

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ДІУРЕТИКІВ НА
ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ»

Виконав: студент заочної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Дорик Максим Олександрович

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Левих Антон Едуардович

Рекомендовано до захисту:

протокол засідання кафедри

№ 10 від 13 червня 2026 р.

Завідувач кафедри

Левих Антон Едуардович

Захищено на засіданні ЕК № 1

протокол № 1 від «11» червня 2026 р.

Оцінка *добре* / D / 144

(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК Левих Антон Едуардович

Дніпро – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ ТА РОЛЬ НИРОК У ЇХ РЕГУЛЯЦІЇ.....	6
1.1. Системна регуляція балансу Ca^{2+} та Mg^{2+}	6
1.2. Сегментарний транспорт Ca^{2+} та Mg^{2+} в нефроні	8
1.3. Функціональний зв'язок між транспортом натрію, кальцію та магнію	10
РОЗДІЛ 2. МОЛЕКУЛЯРНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ГРУП ДІУРЕТИКІВ НА ОБМІН КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ.....	13
2.1. Вплив петльових діуретиків (фуросемід, торасемід, буметанід).....	13
2.2. Вплив тiazидних та тiazидоподібних діуретиків (гідрохлортiazид, хлорталідон, індапамід)	15
2.3. Вплив калійзберігаючих діуретиків	16
2.4. Узагальнення: роль трансепітеліального електрохімічного градієнта як спільного механізму дії.....	18
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ ПРИ ТРИВАЛІЙ ДІУРЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ..	22
3.3. Вплив на серцево-судинну систему.....	25
3.4. Принципи профілактики та корекції електролітних порушень	28
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ ДАНИХ.....	32
4.1. Порівняльна характеристика впливу різних груп діуретиків на мінеральний обмін	32
4.2. Значення тривалості терапії (гострий vs. хронічний вплив) для розвитку клінічно значущих порушень.....	33
4.3. Місце діуретиків у розвитку остеопорозу та сечокам'яної хвороби.....	35
4.4. Обмеження сучасних досліджень (гендерний аспект, вікові особливості, супутня патологія).....	37
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	40
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44

ВСТУП

Актуальність теми. Порушення гомеостазу кальцію та магнію є важливою медико-біологічною проблемою, оскільки ці електроліти беруть участь у регуляції багатьох життєво необхідних процесів в організмі. Кальцій відіграє ключову роль у скороченні м'язів, передачі нервових імпульсів, згортанні крові, формуванні кісткової тканини та підтриманні нормальної роботи серцево-судинної системи. Магній, у свою чергу, є важливим кофактором численних ферментативних реакцій, бере участь у регуляції нервово-м'язової провідності, серцевого ритму, енергетичного обміну та підтриманні електролітного балансу.

Особливе значення у підтриманні стабільного рівня кальцію та магнію мають нирки, які забезпечують їх фільтрацію, реабсорбцію та виведення. Будь-які фармакологічні впливи на ниркові каналці можуть змінювати транспорт цих іонів, що особливо актуально при застосуванні діуретиків. Діуретичні засоби широко використовуються в клінічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, набрякового синдрому, захворювань нирок та інших патологічних станів. Водночас їх тривале або неконтрольоване застосування може супроводжуватися розвитком електролітних порушень, зокрема гіпокальціємії, гіперкальціємії, гіпомагніємії або змінами співвідношення між окремими електролітами.

Різні групи діуретиків мають неоднаковий вплив на обмін кальцію та магнію. Петльові діуретики посилюють виведення кальцію і магнію із сечею, що може сприяти розвитку їх дефіциту. Тіазидні діуретики, навпаки, зменшують екскрецію кальцію, але можуть впливати на рівень магнію та спричиняти його втрату при тривалому застосуванні. Калійзберігаючі діуретики мають інші механізми дії та можуть частково знижувати ризик окремих електролітних порушень. Саме тому вивчення фармакологічних особливостей впливу різних діуретиків на гомеостаз кальцію та магнію має важливе теоретичне і практичне значення.

Клінічна значущість цієї проблеми зумовлена тим, що порушення рівня кальцію та магнію можуть призводити до серцевих аритмій, м'язової слабкості, судом, підвищення ризику остеопорозу, нефролітіазу, порушень нервово-м'язової провідності та погіршення загального стану пацієнтів. Особливо вразливими є пацієнти похилого віку, хворі із серцево-судинними захворюваннями, хронічною хворобою нирок, ендокринними порушеннями, а також особи, які отримують комбіновану медикаментозну терапію.

Мета дослідження: є вивчення фармакологічних аспектів впливу діуретиків на гомеостаз кальцію та магнію, а також аналіз клінічних наслідків цих порушень для здоров'я пацієнтів

Завдання дослідження:

1. Описати фізіологічні механізми регуляції балансу кальцію та магнію в організмі, зокрема роль нирок у їхньому транспортуванні та реабсорбції.
2. Дослідити молекулярні та фармакологічні механізми впливу різних груп діуретиків (петльових, тіазидних, калійзберігаючих) на гомеостаз кальцію та магнію.
3. Визначити клінічні наслідки порушень рівня кальцію та магнію при тривалому застосуванні діуретиків, зокрема вплив на серцево-судинну, кістково-м'язову системи та ризик розвитку остеопорозу та нефролітіазу.
4. Розробити рекомендації щодо профілактики та корекції електролітних порушень у пацієнтів, які проходять діуретичну терапію.

Методи дослідження. У роботі були використані наступні методи теоретичного дослідження: системний аналіз наукової літератури, бібліометричний метод для пошуку та аналізу публікацій у міжнародних рецензованих журналах та базах даних (MEDLINE, Scopus, Web of Science), порівняльно-аналітичний метод, а також структурно-логічне узагальнення отриманих даних.

Новизна та значення одержаних результатів кваліфікаційної роботи полягає в виявленні молекулярних механізмів впливу діуретиків на гомеостаз кальцію та магнію на основі сучасних даних наукової літератури,

що дозволяє удосконалити клінічні підходи до лікування та профілактики електролітних порушень у пацієнтів.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дослідження були представлені та обговорені на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації.

Структура роботи. Робота складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту становить 47 сторінки. Список літератури включає 41 джерело.

РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ ТА РОЛЬ НИРОК У ЇХ РЕГУЛЯЦІЇ

1.1. Системна регуляція балансу Ca^{2+} та Mg^{2+}

Баланс кальцію (Ca^{2+}) та магнію (Mg^{2+}) в організмі людини підтримується координацією декількох системних механізмів, що забезпечують стабільність концентрацій цих іонів у позаклітинній рідині. Основну роль у регуляції кальцію відіграє паратгормон (ПТГ), який секретується паращитовидними залозами у відповідь на зниження концентрації Ca^{2+} у крові; при цьому ПТГ підвищує реабсорбцію кальцію нирками, активує остеокластичну резорбцію кісткової тканини та збільшує синтез активної форми вітаміну D_3 - $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, що сприяє посиленому всмоктуванню кальцію в кишечнику. Цей механізм є класичною системою підтримки кальцієвого гомеостазу у відповідь на гіпокальціємію (рис. 1.1)

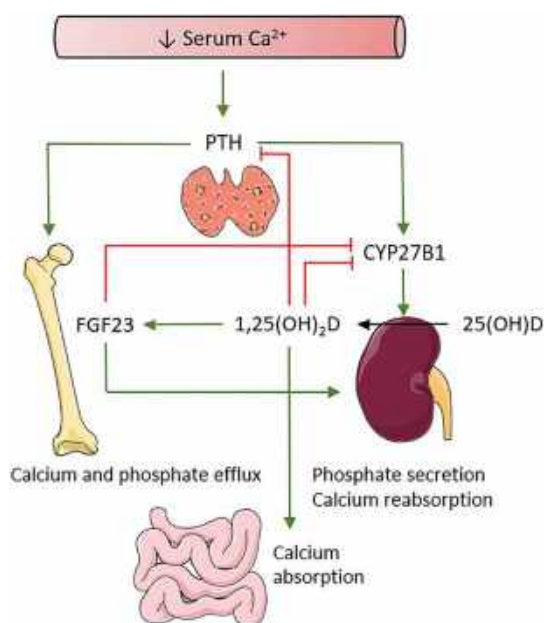


Рис. 1.1. Механізм регуляції кальцію в організмі.

Важливою молекулярною ланкою регуляції є кальційчутливий рецептор (CaSR) – G-білок-зв'язаний рецептор, що локалізується в паращитовидних залозах та ниркових канальцях і контролює секрецію ПТГ відповідно до змін

концентрації іонізованого кальцію в плазмі крові; підвищена активація CaSR призводить до зниження ПТГ та обмеження реабсорбції Ca^{2+} у нирках[5].

Гомеостаз магнію також тісно взаємопов'язаний із системою регуляції кальцію: Mg^{2+} впливає на секрецію ПТГ та чутливість рецепторів, а його дефіцит може призводити до вторинної гіпокальціємії та порушення кальцієвого обміну. Крім того, магній є кофактором для ферментів, що беруть участь у метаболізмі вітаміну D_3 , що ще більше підкреслює міжсистемний взаємозв'язок обох іонів.

Регуляція системного балансу Ca^{2+} та Mg^{2+} здійснюється також за участю кісткової тканини, кишечника та нирок: кістки виступають як великі депо кальцію, звідки він може мобілізуватися при потребі, а кишечник забезпечує всмоктування мінералів під контролем вітаміну D_3 (рис. 1.2.)

