

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «Побічні ефекти та токсичність діуретиків»

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

Ясмін Харірі

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Опришко Валентина Іванівна

Рекомендовано до захисту:

протокол засідання кафедри

№ 17 від 02 червня 2025 р.

Завідувач кафедри

Лєвих Антон Едуардович

Захищено на засіданні ЕК №_____

протокол № 2 від «13» червня 2025 р.

Оцінка _____ / _____ / _____

(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК Лєвих Антон Едуардович

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
Розділ 1. ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ ДІУРЕТИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1. Діуретики: класифікація та механізм дії.....	9
1.2. Фармакодинаміка та фармакокінетика діуретиків.....	13
1.3. Роль діуретиків у лікуванні захворювань.....	15
Розділ 2. Побічні ефекти діуретиків.....	18
2.1. Електролітні порушення: гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.....	19
2.2. Порушення кислотно-лужного балансу: метаболічний алкалоз і ацидоз.....	20
2.3. Ниркові ускладнення: нефротоксичність, гостре пошкодження нирок.....	21
2.4. Серцево-судинні побічні ефекти: аритмії, гіпотензія.....	23
2.5. Гіперурикемія та подагра.....	25
2.6. Інші побічні ефекти: алергічні реакції, гастроінтестинальні порушення.....	26
Розділ 3. Токсичність діуретиків.....	28
3.1. Механізми токсичності: прямий вплив на органи та системи.....	29
3.2. Дози, що викликають токсичність та роль передозування.....	33
3.3. Взаємодія діуретиків з іншими лікарськими засобами.....	35
3.4. Хронічна токсичність сечогінних засобів та вплив тривалого використання.....	37
Розділ 4. Методи профілактики та корекції побічних ефектів.....	39
4.1. Моніторинг стану пацієнтів: лабораторні дослідження електролітів та функції нирок.....	40
4.2. Рекомендації щодо корекції дозування.....	41
ВИСНОВКИ.....	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

(ССЗ) серцево-судинних захворювань

(АГ) артеріальної гіпертензії

(ХСН) хронічної серцевої недостатності

(ГУН) Гостре ураження нирок

ОСНОВНА ЧАСТИНА

ВСТУП

Актуальність теми

Діуретики мають вирішальне значення для сучасного фармакологічного лікування пацієнтів, які страждають на серцеву недостатність, гіпертонію, набряковий синдром та захворювання нирок. Клінічно вони полегшують лікування пацієнтів із вищезазначеними станами. Однак використання діуретиків пов'язане з певними ризиками побічних ефектів, які можуть бути шкідливими для здоров'я пацієнтів, включаючи електролітний дисбаланс, нефротоксичні синдроми, кардіотоксичність тощо. Зі зростанням поліпрагмазії у поєднанні зі старінням населення, вивчення токсичності діуретиків, механізмів їх побічних ефектів та методів профілактики стає надзвичайно актуальним, особливо коли діуретики призначаються протягом тривалого часу. Це дослідження розглядає питання підвищення безпеки діуретичної терапії шляхом оптимізації підходів до лікування, які найкраще відповідають потребам пацієнта.

Мета і завдання дослідження

Дослідження має бути сучасним оглядом діуретиків з урахуванням їхньої фармакологічної дії, побічних ефектів, токсичності та ефективних стратегій профілактики та лікування ускладнень, пов'язаних з їх застосуванням.

Цілі дослідження:

1. Класифікувати діуретики за механізмами дії та їх фармакологічними властивостями.
2. Дослідити фармакодинаміку та фармакокінетику найважливіших груп діуретиків.

3. Детально описати найпоширеніші побічні ефекти, що виникають внаслідок терапії діуретиками, з особливою увагою до їх частоти та патофізіологічних процесів.

4. Встановити можливі токсичні ефекти діуретиків та їх передозування.

5. Визначити вплив тривалого застосування діуретиків на важливі системи організму.

6. Розробити проактивні методи запобігання негативним наслідкам для пацієнтів з діуретиками під час ведення тих, хто перебуває під наглядом.

Методи дослідження.

У роботі використовувалися загальнонаукові та спеціальні методи дослідження:

1. аналіз та узагальнення наукової літератури (українських та зарубіжних джерел);

2. порівняльний аналіз властивостей різних груп діуретиків;

3. контент-аналіз клінічних рекомендацій та протоколів;

4. систематизація побічних ефектів на основі клінічних спостережень, описаних у літературі;

5. аналітичний метод для встановлення зв'язків між тривалістю терапії, дозуванням та виникненням ускладнень.

Новизна та значення одержаних результатів.

Дослідження підкреслює та висвітлює як вплив, так і небезпеку використання діуретиків. Інноваційністю цього дослідження було поєднання аналізу механізмів дії діуретиків з детальним вивченням документації щодо їхньої токсичності та інших побічних ефектів. Загалом, підходи до запобігання ускладненням підходять для застосування в медицині для адаптації терапії до індивідуальних потреб пацієнта та підвищення безпеки. А також для

студентів-медиків, яким ця робота надає освітній ресурс для розуміння дії важливого класу ліків.

Апробація результатів дослідження.

Ці матеріали лягли в основу доповідей, підготовлених для студентських наукових конференцій, які були представлені у формі лекцій на кафедрі фармакології та включені до викладання практичних робіт на заняттях та семінарах. Отримані результати мали відчутний вплив на розробку навчальних матеріалів та на самостійні навчальні заняття, що проводилися студентами.

Структура роботи.

Кваліфікаційна робота обсягом 55 сторінок друкованого тексту складається із 4 розділів, список використаних джерел налічує 32 найменувань.

Розділ 1. ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА сучасних ДІУРЕТИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Діуретики: класифікація та механізм дії.

Діуретики - це група лікарських засобів, які зазвичай використовуються для посилення виведення натрію та води з організму шляхом впливу на певні процеси в нирках. Вони відіграють вирішальну роль у лікуванні таких захворювань, як гіпертонія, набряки та різні захворювання нирок. Діуретики класифікуються відповідно до їх механізму дії та конкретного сегмента нефрона, на який вони впливають.

Таблиця 1

Класифікація діуретичних засобів

Клас і підкатегорія діуретиків (хімічна природа)	Конкретні препарати	Особливості	Основна ділянка дії в ниркових канальцях; Цільова молекула; Відсоток блокованої реабсорбції Na^+
1. Петльові діуретики (сульфонамідні похідні)	Фуросемід Торсемід Буметанід Етакринова кислота	Найпоширеніший Недостатньо використовуваний петльовий діуретик Застосовується поза інструкцією при епілепсії, аутизмі, шизофренії Найбільш токсичний	Висхідна частина петлі Генле; котранспортер $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC2); 25–30 %
2. Тіазидні діуретики (сульфонамідні похідні)	<u>а. Тіазидного типу:</u> Гідрохлоротіазид Хлоротіазид Бендрофлуметіазид	Найпоширеніший тіазид Потрібні вищі дози Не доступні в США	Дистальний звивистий каналець; котранспортер

	Гідрофлуметіазид Метолтіазид Трихлорметіазид Політіазид <u>б. Тіазидоподібні:</u> Хлорталідон Метолазон Індапамід Ксіпамід	Менш поширені Найефективніший антигіпертензивний засіб Використовується при хронічній хворобі нирок Є форми з повільним вивільненням Швидко всмоктується	$\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ (NCC); 5–10 %
3. Калійзберігаючі діуретики (КЗД)	<u>а. Інгібітори епітеліального Na^+-каналу (ЕНaC):</u> Амilorид Тріамтерен <u>б. Антагоністи альдостерону:</u> Спіронолактон Еплеренон	Найбільш поширений Печінковий метаболізм Активний метаболіт — канреноон Без системних стероїдних антиандрогенних ефектів	Пізній дистальний каналець, з'єднувальні каналці та збірні трубочки; ЕNaC; 1–5 % Цитозольний рецептор альдостерону; 1–5 %
4. Інгібітори карбоангідрази (сульфонамідні похідні)	Ацетазоламід	Використовується при гострій гірській хворобі, глаукомі, діуретичній резистентності	Проксимальні каналці (ПК); фермент карбоангідраза
5. Осмотичні діуретики (цукор)	Манітол	Не модулює виділення натрію	ПК та висхідна частина петлі Генле; без цільової молекули; не

			впливає на реабсорбцію Na^+
6. Речовини з діуретичною дією	Інгібітори котранспортера Na^+ /глюкоза (SGLT2) Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) Акваретики Алкоголь	Гіпоглікемічні засоби Антигіпертензивні засоби Виділення вільної від електролітів води Найстаріший рекреаційний препарат	Проксимальні канальці Блокада рецепторів вазопресину

Петльові діуретики. Петльові діуретики, такі як фуросемід, буметанід і етакринова кислота, належать до найсильніших засобів для посилення діурезу. Вони діють на висхідну частину петлі Генле, де блокують котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Це пригнічує зворотне всмоктування іонів натрію та хлориду, що викликає значне виведення рідини з організму. Саме тому петльові діуретики відіграють ключову роль у терапії набряків, серцевої недостатності та кризових станів при гіпертонії.

Проте через свою силу ці препарати мають ризик серйозних побічних ефектів. Найчастіше виникають гіпокаліємія та гіпонатріємія, які можуть призвести до порушення електролітного балансу і спровокувати серцеві аритмії. Також існує загроза нефротоксичності, що здатна спричинити гостре ураження нирок. Не варто забувати і про ототоксичність — рідкісне, але потенційно незворотне ускладнення, яке може позначитися на слуху.

Тіазидні діуретики. Тіазидні діуретики, такі як хлортіазид і бендрофлуметіазид, є важливими препаратами в лікуванні артеріальної гіпертензії. Завдяки своїй ефективності й помірному діуретичному ефекту, їх часто призначають як засоби першої лінії. Ці препарати діють у початковій частині дистальних звивистих канальців нефрону, де пригнічують натрій-хлоридний котранспортер (Na^+/Cl^-). Це зменшує зворотне всмоктування натрію та води, сприяючи зниженню артеріального тиску.

Попри схожі з петльовими діуретиками побічні ефекти, як-от гіпокаліємія і гіпонатріємія, тіазиди мають свої унікальні особливості. Вони сприяють затримці кальцію в організмі, що може бути корисним у профілактиці остеопорозу, особливо в жінок після менопаузи. Водночас, їхнє застосування може супроводжуватися метаболічними порушеннями: зниженням толерантності до глюкози, підвищенням рівня ліпідів у крові й збільшенням концентрації сечової кислоти, що підвищує ризик розвитку подагри.

