

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5.

І. О. ДУДАР

/ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна/

Петльові діуретики в лікуванні набрякового синдрому

Резюме

На сьогодні для лікування набрякового синдрому, який виникає при різних захворюваннях, широко застосовують петльові діуретики. У статті проведено порівняння найпоширеніших петльових діуретиків – фуросеміду, буметаніду і торасеміду, висвітлено особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки, клінічної ефективності при нирковій і серцевій недостатності та при цирозі печінки. Показано, що ефекти петльових діуретиків дозозалежні й дозу слід регулювати залежно від сечогінної відповіді.

Ключові слова: набряковий синдром, петльові діуретики, фуросемід, буметанід, торасемід, сечогінна відповідь

Набряки в клінічній практиці трапляються часто, особливо при захворюваннях нирок (гостра та хронічна хвороба нирок за умови виникнення нефротичного та нефритичного синдромів), серця (хронічна серцева недостатність), печінки (цироз, захворювання печінки з розвитком печінковоклітинної недостатності та порушенням альбумінсинтезувальної функції), варикозній хворобі нижніх кінцівок та тромбозі глибоких вен гомілок, лімфостазі тощо. Петльові діуретики блокують $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортну систему в мембрані епітелію товстого сегмента висхідної частини петлі Генле, внаслідок чого зменшується реабсорбція натрію та хлору, істотно збільшуються натрійурез, калійурез, дещо меншою мірою підвищується виведення кальцію та магнію, збільшується виділення уратів, особливо на початкових етапах застосування петльових діуретиків. Як наслідок, відбувається досягнення прискореного діурезу, а також нормоволемії у пацієнтів, які мають набряки. Петльові діуретики мають високу білкову спорідненість і, таким чином, потрапляють у сечу переважно через секреторні проксимальні канальця, а не шляхом клубочкової фільтрації [1].

Для петльових сечогінних препаратів залежить від дози, значною мірою визначається швидкістю, з якою діуретик надходить до місця впливу (рис. 1) [2]:

- посилення діурезу не відбувається при дуже низьких дозах;
- поступове зростання діурезу досягається при підвищених дозах;
- у подальшому досягається плато, при якому навіть підвищення дози не приводить до подальшого підвищення діурезу; ця доза називається максимальною ефективною дозою, яка збільшується при зниженні функції нирок.

Braiter D. C. та співавтори встановили зв'язок між швидкістю екскреції фуросеміду та збільшенням екскреції натрію у здорових добровольців (суцільна лінія) та у хворих з серцевою недостатністю (пунктирна лінія). Збільшення діурезу не відбувається, поки не буде досягнута гранична швидкість виведення фуросеміду. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) демонстрували відносну резистентність при даній швидкості виведення сечогінного засобу.

Найпоширеніші петльові діуретики – фуросемід, буметанід і торасемід, які є сульфаніламідними похідними. Кожен із цих препаратів має свої особливості фармакокінетики та фармакодинаміки. Буметанід та торасемід мають біодоступність 80–100 %, натомість біо-

доступність фуросеміду залежить від індивідуальних особливостей організму пацієнта та супутніх захворювань і складає 10–100 %. У хворих на ниркову недостатність, серцеву недостатність або цироз печінки біодоступність торасеміду, як правило, понад 90 %. Ефективність торасеміду залишається незмінною при прийомі їжі, на відміну від фуросеміду і буметаніду. Пероральний прийом зумовлює найвищий рівень концентрації цих діуретиків у сироватці крові протягом 1–2 годин, однак торасемід має найдовший період напіврозпаду – близько 3,5 години, порівняно з одно- і двогодинним періодом буметаніду і фуросеміду відповідно. Етакринову кислоту використовують рідко, оскільки вона може бути більш ототоксичною, ніж сульфаніламідні діуретики у високих дозах, її відносна нерозчинність робить її внутрішньовенне введення проблемним.