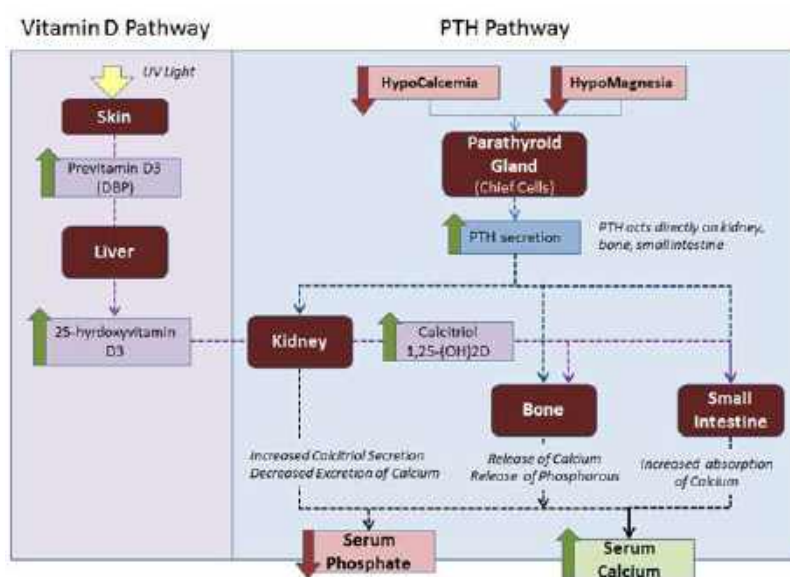


Рис. 1.2. Схема синтезу та дії паратгормону і вітаміну D_3 у гомеостазі кальцію та магнію

Регуляція балансу кальцію та магнію в організмі здійснюється через складну взаємодію гормонів, таких як паратгормон та вітамін D_3 , а також через кальційчутливий рецептор (CaSR). Нирки виконують ключову роль у цьому процесі, забезпечуючи реабсорбцію цих іонів у нефроні, зокрема в проксимальному каналці, петлі Генле та дистальному відділі. Магній і кальцій тісно взаємопов'язані на молекулярному рівні, що робить їх баланс

критично важливим для підтримки нормального функціонування організму. Порушення гомеостазу цих іонів можуть призвести до серйозних клінічних наслідків, що підкреслює важливість розуміння та контролю цього процесу.

1.2. Сегментарний транспорт Ca^{2+} та Mg^{2+} в нефроні

Транспорт кальцію (Ca^{2+}) та магнію (Mg^{2+}) через нефрон є важливою частиною загальної системи регуляції рівня цих іонів в організмі. Оскільки кальцій і магній виконують ключові функції в організмі, їх стабільний рівень необхідний для нормального функціонування серцево-судинної, нервової, м'язової та кісткової систем[8]. Реабсорбція цих іонів відбувається через кілька сегментів нефрону, кожен з яких має свої особливості та механізми транспорту.

Проксимальний каналець нефрону – це перший відділ, який відповідає за значну частину реабсорбції кальцію та магнію. Переважно цей процес є пасивним, і обидва іони проходять через міжклітинні простори між епітеліальними клітинами каналця. Кальцій та магній реабсорбуються за допомогою електрохімічних градієнтів, що утворюються внаслідок активного транспорту інших іонів, зокрема натрію, через мембрану клітин проксимального каналця.

Проксимальний каналець відіграє важливу роль у первинному очищенні сечі, і приблизно 60-70% фільтрованого кальцію та магнію реабсорбується саме в цій частині нефрону. Оскільки процес реабсорбції є пасивним, іонний транспорт відбувається через парацелюлярний шлях, що означає, що кальцій та магній проходять між клітинами каналця в міжклітинну рідину, де їх реабсорбують в капіляри. Такий механізм дозволяє організму економно зберігати кальцій та магній без витрат енергії. Важливо, що цей процес може бути порушений при різних захворюваннях, таких як нефропатії або внаслідок прийому деяких ліків.

Петля Генле є важливою частиною нефрону, де відбувається подальша реабсорбція кальцію та магнію. Особливо важлива роль у цьому процесі належить товстому висхідному відділу петлі Генле, де активно працює Na^+ - K^+ - 2Cl^- котранспортер (NKCC2). Цей транспортер переносить іони натрію, калію та хлору з просвіту каналця в клітини каналця, створюючи електрохімічний градієнт, який сприяє реабсорбції кальцію та магнію.

У товстому висхідному відділі кальцій та магній реабсорбуються не лише через пасивні механізми, але й активніше завдяки наявності цього котранспортеру. Важливо, що хоча кальцій реабсорбується значно ефективніше в цій частині нефрону, магній, як правило, реабсорбується менш активно. Однак навіть незначна зміна функції транспортерів, що відповідають за цей процес, може призвести до значних змін у рівнях кальцію та магнію, що є особливо важливим при застосуванні діуретиків, таких як фуросемід (Burg, 2015). Зокрема, застосування петльових діуретиків може спричиняти значну втрату кальцію та магнію в сечі.

У дистальному відділі нефрону відбувається більш специфічна та активна реабсорбція кальцію та магнію, яка потребує енергії. Оскільки цей відділ нефрону безпосередньо впливає на підтримання гомеостазу кальцію та магнію в організмі, механізми транспорту кальцію та магнію є важливими для збереження їхніх нормальних рівнів.

Основним механізмом реабсорбції кальцію в дистальному відділі є кальцієвий канал TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid 5), який транспортує кальцій з сечі в клітини каналця. TRPV5 є специфічним до кальцію, і його активність підвищується при низьких рівнях кальцію в організмі, що дозволяє зберігати кальцій, навіть коли його концентрація в крові зменшується. Порухення функції TRPV5 може призвести до зниження реабсорбції кальцію та розвитку гіпокальціємії [18].

Магній реабсорбується через канал TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin 6), який є специфічним для магнію. TRPM6 активно транспортує магній з сечі до клітин каналця, і цей процес є життєво важливим для

підтримки нормальних рівнів магнію в організмі. Якщо TRPM6 не функціонує належним чином, це може призвести до гіпомагніємії, що викликає такі симптоми, як судоми та порушення серцевого ритму .

Також важливим механізмом у дистальному нефроні є натрій-кальцієвий обмінник (NCX), який транспортує кальцій з клітин канальця в обмін на натрій. Це допомагає підтримувати баланс кальцію в клітинах та міжклітинній рідині, регулюючи рівень кальцію в сечі та в крові. Порушення роботи NCX може призвести до порушення кальцієвого гомеостазу в організмі.

1.3. Функціональний зв'язок між транспортом натрію, кальцію та магнію

Транспорт натрію (Na^+), кальцію (Ca^{2+}) та магнію (Mg^{2+}) в нирках має складну та взаємозалежну природу. Зміни в одному з цих іонів можуть суттєво впливати на транспорти інших іонів. Цей процес відбувається через кілька сегментів нефрону, де кальцій та магній взаємодіють із натрієм, що дозволяє підтримувати електролітний баланс в організмі. Пояснимо, як це відбувається в різних частинах нефрону[11].

Основним фактором, що впливає на реабсорбцію кальцію та магнію, є активний транспорт натрію в нефроні. Усі ці процеси взаємопов'язані через електрохімічні градієнти, що створюються транспортером натрію.

Натрій активно транспортується через $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазу}$, що забезпечує створення електрохімічного градієнта, який дозволяє кальцію та магнію проходити між клітинами канальця і реабсорбуватися в інтерстиціальну рідину. Це забезпечує майже 60-70% реабсорбції кальцію та магнію в цьому сегменті нефрону. Якщо процес транспорту натрію порушується, це негативно позначається на реабсорбції обох іонів (рис. 1.3)

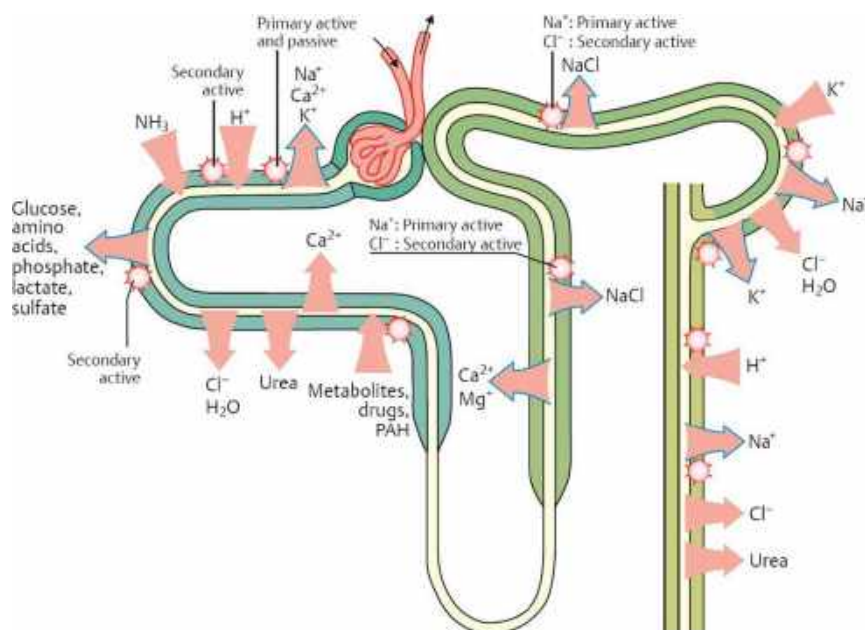


Рис. 1.3. Схема транспорту в нефроні

У товстому висхідному відділі петлі Генле натрій активно транспортується через $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер (NKCC2), що створює електрохімічний градієнт для реабсорбції кальцію та магнію. Це забезпечує ще одну важливу стадію реабсорбції іонів у нефроні. Порушення транспортерів, таких як при прийомі петльових діуретиків, може призвести до значної втрати кальцію та магнію з сечею[10]. Цей процес є важливим для підтримки гомеостазу кальцію та магнію (рис. 1.4).

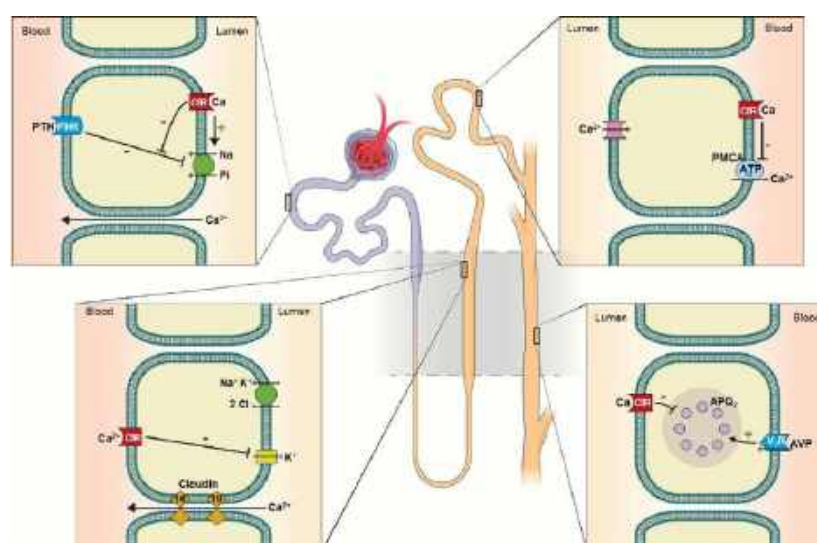


Рис. 1.4. Схема регуляції реабсорбції кальцію в нефроні

Кальцій і магній не лише залежать від транспорту натрію, а й мають зворотний вплив на реабсорбцію натрію через різні механізми в нефроні.