Калійзберігаючі діуретики. Калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон, амілорид і тріамтерен, є важливою частиною сучасного підходу до діуретичної терапії, особливо коли потрібно уникнути втрати калію. Вони діють на пізні етапи нефрону — дистальні каналці та збірні трубочки — де блокують зворотне всмоктування натрію, одночасно зменшуючи виведення калію. Завдяки цьому препарати ефективно запобігають розвитку гіпокаліємії, що часто виникає при застосуванні інших сечогінних засобів.

Проте цей механізм може призвести до гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок або при одночасному вживанні препаратів, що підвищують рівень калію в крові. Особливої уваги потребують ендокринні побічні ефекти, характерні для антагоністів альдостерону, зокрема спіронолактону. Вони можуть проявлятися у вигляді гінекомастії в чоловіків або порушення менструального циклу в жінок.

Інгібітори карбоангідрази. Інгібітори карбоангідрази, серед яких найвідомішим є ацетазоламід, займають особливе місце серед діуретиків завдяки своєму унікальному механізму дії. Вони діють на проксимальні каналці нефрону, де пригнічують активність ферменту карбоангідрази — ключового елементу в реабсорбції бікарбонату. Внаслідок цього зменшується всмоктування бікарбонату та натрію, і збільшується їх виведення разом із водою. Ці препарати переважно застосовуються в специфічних випадках — таких як глаукома, метаболічний алкалоз або гірська хвороба.

Інгібування транспорту натрію та хлориду. Блокування транспорту натрію та хлориду — основа діуретичного ефекту та суть дії всіх діуретиків, що зводиться до впливу на транспорт іонів натрію та хлориду в різних частинах нефрону. Коли цей процес блокується, вода затримується в каналцях і активніше виводиться з організму. Найпотужніший ефект демонструють петльові діуретики, які гальмують котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ у висхідному відділі петлі Генле. Натомість тіазидні діуретики впливають на дистальні каналці, блокуючи транспортер Na^+/Cl^- . Саме завдяки цим відмінностям кожен клас діуретиків має своє клінічне призначення, ефективність і профіль побічних ефектів. [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]

1.2. Фармакодинаміка та фармакокінетика діуретиків

Тіазидні діуретики. *Фармакодинаміка:* Тіазидні діуретики, такі як хлортіазид і бендрофлуметіазид, діють на ранній дистальний відділ нефрону, блокуючи натрій-хлоридний котранспортер (Na^+/Cl^-). Це зменшує реабсорбцію натрію та хлориду, що сприяє виведенню цих іонів разом із водою. Оскільки натрій є основним катіоном, що визначає осмотичний градієнт у нефроні, зменшення його реабсорбції веде до збільшення об'єму сечі. Також вони мають слабку вазоділататійну дію, що сприяє зниженню артеріального тиску. Тіазиди також знижують рівень кальцію в сечі, що має важливе значення для профілактики остеопорозу.

Фармакокінетика: Тіазидні діуретики добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, мають високу біодоступність (50-80%). Вони зв'язуються з білками плазми (40-70%), метаболізуються в печінці та виводяться нирками. Період напіввиведення залежить від конкретного препарату (наприклад, гідрохлортіазид – 6-15 годин).

Петльові діуретики. *Фармакодинаміка:* Петльові діуретики, такі як фуросемід, діють у висхідній частині петлі Генле, де блокують котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Цей ефект призводить до значного зменшення реабсорбції натрію, хлориду та калію, що сприяє потужному діурезу. Завдяки блокуванню цієї

транспортної системи, петльові діуретики також мають здатність швидко знижувати артеріальний тиск і зменшувати об'єм циркулюючої рідини. Вони мають потужний діуретичний ефект і використовуються при набряках, серцевій недостатності та гіпертензійних кризах.

Фармакокінетика. Петльові діуретики швидко всмоктуються при пероральному прийомі, але можуть вводитися і внутрішньовенно. Біодоступність фуросеміду становить близько 60%. Вони слабо зв'язуються з білками плазми, швидко метаболізуються в печінці та виводяться нирками. Період напіввиведення фуросеміду – 1,5-2 години.

Калійзберігаючі діуретики. *Фармакодинаміка.* Калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон, амілорид і тріамтерен, діють на пізній дистальний каналець та збірну трубочку, де вони або блокують натрієві канали, або антагонізують рецептори альдостерону. Це знижує реабсорбцію натрію в обмін на калій, запобігаючи надмірному виведенню калію, що є характерним для інших діуретиків. Завдяки цьому механізму калійзберігаючі діуретики використовуються для запобігання гіпокаліємії.

Фармакокінетика. Калійзберігаючі діуретики повільно всмоктуються, мають низьку біодоступність (спіронолактон – близько 60%). Вони сильно зв'язуються з білками плазми (до 90%) і метаболізуються в печінці. Період напіввиведення спіронолактону – 1,5-2 години, але його активні метаболіти можуть діяти до 16 годин.

Осмотичні діуретики. *Фармакодинаміка.* Осмотичні діуретики (наприклад, манітол) діють у проксимальних каналцях і петлі Генле, збільшуючи осмотичний тиск у просвіті нефрона. Це призводить до зменшення реабсорбції води та електролітів. Вони застосовуються для зниження внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску.

Фармакокінетика. Осмотичні діуретики вводяться внутрішньовенно, оскільки не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Вони розподіляються у позаклітинній рідині, не метаболізуються і виводяться нирками у незмінену вигляді. Період напіввиведення манітолу – 1-1,5 години.

Інгібітори карбангідрази. *Фармакодинаміка.* Інгібітори карбоангідрази, такі як ацетазоламід, діють на проксимальний каналець нефрону, де інгібують фермент карбоангідразу. Це зменшує реабсорбцію бікарбонату, що, у свою чергу, збільшує виведення натрію, бікарбонату та води. Вони також знижують внутрішньоочний тиск і використовуються при глаукомі. Цей механізм є корисним у лікуванні станів, таких як глаукома, метаболічний алкалоз та гірська хвороба, де необхідно швидко зменшити концентрацію бікарбонатів в організмі

Фармакокінетика. Інгібітори карбангідрази добре всмоктуються, мають високу біодоступність. Вони зв'язуються з білками плазми (до 90%), метаболізуються в печінці та виводяться нирками. Період напіввиведення ацетазоламиду – 6-9 годин. [10,11].

1.3. Роль діуретиків у лікуванні захворювань.

Роль діуретиків у лікуванні артеріальної гіпертензії. Діуретики протягом багатьох років були наріжним каменем у лікуванні гіпертонії. У той час як тіазидні діуретики залишаються найбільш часто призначеними для лікування артеріальної гіпертензії, інші класи діуретиків можуть бути доречними в окремих ситуаціях. Хоча сечогінні засоби більше не вважаються засобом першого вибору для лікування артеріальної гіпертензії у дорослих і дітей, вони залишаються ефективними засобами першого вибору. Ці препарати ефективно знижують артеріальний тиск у гіпертоніків і знижують ризик серцево-судинних ускладнень у дорослих. Через відмінності у фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях хлорталідону часто віддають перевагу серед тіазидних діуретиків для лікування первинної гіпертензії. Крім того, інші діуретики, такі як петльові та калійзберігаючі діуретики, можуть бути особливо корисними при лікуванні гіпертензії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок (ХНН) або іншими основними захворюваннями. Поширені побічні ефекти тіазидних діуретиків зазвичай залежать від дози і включають електролітний дисбаланс і метаболічні порушення.[1]

Роль діуретиків у лікуванні серцево-судинної системи .

Діуретики й сьогодні залишаються важливими препаратами в лікуванні серцево-судинних захворювань. Вони ефективно регулюють артеріальний тиск, усувають набряки та зменшують навантаження на серце, що особливо важливо при серцевій недостатності. Діючи на нирки, ці ліки зменшують об'єм рідини в організмі, що полегшує роботу серця та покращує самопочуття хворого — зникає відчуття нестачі повітря, спадають набряки, з'являється енергія.

Крім того, діуретики ефективно запобігають небезпечним наслідкам, таким як інсульт або гіпертрофія лівого шлуночка. Завдяки цьому їх часто включають у терапію гіпертонії та інших кардіологічних патологій. Незважаючи на розвиток фармакології, діуретики не втрачають актуальності — вони доступні, мають простий механізм дії та доведену клінічну ефективність.

В даний час застосовуються діуретики тіазидного типу (діють на ранні дистальні каналці), петльові діуретики (наприклад, фуросемід) і калій- і воденьзберігаючі агенти. Пероральні діуретичні препарати різняться за своєю нирковою екскреторною дією, яка зазвичай вимірюється впливом одноразової дози на 24-годинний натрійурез у здорових людей. Наприклад, доза 2,5 мг петльового діуретика торасеміду значно не збільшує 24-годинний натрійурез і класифікується як дуже низька доза. Препарати низької дії, такі як амilorид 5 мг і торасемід 5 мг або 10 мг, збільшують 24-годинний натрійурез менш ніж на 40%. Навпаки, препарати високої дії, включаючи гідрохлоротіазид 25 мг або 50 мг, фуросемід 40 мг або 80 мг і торасемід 20 мг, збільшують натрійурез більш ніж на 40%.

Петльові діуретики спричиняють ефект відскоку натрійурезу після початкового підвищення після дозування, що робить їхні пероральні препарати загалом менш ефективними, ніж діуретики тіазидного типу. Наприклад, гідрохлоротіазид 25 мг і фуросемід 80 мг демонструють однакову натрійуретичну дію. Однак при застосуванні один раз на добу особам із нормальною функцією нирок і відсутністю набряків збільшення 24-годинного

натрійурезу та діурезу з часом зменшується. Це ослаблення є результатом нейроендокринних реакцій на втрату натрію, таких як підвищення рівня альдостерону в плазмі крові, що сприяє підвищенню калійурезу під час терапії високими дозами тіазидних діуретиків.

