков

Диуретик	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Основной путь выведения
Амилорид	64–80	21	Почки (80 %)
Спиронолактон	100	13–24	Почки (50 %)
Эплеренон	69	3–5	Почки (67 %)
Финеренон	43,5	2–3	Почки (80 %)

Совместное применение калийсберегающих диуретиков с ИАПФ ограничено из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В исследовании CRIB-II у 112 пациентов с ХБП II–III стадии добавление спиронолактона к ИАПФ в течение 10 недель приводило к значимому уменьшению распространенности гипертрофии левого желудочка (50 %), массы (11,8 %) и индекса массы миокарда левого желудочка (11,4 %) по сравнению с группой плацебо.

Показания к назначению калийсберегающих диуретиков:

- первичный гиперальдостеронизм, или синдром Конна (опухоль или двухсторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- вторичный гиперальдостеронизм (повышенная секреция альдостерона при ХСН);
- АГ (совместно с тиазидами и тиазидоподобными диуретиками);
- гипокалиемия;
- гиперандрогенемия у женщин.

Противопоказания к назначению калийсберегающих диуретиков:

- гиперчувствительность;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия (уровень K^+ более 5,5 ммоль/л);
- гиперкальциемия;
- гипонатриемия;
- ХБП (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м², но назначается с коррекцией дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м²);
- анурия;
- печеночная недостаточность;
- СД;
- метаболический ацидоз;
- нарушение менструального цикла или увеличение молочных желез.

Неблагоприятные лекарственные реакции при применении калийсберегающих диуретиков:

- гинекомастия и импотенция у мужчин, огрубение голоса и нарушение менструаций у женщин;
- гиперкалиемия;
- метаболический ацидоз;
- диарея, гастрит, пептическая язва желудка, осложненные кровотечениями;
- головная боль, тремор, атаксия;
- кожная сыпь, тромбоцитопения.

Межлекарственные взаимодействия. Взаимодействие с другими калийсберегающими диуретиками, ИАПФ, АРА II, блокаторами альдостерона, препаратами К, иммуносупрессантами, циклоспорином и такролимусом, холестирамином, хлоридом аммония, а также соблюдение богатой К диеты или употребление заменителей соли, которые содержат К, может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии. Прием калийсберегающих диуретиков с другими диуретиками увеличивает диурез. Трициклические антидепрессанты

и антипсихотические, нитроглицерин, вазодилататоры, барбитураты или наркотические ЛП могут усиливать антигипертензивный эффект калийсберегающих диуретиков.

Глюкокортикостероиды, адренокортикотропный гормон при совместном использовании с калийсберегающими диуретиками могут увеличивать скорость вывода электролитов, способствовать гипокалиемии и усиливать связанную с спиронолактоном ортостатическую гипотензию.

У некоторых пациентов прием нестероидных противовоспалительных средств может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты калийсберегающих диуретиков. Одновременное применение нестероидных противовоспалительных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, индометацина и мефенаминовой кислоты) с калийсберегающими диуретиками может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.

При использовании с калийсберегающими диуретиками период полувыведения дигоксина может увеличиваться, что приводит к увеличению его концентрации в сыворотке крови и, как следствие, усилению токсичности. Карбамазепин при одновременном применении с калийсберегающими диуретиками может вызвать клинически значимую гипонатриемию.

Спиронолактон может усиливать действие аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона: трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Представители этой группы ЛП — ацетазоламид, бринзоламид, дорзоламид.

Механизм действия ингибиторов карбоангидразы связан с подавлением активности фермента карбоангидразы, в результате чего в эпителии проксимальных канальцев нефрона замедляется образование ионов H^+ , нарушается обмен ионов H^+ и Na^+ , то есть происходит замедление реабсорбции ионов Na^+ , которая сопровождается увеличением выведения бикарбонатов и развитием гиперхлоремического ацидоза.

Фармакологические эффекты ингибиторов карбоангидразы связаны с незначительным увеличением диуреза, снижением внутриглазного и внутричерепного давления, увеличением экскреции K^+ с мочой.

Биодоступность ЛП составляет около 90 %, начало действия — через 1–1,5 ч, продолжительность действия — 6–12 ч, выводятся с мочой в неизменном виде.