Вищі концентрації кальцію у сечі можуть знижувати активність $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТРази, що призводить до зменшення реабсорбції натрію. В результаті, знижується також реабсорбція магнію і кальцію в проксимальному каналці, що сприяє їх втраті через сечу (Hoenderop et al., 2003).

Магній також впливає на реабсорбцію натрію через регуляцію $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТРази та інших механізмів, що забезпечують баланс між цими іонами в організмі. Недостатність магнію може призвести до підвищеної втрати натрію через сечу, що, у свою чергу, порушує баланс кальцію та магнію.

У дистальному відділі нефрону кальцій та магній реабсорбуються активними механізмами, що залежать від рівнів натрію в організмі. Натрій-кальцієвий обмінник (NCX) є важливим елементом цього процесу. Цей обмінник транспортує кальцій з клітин каналця в обмін на натрій, що дозволяє регулювати рівень кальцію в клітинах та міжклітинній рідині.

TRPV5 (канал для кальцію) та TRPM6 (канал для магнію) є основними транспортними механізмами, через які кальцій та магній активно реабсорбуються в дистальному каналці нефрону. Взаємодія між натрієм і цими каналами є критично важливою для підтримки гомеостазу кальцію та магнію в організмі. Порушення роботи цих каналів може призвести до гіпокальціємії або гіпомагніємії, що має серйозні наслідки для організму.

РОЗДІЛ 2. МОЛЕКУЛЯРНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ РІЗНИХ ГРУП ДІУРЕТИКІВ НА ОБМІН КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ

2.1. Вплив петльових діуретиків (фуросемід, торасемід, буметанід)

Петльові діуретики належать до препаратів із вираженою сечогінною дією. До цієї групи відносять фуросемід, торасемід і буметанід. Їх основною точкою дії є товстий висхідний відділ петлі Генле, де в нормі відбувається активна реабсорбція натрію, калію та хлору. Саме в цьому сегменті нефрону працює $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер, або NKCC2 [37].

Петльові діуретики блокують NKCC2 , унаслідок чого зменшується повернення Na^+ , K^+ і Cl^- із просвіту каналця назад у кров. Через це більше іонів залишається в сечі, а за ними виводиться і вода. Так формується сильний діуретичний ефект. Однак дія цих препаратів не обмежується лише виведенням натрію та води. Блокада NKCC2 змінює електрохімічні умови в петлі Генле, що безпосередньо впливає на обмін кальцію та магнію.

У нормі в товстому висхідному відділі петлі Генле створюється позитивний заряд у просвіті каналця. Він виникає завдяки поверненню частини калію назад у просвіт через калієві канали. Такий позитивний трансепітеліальний потенціал є важливим для пасивного парацелюлярного транспорту Ca^{2+} та Mg^{2+} , тобто їх проходження між клітинами епітелію. Коли петльовий діуретик блокує NKCC2 , цей позитивний потенціал зменшується або зникає. У результаті кальцій і магній гірше реабсорбуються та в більшій кількості виводяться із сечею.

Саме тому для петльових діуретиків характерні кальційурез і магнійурез. Кальційурез означає підвищене виведення кальцію із сечею, а магнійурез – підвищене виведення магнію. При короткочасному застосуванні ці зміни можуть бути помірними й клінічно непомітними. Проте при тривалій

терапії, особливо у пацієнтів літнього віку, хворих із серцевою недостатністю, хронічною хворобою нирок або недостатнім харчуванням, втрата Ca^{2+} і Mg^{2+} може мати важливе клінічне значення.

Зниження рівня магнію є одним із найбільш типових наслідків тривалого застосування петльових діуретиків. Гіпомагніємія може проявлятися м'язовою слабкістю, судомами, тремором, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, а також порушеннями серцевого ритму. Крім того, дефіцит магнію може поглиблювати порушення калієвого балансу, оскільки магній бере участь у регуляції внутрішньоклітинного вмісту калію[30]. Тому при застосуванні петльових діуретиків важливо оцінювати не лише рівень натрію та калію, а й концентрацію магнію.

Втрата кальцію при тривалому застосуванні петльових діуретиків також має клінічне значення. Посилене виведення Ca^{2+} із сечею може стимулювати секрецію паратгормону, що з часом сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини. Це може підвищувати ризик зниження мінеральної щільності кісток, особливо у пацієнтів із додатковими факторами ризику остеопенії або остеопорозу. Разом із тим здатність петльових діуретиків посилювати кальційурез іноді використовують у клінічній практиці при станах, що супроводжуються гіперкальціємією, однак лише за умови контролю водно-електролітного балансу[10].

Фуросемід є найбільш відомим представником цієї групи. Він швидко діє, має потужний, але відносно короткий ефект. Торасемід відрізняється довшою тривалістю дії та більш передбачуваною біодоступністю, тому часто застосовується при хронічній серцевій недостатності. Буметанід також має високу діуретичну активність і використовується у випадках, коли потрібний виражений сечогінний ефект. Незважаючи на певні фармакокінетичні відмінності, усі ці препарати мають спільний механізм впливу на транспорт Ca^{2+} і Mg^{2+} – через блокаду NKCC2 та зменшення позитивного потенціалу в просвіті петлі Генле.

Отже, петльові діуретики ефективно зменшують затримку натрію та води в організмі, але одночасно можуть порушувати баланс кальцію та магнію. Їх застосування потребує контролю електролітів, особливо при тривалому лікуванні. Найбільш важливими наслідками є підвищене виведення Ca^{2+} і Mg^{2+} із сечею, ризик гіпомагніємії, порушень серцевого ритму та можливий негативний вплив на стан кісткової тканини.

2.2. Вплив тіазидних та тіазидоподібних діуретиків (гідрохлортіазид, хлорталідон, індапамід)

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики широко застосовуються в клінічній практиці, насамперед для лікування артеріальної гіпертензії. До цієї групи належать гідрохлортіазид, хлорталідон та індапамід. На відміну від петльових діуретиків, їх основною точкою дії є дистальний звивистий каналець нефрону.

Механізм дії тіазидів полягає у блокаді $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортера (NCC), який відповідає за реабсорбцію натрію та хлору з первинної сечі. При пригніченні NCC зменшується повернення натрію в кров, що призводить до помірного діуретичного ефекту[2]. Водночас ця блокада запускає низку вторинних змін у транспорті інших іонів, зокрема кальцію.

Однією з ключових особливостей тіазидних діуретиків є їх здатність підвищувати реабсорбцію кальцію. Це відбувається через активацію базолатерального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінника (NCX). Коли знижується внутрішньоклітинна концентрація натрію (через блокаду NCC), посилюється робота цього обмінника: натрій заходить у клітину, а кальцій активніше виводиться з клітини в інтерстицій. У результаті знижується внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} , що стимулює його додаткове надходження з просвіту каналця через апікальні кальцієві канали (TRPV5). Таким чином, кальцій ефективніше реабсорбується назад у кров.

Цей механізм пояснює так званий «парадокс тіазидів»: на відміну від петльових діуретиків, вони зменшують екскрецію кальцію з сечею, тобто

мають антикальційуретичний ефект[26]. З клінічної точки зору це є важливою перевагою, оскільки тiazиди можуть використовуватися для профілактики утворення кальцієвих каменів у нирках (нефролітіазу) та потенційно сприяють збереженню кісткової маси.

Однак вплив тiazидів на магній має інший характер. Незважаючи на позитивний ефект щодо кальцію, ці препарати можуть спричиняти підвищене виведення магнію з сечею. Точні механізми цього явища повністю не визначені, але відомо, що тiazиди знижують активність магнійтранспортуючих каналів (зокрема TRPM6) у дистальному каналці. Це призводить до зменшення реабсорбції Mg^{2+} і поступового розвитку гіпомагніємії при тривалому застосуванні.

Гіпомагніємія, спричинена тiazидними діуретиками, може мати клінічні наслідки, особливо у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Вона асоціюється з підвищеним ризиком аритмій, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, слабкістю та судомами. Крім того, дефіцит магнію може впливати на калієвий баланс і поглиблювати гіпокаліємію.

Отже, тiazидні та тiazидоподібні діуретики мають подвійний вплив на мінеральний обмін: вони сприяють збереженню кальцію в організмі, але водночас можуть призводити до втрати магнію. Це необхідно враховувати при їх тривалому застосуванні. З одного боку, ці препарати є корисними для профілактики нефролітіазу та підтримки кісткової тканини, з іншого, потребують контролю рівня магнію та, за необхідності, його корекції.

2.3. Вплив калійзберігаючих діуретиків

Калійзберігаючі діуретики відрізняються від петльових і тiazидних тим, що мають слабший сечогінний ефект, але при цьому допомагають зменшити втрату калію. До них належать спіронолактон, еплеренон, амilorид і

тріамтерен. Основна дія цих препаратів відбувається в кінцевих відділах нефрону, переважно в збиральних трубках[31].

Спіронолактон та еплеренон є антагоністами альдостерону. Альдостерон у нормі сприяє затримці натрію і води в організмі та посилює виведення калію. Коли дія альдостерону блокується, натрій і вода виводяться активніше, а калій залишається в організмі. Вплив цих препаратів на кальцій і магній не є прямим. Він більше пов'язаний зі зміною водно-сольового балансу та об'єму рідини в організмі.

На відміну від петльових діуретиків, спіронолактон і еплеренон не спричиняють значної втрати кальцію із сечею. Також вони не мають такого вираженого антикальційуретичного ефекту, як тіазиди. Тобто їхній вплив на кальцієвий обмін можна вважати помірним і переважно непрямим.

Амілорид і тріамтерен діють інакше. Вони блокують епітеліальні натрієві канали в збиральних трубках. Через це менше натрію надходить у клітини нефрону, а разом із цим зменшується виведення калію. Щодо кальцію, їхній вплив можливий, але слабкий. Зокрема, амілорид може дещо посилювати реабсорбцію кальцію, однак цей ефект значно менший, ніж у тіазидних діуретиків.

Вплив калійзберігаючих діуретиків на магній також незначний. Вони зазвичай не викликають вираженої втрати Mg^{2+} із сечею. Навпаки, амілорид у деяких випадках може сприяти зменшенню втрати магнію, тому його іноді розглядають як корисний препарат у пацієнтів із гіпомагніємією, пов'язаною з прийомом інших діуретиків[9].