Комбінації тіазидних або петльових діуретиків із фіксованими дозами з калійзберігаючими препаратами зазвичай підтримують рівень калію, суттєво збільшуючи натрійурез. Слід зазначити, що тіазидні діуретики зменшують кальціурез, тоді як петльові діуретики посилюють його, і ці ефекти залишаються стабільними при тривалому застосуванні. Дуже низькі дози петльових діуретиків, які приймаються один раз на день, не підвищують суттєво активність реніну в плазмі крові або рівень альдостерону. З іншого боку, високі дози діуретиків, які застосовують один раз на добу, можуть призвести до зниження швидкості клубочкової фільтрації, зміни, яка не спостерігається при тривалому застосуванні дуже низьких доз петльових діуретиків.[12]

Діуретики при гострому ураженні нирок. Гостре ураження нирок (ГУН) супроводжується раптовим зниженням клубочкової фільтрації та накопиченням токсичних продуктів азотистого обміну. У медичній практиці часто застосовують петльові діуретики, зокрема фуросемід, для регуляції об'єму рідини в організмі та стимуляції сечовиділення у випадках олігурії або анурії. Таке лікування може сприяти переходу пацієнта з олігуричної форми ГУН у неолігуричну, що спрощує спостереження та дозволяє ефективніше підтримувати водно-електролітну рівновагу.

Однак, діуретики не прискорюють відновлення ниркової функції і не впливають на загальну тривалість ГУН. Їх використання повинно бути виваженим, оскільки надмірні дози можуть викликати гіповолемію, порушення електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію), зниження кровопостачання нирок і, зрештою, подовження хвороби. Тому при ГУН діуретики слід розглядати як допоміжний засіб, застосовуючи їх лише з урахуванням клінічної ситуації, рівня гідратації та результатів аналізів пацієнта. [13]

Застосування діуретиків при гострому ураженні нирок (ГУН) має переважно симптоматичний характер і потребує обережного підходу. Основна мета їх використання полягає у контролі за об'ємом рідини, зменшенні набрякового синдрому та полегшенні дихання при гіпергідратації. Петльові діуретики, зокрема фуросемід, можуть застосовуватися для стимуляції діурезу у випадках олігурії або анурії, однак вони не покращують прогноз виживаності або відновлення функції нирок. Їх використання доцільне лише в пацієнтів з ознаками перевантаження об'ємом і збереженою реактивністю нефронів. Водночас надмірне або безконтрольне застосування діуретиків може погіршити перфузію нирок і поглибити гостре ураження, тому важливо ретельно моніторити водно-електролітний баланс і функцію нирок під час лікування.

У теоретичній частині цієї роботи розглянуто фармакологічні властивості сучасних діуретиків, акцентуючи увагу на їх значенні в клінічній практиці, особливо при лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Діуретики класифіковано на п'ять основних груп: петльові, тіазидні, калійзберігаючі, осмотичні та інгібітори карбоангідрази. Проаналізовано механізми їх дії (фармакодинаміку), зокрема вплив на нирки та водно-електролітний баланс, а також фармакокінетичні аспекти — абсорбцію, метаболізм і шляхи виведення. Проведено порівняльний аналіз препаратів за ефективністю, тривалістю дії, побічними ефектами та лікарськими взаємодіями. У підсумку підкреслено необхідність раціонального використання діуретиків з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та сформульовано практичні рекомендації щодо вибору оптимального препарату залежно від клінічного контексту.

Розділ 2. Побічні ефекти діуретиків

2.1. Електролітні порушення

Сьогодні як ніколи актуальним є індивідуальний підхід до призначення діуретиків. Потрібно уважно зважувати ризики та забезпечувати регулярний моніторинг стану пацієнта, особливо щодо електролітів і ниркової функції.

Як і всі потужні терапевтичні засоби, діуретичні сполуки пов'язані з різними побічними ефектами, які можуть вплинути на якість життя та прихильність пацієнтів, а в деяких випадках сприяти значній захворюваності та смертності. Серед них порушення електролітного та кислотно-лужного балансу є найпоширенішими, причому деякі з них є основною причиною інших побічних ефектів (наприклад, гіпокаліємія, що призводить до шлуночкових аритмій або непереносимості глюкози). Специфічний електролітний або кислотно-лужний дисбаланс, пов'язаний з кожним діуретиком, в основному визначається механізмом, місцем дії та фармакологічним ефектом класу діуретиків.

Останні наукові дослідження все активніше вказують на те, що тіазидні та петльові діуретики можуть викликати серйозні електролітні порушення, які мають вагоме клінічне значення.

У великому когортному дослідженні Колумбійського університету встановили, що хлорталідон, хоча й часто рекомендується при гіпертонії, пов'язаний із трохи менше ніж триразовим зростанням ризику гіпокаліємії у порівнянні з гідрохлортіазидом (6,3% проти 1,9%). Також було відзначено підвищений ризик гіпонатріємії, гострої та хронічної ниркової недостатності, а також виникнення цукрового діабету 2 типу. [31,15]

Інші дані свідчать, що приблизно у 20% пацієнтів, які отримують тіазиди, розвивається гіпонатріємія та гіпокаліємія — що вимагає регулярного контролю електролітного балансу. [31]

У людей похилого віку, особливо на петльових діуретиках, ризики ще вищі: порушення серцевого ритму, когнітивні розлади — цілком реальні ускладнення на тлі електролітного дисбалансу. [14,15]

Остаточним висновком є те, що електролітні порушення, спричинені застосуванням діуретиків, мають суттєве клінічне значення та вимагають пильної уваги з боку лікаря. Щоб зменшити ризики ускладнень, необхідно забезпечити регулярний лабораторний моніторинг, індивідуально підбирати препарат з урахуванням віку, супутніх захворювань і фармакологічних властивостей діуретика. Розуміння потенційних побічних ефектів і своєчасна корекція лікування дають змогу не лише зберегти ефективність терапії, а й підвищити її безпеку, покращуючи якість життя пацієнтів.

2.2. Порушення кислотно-лужного балансу

Діуретики, які часто призначають при таких станах, як гіпертонія та серцева недостатність, можуть викликати порушення кислотно-лужного балансу, зокрема метаболічний алкалоз і ацидоз. Ці дисбаланси є помітними побічними ефектами, які вимагають ретельного моніторингу.

Усі діуретики сприяють виведенню натрію, але залежно від місця їх дії та механізму дії деякі також можуть збільшувати виведення калію, хлориду, кальцію, бікарбонату або магнію. Інші можуть зменшити ниркову екскрецію води, кальцію, калію або протонів, що не містять електролітів. Як наслідок, електролітний і кислотно-лужний дисбаланс є поширеними побічними ефектами застосування діуретиків.

Усі діуретики, за винятком препаратів із збиральної протоки з помірним натрійуретиком, які в основному використовуються для обмеження втрати калію, можуть спричиняти дефіцит об'єму крові, що призводить до преренальної азотемії. Петльові діуретики та тіазиди, діючи на дистальний відділ звивистих каналців, можуть викликати гіпокаліємічний, гіпохлоремічний метаболічний алкалоз, який можна лікувати хлоридом калію. Інгібітори карбоангідрази спричиняють менше гіпокаліємії та дефіциту

об'єму, але з більшою ймовірністю індукують симптоматичний метаболічний ацидоз. Калійзберігаючі діуретики також обмежують виведення протонів, а спіронолактон потенційно може викликати метаболічний ацидоз. Гіперкаліємія є значним ризиком при застосуванні калійзберігаючих діуретиків, особливо у пацієнтів, схильних до підвищення рівня калію. Тіазиди також пов'язані з непереносимістю глюкози, ймовірно, через гіпокаліємію, а не через сам діуретик. Петльові діуретики та тіазиди також можуть призвести до гіпонатріємії, причому тіазиди потенційно спричиняють постійне неврологічне пошкодження. Дозозалежна ототоксичність може виникнути при застосуванні петльових діуретиків, як тимчасово, так і постійно. Деякі діуретики можуть призвести до нефрокальцинозу, нефролітіазу, гіпомагніємії та гіперурикемії. Рідкісні, але зареєстровані побічні реакції включають інтерстиціальний нефрит, некардіогенний набряк легенів, панкреатит і міалгію.

Одним із метаболічних ускладнень застосування діуретиків є порушення кислотно-лужної рівноваги. І петльові, і тіазидні діуретики пов'язані з розвитком метаболічного алкалозу, що робить терапію діуретиками найчастішою причиною метаболічного алкалозу в клінічній практиці. З іншого боку, інгібітори карбоангідрази та калійзберігаючі діуретики пов'язані з метаболічним ацидозом. Механізми, що призводять до ацидозу, відрізняються між цими двома класами препаратів. Тіазидні діуретики також можуть викликати метаболічний алкалоз, механізми якого подібні до петльових діуретиків. Однак при застосуванні тіазидів тяжкість алкалозу є меншою, оскільки фізіологічні зміни, спричинені цими агентами, менш виражені порівняно з змінами, спричиненими петльовими діуретиками.[16,17]

2.3. Ниркові ускладнення

Застосування діуретиків можуть викликати різні ускладнення, пов'язані з нирками. Ці побічні ефекти часто пов'язані з дією діуретиків на нирки.

Діуретики можуть призвести до різноманітних небажаних біохімічних змін, включаючи імпотенцію, шкірні висипання, нудоту, запаморочення, млявість та інші суб'єктивні побічні ефекти. Ці ефекти, як правило, передбачувані та залежать як від об'єму циркулюючої крові, так і від руху води та розчинених речовин у ниркових каналцях. Двома поширеними побічними ефектами є легка гіповолемія, яка виникає при застосуванні всіх діуретиків, і легка гіпокаліємія, особливо при застосуванні діуретиків, які не зберігають калій, таких як тіазиди та фуросемід. Гіпокаліємія є дозозалежною та може бути скоригована за допомогою добавок калію, хоча перевагу надають калійзберігаючим діуретикам, які також усувають часто пов'язане зниження рівня магнію в сироватці крові. Хоча деякі звіти пов'язують гіпокаліємію з серцевими аритміями, цей зв'язок заперечується, якщо також не використовується дигоксин. Гіпонатріємія, хоча й рідко, може бути небезпечною для життя. Діуретики значно зменшують виведення кальцію, що, на відміну від інших електролітних порушень, може мати сприятливий ефект, наприклад, потенційно мати антиостеопоротичну дію. Діуретики можуть підвищувати резистентність до глюкози та інсуліну, тому їх слід з обережністю застосовувати хворим на діабет. Хоча вони рідко спричиняють некотичну гіперосмолярну кому, рівні уратів підвищені, але клінічна подагра зустрічається рідко. Деякі дослідження повідомляють про підвищення рівня холестерину, хоча довгострокові дослідження показують, що зміни ліпідів зазвичай незначні. Інші рідкісні та непередбачувані побічні ефекти включають шкірні висипання, тромбоцитопенію, панкреатит, інтерстиціальний нефрит та ототоксичність фуросеміду.