Бринзоламид используется для снижения внутриглазного давления, представлен в виде 1%-ной суспензии. Бринзоламид является высокоспецифичным, неконкурентным, обратимым и эффективным ингибитором карбоангидразы II, который способен уменьшать образование водянистой влаги в глазу и таким образом снижать внутриглазное давление.

Дорзоламид показал более высокую степень проникновения во влагу передней камеры глаза, стекловидное тело и зрительный нерв, чем бринзоламид, как после однократного, так и после многократного применения. Наиболее высокие уровни дорзоламида в стекловидном теле и зрительном нерве могут свидетельствовать о более эффективном воздействии на глазную гемодинамику по сравнению с бринзоламидом.

Ацетазоламид применяют в лечении отеков, однако эффективность монотерапии ингибиторами карбоангидразы низка. В настоящее время ацетазоламид применяется у пациентов с рефрактерной ХСН в сочетании с петлевыми диуретиками. Сочетание ацетазоламида с диуретиками, подавляющими реабсорбцию Na в дистальных отделах нефрона, вызывает выраженный натрийурез у пациентов с исходно низкой экскретируемой фракцией Na.

Показания к назначению ингибиторов карбоангидразы:

- глаукома;
- профилактика нефропатии при лечении лейкозов;
- лечение некоторых форм эпилепсии;
- увеличение диуреза при отеках и коррекция метаболического алкалоза при ХСН.

Противопоказания к назначению ингибиторов карбоангидразы:

- беременность (тератогенное действие);
- ацидоз;
- ХБП с низкой СКФ;
- цирроз печени.

Неблагоприятные лекарственные реакции ингибиторов карбоангидразы:

- гипокалиемия;
- метаболический (гиперхлоремический) ацидоз;
- остеопороз;
- гиперкальциурия и образование камней в мочевых путях;
- диспепсические явления;
- метаболический ацидоз;
- фосфатурия и гиперкальциурия с риском образования почечных камней;
- нейротоксичность;
- аллергические реакции.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Осмотические диуретики работают на уровне нисходящей части петли Генле. Представители этой группы — маннит, сорбит, мочеви́на. Эти диуретики хорошо фильтруются через мембрану клубочков и создают высокое осмотическое давление в моче, а реабсорбции в канальцах не подвергаются. Осмотические диуретики не подвергаются биотрансформации и выводятся неизменными, а потому постоянно притягивают воду и первично выводят ее за собой.

Применение осмотических диуретиков не сопровождается гипокалиемией и изменением кислотно-основного состояния.

Механизм действия **маннита** связан с тем, что диуретик за счет повышения осмотического давления плазмы и фильтрации без последующей реабсорбции приводит к удержанию воды в канальцах и увеличению объема мочи. Повышая осмолярность плазмы крови, вызывает перемещение жидкости из тканей (в частности, глазного яблока, головного мозга) в сосудистое русло. Не влияет на клубочковую фильтрацию. Маннит плохо (около 10 %) проникает в клетки тканей, он практически полностью остается в кровеносном русле.

Диурез сопровождается умеренным увеличением натрийуреза без существенного влияния на выведение ионов К. Диуретический эффект тем выше, чем больше концентрация (доза).

Сорбит быстро и практически полностью в тканях превращается в гликоген, что снижает его эффективность.

Неэффективен при нарушении фильтрационной функции почек, а также при азотемии у больных с циррозом печени и асцитом. Вызывает повышение ОЦК.

Показания к применению:

- профилактика развития или ликвидация отека мозга;
- токсический отек легких, возникший после воздействия на них бензина, керосина, скипидара, формалина;
- отек гортани;
- глаукома (во время криза или для предоперационной подготовки больных);
- отравления лекарственными веществами (барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, борной кислотой); ядами, вызывающими гемолиз эритроцитов (уксусной или щавелевой кислотой, антифризами);
- шок, ожоги, сепсис, перитонит, остеомиелит.

В этих случаях особое значение имеет свойство маннита подщелачивать мочу, что приводит, во-первых, к диссоциации многих из перечисленных веществ, являющихся слабыми кислотами, снижая их реабсорбцию в канальцах почек, а во-вторых, к предупреждению выпадения в осадок белков, гемоглобина, а значит, к снижению опасности закупорки почечных канальцев и развития анурии.

Неблагоприятные лекарственные эффекты:

- головная боль, тошнота, рвота;
- болезненные кровоизлияния и некроз тканей при попадании препаратов под кожу;
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для ЛП и билирубина, что может вызвать развитие билирубиновой энцефалопатии и кровоизлияний;
- эффект рикошета и повышение уровня остаточного азота в крови при применении мочевины.