Отже, калійзберігаючі діуретики не мають сильного прямого впливу на обмін кальцію та магнію. Їх головне значення полягає у збереженні калію та зменшенні ризику деяких електролітних порушень. Порівняно з петльовими й тіазидними діуретиками, вони меншою мірою змінюють гомеостаз Ca^{2+} і Mg^{2+} , тому частіше використовуються як допоміжні препарати в комбінованій терапії.

2.4. Узагальнення: роль трансепітеліального електрохімічного градієнта як спільного механізму дії

Всі діуретики мають спільний механізм дії через зміну трансепітеліального електрохімічного градієнта, що є основою їх впливу на іонний обмін в нирках. Цей градієнт визначає рух іонів через мембрани епітеліальних клітин нефрону, а також їх реабсорбцію або виведення. У нефроні на кожному етапі існує певний електрохімічний потенціал, що дозволяє зберігати необхідний баланс іонів. При застосуванні діуретиків цей потенціал змінюється, що безпосередньо впливає на рівень кальцію (Ca^{2+}) та магнію (Mg^{2+}) в організмі[16].

Петльові діуретики, такі як фуросемід, торасемід і буметанід, блокують $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортер у висхідному відділі петлі Генле. Це спричиняє зниження позитивного трансепітеліального потенціалу, що має вирішальний вплив на реабсорбцію кальцію та магнію. У нормі позитивний заряд у просвіті каналця стимулює пасивний (парацелюлярний) транспорт Ca^{2+} та Mg^{2+} із просвіту каналця в міжклітинний простір, звідки вони потрапляють у кров. Однак при блокаді NKCC2 цей механізм порушується, і виведення кальцію та магнію з сечею збільшується. Це є основною причиною кальційурезу та магнійурезу під час застосування петльових діуретиків.

Петльові діуретики активно виводять не лише натрій, але й кальцій та магній, що може привести до гіпокальціємії та гіпомагніємії при тривалому використанні. Тому їх застосування потребує ретельного контролю рівня цих іонів у крові, особливо в пацієнтів із порушеннями водно-електролітного балансу або при застосуванні тривалих курсів.

Тіазидні діуретики, зокрема гідрохлортіазид, хлорталідон та індапамід, діють в основному в дистальному звивистому каналці нефрону. Вони блокують $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ котранспортер (NCC), що знижує реабсорбцію натрію та хлору з сечі. Однак на відміну від петльових діуретиків, цей ефект не супроводжується такою вираженою втратою кальцію та магнію[18].

Тіазидні діуретики мають антикальційуретичний ефект, тобто вони знижують виведення кальцію з сечею. Це відбувається завдяки зниженню внутрішньоклітинної концентрації натрію, що стимулює активність $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінника на базолатеральній мембрані епітеліальних клітин. Це сприяє більшій реабсорбції кальцію з сечі. Таким чином, кальцій ефективно зберігається в організмі, що має важливе значення при лікуванні хворих на остеопороз або для запобігання кальцієвим каменям у нирках.

Однак на рівні магнію тіазиди мають дещо інший ефект. Вони збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомagneмії, особливо при тривалому застосуванні. Це може негативно впливати на серцево-судинну систему, оскільки магній є важливим іоном для нормальної роботи серця та судин.

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, еплеренон, амілорид, тріамтерен) мають менш виражений ефект на кальцій і магній, але їх роль у корекції електролітного балансу є дуже важливою, особливо щодо калію. Спіронолактон і еплеренон є антагоністами альдостерону, який стимулює реабсорбцію натрію та води, водночас спричиняючи виведення калію[17]. Блокада альдостеронових рецепторів знижує реабсорбцію натрію, що призводить до помірної діурезу і утримання калію в організмі.

Амілорид і тріамтерен діють через блокаду епітеліальних натрієвих каналів (ENaC). Вони знижують реабсорбцію натрію в збиральних трубках, що також сприяє збереженню калію. Проте їх вплив на реабсорбцію кальцію і магнію є мінімальним або опосередкованим. Це означає, що калійзберігаючі діуретики не викликають значних змін рівня кальцію чи магнію в організмі, що робить їх корисними для пацієнтів, у яких є схильність до гіпокаліємії. Порівняємо основні групи діуретиків щодо впливу на гемостаз (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Порівняння основних груп діуретиків щодо їх впливу на гомеостаз
кальцію та магнію

Група діуретиків	Основне місце дії	Механізм впливу на градієнт	Вплив на Ca^{2+}	Вплив на Mg^{2+}	Клінічне значення
Петльові (фуросемід, торасемід, буметанід)	Петля Генле (висхідний відділ)	↓ позитивного потенціалу в просвіті	↑ виведення (кальційурез)	↑ виведення (магнійурез)	Ризик гіпокальціємії, гіпомагніємії, зниження кісткової маси
Тіазидні (гідрохлор тіазид, хлорталідон, індапамід)	Дистальний каналець	↓ внутрішньоклітинного Na^+ → ↑ активність $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінника	↓ виведення (антикальційуретичний ефект)	↑ виведення	Профілактика нефролітіазу, ризик гіпомагніємії
Калійзберігаючі (спіронолактон, еплеренон, амілорид, тріамтерен)	Збиральні трубки	Мінімальний вплив на градієнт	Незначний або відсутній	Незначний (інколи ↓ виведення)	Корекція калієвого балансу, використання в комбінації

Усі діуретики мають спільний механізм дії через зміну електрохімічного градієнта в різних відділах нефрону. Однак характер цього впливу варіює в залежності від групи препаратів. Петльові діуретики значно знижують реабсорбцію кальцію та магнію, тоді як тіазидні діуретики навпаки сприяють збереженню кальцію, але можуть викликати втрату магнію[14]. Калійзберігаючі діуретики мають мінімальний вплив на обмін кальцію та магнію, однак вони є важливими для контролю калієвого балансу. Ці особливості впливу на електроліти мають велике значення для вибору діуретика в залежності від клінічної ситуації.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЮ ТА МАГНІЮ ПРИ ТРИВАЛІЙ ДІУРЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ

3.1. Електролітні порушення та їх прояви

Електролітні порушення є одним з найбільш значущих ускладнень при тривалому застосуванні діуретиків, зокрема петльових і тіазидних діуретиків. Кальцій (Ca^{2+}) і магній (Mg^{2+}) відіграють ключову роль у численних фізіологічних процесах організму, і їх порушення можуть викликати серйозні наслідки для різних систем організму. При діуретичній терапії, особливо за тривале застосування, рівень цих електролітів може суттєво змінюватися, що веде до розвитку клінічних проявів і ускладнень.

Гіпокальціємія, або зниження рівня кальцію в крові, є однією з основних причин, що виникають через діуретичну терапію, особливо при застосуванні петльових діуретиків, таких як фуросемід або торасемід[14]. Ці препарати знижують реабсорбцію кальцію в нирках, що призводить до підвищеного виведення кальцію з сечею. Водночас гіпокальціємія може бути спричинена також іншими факторами, такими як порушення функції паращитовидних залоз або недостатність вітаміну D, що супроводжує певні хронічні захворювання або недоїдання.

Продовжена втрата кальцію з сечею, що зумовлюється діуретиками, може бути особливо вираженою при лікуванні хронічних захворювань, таких як гіпертонія, серцева недостатність, або у пацієнтів, які застосовують діуретики в поєднанні з іншими ліками, що також впливають на баланс кальцію (наприклад, препарати, що знижують всмоктування кальцію в кишечнику).

Гіпокальціємія діагностується за допомогою простого аналізу крові для вимірювання рівня іонізованого кальцію. Кальцій може бути як вільним (іонізованим), так і зв'язаним з білками, тому важливо звертати увагу на саме

рівень іонізованого кальцію, який є біологічно активною формою цього елемента.

Для точнішого розуміння причин гіпокальціємії може бути необхідним виконання додаткових досліджень, таких як вимірювання рівня паратгормону (ПТГ), вітаміну D, а також оцінка функції нирок (виведення кальцію з сечею). Іноді гіпокальціємія може бути викликана поєднанням декількох чинників, таких як застосування діуретиків та порушення функції паращитовидних залоз[40].

Низький рівень кальцію в крові може мати широкий спектр клінічних проявів, що значною мірою залежать від тяжкості порушення. На початкових стадіях гіпокальціємії пацієнти можуть не відчувати виражених симптомів, однак зі збільшенням дефіциту кальцію можуть виникати такі симптоми:

- м'язові симптоми: тремор, спазми, біль і судоми в м'язах (особливо в руках та ногах) як результат підвищеної збудливості нервово-м'язової системи на фоні дефіциту кальцію.
- неврологічні симптоми: оніміння або поколювання в кінцівках, особливо в пальцях рук і ніг. у важких випадках можуть виникати нервові порушення, такі як сплутаність свідомості, психічні зміни, дратівливість, депресія.
- серцево-судинні симптоми: гіпокальціємія може призводити до порушень серцевого ритму, зокрема подовження інтервалу qt на екг, що збільшує ризик фатальних аритмій, таких як шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків.
- гіпотонія: низький рівень кальцію може спричиняти зниження артеріального тиску[14].

Лікування залежить від рівня зниження кальцію та клінічних проявів. У випадку легких форм гіпокальціємії, зазвичай, корекція може включати збільшення споживання продуктів, багатих на кальцій, а також прийом кальцієвих добавок. При важких формах – введення кальцію внутрішньовенно.

Гіперкальціємія, або підвищений рівень кальцію в крові, є менш поширеним порушенням, що виникає через діуретики, але може бути спостережена при тривалому застосуванні петльових діуретиків, особливо у пацієнтів, у яких є порушення кальцієвого обміну або метаболічні порушення, що супроводжуються мобілізацією кальцію з кісток.

Підвищення рівня кальцію в крові може також бути наслідком вторинного гіперпаратиреозу, коли зниження рівня кальцію стимулює надмірну секрецію паратгормону. Паратгормон, своєю чергою, збільшує виведення кальцію з кісток, що призводить до підвищеного рівня кальцію в крові.

Для діагностики гіперкальціємії також використовуються аналізи на рівень іонізованого кальцію в крові. Якщо рівень кальцію вищий за норму, слід провести додаткові дослідження, щоб виявити основну причину, зокрема рівень паратгормону та вітаміну D, щоб оцінити, чи є гіперпаратиреоз або надлишок вітаміну D.