Максимальна ефективна доза

Дослідження на суб'єктах з нормальною функцією нирок вказують на те, що діуретична відповідь починається при дозі 10 мг фуросеміду, при цьому максимальний ефект спостерігається при внутрішньовенному введенні дози 40 мг [2]. При пероральному прийомі максимальна доза, як правило, вдвічі перевищує внутрішньовенну дозу (80 мг), оскільки біодоступність при пероральному вживанні фуросеміду становить лише близько 50 %, хоча й існує значна різноманітність у ступені біо-

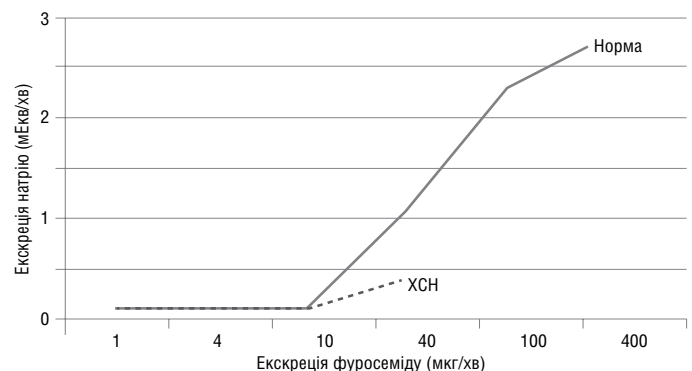


Рис. 1. Динаміка натрійурезу в здорових осіб та у хворих на хронічну серцеву недостатність [2]

доступності. Rudy D. із співавторами вивчали ефективність петльових діуретиків залежно від способу введення та кількості доз у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) (рис. 2). Безперервна інфузія збільшила натрійурез на 30 %, порівняно з болюсним введенням. Однак, натрійуретична реакція з часом зменшувалась за використання обох схем. Наприклад, при болюсному введенні препарату пік натрійуретичної реакції на другу дозу був на 25 % меншим, ніж при першому введенні.

Еквівалентні максимальні дози – 1 мг для буметаніду і 15–20 мг – для перорального або внутрішньовенного введення торасеміду, оскільки ці препарати майже повністю абсорбуються. Всі петльові діуретики дають зіставну відповідь, якщо їх призначають в еквівалентних дозах. Перевищення максимальних доз може призвести до різних реакцій, в тому числі й до зниження діурезу, а також може збільшити ризик побічних ефектів. Максимальна ефективність діуретичної дози відрізняється у пацієнтів з серцевою недостатністю, розвиненим цирозом або нирковою недостатністю. У цих умовах зменшена ниркова перфузія (і, отже, знижена доставка препарату до нирок), зменшена проксимальна секреція (через збереження конкуруючих аніонів при нирковій недостатності) та підвищена активність механізмів, що підтримують рівень натрію (наприклад, ренін-ангіотензин-альдостеронова система), що при монотерапії або при комбінації сечогінних препаратів може зменшити сечогінний ефект (див. рис. 1).

Максимальними ефективними внутрішньовенними дозами при вказаних захворюваннях є наступні [2]: при цирозі з відносно нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) – 40 мг фуросеміду, 1 мг буметаніду або 10–20 мг торасеміду; при серцевій недостатності з відносно нормальною ШКФ – 40–80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду; при нефротичному синдромі з відносно нормальною ШКФ – 120 мг фуросеміду, 3 мг буметаніду або 50 мг торасеміду; при ХХН збільшення дози залежить від ступеня зниження ШКФ [2, 4]: при ХХН 3 стадії (ШКФ <60 >30 мл/хв/1,73 м²) – 80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду, при ХХН 4–5 стадій (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) – 200 мг фуросеміду, 8–10 мг буметаніду або 50–100 мг торасеміду; при олігоанурії у хворих з гострим ураженням нирок ці дози можуть бути скориговані шляхом збільшення до 500 мг фуросеміду внутрішньовенно (ввести протягом 30–60 хв) [2].