Гемодинамические и патофизиологические аспекты после инициации и отмены диуретической терапии представлены в табл. 4.

Таблица 4

Гемодинамические и патофизиологические аспекты после инициации и отмены диуретической терапии

Эффекты	Краткосрочное лечение (2–4 недели)	Длительное лечение (месяцы)	В период отмены
Сердечный выброс	Снижается	Повышается (возвращается к уровню перед лечением)	Не изменяется
Объем плазмы	Снижается	Повышается (возвращается к уровню перед лечением)	Повышается (возможно превышение уровня перед лечением)
Активность ренина	Повышается	Повышается	Снижается (возвращается к уровню перед лечением)
Периферическое сопротивление	Транзиторно повышается	Ступенчато снижается	Повышается (возвращается к уровню перед лечением)
Артериальное давление	Снижается	Снижается	Ступенчато повышается

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ХБП является глобальной медицинской и социальной проблемой. АГ, СД 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН, ожирение, необоснованное и неконтролируемое использование медикаментозных средств приводят к выраженному росту заболеваемости ХБП. Примерно 10–13 % взрослого населения имеет ХБП.

При ХБП отмечается высокий риск ССЗ, прогрессивно нарастающий по мере ухудшения функции почек. Наблюдается рост кардиоваскулярного риска, обусловленного ухудшением функции почек на ранних стадиях почечной патологии, что определяет повышенное внимание к состоянию сердечно-сосудистой системы и влияет на тактику ведения больных с ХБП. Возрастает актуальность развития кардиоренального синдрома у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, что обуславливает оптимальный выбор диуретических средств, поскольку проводимая симптоматическая терапия ХСН ограничена прогрессирующим снижением функции почек.

Снижение СКФ, которое наблюдается при различных заболеваниях почек, реноваскулярной патологии, при падении системного АД приводит к уменьшению профильтрованной нагрузки экстрацеллюлярной жидкости и снижению уровня Na^+ , ограничивает максимально достижимый ответ на любой диуретик и является особенно актуальным для пациентов с ХБП. Однако, хотя снижение СКФ и ограничивает действие диуретика у больных с ХБП, адаптивное

увеличение доставки жидкости из проксимального канальца вместе с избыточной экспрессией транспортера (как в петле Генле, так и в дистальном канальце) сохраняет диуретический ответ даже у пациентов с выраженной ХБП. Если происходит существенное снижение СКФ (около 15 мл/мин/1,73 м²), то секретируется лишь 10–20 % количества петлевого диуретика, который попадает в канальцевую жидкость, по сравнению с лицами с нормальной СКФ и принимающими аналогичные дозы диуретиков. Следовательно, у пациентов с выраженной ХБП необходимо увеличение дозы диуретика для его адекватной доставки в канальцевую жидкость, чтобы вызвать мочегонный ответ.

Использование тиазидных диуретиков, даже при их правильной дозировке по уровню почечной функции, ограничено у пациентов с выраженной ХБП, так как они имеют низкую эффективность и плоскую кривую «доза – ответ». Широко используемые тиазидные диуретики, даже назначаемые в больших дозах, не способны достичь достаточного уровня ингибирования реабсорбции Na⁺.

Исследования, проведенные среди больных с тяжелой ХБП, показали, что максимальный натрийуретический ответ достигается при внутривенном введении 160–200 мг фуросемида, 6–8 мг буметанида или 80–100 мг торасемида. Петлевые диуретики приемлемы у больных с ХБП IV–V стадии с наличием АГ. Кратность их перорального приема может составлять 2–3 раза в сутки. На начальных этапах применения петлевых и тиазидных диуретиков наблюдается увеличение натрийуреза и диуреза, что приводит к отрицательному балансу Na⁺, особенно если ограничено его потребление. В дальнейшем, по мере продолжения диуретической терапии, происходит снижение объема жидкости и компенсаторная активация нейрогуморальных механизмов, приводящих к увеличению реабсорбции Na⁺ в проксимальном и дистальном сегментах канальцев. Эти адаптационные механизмы способствуют развитию диуретической резистентности, что получило название «феномен торможения» (braking phenomenon).