Гіперкальціємія може бути асимптомною на початкових етапах, але при її прогресуванні пацієнти можуть відчувати такі симптоми:

- слабкість, втома, зниження працездатності.
- нудота, блювота, запори.
- часті сечовипускання, спрага (поліурія та полідипсія).
- сплутаність свідомості, депресія.
- порушення серцевого ритму, аритмії[29].

Лікування гіперкальціємії включає корекцію основного стану, що викликав підвищення кальцію, та застосування ліків, що знижують рівень кальцію в крові. Це можуть бути діуретики, що сприяють виведенню кальцію з організму, а також препарати, що блокують секрецію паратгормону.

Гіпомагніємія є найбільш поширеним електролітним порушенням при тривалому застосуванні діуретиків, особливо петльових та тіазидних діуретиків. Магній активно виводиться з сечею під час застосування цих препаратів, що призводить до дефіциту магнію в організмі. Дефіцит магнію

може бути особливо небезпечним, оскільки магній відіграє ключову роль у стабільності мембран клітин та нормальній роботі серцево-судинної та нервової систем.

Для виявлення гіпомагніємії проводиться визначення рівня магнію в крові. Для більш точного оцінювання можна також проводити аналіз сечі на виведення магнію, що дозволяє з'ясувати, чи є порушення в процесах реабсорбції в нирках.

Гіпомагніємія може проявлятися такими симптомами:

- судоми та м'язові спазми.
- порушення серцевого ритму, аритмії (наприклад, шлуночкові тахікардії, фібриляція шлуночків).
- психічні порушення, такі як дратівливість, депресія, тривожність.
- підвищена збудливість нервової системи, сплутаність свідомості.

Лікування гіпомагніємії включає застосування магнієвих добавок або введення магнію внутрішньовенно, особливо при вираженій гіпомагніємії. Крім того, необхідно коригувати діуретичну терапію, щоб знизити ризик подальшого виведення магнію.

Отже, діуретики можуть спричиняти значні зміни в рівнях електролітів, що мають серйозний вплив на здоров'я пацієнтів. Постійний моніторинг рівнів кальцію, магнію та інших електролітів є критично важливим для зменшення ризиків і ускладнень, пов'язаних з тривалим застосуванням діуретиків.

3.3. Вплив на серцево-судинну систему

Електролітний баланс, зокрема рівень кальцію, магнію та калію, має надзвичайно важливе значення для нормального функціонування серцево-судинної системи. Нирки активно контролюють цей баланс через різні механізми реабсорбції в нефроні, і зміни в рівнях цих іонів можуть суттєво впливати на серце та судини. Тривале застосування діуретиків може призвести до порушення рівня кальцію та магнію в організмі, що, в свою чергу, збільшує

ризик розвитку серйозних кардіологічних проблем, зокрема аритмій, порушень серцевого ритму та підвищення артеріального тиску. Розглянемо аритмогенний потенціал гіпомагніємії та гіпокаліємії, а також роль магнію в регуляції судинного тонуусу та артеріального тиску[14].

Магній і калій тісно пов'язані в регуляції електричної активності серця. Обидва ці іони мають вирішальне значення для нормальної роботи серцевих клітин, оскільки вони беруть участь у підтримці правильного електричного потенціалу мембран кардіоміоцитів. При порушенні рівня магнію або калію можуть виникати серйозні аритмії.

Гіпомагніємія (недостатність магнію в організмі) є одним з основних чинників, що сприяють розвитку аритмій. Магній є важливим кофактором для більшості ферментів, які беруть участь у процесах збудження та реполяризації серцевих клітин. Він регулює активність натрієвих і калієвих каналів, а також підтримує рівень кальцію в клітинах, що важливо для правильної роботи серця. Недостатність магнію порушує ці процеси, що може призвести до порушення серцевого ритму. На електрокардіограмі це часто проявляється у вигляді подовження інтервалу QT, що збільшує ризик розвитку аритмій, таких як шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків, які можуть бути фатальними.

Гіпокаліємія (недостатність калію в організмі) також є серйозним фактором ризику для розвитку аритмій. Калій має вирішальне значення для нормальної функції серцевих клітин, оскільки він регулює поляризацію мембран і забезпечує відновлення нормального електричного потенціалу після кожного серцевого скорочення. Низький рівень калію порушує цей процес, що може призвести до аритмій, таких як екстрасистоли, тахікардія та, у важких випадках, до фібриляції шлуночків. Як і гіпомагніємія, гіпокаліємія може також проявлятися на ЕКГ у вигляді подовження інтервалу QT або змін у вигляді шипів T-хвилі.

Гіпокаліємія та гіпомагніємія часто супроводжують одна одну, оскільки зниження рівня одного з іонів може посилювати порушення іншого.

Наприклад, магній відіграє важливу роль у стабілізації клітинних мембран і в регуляції рівня калію всередині клітин. Тому при дефіциті магнію рівень калію в клітинах може знижуватися, що ще більше посилює ризик виникнення аритмій.

При застосуванні діуретиків, особливо петльових і тiazидних, ризик розвитку цих порушень збільшується, оскільки ці препарати активно виводять калій і магній із організму. Враховуючи, що діуретики часто використовуються в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які вже мають порушення в електролітному балансі, це значно підвищує ризик розвитку серйозних аритмій.

Магній також відіграє критичну роль у регуляції судинного тонуусу і артеріального тиску. Він є природним антагоністом кальцію, що дозволяє йому розслабляти гладку мускулатуру судин, знижуючи їх тонус і сприяючи зменшенню артеріального тиску[18]. Це важливо для підтримки нормальної судинної функції та контролю артеріального тиску, особливо у пацієнтів з гіпертонією.

Недостатність магнію в організмі може призвести до підвищення судинного тонуусу, звуження судин і, як наслідок, до підвищення артеріального тиску. Це особливо стосується пацієнтів, які вже мають порушення в обміні кальцію або калію, оскільки магній взаємодіє з цими іонами, регулюючи їх вплив на судини. Дефіцит магнію може поглиблювати існуючу гіпертонію, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт або серцева недостатність.

При використанні діуретиків, які сприяють виведенню магнію, важливо контролювати рівень цього іону, оскільки його дефіцит може серйозно вплинути на судинний тонус і підвищити ризик розвитку гіпертонії. Враховуючи ці ефекти, корекція рівня магнію у таких пацієнтів є важливою складовою лікувального процесу. Розглянемо і порівняємо вплив магнію та калію на серцево-судинну систему (табл. 2.2).

Порівняння впливу магнію та калію на серцево-судинну систему

Іон	Роль в серцево-судинній системі	Вплив на серце та судини	Наслідки дефіциту
Магній	Розслаблення судин, стабільність мембран кардіоміоцитів	Знижує артеріальний тиск, стабілізує серцевий ритм	Аритмії, гіпертонія, підвищений ризик серцевих захворювань
Калій	Відновлення нормального електричного потенціалу серця	Зменшує ймовірність аритмій, регулює ритм серця	Аритмії, порушення серцевого ритму, підвищений ризик фібриляції шлуночків

Таким чином, електролітні порушення, спричинені діуретиками, мають важливі наслідки для серцево-судинної системи, оскільки магній і калій тісно взаємопов'язані у регуляції серцевого ритму та артеріального тиску. Тривале застосування діуретиків, які виводять ці іони, збільшує ризик розвитку серйозних кардіологічних ускладнень, таких як аритмії та гіпертонія, тому моніторинг рівнів магнію та калію є необхідним для забезпечення безпеки пацієнтів під час лікування діуретиками.

3.4. Принципи профілактики та корекції електролітних порушень

Тривале застосування діуретиків може призвести до значних порушень електролітного балансу, зокрема до змін рівнів кальцію (Ca^{2+}), магнію (Mg^{2+}) і калію (K^+) в організмі. Це може викликати серйозні клінічні ускладнення, включаючи аритмії, м'язові спазми, порушення серцевого ритму та навіть гіпертонію[20]. Тому важливо не лише контролювати рівень цих електролітів, але й застосовувати профілактичні заходи для запобігання їх порушенню. У цьому підрозділі розглянемо основні принципи профілактики та корекції електролітних порушень у пацієнтів, які проходять тривалу діуретичну терапію.

Найважливішим принципом профілактики електролітних порушень є регулярний моніторинг рівнів кальцію (Ca^{2+}), магнію (Mg^{2+}) і калію (K^+) в організмі. Пацієнти, які проходять лікування діуретиками, особливо тривалий час, повинні регулярно перевіряти рівень цих іонів у крові, щоб вчасно виявити порушення балансу. Це особливо важливо для таких груп пацієнтів, як:

- літні люди, у яких вже є порушення водно-електролітного балансу.
- пацієнти з хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинними захворюваннями.
- пацієнти, що отримують комбінацію діуретиків з іншими ліками, які також можуть впливати на рівень електролітів.
- пацієнти з діагнозами, що сприяють втраті кальцію або магнію, такими як остеопороз або порушення функції паращитовидних залоз[14].

Регулярний контроль дозволяє своєчасно коригувати дозу діуретиків, при необхідності замінивши їх на препарати, що менше впливають на електроліти, або застосувати відповідні коригувальні заходи, такі як добавки кальцію чи магнію.

Збалансоване харчування є важливим аспектом профілактики електролітних порушень у пацієнтів, які проходять діуретичну терапію. Дієта, багата на кальцій, магній та калій, допомагає підтримувати нормальний рівень цих іонів в організмі, компенсуючи втрати, спричинені діуретиками.

Продукти, багаті на кальцій:

- молочні продукти (молоко, йогурт, сир)
- зелені листові овочі (шпинат, броколі)
- риба (лосось, сардини з кістками)
- мигдаль і насіння

Продукти, багаті на магній:

- горіхи і насіння (мигдаль, фундук, насіння гарбуза)
- бобові (квасоля, нут, чечевиця)
- цільнозернові продукти (вівсянка, гречка, ячмінь)

- темний шоколад
- Продукти, багаті на калій:
- банани, апельсини, картопля
- помідори, шпинат, авокадо
- бобові, горіхи

Окрім цього, важливо дотримуватись помірності в споживанні продуктів, багатих на натрій, оскільки його надлишок може посилювати діуретичний ефект і погіршувати електролітний баланс.