Кліренс буметаніду збільшується при нирковій недостатності. В результаті нормальне співвідношення дози фуросемід / буметанід знижується з 40 : 1 до приблизно 20 : 1 [5].

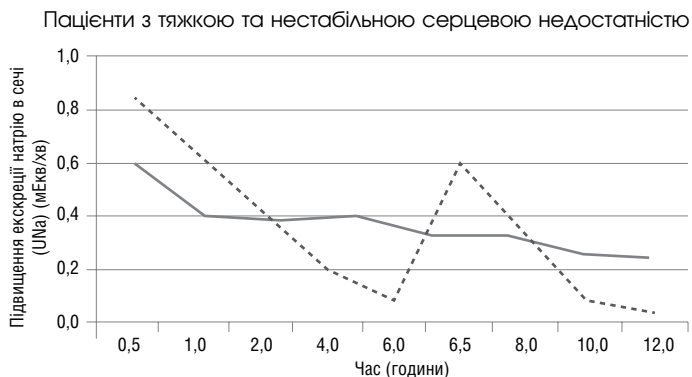


Рис. 2. Натрійурез при болюсному та безперервному введенні буметаніду. Ефект першої та другої доз [3]

Примітка. Підвищення екскреції натрію в сечі (UNa) після внутрішньовенного введення буметаніду при безперервній інфузії (суцільна лінія) та при болюсному введенні (пунктирна лінія) у пацієнтів з ХХН.

часто потребують первинної внутрішньовенної терапії петльовими діуретиками, оскільки комбінація падіння інтестинальної перфузії та набряку слизової оболонки сприяють істотному уповільненню всмоктування препаратів, і, як наслідок, збільшують тривалість надходження лікарського засобу до нирок [6]. Після видалення надлишкової рідини та стабілізації серцевих функцій стає можливим їх пероральне застосування [6]. Більш повільна абсорбція препарату також характерна для пацієнтів з цирозом [7], при цьому надмірно швидкий діурез може бути небезпечним для цих хворих.

Пацієнти з вираженою гіпоальбумінемією, навпаки, погано реагують на внутрішньовенне введення петльових діуретиків. Припускають, що діурез може бути посилений шляхом внутрішньовенного введення петльового діуретика разом з альбуміном, що сприяє створенню діуретико-альбумінових комплексів, які підвищують рівень секреції діуретика в тубулярний простір. Проте ефективність такого підходу не доведена.

Вибір петльового сечогінного засобу для хворих із серцевою недостатністю (СН)

Петльові діуретики мають досить тривалу історію використання при лікуванні серцевої недостатності, їх з успіхом застосовують як при хронічній СН, так і для лікування її гострих форм. Доступні обмежені дані щодо порівняльної ефективності різних петльових діуретиків при СН. Фуросемід – найпоширеніший петльовий сечогінний засіб. Однак за певних обставин пероральне застосування торасеміду або буметаніду може бути більш ефективним, ніж пероральний прийом фуросеміду, що пов'язано з низькою та нестабільною біодоступністю фуросеміду (від 10 до 100 %) [8, 9]. Як наслідок, може бути більша відповідь на пероральний прийом торасеміду або буметаніду, які більш передбачувано абсорбуються [10, 11]. Перевага перорального торасеміду над фуросемідом була доведена в наступних двох дослідженнях.