Діуретики зазвичай призначають при станах, що включають надлишок позаклітинної рідини, таких як хронічна хвороба нирок, нефротичний синдром, цироз печінки та серцева недостатність. Різні класи діуретиків, включаючи тіазидні, петльові та калійзберігаючі діуретики, використовуються як окремо, так і в комбінації для лікування пацієнтів із цими захворюваннями. Розуміння факторів, що впливають на реакцію пацієнта на діуретики, має важливе значення для їх правильного застосування. Відповідь, яка є

дозозалежною, зазвичай відповідає сигмоподібній кривій, хоча вона може бути змінена станами утримання натрію, прямо чи опосередковано пов'язаними із захворюванням нирок. Діуретики відіграють вирішальну роль для пацієнтів із захворюваннями нирок, допомагаючи контролювати об'єм позаклітинної рідини, зменшувати виділення білка з сечею та знижувати ризик гіперкаліємії. Однак побічні ефекти, пов'язані з діуретиками, особливо ті, що впливають на рівні сечової кислоти, натрію та калію, не є рідкістю, тому клініцисти повинні ретельно стежити за біохімічними дисбалансами. Отже, керування дозами діуретиків і частотою дозування вимагає ретельного розгляду, щоб мінімізувати побічні ефекти.[17]

2.4. Серцево-судинні побічні ефекти

Діуретики часто призначають при серцево-судинних захворюваннях, таких як гіпертонія та серцева недостатність. Однак вони можуть призвести до різних серцево-судинних побічних ефектів, головним чином через їх вплив на баланс рідини та електролітів.

Діуретики використовуються для лікування гіпертонії з 1958 року, спочатку у відносно високих дозах. Однак поява інших препаратів, таких як β -блокатори, α -блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що забезпечують подібний антигіпертензивний ефект, але додаткові переваги при серцево-судинних захворюваннях, призвела до зниження використання діуретиків. Контрольовані випробування показали, що діуретики забезпечували незначний або зовсім не захищали від ішемічної хвороби серця (ІХС), а побічні ефекти, такі як гіпокаліємія, гіперглікемія та гіперліпідемія, були суттєвими факторами. Гіпокаліємія є найпоширенішим побічним ефектом (до 30%) у пацієнтів, які приймають тіазиди, потенційно спричиняючи аритмії у пацієнтів з ІХС. Цей побічний ефект є дозозалежним і може бути пом'якшений антикаліуретичними препаратами. Непереносимість глюкози виникає приблизно у 3% чоловіків, які приймають діуретики, і є оборотною після

припинення прийому препарату. Цей ефект пов'язаний з гіпокаліємією та є менш імовірним, коли пацієнти отримують такі ліки, як спіронолактон, щоб запобігти втраті калію. Гіперхолестеринемію вперше спостерігали в 1964 році під час тривалого застосування діуретиків, з початковим підвищенням холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на 5–15% протягом перших 12 тижнів лікування. Однак через рік рівень холестерину зазвичай повертався до вихідного рівня, хоча групи плацебо в дослідженнях показали більш значне зниження рівня холестерину. Хоча механізми та клінічні наслідки цих побічних ефектів не повністю зрозумілі, виникло занепокоєння, що діуретики могли сприяти відсутності захисту від ІХС. Тим не менш, останні дослідження, такі як SHEP і STOP, показали, що звичайні дози тіазидів можуть знизити серцево-судинну захворюваність і смертність. Щоб мінімізувати побічні ефекти, використовуються низькі дози тіазидів (наприклад, 12,5 мг гідрохлортіазиду, 25 мг хлорталідону), з ефективністю менш ніж у 50% пацієнтів. Показано, що індапамід при застосуванні в «субдіуретичній» дозі 2,5 мг ефективно лікує гіпертензію у понад 60% пацієнтів, не викликаючи метаболічних побічних ефектів, що робить його більш безпечним варіантом у низьких дозах.[18]

Таким чином, серцево-судинні побічні ефекти діуретиків, зокрема ті, що пов'язані з електролітним та метаболічним дисбалансом, потребують ретельного контролю та індивідуального підходу до лікування. Сучасні клінічні рекомендації наголошують на важливості застосування мінімальних ефективних доз та моніторингу стану пацієнтів для зменшення ризиків. Вибір діуретика з кращим профілем безпеки, наприклад, індапаміду, дозволяє ефективно контролювати артеріальний тиск без значного впливу на метаболічні показники, що є критично важливим для пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями.

2.5. Гіперурикемія та подагра

Використання діуретиків для лікування гіпертонії та серцевої недостатності може призвести до побічних ефектів, включаючи такі метаболічні порушення, як гіперурикемія та подагра.

Гіперурикемія. Гіперурикемія є частим метаболічним порушенням, що супроводжується підвищенням концентрації сечової кислоти в крові. Вона може мати первинний або вторинний характер і часто перебігає безсимптомно, однак у деяких випадках стає патогенетичною основою таких захворювань, як подагра, уратна нефропатія та сечокам'яна хвороба. Порушення балансу між утворенням і виведенням сечової кислоти з організму лежить в основі розвитку даного стану.

Діуретики можуть викликати гіперурикемію, зменшуючи здатність нирок виводити сечову кислоту. Це відбувається тому, що діуретики та сечова кислота конкурують за ті самі шляхи виведення в нирках. Гіперурикемія часто пов'язана із застосуванням тіазидних і петльових діуретиків, особливо у пацієнтів літнього віку, що потенційно може призвести до тофальної подагри низького ступеня. [32]

Подагра. — це хронічне запальне захворювання, що виникає внаслідок порушення обміну сечової кислоти в організмі. У результаті підвищеного рівня сечової кислоти в крові відбувається відкладення кристалів моноурату натрію в суглобах, що зумовлює розвиток гострих нападів артриту. Подагра часто поєднується з іншими метаболічними розладами, зокрема ожирінням, артеріальною гіпертензією та хронічною нирковою недостатністю, і потребує комплексного підходу до лікування та профілактики.

З огляду на те, що деякі діуретики можуть сприяти підвищенню рівня сечової кислоти в крові, важливо враховувати ризик розвитку або загострення подагри при їх призначенні, особливо у пацієнтів із вже наявними метаболічними порушеннями.

Ризик розвитку подагри через гіперурикемію, спричинену діуретиками, вищий в осіб з подагрою в анамнезі або в осіб із підвищеним вихідним рівнем

сечової кислоти. Схильні пацієнти більш сприйнятливі до цього стану. Для лікування та профілактики подагри вкрай важливо контролювати рівень сечової кислоти та коригувати діуретичну терапію за потреби. У деяких випадках може знадобитися перехід на альтернативні ліки або додавання засобів, що знижують рівень сечової кислоти. [19,32]

Пацієнтам, які проходять тривалу терапію діуретиками, особливо пацієнтам з подагрою або гіперурикемією в анамнезі, рекомендовано регулярно перевіряти рівень сечової кислоти в сироватці крові. Пацієнтам з високим ризиком може бути корисним використання альтернативних антигіпертензивних засобів або діуретиків із меншою схильністю до гіперурикемії та подагри. Зміна способу життя, наприклад корекція дієти та збільшення гідратації, також може знизити ризик подагри у пацієнтів, які отримують діуретичну терапію.[2,19]

Таким чином, у тому, що ми бачимо взаємозв'язок між застосуванням діуретиків та розвитком гіперуричного миру та подагри, має клінічне значення і вимагає уваги в умовах лікування, особливо у пацієнтів із супутніми метаболічними порушеннями. Близький моніторинг, окремий вибір сечогінної терапії та профілактичні заходи дозволяють зменшити ускладнення та забезпечити ефективне та безпечне лікування гіпертонії та серцевої недостатності. Складний підхід, який враховує фактори ризику та своєчасна корекція терапії, є проблемою для покращення прогнозу та якості життя таких пацієнтів.

2.6. Інші побічні ефекти

Останні дослідження за останні п'ять років підтверджують: діуретики, як і раніше, відіграють ключову роль у лікуванні серцево-судинних і ниркових хвороб. Водночас їх використання потребує виваженого підходу через ризик можливих побічних ефектів.

Діуретики часто призначають при гіпертонії і серцевої недостатності. Однак ці ліки можуть призвести до ряду побічних ефектів, які включають

розвиток дисбалансу: як гіперкаліємію, так і гіпокаліємію. Гіперкаліємія може бути спричинена калійзберігаючими діуретиками, зокрема у пацієнтів із ослабленою функцією нирок. З іншого боку, гіпокаліємію можуть спричинити діуретики, що не зберігають калій. У літніх пацієнтів можуть розвинутися сплутаність свідомості та слабкість через гіпонатріємію.

Нові клінічні дані підтверджують: діуретики продовжують відігравати важливу роль у лікуванні серцево-судинних та ниркових захворювань, навіть у складних клінічних випадках.

У рандомізованому дослідженні, опублікованому в *New England Journal of Medicine*, було доведено, що хлорталідон ефективно знижує тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ХХН 4 стадії. Це спростовує давнє уявлення, що тіазидні діуретики не працюють при зниженій клубочковій фільтрації. [19]

Метааналіз 2023 року також підтримує цю ідею: тіазидні та тіазидоподібні препарати ефективно знижують артеріальний тиск навіть у пацієнтів з ХХН стадії 3b–5 [20]

Для пацієнтів, які проходять гемодіаліз, тривають дослідження щодо застосування фуросеміду та хлорталідону — з метою збереження залишкового діурезу та зменшення міждіалізного набору ваги[21]

А в контексті гострої серцевої недостатності з вираженим об'ємним перевантаженням, вивчається ефективність комбінації петльових діуретиків з ацетазоламідом або метолазоном для подолання резистентності до діуретиків. [22]

Сучасна наука впевнено говорить про ефективність діуретиків у найрізноманітніших клінічних ситуаціях. Але — ключем залишається індивідуальний підхід, регулярний моніторинг і обережне використання для мінімізації ризиків.