Вибір діуретика для пацієнтів з різними захворюваннями має бути індивідуальним. Зокрема, для людей з підвищеним ризиком порушення електролітного балансу, таких як пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, хронічною хворобою нирок або остеопорозом, слід обирати ті діуретики, які мінімально впливають на рівень кальцію, магнію і калію.

- петльові діуретики (наприклад, фуросемід) призначають за необхідності сильної сечогінної дії, але вони можуть спричинити значну втрату кальцію і магнію. тому їх застосування потребує постійного моніторингу рівня електролітів.
- тiazидні діуретики мають менший вплив на рівень кальцію і можуть бути корисними для пацієнтів з остеопорозом, оскільки вони знижують екскрецію кальцію з сечею. проте вони можуть підвищувати виведення магнію, що також потребує контролю.
- калійзберігаючі діуретики (наприклад, амілорид або спіронолактон) можуть бути корисними для збереження рівня калію, але їх застосування також потребує моніторингу, щоб уникнути гіперкаліємії[6].

Індивідуальний підхід до вибору діуретика залежить від віку пацієнта, наявності супутніх захворювань, а також від специфічних цілей терапії. У деяких випадках лікар може комбінувати різні типи діуретиків для досягнення кращого ефекту без ризику для електролітного балансу.

Для пацієнтів з вираженими порушеннями рівня кальцію та магнію може знадобитися замісна терапія. Застосування кальцієвих і магнієвих препаратів

дозволяє компенсувати втрати цих іонів і нормалізувати рівень електролітів в організмі.

- кальцієві добавки призначають при гіпокальціємії, що виникає внаслідок тривалої втрати кальцію через діуретики. добавки кальцію можуть бути в різних формах: таблетки, розчини або ін'єкції.
- магнієві добавки призначають при гіпомагніємії. магній можна вводити перорально (таблетки або порошки для розчинення у воді) або внутрішньовенно, залежно від тяжкості дефіциту.

При прийомі цих препаратів важливо постійно контролювати рівень електролітів, оскільки їх надмірне введення може призвести до гіперкальціємії або гіпермагніємії, що також небезпечно для здоров'я.

У підсумку, профілактика та корекція електролітних порушень при діуретичній терапії є надзвичайно важливими для збереження здоров'я пацієнтів. Це включає регулярний моніторинг рівня кальцію, магнію і калію, корекцію дієти, обережний вибір діуретиків з урахуванням індивідуальних факторів ризику та, при необхідності, замісну терапію препаратами цих іонів. Тільки таким чином можна забезпечити ефективне лікування без шкоди для електролітного балансу організму.

РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

4.1. Порівняльна характеристика впливу різних груп діуретиків на мінеральний обмін

Діуретики – це препарати, які активно використовуються для лікування гіпертонії, серцево-судинних захворювань та набряків. Вони діють на нирки, підвищуючи виведення води та солей з організму. Але поряд з цим вони мають значний вплив на рівень мінералів у крові, таких як кальцій, магній і калій. Різні групи діуретиків по-різному впливають на мінеральний обмін, що важливо враховувати при виборі терапії для пацієнта.

Петльові діуретики (фуросемід, торасемід) – це найбільш потужні препарати, що блокують $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер у висхідному відділі петлі Генле. Вони забезпечують швидке і значне зниження рівня натрію в організмі, що супроводжується підвищеною екскрецією не тільки натрію, а й кальцію та магнію. Це є основною причиною того, що при тривалому використанні цих препаратів у пацієнтів може розвиватися гіпокальціємія (зниження рівня кальцію в крові) та гіпомagneмія (недостатність магнію). Більше того, ці препарати можуть спричиняти виведення калію, що підвищує ризик розвитку гіпокаліємії — ще одного небезпечного ускладнення.

Тіазидні діуретики (гідрохлортіазид, хлорталідон) мають інший механізм дії. Вони блокують $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер у дистальному каналці, що зменшує реабсорбцію натрію і води. Однак на відміну від петльових діуретиків, тіазиди мають антикальційуретичний ефект — вони знижують виведення кальцію з сечею, що може бути корисним для пацієнтів з остеопорозом або іншими порушеннями кісткової тканини. Водночас вони збільшують екскрецію магнію, що може призвести до його дефіциту. Тіазиди також можуть викликати гіпокаліємію, хоча цей ефект зазвичай не такий виражений, як у випадку з петльовими діуретиками.

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, амілорид) є м'якшими в плані діуретичного ефекту і здебільшого використовуються в комбінації з

іншими препаратами для збереження рівня калію в організмі. Вони блокують альдостеронові рецептори або епітеліальні натрієві канали, що знижує виведення натрію і води. Однак калійзберігаючі діуретики практично не впливають на рівень кальцію в організмі і мають мінімальний вплив на рівень магнію. Їх головною перевагою є те, що вони допомагають уникнути гіпокаліємії, яка є поширеною проблемою при застосуванні інших діуретиків.

Таким чином, вибір діуретика залежить від того, який ефект від нього необхідний. Якщо потрібен сильний сечогінний ефект, то використання петльових діуретиків може бути обґрунтованим, але це потребує постійного моніторингу рівня кальцію, магнію і калію. Якщо ж основною метою є збереження кальцію або корекція рівня калію, то тiazиди чи калійзберігаючі діуретики будуть більш підходящими варіантами. У будь-якому випадку, застосування діуретиків повинно супроводжуватись регулярним контролем електролітів, щоб уникнути небезпечних порушень.

4.2. Значення тривалості терапії (гострий vs. хронічний вплив) для розвитку клінічно значущих порушень

Тривале застосування діуретиків має різний вплив на організм залежно від тривалості терапії, і це має вирішальне значення для розвитку клінічно значущих порушень електролітного балансу, а також для загального стану пацієнтів. Як гострий, так і хронічний вплив діуретиків може мати різні механізми дії і призводити до специфічних ускладнень, що вимагають різних підходів до лікування та моніторингу стану пацієнтів.

Гострий вплив діуретиків зазвичай спостерігається при їх короткочасному застосуванні для швидкої корекції набряків, зниження артеріального тиску або лікування гострих станів, таких як гостра серцева недостатність або набряки легень. Після введення діуретиків в перші кілька годин відбувається швидке зниження об'єму циркулюючої рідини, що

призводить до вираженого зниження артеріального тиску та покращення симптомів набряку.

Однак, хоча ефект може бути корисним і навіть життєво важливим у деяких випадках, гострий вплив діуретиків часто супроводжується короткочасними порушеннями рівня електролітів. Виведення натрію і води з організму може призвести до:

- гіпокаліємії (низький рівень калію), особливо при застосуванні петльових або тіазидних діуретиків.
- гіпонатріємії (низький рівень натрію), яка може виникнути при надмірному виведенні води, що супроводжує тривалий діурез.

Проте ці зміни, як правило, є тимчасовими і можуть бути швидко виправлені шляхом корекції дієти, припинення застосування діуретика або введення додаткових електролітів.

Одним з найбільших ризиків гострої терапії є можливість розвитку гострої гіпокаліємії або гіпомагніємії, що може бути особливо небезпечним для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, оскільки такі зміни підвищують ризик аритмій. З іншого боку, якщо лікування проводиться під наглядом медичного персоналу, гострий вплив діуретиків може бути швидко коригований за допомогою моніторингу рівня електролітів.

Хронічний вплив діуретиків на організм відзначається постійним або тривалим їх застосуванням протягом кількох місяців або навіть років. У цьому випадку вплив діуретиків на рівень електролітів може бути набагато більш вираженим і стійким, що підвищує ризик розвитку клінічно значущих порушень, таких як гіпокальціємія, гіпомагніємія, остеопороз або серцеві аритмії.

Протягом тривалої терапії петльовими діуретиками рівень кальцію та магнію може значно знижуватися, що з часом призводить до порушень кісткової тканини і розвитку остеопорозу. Гіпокальціємія може бути компенсована підвищеною секрецією паратгормону, що стимулює

мобілізацію кальцію з кісток. Це, у свою чергу, збільшує ризик переломів і знижує мінеральну щільність кісток, особливо у літніх пацієнтів.

Постійне виведення калію при застосуванні діуретиків може призвести до хронічної гіпокаліємії, що збільшує ризик серйозних порушень серцевого ритму, таких як екстрасистоли, тахікардії або фібриляція шлуночків. Це особливо небезпечно для пацієнтів, які вже мають серцево-судинні захворювання або порушення серцевого ритму.

У пацієнтів, які довго застосовують діуретики для лікування гіпертонії або серцевої недостатності, тривалий діуретичний ефект може призвести до зміни артеріального тиску. Зниження об'єму циркулюючої рідини в крові може постійно знижувати тиск, що може бути корисним для пацієнтів з високим тиском, але також може спричинити гіпотонію та слабкість, особливо при переходах у вертикальне положення (ортостатична гіпотонія).

Хронічний вплив діуретиків може призвести до постійних порушень рівнів кальцію, магнію і калію, що вимагає постійного коригування лікування, наприклад, додаванням електролітів або зміною дієти.

Різниця між гострим і хронічним впливом діуретиків є суттєвою, і вона має вирішальне значення для розвитку клінічних ускладнень. Гострий вплив діуретиків, як правило, має тимчасовий характер і може бути легко коригований, тоді як хронічний вплив може призвести до стійких порушень електролітного балансу і більш серйозних наслідків для здоров'я, таких як остеопороз, серцеві аритмії та порушення функції нирок.

Постійний моніторинг рівня електролітів, вибір оптимальних доз діуретиків і корекція супутніх порушень електролітного балансу є важливими аспектами терапії, що дозволяють мінімізувати ризики при тривалому застосуванні цих препаратів.

4.3. Місце діуретиків у розвитку остеопорозу та сечокам'яної хвороби

Діуретики – це ефективні препарати, які широко застосовуються для лікування гіпертонії, серцево-судинних захворювань та набряків. Однак їх тривале використання може призводити до серйозних побічних ефектів, зокрема до розвитку остеопорозу та сечокам'яної хвороби. Ці захворювання є наслідком порушень мінерального обміну, зокрема кальцію, магнію та калію, які виникають під впливом діуретиків. Різні групи діуретиків мають різний механізм дії і відповідно, різний вплив на розвиток цих станів.