У пациентов с нефротическим синдромом может также развиваться менее выраженный ответ на терапию диуретиками за счет наличия ортостатических гемодинамических изменений. У этих больных диуретики перемещаются из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. Кроме того, ухудшается доставка петлевых диуретиков у больных с гипоальбуминемией в связи с сильной зависимостью почечной секреции диуретиков от концентрации альбумина в плазме. Например, низкое сывороточное содержание альбумина может приводить к 10-кратному увеличению объема распределения фуросемида.

ДЕЙСТВИЕ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При ХСН часто появление или усугубление симптомов и признаков задержки жидкости является прямым показанием к назначению диуретической терапии.

Синдром задержки жидкости развивается при воздействии множества провоцирующих факторов, таких как нарушения потребления жидкости, прием алкоголя, гемодинамически значимые тахи- и брадиаритмии, острая коронарная недостаточность, обострение сопутствующей патологии, инфекционный процесс, анемия, нефропатия, хронические заболевания легких, прием некоторых групп ЛП и другие причины, приводящие к истощению компенсаторных механизмов системы кровообращения и развитию синдрома задержки жидкости.

В некоторых наблюдательных исследованиях назначение диуретиков больным с ХСН ассоциировалось с повышением уровня летальности и частоты повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН. Вместе с тем неблагоприятное влияние диуретических ЛП на прогноз при ХСН связано с необходимостью применения их высоких доз, а также с развитием резистентности к мочегонным средствам. По данным Европейского регистра (Euro Heart Failure Survey), 74 % больных с ХСН нуждаются в применении диуретических ЛП.

Решение вопроса о целесообразности и объеме назначения диуретических ЛП основывается на диагностике гипергидратации организма с повышением давления наполнения камер сердца и запуском компенсаторно-приспособительных нейрогуморальных реакций. Прогрессирование водно-электролитного дисбаланса проявляется симптомами и признаками развивающегося застоя в системе кровообращения, что требует применения активной терапии диуретическими ЛП.

Вместе с тем при достижении компенсации ХСН и нормализации клинических данных пациента доза диуретических ЛП может быть существенно снижена. Основные диуретические ЛП, используемые при ХСН, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Основные диуретические ЛП, применяемые при ХСН

Название	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Стартовая доза, мг (кратность приема)	Максимальная доза в сутки, мг
Фуросемид	> 5	20 (1–2 раза в сутки)	600
Торасемид	> 5	10 (1–2 раза в сутки)	200
Гидрохлортиазид	> 30	25 (1–2 раза в сутки)	200
Индапамид	> 30	1,5 (1 раз в сутки)	4,5
Спиронолактон	> 10	50 (2 раза в сутки)	300
Ацетазоламид	> 10	250 (1–3–4 дня с перерывом на 10–14 дней)	750

Алгоритм использования основных диуретических ЛП при ХСН представлен в табл. 6.

Алгоритм использования основных диуретических ЛП при ХСН

ХСН	Диуретики
I ФК	Не используется
II ФК, компенсация	Торасемид 2,5–5 мг
II ФК, декомпенсация	Петлевой диуретик или тиазиды, спиронолактон 100–150 мг
III ФК, компенсация	Петлевой диуретик или тиазиды, спиронолактон 12,5–50 мг, ингибитор карбоангидразы
III–IV ФК	Петлевой диуретик, тиазиды, спиронолактон 100–300 мг, ингибитор карбоангидразы
IV ФК	Петлевые диуретики, тиазиды, ингибитор карбоангидразы, спиронолактон 100–300 мг (поддерживающая терапия 12,5–50 мг), механическое удаление жидкости