- У відкритому рандомізованому дослідженні за участі 234 пацієнтів з СН, які отримували фуросемід або торасемід у середньодобових дозах 136 мг і 72 мг відповідно [10]. Первинна кінцева точка реадмісії СН протягом одного року була значно нижчою у хворих, які приймали торасемід, порівняно з хворими, які лікувалися фуросемідом (17 % проти 32 %). Використання торасеміду знижує ризик госпіталізації, що може бути економічно ефективним, незважаючи на більш високі витрати на лікування [13].
- Постмаркетингове дослідження за участі 1377 пацієнтів з серцевою недостатністю II–III ступеня (за класифікацією NYHA) виявило значно нижчу смертність впродовж одного року серед тих, хто отримував торасемід негайної форми вивільнення в дозі 10 мг/добу, порівняно з тими, хто отримував фуросемід у дозі 40 мг/добу або інші діуретики (2,2 % проти 4,5 %) [14]. Це дослідження не було рандомізованим, проте в ньому отримано переконливі докази зниження рівня смертності, і сьогодні TORIC (TORIC – Torasemide In Congestive Heart Failure) залишається в центрі дискусії з приводу позитивного впливу торасеміду негайної форми вивільнення саме на показники зниження ризику загальної смертності (на 51,5 %), зниження серцево-судинної смертності (на 59,7 %), а також істотне поліпшення функціонального статусу пацієнтів, які приймали торасемід, порівняно з іншими діуретиками.

Літературні дані стосовно порівняльної ефективності буметаніду та фуросеміду більш обмежені [12]. На сьогодні триває дискусія щодо

ефективності звичайної та пролонгованої форм торасеміду. Існують роботи, в яких розглядається можливий негативний вплив «пікоподібного» натрійурезу на епітелій ниркових каналців на фоні прийому петльових діуретиків. Порівняння стосується двох форм торасеміду: звичайної форми вивільнення і сповільненого вивільнення [15, 16]. Думка авторів ґрунтується на власних дослідженнях та експериментальній роботі Roson M. I., який на здорових щурах показав, що гостре перевантаження натрієм сприяє виникненню у нирках тварин імунного тубулоінтерстиціального запалення [17]. Слід зазначити, що гостре ураження тубулоінтерстиціальної тканини є одним із патогенетичних механізмів виникнення гострої хвороби нирок. На сьогодні відомо, що усі петльові діуретики, як і інші сульфаніламідні, можуть викликати реакції гіперчутливості, які зазвичай проявляються у вигляді шкірного висипу, або рідко – як гострий інтерстиціальний нефрит, подібний до тих, що виникають при призначенні інших сульфаніламідних препаратів. Окремим питанням є ризик алергічної реакції на петльові діуретики у пацієнтів з відомою алергією на сульфаніламідний антибактеріальний препарат. Є мінімальні докази алергічної перехресної реакції між сульфаніламідними, антибактеріальними та неантимікробними препаратами. Очікувані алергічні реакції, за даними Strom B. L., Schinnar R., Arter A. J. et al., пов'язані зі схильністю до алергічних реакцій, а не зумовлені перехресною реакцією між сульфаніламідами [18].

З експериментальними роботами складно сперечатися, однак історія успішного застосування петльових діуретиків сягає 1964 року, коли був синтезований фуросемід, і на сьогодні усі побічні ефекти його застосування добре вивчені. Клінічне порівняльне дослідження, що проводилося в країні-виробнику бренду Торасемід SR, не показало переваг цього препарату над торасемідом звичайної форми вивільнення, а позитивний вплив торасеміду негайного вивільнення на міокардіальний фіброз та ХСН для торасеміду SR не встановлені [19].

Крім того, в окремих публікаціях як маркер тубулоінтерстиціального ураження нирок внаслідок застосування діуретиків з різним періодом напіввиведення розглядають збільшення виведення з сечею білка THP (Tamm-Horsfall protein), іншими словами – уромодуліну (УМ). Слід зазначити, що уромодулін синтезується виключно в товстому висхідному сегменті петлі Генле [20]. Це нерозчинний глікопротеїн, липкі, клеєподібні властивості молекули якого, ймовірно, важливі для підтримки водонепроникної цілісності товстого висхідного сегмента петлі Генле; крім того, ці молекули зв'язують та нейтралізують різні об'єкти, як-то кристали, бактерії, білки та екзосоми, які можуть з'являтися у сечі [20, 21]. Уромодулін полегшує активацію буметанід-чутливого транспортера $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ [22] та калієвих каналів ROMK [23] і регулює їх функцію. Як правило, уромодулін пов'язують з рідкісними генетичними хворобами – аутосомними домінантними тубулоінтерстиціальними хворобами нирок (АДТХН), що характеризуються прогресуючим зниженням функцій нирок та аутосомно-домінантним типом спадковості [24]. Однією із найпоширеніших видів АДТХН є уромодулінова хвороба нирок (УМХ), обумовлена мутаціями в гені УМ, що кодує уромодулін (також відомий як білок Тамм-Хорсфала). На додаток до прогресуючої хронічної хвороби нирок (ХХН) цей розлад характеризується подагрою, що виникає в ранньому віці (іноді навіть у підлітковому) у більшості хворих. УМХ є найпоширенішим підтипом, що припадає на більшість випадків АДТХН. Раніше цю хворобу називали медулярною кістозною хворобою нирок 2 типу, сімейною ювенільною гіперурикемічною нефропатією та уромодулін-асоційованою ХХН.