Остеопороз – це захворювання, що характеризується зниженням мінеральної щільності кісток, що робить їх більш схильними до переломів. При тривалому застосуванні петльових діуретиків (такі як фуросемід і торасемід) рівень кальцію в крові знижується через підвищене виведення кальцію з сечею. Це може спричиняти розвиток вторинного гіперпаратиреозу – стану, коли паратгормон (ПТГ) починає активно мобілізувати кальцій з кісток, що підвищує ризик їх ослаблення. У результаті, кістки стають більш крихкими, що збільшує ймовірність переломів, особливо у літніх пацієнтів.

Натомість тiazидні діуретики (гідрохлортiazид, хлорталідон) мають антикальційуретичний ефект, тобто вони зменшують виведення кальцію з сечею. Це може бути корисним для пацієнтів із остеопорозом, оскільки вони сприяють збереженню кальцію в організмі[14]. Проте, ці препарати можуть збільшувати виведення магнію, що також важливо для підтримки здоров'я кісток. Дефіцит магнію може ще більше ослабити кісткову тканину, тому важливо контролювати рівень магнію при застосуванні тiazидних діуретиків.

Сечокам'яна хвороба, або нефролітиаз, є ще одним серйозним ускладненням, пов'язаним із застосуванням діуретиків. Це захворювання, яке характеризується утворенням каменів у нирках, може бути спричинене надмірним виведенням кальцію з організму, що підвищує його концентрацію в сечі. Камені утворюються, коли концентрація кальцію в сечі досягає критичного рівня, що призводить до його осадження. При застосуванні петльових діуретиків ризик утворення кальцієвих каменів збільшується, оскільки ці препарати активніше виводять кальцій з організму. Це може бути

особливо небезпечним для пацієнтів із вже існуючими проблемами сечовивідної системи.

З іншого боку, тiazидні діуретики мають тенденцію знижувати екскрецію кальцію, що, з одного боку, зменшує ризик утворення кальцієвих каменів, але, з іншого боку, при використанні цих препаратів можуть виникати інші види каменів, зокрема магнієві. Хоча цей ризик є меншим, він все одно потребує уваги, особливо у пацієнтів з порушенням обміну магнію.

Калійзберігаючі діуретики, як правило, не впливають на рівень кальцію в організмі так сильно, як петльові або тiazидні діуретики, тому вони мають менший вплив на утворення каменів у нирках. Однак при їх застосуванні слід враховувати можливість розвитку гіперкаліємії, що також потребує моніторингу рівня калію в крові.

Враховуючи ризики для розвитку остеопорозу та сечокам'яної хвороби, важливо обирати діуретики, виходячи з індивідуальних характеристик пацієнта та наявності факторів ризику для цих захворювань. Для пацієнтів з високим ризиком розвитку остеопорозу або сечокам'яної хвороби слід застосовувати діуретики з мінімальним впливом на кальцій та магній, а також проводити регулярний моніторинг рівнів цих електролітів у крові. Прийом кальцію, магнію та інших добавок може бути необхідним для компенсації втрат мінералів та зниження ризиків, пов'язаних з тривалим використанням діуретиків.

4.4. Обмеження сучасних досліджень (гендерний аспект, вікові особливості, супутня патологія)

Сучасні дослідження, які оцінюють вплив діуретиків на електролітний баланс, мінеральний обмін і розвиток побічних ефектів, мають ряд обмежень, які можуть вплинути на їхню універсальність та точність результатів. Одним з головних аспектів, які потребують уваги при інтерпретації результатів таких досліджень, є гендерні, вікові особливості, а також наявність супутньої

патології у пацієнтів. Усі ці фактори можуть значно впливати на ефективність і безпеку діуретиків, що потребує більш детального вивчення.

Відомо, що чоловіки і жінки можуть по-різному реагувати на діуретичну терапію. Однією з причин цього є різний рівень гормональних змін, що відбуваються в організмі. Наприклад, естрогени у жінок можуть впливати на водно-електролітний баланс, змінюючи спосіб, яким організм реагує на сечогінні препарати. Крім того, жінки зазвичай мають меншу масу м'язів і більше жирової тканини, що також може змінювати розподіл діуретиків у тілі, їх метаболізм і виведення.

Ще одним фактором є вплив діуретиків на менструальний цикл. Деякі препарати можуть спричиняти зміни в циклі або впливати на симптоми, такі як затримка води в організмі. Це, в свою чергу, може викликати збої в результатах лікування, якщо вони не враховуються в дослідженнях.

Таким чином, існує потреба у більш детальному вивченні того, як діуретики впливають на різні статі, а також у розробці рекомендацій для специфічних груп пацієнтів.

Вік є ще одним важливим фактором, що впливає на ефективність та безпеку діуретиків. Зокрема, літні пацієнти мають більший ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні цих препаратів через зменшення ниркової функції, зниження обсягу рідини в організмі, а також через наявність супутніх захворювань.

Ниркова функція з віком погіршується, що призводить до зменшення здатності нирок виводити препарати з організму[5]. Це може збільшити концентрацію діуретика в крові та підвищити ризик токсичних ефектів, таких як зневоднення, порушення електролітного балансу, аритмії та інші серйозні ускладнення. Крім того, старші пацієнти часто мають супутні захворювання, такі як гіпертонія, серцева недостатність або цукровий діабет, що також ускладнює лікування і вимагає більш ретельного моніторингу.

Тому важливо проводити дослідження, орієнтуючись на літні групи пацієнтів, враховуючи їхні фізіологічні зміни та наявність супутніх захворювань.

Наявність супутніх захворювань може значно змінити вплив діуретиків на організм. Пацієнти з хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинними захворюваннями або порушеннями в обміні кальцію та магнію можуть мати іншу реакцію на діуретики порівняно з здоровими людьми. Наприклад, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок виведення діуретиків може бути уповільнене, що збільшує їхню токсичність.

Також на ефективність діуретиків впливає наявність порушень у функціях печінки, серцево-судинної системи або інші ендокринні захворювання, такі як гіпертиреоз чи гіпотиреоз. В таких випадках може бути необхідно коригувати дозування діуретиків або вибирати альтернативні препарати, що зменшать ризики.

Сучасні дослідження часто не враховують всі ці фактори – гендерні, вікові та супутню патологію – у своїх моделях. Більшість досліджень з діуретиками проводяться на пацієнтах середнього віку або на стандартних групах, де не береться до уваги вплив цих аспектів. Внаслідок цього результати можуть не бути повністю застосовними до конкретних груп пацієнтів, таких як літні люди або жінки в постменопаузі, у яких гормональні зміни можуть впливати на ефективність і безпеку препаратів[33].

Загалом, сучасні дослідження часто не враховують всі ці фактори в повному обсязі, що може призвести до упущення важливих аспектів терапії. Тому необхідно продовжити дослідження, орієнтуючи їх на більш різноманітні пацієнтські групи, щоб забезпечити більш точні та індивідуалізовані рекомендації для лікування діуретиками.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При виборі діуретика враховувати індивідуальні особливості пацієнта, такі як вік, наявність супутніх захворювань, схильність до порушень мінерального балансу. Для пацієнтів з остеопорозом або схильністю до кальцієвих каменів перевагу слід надавати тiazидним діуретикам. Для пацієнтів з гіпокаліємією рекомендуються калійзберігаючі діуретики.

Регулярно моніторити рівень кальцію, магнію та калію в організмі пацієнтів, які проходять діуретичну терапію, особливо при тривалому застосуванні діуретиків, у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, літніх пацієнтів та людей з порушеннями функції нирок.

У разі виявлення гіпокальціємії, гіпомагніємії або гіпокаліємії коригувати рівень електролітів за допомогою відповідних добавок або коригування лікувальної стратегії, включаючи зміну діуретика.

Для пацієнтів, що тривалий час приймають петльові діуретики, слід додавати препарати кальцію та магнію або рекомендувати дієту, багату на ці мінерали. Регулярний моніторинг кісткової маси є важливим для попередження остеопорозу.

Пацієнтам, які приймають петльові діуретики або мають схильність до утворення кальцієвих каменів, слід збільшити споживання рідини для зменшення концентрації кальцію в сечі. У разі потреби можна застосовувати препарати, що зменшують екскрецію кальцію.

Рекомендувати пацієнтам дієту, багату на кальцій, магній та калій, а також обмежити споживання натрію, оскільки його надмір може погіршити ефективність діуретиків.

Лікарям та фармацевтам важливо інформувати пацієнтів про можливі побічні ефекти діуретиків і навчати їх розпізнавати симптоми, що потребують медичної допомоги, такі як порушення серцевого ритму, м'язові спазми або запаморочення.

Проводити корекцію дозування діуретиків залежно від результатів моніторингу рівнів електролітів та загального стану пацієнта, особливо у літніх пацієнтів або в осіб з хронічними захворюваннями.

ВИСНОВКИ

1. У роботі описано фізіологічні механізми регуляції балансу кальцію та магнію в організмі. Встановлено, що підтримання гомеостазу цих іонів забезпечується взаємодією нирок, кишечника, кісткової тканини, паратгормону, вітаміну D₃ та кальційчутливого рецептора. Особливе значення мають нирки, оскільки саме в нефроні відбувається фільтрація, реабсорбція та виведення кальцію і магнію. Основними ділянками їх транспорту є проксимальний каналець, товстий висхідний відділ петлі Генле та дистальний каналець, де важливу роль відіграють електрохімічні градієнти, канали TRPV5 і TRPM6, а також натрій-кальцієвий обмінник.
2. Досліджено молекулярні та фармакологічні механізми впливу різних груп діуретиків на гомеостаз кальцію та магнію. Визначено, що петльові діуретики, блокуючи Na⁺-K⁺-2Cl⁻ котранспортер у петлі Генле, зменшують позитивний трансепітеліальний потенціал і посилюють виведення кальцію та магнію із сечею. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики, навпаки, зменшують виведення кальцію за рахунок посилення його реабсорбції у дистальному каналці, однак можуть сприяти втраті магнію. Калійзберігаючі діуретики мають менш виражений прямий вплив на обмін кальцію та магнію, але можуть бути корисними в комбінованій терапії для зменшення окремих електролітних порушень.
3. Визначено клінічні наслідки порушень рівня кальцію та магнію при тривалому застосуванні діуретиків. Найбільш значущими є гіпомагніємія, порушення серцевого ритму, м'язові спазми, підвищена нервово-м'язова збудливість, поглиблення гіпокаліємії та зростання ризику серцево-судинних ускладнень. Тривала втрата кальцію, особливо при застосуванні

петльових діуретиків, може негативно впливати на стан кісткової тканини та підвищувати ризик остеопорозу. Водночас тiazидні діуретики завдяки антикальційуретичному ефекту можуть мати певне значення у профілактиці кальцієвого нефролітіазу, однак їх застосування також потребує контролю електролітного балансу.