У цьому розділі ми розглянемо побічні ефекти діуретиків, які включають електролітні порушення, такі як гіпокаліємія, що може спричинити аритмії, а також проблеми з кислотно-лужним балансом, такі як ацидоз або метаболічний алкалоз, що потребують ретельного моніторингу. Також діуретики можуть спричинити ниркові ускладнення, зокрема зниження

ниркової екскреції, що призводить до гіперурикемії та подагри, особливо у пацієнтів старшого віку. Також ці препарати можуть впливати на серцево-судинну систему, викликаючи електролітні та метаболічні порушення, що збільшує ризик гіперглікемії та дисліпідемії. Тому важливо ретельно контролювати дозування діуретиків, щоб мінімізувати ці ризики та водночас забезпечити успіх лікування.

Розділ 3. Токсичність діуретиків

3.1. Механізми токсичності

Токсичність діуретиків — це сукупність небажаних ефектів, що виникають унаслідок їх фармакологічної дії або метаболічного впливу, які можуть порушувати нормальне функціонування органів і систем. Найпоширенішими проявами є електролітні зрушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія), нефротоксичність, ототоксичність, а також метаболічні та гормональні порушення, зокрема гіперглікемія, гіперурикемія чи гінекомастія. Найчастіше токсичні ефекти пов'язані з петльовими діуретиками (наприклад, фуросемідом), тіазидами та калійзберігаючими препаратами, такими як спіронолактон, тому їх застосування потребує індивідуального підходу та ретельного клінічного моніторингу.

Гіповолемія та гемодинамічні порушення.

Механізм:

- Діуретики знижують реабсорбцію натрію та води в нирках, що призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК).
- Різде зниження ОЦК активує симпатико-адреналову систему (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що спочатку компенсує гіповолемію, але при тривалому застосуванні може призвести до:
 - гіпотензії (особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю або цирозом печінки);
 - гіпоперфузії нирок → преренальна гостра ниркова недостатність (ГН);
 - рефлекторної тахікардії (через активацію барорецепторів).

Клінічні прояви: запаморочення, слабкість, синкопе; олігурія або анурія (при нирковій недостатності); підвищений ризик тромбозів (через гемоконцентрацію).

Електролітні порушення.

1. *Гіпокаліємія* ($K^+ < 3,5$ ммоль/л)

Механізм:

- Петльові (фуросемід, торасемід) та тiazидні (гідрохлоротіазид) діуретики збільшують виділення калію через:

- Підвищення доставки Na^+ до дистальних каналців, що активує Na^+/K^+ -обмін (альдостерон-залежний механізм).

- Пряму стимуляцію секреції K^+ у збиральних трубочках.

Наслідки:

- Серцево-судинні: шлуночкові аритмії (екстрасистолія, фібриляція шлуночків); підвищений ризик токсичності серцевих глікозидів (наприклад, дигоксину).

- Нервово-м'язові: міастенія, парестезії, судоми; рабдоміоліз (при важкій гіпокаліємії).

Профілактика: призначення калійзберігаючих діуретиків (спіронолактон, амілорид); додатковий прийом препаратів K^+ або харчових джерел (банани, курага).

2. Гіпонатріємія ($\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л)

Механізм:

- Тiazидні діуретики частіше викликають гіпонатріємію, ніж петльові, оскільки:

- Порушують розведення сечі в дистальних каналцях.

- Сприяють затримці води (особливо у пацієнтів із підвищеною секрецією АДГ).

Клініка:

- Легка форма: нудота, слабкість, головний біль.

- Важка форма: сплутаність свідомості, судоми, кома.

Лікування:

- Обмеження води.

- Введення гіпертонічного розчину NaCl (при симптоматичній гіпонатріємії).

3. Гіпомагніємія ($\text{Mg}^{2+} < 0,7$ ммоль/л)

Механізм:

- Петльові та тіазидні діуретики збільшують екскрецію Mg^{2+} у нирках.

Наслідки:

- Підсилення гіпокаліємії (Mg^{2+} необхідний для роботи Na^+/K^+ -АТФази).
- Тетанія, аритмії, судоми.

Корекція:

- Пероральний або внутрішньовенний прийом препаратів магнію.

4. Гіпохлоремічний алкалоз

Механізм:

- Інтенсивне виведення Cl^- разом із Na^+ призводить до:
- Збільшення реабсорбції HCO_3^- .
- Гіперсекреції H^+ у нирках $\rightarrow$ метаболічний алкалоз.

Клініка:

- Гіповентиляція (компенсаторний механізм).
- Підвищений ризик аритмій.

Лікування:

- Введення $NaCl$ або KCl для відновлення балансу Cl^- .

Метаболічні порушення

1. Гіперурикемія (подагра)

Механізм:

- Діуретики конкурують з сечовою кислотою за секрецію в проксимальних канальцях $\rightarrow$ зменшення її виведення.

Клініка:

- Гострий подагричний артрит (біль у великому пальці ноги).
- Уратна нефропатія.

Профілактика:

- Аллопуринол або фебуколат (інгібітори ксантиноксидази).

2. Гіперглікемія (цукровий діабет)

Механізм:

- Тіазидні діуретики знижують секрецію інсуліну та сприяють інсулінорезистентності.

Клініка:

- Поліурія, полідіпсія.
- Деабетогенний ефект (особливо у пацієнтів із ожирінням).

Профілактика:

- Мониторинг рівня глюкози.
- Використання інгібіторів SGLT-2 (емпагліфлозин) як альтернативи.

Ниркова токсичність

1. Преренальна ГН

- Через гіповолемію та зниження клубочкової фільтрації.

2. Тубуло-інтерстиціальний нефрит

- Аллергічні реакції на сульфаніламідну групу (фуросемід, гідрохлоротіазид).

Клініка:

- Протеїнурія, лейкоцитурія.
- Гострі ниркові ушкодження.

Ототоксичність (петльові діуретики)

Механізм:

- Блокування $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -транспортера у сходовому органі (вухо → порушення ендолімфатичного потенціалу).

Клініка:

- Тимчасовий або постійний тугоухість.
- Дзвін у вухах (тинітус).

Профілактика:

- Повільне внутрішньовенне введення (не швидше 4 мг/хв для фуросеміду).

Отже, токсичність діуретиків розвивається через:

1. Гіповолемію → гіпотензія, ниркова недостатність.
2. Електролітні зрушення (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^-) → аритмії, слабкість.
3. Метаболічні ефекти (гіперурикемія, гіперглікемія).
4. Ниркову та ототоксичність.

Профілактика: регулярний контроль електролітів; комбінація з калійзберігаючими діуретиками; індивідуальний підбір дозування.

3.2. Дози, що викликають токсичність

Діуретики часто використовуються для лікування гіпертонії та набряків шляхом посилення виведення води та електролітів. Однак їх використання може призвести до токсичності, особливо у високих дозах або при тривалому застосуванні. Важливо розуміти токсичні дози та можливі побічні ефекти, щоб забезпечити їх безпечне терапевтичне застосування. [23,24]

Таблиця 2

Токсичні дози діуретиків та відповідні токсичні ефекти

Група діуретиків	Препарат	Максимальна добова доза (мг)	Токсичні ефекти	Механізм токсичності
Петльові діуретики	Фуросемід	600	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, ототоксичність, гіповолемія, нефротоксичність, дефіцит тіаміну	Підвищене виведення електролітів; швидке внутрішньовенне введення може спричинити ототоксичність; тривале застосування призводить до дефіциту тіаміну та магнію, що може викликати неврологічні ускладнення, такі як енцефалопатія Верніке.
	Буметанід	10	Подібні до фуросеміду	Аналогічні механізми
	Етакринова кислота	400	Високий ризик ототоксичності, особливо при швидкому введенні	Не є сульфонамідом; підвищений ризик ототоксичності порівняно з іншими петльовими діуретиками
Тіазидні діуретики	Гідрохлортіазид	200	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперглікемія, гіперурикемія, дисліпідемія	Зниження реабсорбції натрію в дистальних каналцях; підвищене виведення калію; вплив на обмін глюкози та ліпідів
	Хлорталідон	200	Подібні до гідрохлортіазиду	Триваліший період напіввиведення; підвищений ризик гіпокаліємії та

Група діуретиків	Препарат	Максимальна добова доза (мг)	Токсичні ефекти	Механізм токсичності
				метаболічних порушень
	Індапамід	5	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіповолемія	Подібні механізми до інших тiazидів; посилене виведення натрію та калію
Калійзберігаючі діуретики	Спіронолактон	400	Гіперкаліємія, гінекомастія, порушення менструального циклу, гіпонатріємія	Блокує рецептори альдостерону; знижує виведення калію; впливає на гормональний баланс, що може призводити до ендокринних порушень
	Амilorид	20	Гіперкаліємія, гіпонатріємія	Блокує натрієві канали в дистальних каналцях; знижує виведення калію
	Тріамтерен	300	Гіперкаліємія, нефротоксичність	Подібні механізми до амilorиду; можливе утворення кристалів у нирках, що призводить до нефротоксичності
Інгібітори карбоангідази	Ацетазоламід	1,000	Метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпонатріємія, нефролітіаз	Інгібує карбоангідазу в проксимальних каналцях; знижує реабсорбцію бікарбонату, що призводить до ацидозу; підвищене виведення натрію та калію
	Метазоламід	300	Подібні до ацетазоламиду	Аналогічні механізми
Осмотичні діуретики	Манітол	200	Гіпернатріємія, гіповолемія, набряк легень, гостре ураження нирок при перевищенні дози або високій осмолярності (>320 мОсм/л)	Підвищує осмотичний тиск в каналцях, що призводить до виведення води; при надмірному введенні може викликати перевантаження об'ємом та осмотичне ураження нирок

3.3. Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Петльові діуретики, такі як фуросемід, взаємодіють з різними лікарськими засобами, потенційно спричиняючи гіпокаліємію, що може посилити дію дигоксину та збільшити ризик ототоксичності при поєднанні з аміноглікозидними антибіотиками або цисплатином. Вони також знижують ефективність НПЗП і можуть призвести до токсичності літію. Тіазидні діуретики значно підвищують рівень літію, ризикуючи токсичністю, і взаємодіють з антигіпертензивними засобами, можливо, викликаючи гіпотензію. Калійзберігаючі діуретики можуть викликати гіперкаліємію, особливо при застосуванні з інгібіторами АПФ або калієвими добавками, і посилювати порушення функції нирок у комбінації з НПЗП. Ці взаємодії вимагають ретельного моніторингу рівнів електролітів, функції нирок і рівнів препарату в сироватці крові, особливо у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи або нирок. Інформування пацієнтів про можливі взаємодії та симптоми токсичності має вирішальне значення для раннього виявлення та лікування.