З метою вивчення патогенезу УМХ та окремих її симптомів, а також ролі уромодуліну в прогресуванні ХХН, проведені дослідження, які показали кореляцію між ШКФ, масою нирок та рівнем екскреції уромодуліну. Було показано, що сечовий уромодулін може бути біомаркером маси та функції тубулярного апарату нирок, насамперед, маркером впливу цукрового діабету та гіперглікемії на ниркові каналці. Підкреслимо, що об'єм сечовивипускання та екскреція електролітів впливають на екскрецію уромодуліну, що може спотворити зв'язок між ним і функцією каналців [25]. Вивчення рівня уромодуліну у сироватці крові хворих на ХХН показало, що, незалежно від причини ХХН, рівень уромодуліну високо корелює з ШКФ та може бути, як і ШКФ, маркером ушкодження нирок [26, 27]. Рівень УМ підвищується пропорційно рівню креатиніну сироватки крові. Вважають, що регуляція синтезу і секреції УМ у сироватці крові може бути одним із напрямів комплексної ренопротекції. Слід підкреслити, що УМ є безпечною для нирки речовиною тільки за умов зворотного тубулогломерулярного току рідини або надмірної клітинної секреції. В цих випадках його липкість та неприродність перебування в інтерстиціальній тканині може стимулювати імунну запальну реакцію, яка супроводжується ураженням тубулоінтерстицію та розвитком ХХН. Порівняльне дослідження звичайної та пролонгованої форм торасеміду хоча і показало різний рівень екскреції УМ, однак добові показники екскреції УМ залишалися в межах норми, незалежно від застосованої форми діуретика; крім того, в роботі не констатована динаміка рівнів УМ у сироватці крові, що не дозволяє проаналізувати ризики нефротоксичної дії з ураженням тубулоінтерстиціальної тканини. Підвищення концентрації натрію в сечі внаслідок перевантаження сіллю або застосування будь-яких діуретиків може спричинити запальну реакцію в нирках шляхом підвищення гіпоксії, гіперосмолярності, внутрішньоклітинного зневоднення, підвищення продукції ROS, активації NF- κ B, приросту *міоген-активованих протеїназ*. Однак вивчення натрійурезу при застосуванні двох форм торасеміду не показало достовірної різниці. Тільки лонгітудинальні дослідження функції нирок можуть прояснити дане питання.

Висновки

Ефекти петльових діуретиків дозозалежні: екскреція натрію значною мірою визначається швидкістю, з якою діуретик доставляється до місця своєї дії – каналців нирки. Відсутність додаткового діурезу спостерігається при застосуванні дуже низьких доз, тоді як збільшення ефекту забезпечується застосуванням більш високих доз. Зрештою досягається плато, при якому підвищення дози не приводить до подальшого збільшення діурезу; ця доза називається максимальною ефективною дозою. Пацієнти з нормальною функцією нирок можуть відреагувати як мінімум на 10 мг фуросеміду, максимальний ефект спостерігається при введенні 40 мг фуросеміду внутрішньовенно. Вищі дози дають менший (або сумнівно більший) діурез, але підвищують ризик побічних ефектів. Еквівалентна доза буметаніду становить 1 мг, торасеміду – від 15 мг до 20 мг перорально або внутрішньовенно.