4. Розроблено рекомендації щодо профілактики та корекції електролітних порушень у пацієнтів, які проходять діуретичну терапію. Доцільним є регулярний контроль рівнів кальцію, магнію, калію та показників функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку, осіб із серцево-судинними захворюваннями, хронічною хворобою нирок та при тривалому застосуванні діуретиків. Вибір діуретика має здійснюватися з урахуванням індивідуальних ризиків пацієнта, зокрема схильності до аритмій, остеопорозу, нефролітіазу або гіпомагніємії. За потреби слід проводити корекцію дефіциту кальцію та магнію, переглядати дозування препарату, застосовувати раціональне поєднання діуретиків і надавати пацієнтам рекомендації щодо харчування, питного режиму та своєчасного звернення по медичну допомогу при появі симптомів електролітних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія: навчальний посібник / Кириченко Н. М., Псарьова В. Г., Дудченко І. О. – Суми: Вид-во СумДУ, 2024. – 149 с. URL: <https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstreamdownload/123456789/96518/1/Kyrychenko.pdf;jsessionid=42FA272B7EF39EE43DC9144E0DC00BEE>
2. Воронков Л. Г., Дудник А. В., Ляшенко А. В. (2015). Клініко-фармакодинамічні ефекти внутрішньовенної діуретичної терапії торасемідом та фуросемідом у пацієнтів з декомпенсованою ХСН. Серцева недостатність, 1, 25–27.
3. Гончарук О. І., Кравченко Т. В. Компенсаторні механізми активації РААС при застосуванні діуретиків у хворих на артеріальну гіпертензію // Медичні перспективи. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 60–65. – URL: <https://medperspectives.dp.ua/index.php/medperspectives/article/view/2022-4-60>
4. Зайченко Г., Горчакова Н., Беленічев І., Шумейко О., Клименко О., & Бабак В. (2023). Фармакологічні властивості кальцію та магнію: єдність і боротьба протилежностей. Фітотерапія. Часопис, 2, 18-25, doi 10.32782/2522-9680-2023-2-29.
5. Іванова Н. П., Ткаченко Л. М. Вплив тривалої діуретичної терапії на функціональний стан нирок та активність РААС у пацієнтів із серцевою недостатністю // Клінічна фармація. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 20–25. – URL: <https://clinpharm-journal.com.ua/article/view/2023-1-20>
6. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. М. Біловола. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с.
7. Клінічна фармація в кардіології та ревматології : навч.-метод. посіб. до практ. занять для підготовки фармацевта клінічного на курсах підвищення кваліфікації (вторинна спеціалізація) галузі знань 22 «Охорона здоров'я»,

- спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», спеціалізації «Фармація клінічна» / О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, М. П. Красько, І. М. Білай. – Запоріжжя : [ЗДМФУ], 2024. – 165 с.
8. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцевосудинну системи: навчально-методичний посібник / Е.Г.Колот, Н.М. Дев'яткіна, Т.О.Дев'яткіна. – Полтава, 2019. – 155 с.
 9. Лазарев П. О. (2023). Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. Ліки України, 267(1), 5–7.
 10. Лисенко Г. І., Бабенко О. В. Толерантність до діуретиків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: патогенез та шляхи подолання // Кардіологія: від науки до практики. – 2020. – № 2(10). – С. 45–52. – URL: <https://cardiology-journal.com.ua/article/view/2020-2-10-45>
 11. Матюха Л. Ф. (2016). Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. Укр. мед. часопис, 2 (112), 32–37.
 12. Мельник В. І., Шевченко О. О. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку резистентності до діуретичної терапії // Український журнал нефрології та діалізу. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 30–36. – URL: <https://ukrjnd.com.ua/article/view/2021-3-30>
 13. Можина Т. Л. (2023). Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини. Український медичний часопис, 154(2), 3–6.
 14. Набока О. І. (2007). Гіпотензивна дія карборену в умовах індометацинової і вазоренальної гіпертензії. Медична хімія, 2, 112–114.
 15. Основні положення клінічної фармації та клінічної фармакології: Навчальний посібник до практичних занять студентів 5 курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «226 Фармація» ЗВО МОЗ України Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Главацький О.М. - Запоріжжя, ЗДМУ, 2021. - 187с.
 16. Радченко О.М. Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання // Рецепт практичного лікаря. – 2016. – № 3(40). – С. 5–10. – URL:

[http://rpht.com.ua/ua/archive/2016/3\(40\)/pages-5-10/pobichni-efektidiuretichnoyi-terapiyi-ta-shlyahi-yih-podolannya](http://rpht.com.ua/ua/archive/2016/3(40)/pages-5-10/pobichni-efektidiuretichnoyi-terapiyi-ta-shlyahi-yih-podolannya)

17. Розлади водно-електролітного балансу та їх корекція : методичні рекомендації для підготовки до практичних занять інтернів з дисципліни «Анестезіологія». У 3-х ч. Ч. 2. Обмін калію, кальцію, магнію [Електронний ресурс] / уклад. Т. В. Козлова, М. С. Матвєєнко, А. Л. Ляшок – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2024
18. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики і лікування (за ред. В. М. Коваленка і співавт) 4е видання. К. Моріон, 2020; 240с.
19. Синтез та діуретична активність нових тіосечовин / О. В. Холодняк, К. В. Соколова, С. І. Коваленко, О. А. Подплетня // Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). - Тернопіль : ТНМУ, 2021. - С. 15-16.
20. Сіренко Ю. М. Роль діуретиків у лікуванні артеріальної гіпертензії // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». – 2021. – № 7(500). – URL: <http://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenziia/65388-rolduretikv-u-lkuvann-ag>
21. Al Alawi, A. M., Majoni, S. W., & Falhammar, H. (2018). Magnesium and human health: Perspectives and Research Directions. *International J. of Endocrinology*, 2018, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>
22. Alemzadeh, E., Alemzadeh, E., Ziaee, M., Abedi, A., & Salehiniya, H. (2021). The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of COVID patients: A systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*, 9(4), 1219–1228. <https://doi.org/10.1002/iid3.528>
23. Burg, M. "Renal Physiology: An integrated approach." Elsevier Health Sciences, 2015.
24. Calcium intake and iron status in human studies: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized trials and crossover studies. *The J. of Nutrition*, 151(5), 1084–1101. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa437>

25. Chiarello, D. I., Marín, R., Proverbio, F., Benzo, Z., Piñero, S., Botana, D., & Abad, C. (2014). Effect of hypoxia on the calcium and magnesium content, lipid peroxidation level, and Ca²⁺-ATPase activity of syncytiotrophoblast plasma membranes from placental explants. *BioMed Research International*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/597357>
26. Cuthbert J. J., Clark A. L. (2024). Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions – Part I: Loop Diuretics. *Current Heart Failure Reports*, 21, 101–114.
27. El Beledy, A., El Sherbini, S. A., Elgebaly, H. F., & Ahmed, A. (2017). Calcium, magnesium and phosphorus deficiency in critically ill children. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 65(2), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2017.03.004>
28. G. Giebisch. Renal potassium transport: mechanisms and regulation / *AJP Centennial*. Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajprenal (109.086.225.052) on June 3, 2024.
29. Hoenderop, J. G. et al. "Molecular mechanism of renal calcium and magnesium reabsorption." *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003.
30. Ko, J., Kang, H. J., Kim, D. A., Kim, M. J., Ryu, E. S., Lee, S., et al. (2019). Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding. *Faseb. J.*, fj201901148R. doi:10.1096/fj.201901148R
31. Li, K., Wang, X.-F., Li, D.-Y., Chen, Y.-C., Zhao, L.-J., Liu, X.-G., Guo, Y.-F., Shen, J., Lin, X., Deng, J., Zhou, R., & Deng, H.-W. (2018). The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: A review of calcium intake on human health. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 2443–2452. <https://doi.org/10.2147/cia.s157523>
32. Mochida Y, Ochiai K, Nagase T, Nonomura K, Akimoto Y, Fukuhara H, Sakai T, Matsumura G, Yamaguchi Y, Nagase M (2022) Piezo2 expression and its alteration by mechanical forces in mouse mesangial cells and reninproducing cells. *Sci Rep* 12:4197 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273307/>

33. Mohammad Tinawi. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia / *Cureus* 13(2021,1): e12420. DOI10.7759/cureus.12420
34. Mohammad Tinawi. Disorders of Magnesium Metabolism: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia / *Arch Clin Biomed Res* 2020; 4 (3): 205- 220, DOI: 10.26502/acbr.50170099
35. Naganuma, J.; Sakuma, M.; Kitahara, K.; Kato, T.; Yokomachi, J.; Yamauchi, F.; Inoue, R.; Iida, K.; Kohno, Y.; Inoue, K.; et al. Study Investigators Excited; et al. Optimal Uric Acid Reduction to Improve Vascular Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Hyperuricemia. *Hypertens. Res.* 2023, 46, 688–696.
36. Naganuma, J.; Sakuma, M.; Kitahara, K.; Kato, T.; Yokomachi, J.; Yamauchi, F.; Inoue, R.; Iida, K.; Kohno, Y.; Inoue, K.; et al. Study Investigators Excited; et al. Optimal Uric Acid Reduction to Improve Vascular Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Hyperuricemia. *Hypertens. Res.* 2023, 46, 688–696.
37. Nguyen, L. et al. "Physiology of the proximal convoluted tubule: New insights into transport of calcium and magnesium." *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016.
38. Rx index - Довідник еквівалентності лікарських засобів: спеціалізоване медичне видання для фахівців / за заг. ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. – 2-ге вид. К.: Фармацевт Практик, 2018. – 848 с.
39. Schlingmann, K. P., et al. "TRPM6 mutations and magnesium deficiency: Pathophysiology and clinical implications." *Journal of Clinical Investigation*, 2007.
40. Shahaj O, Denny D, Schwappach A, Pearce G, Epiphaniou E, Parke H, et al. Supporting selfmanagement for people with hypertension: a meta-review of quantitative and qualitative systematic reviews. *J Hypertens.* 2019;37(2):264-279. doi: 10.1097/HJH.0000000000001867
41. Zhao, L., et al. "Magnesium transport in the renal tubule and its regulation." *Journal of Clinical Investigation*, 2017.