Таблиця 3

Таблиця 3. Лікарські засоби, що взаємодіють із діуретиками

Лікарські засоби, які посилюють ефект діуретиків	Лікарські засоби, чий терапевтичний ефект посилюється при взаємодії з діуретиками
• Антигіпертензивні засоби • Дигоксин • Інші діуретики • Проносні засоби • Пробенецид • Парасимпатолітичні засоби • Кислотні солі	• Антигіпертензивні засоби • Дигоксин • Калієві солі • Магнієві солі • Проносні засоби • Хінідин • Антикоагулянти • Нейром'язові блокатори

Лікарські засоби, які пригнічують ефект діуретиків • Вазодилататори • Цефалоспорини • НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби) • Фенілбутазон • Мінералокортикоїди • Гіполіпідемічні засоби • Карбенексолон • Колестипол	Лікарські засоби, чий терапевтичний ефект пригнічується при взаємодії з діуретиками • Калієві солі • Магнієві солі • Пероральні антидіабетичні засоби • Антиурікемічні засоби
Лікарські засоби, які посилюють побічні ефекти діуретиків • Дигоксин • Калієві солі • Магнієві солі • Цефалоспорини • Аміноглікозиди • Пероральні антидіабетичні засоби • Проносні засоби • НПЗЗ • Фенілбутазон • Антиурікемічні засоби • Активатори аденілатциклази • Парасимпатолітичні засоби • Лікарські засоби, що можуть спричинити СНАДГ (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону) • Кислотні солі	Лікарські засоби, чий побічний ефект посилюється при взаємодії з діуретиками • Антигіпертензивні засоби • Дигоксин • Калієві солі • Діуретики • Цефалоспорини • Аміноглікозиди • Тетрацикліни • Проносні засоби • НПЗЗ • Фенілбутазон • Мінералокортикоїди • Активатори аденілатциклази • Гіполіпідемічні засоби • Хінідин • Антикоагулянти • Лікарські засоби, що можуть спричинити СНАДГ • Нейром'язові блокатори • Хлоралгідрат • Літій • Карбенексолон

Літій залишається кращим засобом лікування біполярних розладів, але його клінічне застосування є складним через його вузький терапевтичний діапазон,

де незначне підвищення рівня в сироватці може спричинити серйозну токсичність, навіть у межах терапевтичного вікна. Виведення літію з організму відбувається майже виключно через нирки, що робить його фармакокінетику дуже чутливою до взаємодії з препаратами, які впливають на функцію нирок. Діуретики, зокрема, становлять значний ризик токсичності літію, причому тіазидні діуретики спричиняють найбільш помітне підвищення концентрації літію, часто на 25-40%. Петльові діуретики та калійзберігаючі діуретики мають більш різноманітні ефекти, тоді як осмотичні діуретики та метилксантини можуть сприяти кліренсу літію та використовувалися як антидоти для токсичності. Враховуючи ці взаємодії, необхідний ретельний моніторинг при одночасному застосуванні літію з діуретиками, щоб запобігти серйозним несприятливим наслідкам.[28]

Взаємодія між діуретиками та різними речовинами може призвести як до сприятливих, так і до несприятливих наслідків. Одночасне застосування діуретиків з антигіпертензивними препаратами, солями калію, магнію або кислими речовинами, пробенецидом, хінідином, антикоагулянтами, літієм, серцевими глікозидами або іншими діуретиками може призвести як до позитивних, так і до негативних ефектів. Побічні взаємодії можуть виникати з такими речовинами, як проносні засоби, пероральні протидіабетичні засоби, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), активатори аденілатциклази, мінералокортикоїди, гіполіпідемічні засоби, нейром'язові блокатори, хлоралгідрат, карбенексолон, препарати, пов'язані з синдромом невідповідного антидіуретичного гормону. секреції та певні антибіотики.[29]

3.4. Хронічна токсичність

Діуретики часто призначають для контролю затримки рідини при таких станах, як хронічна хвороба нирок (ХНН) і серцева недостатність. Однак їх тривале застосування може призвести до токсичності.

Хронічна токсичність діуретиків змінюється залежно від типу застосовуваного діуретика.

Петльові діуретики, зокрема фуросемід, можуть викликати низку серйозних побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні. Один із таких ризиків — дефіцит тіаміну та магнію, що пов'язаний з їх посиленням виведенням із сечею; це може призвести до неврологічних ускладнень, зокрема енцефалопатії Верніке, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримують високі дози препарату. Крім того, дослідження свідчать, що тривале використання петльових діуретиків може збільшити ризик втрати слуху на 40% через їх ототоксичний потенціал. Також фуросемід часто порушує електролітний баланс, спричиняючи гіпокаліємію, гіпомагніємію та гіпонатріємію, що підвищує ймовірність розвитку аритмій і падінь, особливо у пацієнтів літнього віку.[25]

Тіазидні діуретики, зокрема гідрохлоротіазид, можуть спричиняти серйозні побічні ефекти, серед яких особливе занепокоєння викликає фототоксичність та потенційна канцерогенність. Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC) віднесло гідрохлоротіазид до групи 1 — як канцероген для людини, пов'язуючи його з підвищеним ризиком розвитку плоскоклітинного раку шкіри та раку губ, особливо при тривалому впливі сонячного світла. Крім того, тіазиди можуть викликати гіпокаліємію, з найвищим ризиком у хлорталідону, помірним — у гідрохлоротіазиду, та найменшим — у індапаміду з пролонгованим вивільненням, що потребує ретельного вибору препарату залежно від клінічної ситуації. [26]

Калійзберігаючі діуретики, зокрема спіронолактон, можуть викликати гіперкаліємію — потенційно небезпечне підвищення рівня калію в крові, що особливо актуально для пацієнтів із хронічною хворобою нирок або при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) чи калієвими добавками; така комбінація значно підвищує ризик серйозних аритмій і потребує ретельного моніторингу електролітного балансу.[27]

В даний час наркотики можуть спричинити серйозну токсичність, яку більше можна побачити в дозі, а також у неправильному використанні. Найпоширеніші побічні ефекти пов'язані з дисбалансом електроліту, який

включає низький рівень калію, натрію та магнію, що, в свою чергу, може спричинити проблеми з серцем та м'язами. Також дуже часто ми бачимо проблему схуднення, особливо у людей похилого віку. Токсичність також залежить від типу препарату, дози, метаболізму та усунення організмом. Наприклад, фуросемід вважається більш токсичним, ніж гідрохлоротіазид. Також деякі препарати, такі як спіронолактон, можуть спричинити гормональні побічні ефекти. Важливо відзначити взаємодію з наркотиками, оскільки використання діуретиків з іншими препаратами (наприклад, серцевими або проти запальних) може підвищити ризик ускладнень. Також необхідно знати токсичні дози кожного препарату для безпечної терапії.

Розділ 4. Методи профілактики та корекції побічних ефектів

4.1. Моніторинг стану пацієнтів: лабораторні дослідження електролітів та функції нирок.

Профілактика та лікування побічних ефектів діуретиків у літніх пацієнтів. Застосування діуретиків у пацієнтів літнього віку потребує індивідуального підходу та ретельного моніторингу. Найбільш поширеними побічними ефектами є порушення електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія), порушення функції нирок, метаболічні зміни (гіперурикемія, порушення вуглеводного обміну) та зниження толерантності до фізичних навантажень.

До підтримки присвячено особливу увагу. На початку лікування необхідно визначити рівень креатиніну, сечовини, натрію, калію, також оцінити ШКФ. Повторна оцінка функції нирок і електролітів проводиться через 1-2 місяці після початку терапії, а також при зміні дози чи стану пацієнта. Гіпонатріємія — серйозне ускладнення, яке вражає близько 20% пацієнтів похилого віку, що приймають діуретики, особливо тіазидні. Вона супроводжується слабкістю, запамороченням, сплутаністю свідомості, підвищеним ризиком падінь. Гіпокаліємія, хоч і зустрічається рідше, може спричинити серцеві аритмії, особливо у пацієнтів, які одночасно приймають серцеві глікозиди.

Для зниження ризику ускладнень важливо підтримувати щоденне споживання калію на рівні не менше 24 ммоль. Калійзберігаючі діуретики можуть використовуватися як альтернатива добавкам калію, проте вони підвищують ризик гіперкаліємії та уремії у пацієнтів із порушеною функцією нирок.

До преренальній уремії слід приділити значну увагу, яка є частою причиною госпіталізацій літніх пацієнтів. Вона виникає на тлі надмірного зниження об'єму циркулюючої крові внаслідок діуретичної терапії. Для її

профілактики рекомендований контроль діурезу, тиску, креатиніну та електролітів, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Діуретики також можуть викликати гіперурикемію, що іноді призводить до подагри, та погіршення толерантності до глюкози, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету. У рідкісних випадках можливі ускладнення, такі як гострий панкреатит або ототоксичність (особливо при високих дозах петльових діуретиків).

Для зменшення токсичності рекомендовано:

- використовувати найменшу ефективну дозу;
- обирати відповідний тип діуретика (наприклад, замінити петльовий на тіазидний);
- поєднувати діуретики з калійзберігаючими засобами за потреби;
- регулярно оцінювати необхідність продовження терапії;
- навчати пацієнтів слідкувати за ознаками зневоднення або електролітних порушень.
- Безпечне застосування діуретиків у літніх людей можливе лише при систематичному лабораторному моніторингу та індивідуальному підході до терапії. [2]

4.2. Рекомендації щодо корекції дозування

Початок прийому діуретиків з найнижчої дози та коригування на основі відповіді пацієнта в поєднанні з регулярним моніторингом функції нирок і електролітного балансу забезпечує безпечну та ефективну терапію.

Діуретики вводять переважно перорально, хоча у важких випадках, таких як гостра серцева недостатність, їх можна вводити внутрішньовенно в лікарні для досягнення максимального ефекту. У цих випадках безперервна інфузія протягом визначеного періоду, як правило, є кращою, ніж болусні ін'єкції. Необхідно передбачити потенційні побічні ефекти у всіх пацієнтів і

ретельно зважити вибір діуретика, дозу, шлях і бажані клінічні ефекти перед початком терапії.