Ефективна сечогінна доза при внутрішньовенному введенні фуросеміду повинна подвоюватися при пероральному застосуванні, оскільки його біодоступність складає лише близько 50%, до того ж, існує значна варіабельність ступеня біодоступності цього препарату при пероральному прийомі. Тому дозу слід регулювати залежно від сечогінної відповіді; оцінку біодоступності використовують лише як керівництво для

початкової терапії. Найефективніша діуретична доза у пацієнтів з набрятками при цирозі печінки, серцевій недостатності, нефротичному синдромі або нирковій недостатності відрізняється: при цирозі з відносно нормальною ШКФ – 40 мг фуросеміду, 1 мг буметаніду або 10–20 мг торасеміду; при серцевій недостатності з відносно нормальною ШКФ: 40–80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду; при нефротичному синдромі з відносно нормальною ШКФ – 120 мг фуросеміду, 3 мг буметаніду або 50 мг торасеміду; при ХХН збільшення дози залежить від ступеня зниження ШКФ: при ХХН 3 стадії – 80 мг фуросеміду, 2–3 мг буметаніду або 20–50 мг торасеміду, при ХХН 4–5 стадій – 200 мг фуросеміду, 8–10 мг буметаніду або 50–100 мг торасеміду; при олігоанурії у хворих з гострим ураженням нирок ці дози можуть бути підвищені до 500 мг фуросеміду внутрішньовенно (ввести протягом 30–60 хв). На сьогодні не доведено переваги торасеміду SR над торасемідом IR.