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кукес, В. Г.* Клиническая фармакология : учеб. / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1024 с.
2. *Окороков, А. Н.* Руководство по лечению внутренних болезней : практ. рук. / А. Н. Окороков. – 3-е изд., перераб, и доп. – М.: Мед. лит., 2018. – Т. 5 : Лечение эндокринных болезней. – 528 с.
3. *Принципы* клинической фармакологии / под ред. А. Дж. Аткинсона, Д. Р. Абернети, Ч. И. Дэниелс [и др.] ; пер. с англ. под общ. ред. Г. Т. Сухих. – М. : Практик. медицина, 2013. – 556 с.
4. *Клинико-фармакологическая* классификация лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / М. К. Кевра, И. В. Василевский, И. Н. Кожанова [и др.]. – Минск : Белорус. гос. мед. ун-т, 2020. – 95 с.
5. *Smith, H.* Diuretics: a review for the pharmacist / H. Smith // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2014. – Vol. 81 (7). – P. 18–21.
6. *Wile, D.* Diuretics: a review / D. Wile // Annals of Clinical Biochemistry. – 2012. – Vol. 49 (Pt. 5). – P. 419–431.
7. *Ellison, D. H.* Clinical pharmacology in diuretic use / D. H. Ellison // Journal of the American Society of Nephrology. – 2019. – Vol. 14 (8). – P. 1248–1257.
8. *Pugh, D.* Management of hypertension in chronic kidney disease / D. Pugh, P. J. Gallacher, N. Dhaun // Drugs. – 2019. – Vol. 79 (4). – P. 365–379.
9. *Therapy* in chronic kidney disease: renal and extra renal targets / N. Pourafshar, S. Alshahrani, A. Karimi, M. Soleimani // Current Drug Metabolism. – 2018. – Vol. 19 (12). – P. 1012–1020.
10. *Ellison, D. H.* Diuretics / D. H. Ellison, E. J. Hoorn // Wilcox Hypertension and the Kidney. – 2012. – № 50. – P. 1879–1916.
11. *Arjun, D.* Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in CKD / D. Arjun, S. Agarwal, R. Agarwal // Journal of the American Society of Nephrology. – 2019. – № 14. – P. 757–764.
12. *Chlorthalidone* for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease. An interventional pilot study / R. Agarwal, A.D. Sinha, M. K. Pappas, F. Ammous // American Journal of Nephrology. – 2014. – № 39. – P. 171–182.
13. *Mullens, W.* The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, V. P. Harjola // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 137–155.
14. *Дядык, Е. А.* Руководство по нефрологии / Е. А. Дядык ; под ред. Е. А. Дядыка. – Киев : Четверта хвиля, 2011. – P. 67–105.
15. *Chitturi, C.* Diuretics in the management of cardiorenal syndrome / C. Chitturi, J. E. Novak // Advances Chronic Kidney Disease. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 425–433.
16. *KDIGO* 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / G. Eknoyan, N. Lameire, K.-U. Eckardt [et al.] // Kidney International Supplements. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1–150.
17. *Sica, D. A.* Diuretic use in renal disease / D. A. Sica // Nature Reviews Nephrology. – 2011. – Vol. 8 (2). – P. 100–109.
18. *Дядык, А. И.* Диуретическая терапия в современной клинической практике / А. И. Дядык. – Донецк, 2016. – 176 с.
19. *Genovesi, S.* Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients / S. Genovesi, M. G. Valsecchi, E. Rossi // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 2529–2536.

20. *Brunelli, S. M.* Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: Impact of the long interdialytic interval / S. M. Brunelli, C. Du Mond, Oestreich // *American Journal of Kidney Disease*. – 2017. – Vol. 70 (1). – P. 21–29.
21. *Rossignol, P.* The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward / P. Rossignol, L. Frimat, F. Zannad // *Kidney International*. – 2019. – Vol. 95 (4). – P. 747–749.
22. *Иванов, Д. Д.* Диуретики и новые возможности в нефропротекции / Д. Д. Иванов // *Почки*. – 2019. – № 8 (1). – С. 2–6.
23. *Huxel, C.* Loop Diuretics / C. Huxel, A. Raja, M. D. Ollivierre-Lawrence // *StatPearls. TreasureIsland (FL)*. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656> (date of the access: 12.11.2019).
24. *Sica, D. A.* The risks and benefits of aldosterone antagonists / D. A. Sica // *Current Heart Failure Reports*. – 2005. – Vol. 2 (2). – P. 65–71.
25. *Jha, V. K.* Diuretic strategies in medical disorders / V. K. Jha, K. V. Padmaprakash, R. Pandey // *Current Medical Issues*. – 2018. – № 16. – P. 60–67.
26. *The longterm* antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease / N. Tsuboi, T. Kawamura, H. Okonogi [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 113–117.
27. *Cherney, D. Z.* Novel therapies for diabetic kidney disease / D. Z. Cherney, G. L. Bakris // *Kidney International Supplements*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 18–25.
28. *Safety* and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial / B. Pitt, L. Kober, P. Ponikowski [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – № 34. – P. 2453–2463.
29. *Effect* of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial / G. L. Bakris, R. Agarwal, J. C. Chan [et al.] // *JAMA*. – 2015. – № 314. – P. 884–894.
30. *Ruilope, L. M.* Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial / L. M. Ruilope // *American Journal of Nephrology*. – 2019. – Vol. 50 (5). – P. 345–356.
31. *Effect* of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial / N. C. Edwards, R. P. Steeds, P. M. Stewart [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – № 54. – P. 505–512.
32. *Arjun, D.* Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in CKD / D. Arjun, S. Agarwal, R. Agarwal // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2019. – № 14. – P. 757–764.
33. *Chlorthalidone* for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease. An interventional pilot study / R. Agarwal, A. D. Sinha, M. K. Pappas, F. Ammous // *American Journal of Nephrology*. – 2014. – № 39. – P. 171–182.
34. *Thiazide* therapy in chronic kidney disease: renal and extra renal targets / N. Pourafshar, S. Alshahrani, A. Karimi, M. Soleimani // *Current Drug. Metabolism*. – 2018. – Vol. 19 (12). – P. 1012–1020.
35. *Global* prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (7). – DOI: 10.1371/journal.ponc.0158762.
36. *Chronic* kidney disease and the global NCDs agenda / B. L. Neuen, S. J. Chadban, A. R. Demayo [et al.] // *BMJ Glob Health*. – 2017. – Vol. 2 (2). – DOI: 10.1136/bmjgh-2017-00380.
37. *Thomas, R.* Chronic kidney disease and its complications / R. Thomas, A. Kanso, J. R. Sedor // *Primary Care*. – 2008. – Vol. 35 (2). – P. 329.