Петльові діуретики

Петльові діуретики сильно зв'язуються з альбуміном (понад 95%) і швидко всмоктуються, причому максимальна концентрація досягається протягом 30 хвилин – 2 годин. Біодоступність буметаніду та торасеміду при пероральному прийомі перевищує 80%, тоді як фуросемід має нижчу біодоступність приблизно на 50%. Ці діуретики доступні як для перорального, так і для внутрішньовенного введення (в/в), причому внутрішньовенні інфузії забезпечують більш негайний ефект. Фуросемід переважно виводиться в незміненому вигляді з сечею або метаболізується нирками, тоді як буметанід і торасемід метаболізуються в печінці, що означає, що дисфункція органів може подовжити їх період напіввиведення. Торсемід має найдовший період напіввиведення (3-4 години) і тривалість дії (12 годин) порівняно з фуросемідом і буметанідом, що робить його придатним для дозування один раз на добу. Прийом їжі не впливає на всмоктування торасеміду, тоді як значно знижує всмоктування фуросеміду та буметаніду, тому їх слід приймати натщесерце.

Фуросемід є найбільш широко використовуваним петльовим діуретиком, але заміну між різними агентами слід проводити з обережністю. Для пероральних діуретиків еквівалентні дози: 80 мг фуросеміду = 20 мг торасеміду = 1 мг буметаніду. Для внутрішньовенних форм перерахунок: 40 мг фуросеміду = 20 мг торасеміду = 1 мг буметаніду.

Оскільки петльові діуретики є пороговими препаратами, діуретичний ефект не виникає нижче певної концентрації, яка може змінюватися залежно від клінічного стану та окремого пацієнта. Таким чином, для досягнення порогу ефективного діурезу можуть знадобитися вищі дози. При лікуванні серцевої недостатності слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Частота дозування важлива, оскільки петльові діуретики з коротшою тривалістю дії можуть призвести до постдіуретичної затримки натрію (антинатрійурез), коли

діуретичний ефект зменшується, тому зазвичай використовується режим дозування двічі на день.[30]

Таблиця 4

Дози для конкретних показань петльових діуретиків

Петльові діуретики	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (години); Частота прийому	Доступні форми та дози
Фуросемід	Хронічна СН	40–240 мг перорально; 600 мг перорально	6–8 год; 1 або 2 рази на добу	Табл.: 20, 40, 80 мг Розчин пероральний: 8, 10 мг/мл Розчин для ін'єкцій: 10 мг/мл
	SIADH	20–40 мг перорально	2 рази на добу	
	Гіпермагнємія	20–40 мг внутрішньовенно	за потреби	
	Гіперкаліємія	40–80 мг внутрішньовенно	за потреби	
	Гострий набряк легень	40 мг внутрішньовенно протягом 1–2 хв; за потреби	за потреби	

Петльові діуретики	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (години); Частота прийому	Доступні форми та дози
		підвищити до 80 мг		
	Артеріальна гіпертензія (2-га лінія)	20–80 мг; 160 мг перорально	2 рази на добу	
	Асцит при цирозі	20 мг; 160 мг	2 рази на добу	
Торсемід	Хронічна СН	5–20 мг; 200 мг	12–16 год; 1 раз на добу	Табл.: 5, 10, 20, 100 мг Розчин: 10 мг/мл
	Гіпертензія (2-га лінія)	5–10 мг; 10 мг	1 раз на добу	
Буметанід	Хронічна СН	1–5 мг; 10 мг	4–6 год; 1 або 2 рази на добу	Табл.: 0.5, 1, 2 мг Розчин: 0.25 мг/мл

Петльові діуретики	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (години); Частота прийому	Доступні форми та دوزи
	Гіпертензія (2-га лінія)	0.5–2 мг; 4 мг	1 або 2 рази на добу	
Етакрино ва кислота	СН з алергією на фуросемід	25–100 мг; 200 мг	6–8 год; 1 або 2 рази на добу	Табл.: 25 мг Ліофілізат для ін'єкцій: 50 мг

Тіазидні діуретики

Усі тіазиди є похідними сульфонамідів, які легко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) після перорального прийому. Їх біодоступність при пероральному прийомі коливається від 50% до 95%, при цьому гідрохлоротіазид і хлорталідон мають біодоступність 70% і 65% відповідно. Потрапляючи в плазму, тіазиди зв'язуються з альбуміном плазми і не метаболізуються до виведення; вони виводяться в незмінному вигляді з сечею та калом. Винятком є індапамід, тіазидоподібний діуретик, який піддається екстенсивному метаболізму в печінці, з сечею виводиться менше 7 %.

Хлорталідон має довший період напіввиведення приблизно 42 години та більший об'єм розподілу порівняно з гідрохлоротіазидом. Це пов'язано з тим, що хлорталідон зв'язується з карбоангідразою червоних кров'яних тілець (еритроцитів) і зберігається в цих клітинах, досягаючи концентрацій у 7–10

разів вищих, ніж у плазмі. Еритроцити діють як резервуар, поступово звільняючи препарат у плазму, що дозволяє приймати препарат один раз на добу. Гідрохлоротіазид, який має коротший період напіврозпаду від 6 до 9 годин, може потребувати вищих доз для тривалого застосування, і деякі дослідження показують, що його також можна приймати один раз на день. Гідрохлоротіазид класифікується як препарат категорії В для вагітності.

У той час як петльові діуретики рекомендуються на всіх стадіях хронічної хвороби нирок (ХНН), тіазиди, як правило, рекомендовані лише на стадіях 1-3. Ризик метаболічних побічних ефектів зростає з більш високими дозами тіазидів, яких зазвичай уникають поблизу максимального діапазону доз. [30]

Таблиця 5

Дози для специфічних показань тіазидних діуретиків

Тіазиди	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (год); Частота прийому	Доступні форми та дози
Тіазидного типу діуретики				
Гідрохлортіазид	Гіпертензія	25–50 мг	6–12 год; 1 або 2 рази на добу	Табл./Капсули: 12.5, 25, 50 мг Ін'єкційні форми відсутні
	Хронічна СН	12.5–100 мг; 200 мг	qd або bid	

Хлортіазид	Гіпертензія	500–1000 мг (10 до 20 мл); 1000 мг	6–12 год; 1 або 2 рази на добу	Табл.: 250 мг Суспензія: 250 мг/5 мл Ліофілізат: 500 мг
	Хронічна СН	250–500 мг; 1000 мг	qd або bid	
Бендрофлуметіазид	Гіпертензія	2.5–10 мг	qd	Табл.: 2.5 мг
	Хронічна СН	2.5–10 мг	qd або bid	
Гідрофлуметіазид	Гіпертензія	12.5–25 мг	12–18 год; qd	Табл.: 50 мг

Примітки: СН — серцева недостатність; рпн — за потреби; qd — 1 раз на добу; bid — 2 рази на добу.

Калійзберігаючі діуретики

Інгібітор ENaC амілорид не метаболізується в організмі, тоді як тріамтерен піддається екстенсивному метаболізму в печінці та перетворюється на сульфатний ефір. Амілорид є кращим у пацієнтів із захворюваннями печінки, оскільки він виводиться наполовину в незміненому вигляді з сечею, а наполовину з калом. Однак слід уникати застосування амілориду пацієнтам із порушенням функції нирок, оскільки він виводиться через канальцеву секрецію. У цих пацієнтів його довший період напіввиведення може призвести до накопичення, збільшуючи ризик розвитку небезпечної для життя гіперкаліємії. Хоча амілорид можна вводити один раз на день, тріамтерен вимагає прийому двічі на день. Обидва препарати мають оральний біодоступність приблизно 50%. Амілорид, класифікований як ліки від

вагітності категорії В, вважається безпечнішим для лікування синдрому Ліддла у вагітних.

Антагоніст рецепторів альдостерону (ARA) спіронолактон метаболізується в печінці до своєї активної форми, канренону, який більш ніж на 90% зв'язується з білками плазми. Біодоступність спіронолактону при пероральному прийомі коливається від 60% до 90%, тоді як біодоступність еплеренону становить приблизно 69%. Еплеренон також піддається метаболізму в печінці, але на відміну від спіронолактону він не має активних метаболітів. Еплеренон на 50 % зв'язується з альбуміном у сироватці крові, приблизно 67 % виводиться із сечею, а 32 % – з калом. Прийом їжі не впливає на всмоктування цих препаратів, і прийом їх під час їжі може допомогти зменшити подразнення шлунка та пов'язані з ним побічні ефекти. [30]

Таблиця 6

Дози калійзберігаючих діуретиків для конкретних показань

КЗД	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (год); Частота прийому	Доступні форми та دوزи
Інгібітори епітеліального Na⁺ каналу (ENaC)				
Амілорид	Синдром Ліддла	5 мг	24 год; 1 раз на добу	Табл.: 5 мг
	СН з ІАПФ або БРА	5–10 мг; 20 мг	qd	

	СН без ІАПФ або БРА	10–20 мг; 20 мг	qd	
	Гіпертензія (2-га лінія) з втратою К ⁺	5–10 мг; 20 мг	qd або bid	
	Тіазид-індукована гіпокаліємія	5–10 мг; 10 мг	qd або bid	
Тріамтерен	СН з ІАПФ або БРА	50–75 мг; 200 мг	7–9 год; 2 рази на добу	Табл.: 50, 100 мг
	СН без ІАПФ або БРА	200 мг; 200 мг	bid	
	Гіпертензія (2-га лінія) з втратою К ⁺	50–100 мг; 200 мг	qd або bid	

Примітки: СН — серцева недостатність; ІАПФ — інгібітори АПФ; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; РО — перорально; qd — 1 раз на добу; bid — 2 рази на добу.