Петльові діуретики, як сульфанілами, рідко можуть бути причетними до виникнення гострого тубулярного запалення, яке розглядається як алергічна реакція та може бути пов'язане з перехресною гіперчутливістю. Уромодулін сироватки крові на сьогодні вважають одним із багатьох маркерів ХХН, його корекція в майбутньому може розглядатися як один із напрямків ренопротекції.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Ellison D. H. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again / D. H. Ellison // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – № 23. – P. 623–643.
- Brater D. C. Use of diuretics in patients with renal disease / D. C. Brater, J. R. Voelker // *Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension (Contemporary Issues in Nephrology)*. Bennett W. M., McCarron D. A. Eds. – New York: Churchill Livingstone, 1987. – Vol. 17.
- Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy / D. W. Rudy, J. R. Voelker, P. K. Greene [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1991. – № 115 (5). – P. 360–366.
- Brater D. C. Response to furosemide in chronic renal insufficiency: rationale for limited doses / D. C. Brater, S. A. Anderson, D. Brown-Cartwright // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1986. – № 40 (2). – P. 134–139.
- Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency / J. R. Voelker, D. Cartwright-Brown, S. Anderson [et al.] // *Kidney Int.* – 1987. – № 32. – P. 572–578.
- Bumetanide and furosemide in heart failure / D. C. Brater, B. Day, A. Burdette, S. Anderson // *Kidney Int.* – 1984. – № 26. – P. 183–189.
- Furosemide absorption in patients with cirrhosis / M. J. Fredrick, D. C. Pound, S. D. Hall, D. C. Brater // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1991. – № 49. – P. 241–247.
- Brater D. C. Diuretic therapy / D. C. Brater // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 387–395.
- Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure / D. L. Vargo, W. G. Kramer, P. K. Black [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – № 57. – P. 601–609.
- Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure / M. D. Murray, M. M. Deer, J. A. Ferguson [et al.] // *Am. J. Med.* – 2001. – № 111 (7). – P. 513–520.
- Torsemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life / K. Müller, G. Gamba, F. Jaquet, B. Hess // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2003. – № 5 (6). – P. 793–801.
- Wargo K. A. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? / K. A. Wargo, W. M. Banta // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – № 43. – P. 1836–1847.
- Young M. Torsemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure / M. Young, G. L. Plosker // *Pharmacoeconomics.* – 2001. – № 19 (6). – P. 679–703.
- Cosín J. TORIC investigators. Torsemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosín, J. Díez // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2002. – № 4 (4). – P. 507–513.
- Арутюнов Г. П. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателя центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, Д. О. Драгунов // *ЖСН.* – 2012. – № 4 (72). – P. 222–227.
- Арутюнов Г. П. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия / Г. П. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // *Клиническая нефрология.* – 2013. – № 5. – С. 1–8.
- Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats / M. I. Roson, S. Cavallero [et al.] // *Kidney International.* – 2006. – № 70. – P. 1439–1447.
- Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics / B. L. Strom, R. Schinnar, A. J. Apter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 349. – P. 1628–1635.
- Effects of Prolonged Release Torsemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded End Point, Active Controlled Study / The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics. – 2011. Sept. – Vol. 33, Iss. 9. – P. 1204–1213.e3.
- Hoyer J. R. Tamm-Horsfall glycoprotein: ultrastructural immunoperoxidase localization in rat kidney / J. R. Hoyer, S. P. Sisson, R. L. Vernier // *Lab. Invest.* – 1979. – № 41. – P. 168–173.
- Serafini-Cessi F. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance / F. Serafini-Cessi, N. Malagolini, D. Cavallone // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2003. – № 42. – P. 658–676.
- Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner / K. Mutig, T. Kahl, T. Saritas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – № 286. – P. 30200–30210.
- Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function / A. Renigunta, V. Renigunta, T. Saritas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – № 286. – P. 2224–2235.
- Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families / C. Stavrou, M. Ktipides, C. Tombazos [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – № 62. – P. 1385–1394.
- Bleyer J. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! / J. Bleyer, S. Kmoch // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – № 11 (1) – P. 6–8. DOI: 10.2215/CJN.12201115 PMID: PMC4702239
- Kontsentratsiya seromomodulinu z korelyuyuchym kliikovym fil'tratsiyeyu u khvorykh z khronichnym zakhvoryuvannyam / Danuta Fedak, Marek Kuźniewski, Andrzej Fugiel [et al.] // *Pol'ska arkhiv vnutrish'noi medycyny.* – 2016. – № 126 (12).
- The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function / Andreas Leiberer, Axel Muendlein; Christoph H. Saely [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2018. – № 36 (1). – P. 110–118.

Резюме

Петлевые диуретики в лечении отеочного синдрома

И. А. Дударь

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, Украина/

На сегодня для лечения отеочного синдрома, возникающего при различных заболеваниях, широко применяют петлевые диуретики. В статье проведено сравнение наиболее распространенных петлевых диуретиков – фуросемида, буметанида и торасемида, освещены особенности их фармакокинетики и фармакодинамики, клинической эффективности при почечной и сердечной недостаточности, а также при циррозе печени. Показано, что эффекты петлевых диуретиков дозозависимы и дозу следует регулировать в зависимости от мочеочного ответа.

Ключевые слова: отеочный синдром, петлевые диуретики, фуросемид, буметанид, торасемид, мочеочный ответ

Статья найдшла в редакцию: 30.07.2018

Статья прошла рецензування: 17.08.2018

Статья принята до друку: 03.09.2018

Summary

Loop diuretics in the treatment of edema syndrome

I. O. Dudar

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Today, loop diuretics are widely used to treat edema syndrome that occurs in various diseases. The article compares the most common loop diuretics – furosemide, bumetanide and torsemide, features of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficiency in renal, heart failure and cirrhosis of the liver. It is shown that the effects of loop diuretics are dose-dependent and the dose should be adjusted depending on the diuretic response.

Key words: edema syndrome, loop diuretics, furosemide, bumetanide, torsemide, diuretic response

Received: 30.07.2018

Reviewed: 17.08.2018

Published: 03.09.2018