38. *Foley, R. N.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, M. J. Sarnak // *American Journal of Kidney Disease*. – 1998. – № 32 (5), Suppl. 3. – P. 112–119.
39. *Kim, G. H.* Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment / G. H. Kim // *American Journal of Nephrology*. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 595–605.
40. *Shankar, S. S.* Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use / S. S. Shankar, D. C. Brater // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2003. – Vol. 284 (1). – P. 11–21.
41. *The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency* / D. W. Rudy, T. W. Gehr, G. R. Matzke [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 1994. – Vol. 56 (1). – P. 39–47.
42. *Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency* / J. R. Voelker, D. Cartwright-Brown, S. Anderson [et al.] // *Kidney International*. – 1987. – Vol. 32 (4). – P. 572–578.
43. *Shankar, S. S.* Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use / S. S. Shankar, D. C. Brater // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2003. – Vol. 284 (1). – P. 11–21.
44. *Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies* / M. Duffy, S. Jain, N. Harrell [et al.] // *Cells*. – 2015. – Vol. 4 (4). – P. 622–630.
45. *Oh, S. W.* Loop Diuretics in Clinical Practice / S. W. Oh, S. Y. Han // *Electrolytes and Blood Pressure*. – 2015. – Vol. 13 (1). – P. 17–21.
46. *Особенности* диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов / Я. А. Орлова, О. Н. Ткачева, Г. П. Арутюнов [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – № 58 (12S). – С. 42–72.
47. *Анемия* у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина, Н. Г. Бенделиани // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2019. – № 8 (1). – С. 68–73.
48. *Колегова, И. И.* Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом / И. И. Колегова, А. И. Чернявина, Н. А. Козиолова // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 23 (1). – С. 21–26.
49. *Экспертное* мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности / В. Ю. Мареев, А. А. Гарганеева, Ф. Т. Агеев [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – № 60 (12). – С. 13–47.
50. *Тарловская, Е. И.* Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра / Е. И. Тарловская, Ю. В. Михайлова // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 25 (1). – С. 59–64.
51. *Euro heart failure survey: Medical treatment* / K. Drechsler, R. Dietz, H. Klein [et al.] // *Zeitschrift für Kardiologie*. – 2005. – Vol. 94 (8). – P. 510–515.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение.....	3
Определение и классификация диуретиков	4
Петлевые диуретики	5
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.....	8
Калийсберегающие диуретики	12
Ингибиторы карбоангидразы	16
Осмотические диуретики	17
Использование диуретиков при хронической болезни почек	19
Действие диуретиков при хронической сердечной недостаточности	20
Список использованной литературы.....	23

Учебное издание

Гальцова Ольга Анатольевна
Захаренко Александр Геннадьевич

**ДИУРЕТИКИ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Захаренко
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 05.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,42. Тираж 56 экз. Заказ 622.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