Інгібітори карбоангідрази та осмотичні діуретики

Ацетазоламід, єдиний діуретик у класі інгібіторів карбоангідрази (CAI), швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і не метаболізується в організмі. Він на 93% зв'язується з білками плазми, а його біодоступність при пероральному прийомі становить майже 100%. Початок дії для пероральної форми відбувається протягом 1-1,5 години, з плазмовим періодом напіввиведення 13 годин, що робить рекомендованим дозування двічі на добу. Близько 90% ацетазоламідів виводиться в незміненому вигляді з сечею через канальцеву секрецію, тому він неефективний у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Маніт, навпаки, погано засвоюється при прийомі всередину, тому його вводять внутрішньовенно. Будучи осмотичним агентом, маніт втягує рідину в плазму, що сприяє зниженню в'язкості крові та гематокриту. Манітол вільно фільтрується в нирках з мінімальною реабсорбцією і піддається лише незначному метаболізму в печінці, перетворюючись на глікоген. Понад 90 % препарату виводиться із сечею в незміненому вигляді. Період його напіввиведення коливається від 70 до 150 хвилин.[30]

Таблиця 7

Дозування для конкретних показань інгібіторів карбоангідази та осмотичних діуретиків

Препарат	Показання	Звичайна добова доза (мг); Максимальна добова доза (мг)	Тривалість дії (години); Кратність прийому	Форми випуску та дозування
Інгібітори карбоангідази				
Ацетазоламід	Гостра гірська хвороба	500–1000 мг (IR)	8–12 год; кожні 8–12 год	Перорально : таблетки 125, 250 мг
	Гострий закритокутовий глаукома	500 мг, потім 125–250 мг кожні 4 год	12–24 год	В/в: ліофілізова ний порошок 500 мг
	Хронічна відкритокутова глаукома	250–1000 мг; 500 мг (SR)	1 раз на добу або кожні 6–12 год	

Епілептичні напади	8–30 мг/кг/добу	1 раз на добу або кожні 12 год
Серцева недостатність	250–375 мг перорально; 500 мг в/в	1 раз на добу
Луження сечі під час лікування метотрексатом	250–500 мг	кожні 6 год

Осмотичні діуретики

Манітол	Підвищений внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) з набряком мозку	1500–2000 мг/кг в/в протягом 30– 60 хв	6 год; кожні 6– 8 год	В/в розчин: 5, 10, 15, 20, 25%
	Підвищений ВЧТ без набряку мозку	250–2000 мг/кг в/в протягом 30 хв		
	Підвищений внутрішньоочний тиск	1500–2000 мг/кг в/в протягом 30– 60 хв		
	Анурія/олігурія	200 мг/кг в/в протягом 3–5 хв		
	Виведення токсичних речовин	250–2000 мг/кг в/в протягом 30– 60 хв		
	Тестова доза при анурії	200 мг/кг в/в протягом 3–5 хв		

ВИСНОВКИ

Фармакологічні характеристики основних класів сучасних діуретиків – петльових, тіазидних, калійзберігаючих, осмотичних та інгібіторів карбоангідрази – обговорюються в першому розділі. Розглядається їхнє клінічне застосування, фармакокінетичні характеристики та механізми дії. Особлива увага приділяється сильним і слабким сторонам кожної групи, а також будь-яким потенційним негативним ефектам. Хоча набрякові синдроми, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія та інші стани можна ефективно лікувати сучасними діуретиками, їх використання вимагає індивідуальної стратегії, яка враховує безпеку пацієнтів, фармакодинаміку та взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Діуретики є ключовими ліками від високого кров'яного тиску, серцевої недостатності та інших захворювань. Однак вони часто супроводжуються побічними ефектами, такими як зміни електролітного балансу, зміни кислотно-лужного балансу, пошкодження нирок та порушення метаболічних процесів. Людина може страждати від низького рівня калію, низького рівня натрію, метаболічного алкалозу та підвищеного рівня сечової кислоти, що може призвести до подагри. Щоб зменшити ймовірність ускладнень, вирішальне значення має моніторинг стану пацієнта, зміна дозування препарату та вибір діуретиків з мінімальними побічними ефектами, особливо у пацієнтів з іншими захворюваннями.

Токсичність діуретиків викликається різними механізмами, такими як гіповолемія, електролітний дисбаланс, метаболічні порушення та нефротоксичність. Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперхлоремічний алкалоз та метаболічні зміни, такі як гіперурикемія та гіперглікемія, є основними побічними ефектами. Безперервне застосування може спричинити хронічну токсичність у пацієнтів із супутніми захворюваннями та вимагає суворого спостереження. Взаємодія з іншими препаратами, такими як серцеві глікозиди, літій або НПЗЗ, підвищує ризик

побічних ефектів. Враховуючи ці ризики, необхідний ретельний підбір дози та контрольоване застосування діуретиків, особливо пацієнтам із хронічними захворюваннями серця або нирок.

Застосування діуретиків у пацієнтів літнього віку потребує ретельного нагляду та контролю через можливість розвитку побічних реакцій, таких як порушення електролітного балансу, порушення функції нирок та метаболічні порушення. Щоб запобігти небажаним ускладненням, терапію слід розпочинати з низьких доз, а також періодично проводити лабораторні аналізи, наприклад, рівень креатиніну, сечовини, натрію та калію. Вибір діуретика та дозування має бути індивідуальним та враховувати клінічний стан пацієнта. Також слід контролювати функцію нирок, електролітний баланс та необхідність корекції дози, щоб уникнути ускладнень, таких як гіпонатріємія, гіпокаліємія та гіперурикемія. Тому безпечне застосування діуретиків у пацієнтів літнього віку можливе лише на основі частого моніторингу та індивідуального підбору лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016 Dec;31(12):2223-2233. doi: 10.1007/s00467-016-3334-4. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26983630.
2. MacLennan, W. (1988). Diuretics in the elderly: how safe?. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 296, 1551 - 1552. <https://doi.org/10.1136/BMJ.296.6636.1551>
3. Cheng, C., Rodan, A., & Huang, C. (2017). Emerging Targets of Diuretic Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102. <https://doi.org/10.1002/cpt.754>
4. Puschett, J. (1994). Pharmacological classification and renal actions of diuretics.. *Cardiology*, 84 Suppl 2, 4-13 . <https://doi.org/10.1159/000176450>.
5. Hendry, B., & Ellory, J. (1988). Molecular sites for diuretic action.. *Trends in pharmacological sciences*, 9 11, 416-21 . [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(88\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0165-6147(88)90070-3)
6. Melka, A., Makonnen, E., Debella, A., Fekadu, N., & Geleta, B. (2016). Diuretic activity of the aqueous crude extract and solvent fractions of the leaves of *Thymus serrulatus* in mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 8, 61 - 67. <https://doi.org/10.2147/JEP.S121133>
7. Kokko, J. (1984). Site and mechanism of action of diuretics.. *The American journal of medicine*, 77 5A, 11-7 . [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(84\)80003-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(84)80003-0).
8. Sarafidis, P., Georgianos, P., & Lasaridis, A. (2010). Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9, 243 - 257. <https://doi.org/10.1517/14740330903499240>.
9. Zwieten, P. (1992). Comparative mechanisms of action of diuretic drugs in hypertension. *European Heart Journal*, 13, 2-4. https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/13.SUPPL_G.2.

10. Alahmadi, A., Alsulami, M., Alnami, K., Assiri, M., & Alnahwi, A. (2018). PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF DIURETIC AGENTS. .
11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780126356908500086?via%3Dihub>
12. Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999 Sep;13(5):371-98. doi: 10.1023/a:1007835821228. PMID: 10547218.
13. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-169642-gostra-nirkova-nedostatnist-klinichna-nastanova-nice-2019?utm
14. Rosenberg K. (2022). Electrolyte Disorders Common in Thiazide Diuretic Users. *The American journal of nursing*, 122(1), 59. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000815448.98112.f5>
15. Khow, K. S., Lau, S. Y., Li, J. Y., & Yong, T. Y. (2014). Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Current drug safety*, 9(1), 2–15. <https://doi.org/10.2174/1574886308666140109112730>
16. Greenberg, A. (2000). Diuretic complications.. *The American journal of the medical sciences*, 319 1, 10-24 . <https://doi.org/10.1097/00000441-200001000-00002>.
17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780126356908500359?via%3Dihub>
18. Sica, D. (2012). Diuretic use in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 8, 100-109. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.175>
19. Prichard, B., Owens, C., & Woolf, A. (1992). Adverse reactions to diuretics.. *European heart journal*, 13 Suppl G, 96-103 . https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/13.SUPPL_G.96.
20. Teles, F., Peçanha de Miranda Coelho, J. A., Albino, R. M., Verçosa Pacheco, F. C., Rodrigues de Oliveira, E., Silveira, M. A. D., Diógenes M Feitosa, A., & Bezerra, R. (2023). Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in

advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 45(1), 2163903. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2163903>

21. Gonzalez Suarez, M. L., Arriola-Montenegro, J., & Rolón, L. (2025). Hypertension management in patients with advanced chronic kidney disease with and without dialysis. *Current opinion in cardiology*, 10.1097/HCO.0000000000001221. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001221>

22. <https://trial.medpath.com/clinical-trial/ccd0250744440d42>

23. Lin, Z., Wong, L. Y. F., & Cheung, B. M. Y. (2022). Diuretic-induced hypokalaemia: an updated review. *Postgraduate medical journal*, 98(1160), 477–482. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139701>

24. https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-025-00890-7?utm_

25. Xue, Z., Liu, X., Liu, Q. et al. A disproportionality analysis of adverse events associated with loop diuretics in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacol Toxicol* 26, 63 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00890-7>

26. Cogliano, V. J., Corsini, E., Fournier, A., Nelson, H. H., Sergi, C. M., Antunes, A. M. M., Cahoon, E. K., Chen, G., Duarte-Salles, T., Engels, E., Fu, J., Germolec, D., Ghiasvand, R., Hicks, B., Jean-Claude, B. J., Jena, G., Lerche, C. M., Li, X., Lupattelli, A., ... Madia, F. (2025). Carcinogenicity of hydrochlorothiazide, voriconazole, and tacrolimus. *The Lancet Oncology*, 26(1), 15–16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00685-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00685-5)

27. van Poelgeest, E. P., Handoko, M. L., Muller, M., van der Velde, N., & EUGMS Task & Finish group on Fall-risk-increasing drugs (2023). Diuretics, SGLT2 inhibitors and falls in older heart failure patients: to prescribe or to deprescribe? A clinical review. *European geriatric medicine*, 14(4), 659–674. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00752-7>

28. Finley, P., Warner, M., & Peabody, C. (1995). Clinical Relevance of Drug Interactions with Lithium. *Clinical Pharmacokinetics*, 29, 172–191. <https://doi.org/10.2165/00003088-199529030-00004>.

29. Finley P. R. (2016). Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clinical pharmacokinetics*, 55(8), 925–941. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0370-y>
30. Arumugham VB, Shahin MH. Therapeutic Uses of Diuretic Agents. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491770.
31. Rosenberg K. (2022). Electrolyte Disorders Common in Thiazide Diuretic Users. *The American journal of nursing*, 122(1), 59. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000815448.98112.f5>
32. Sica, D. A., Carter, B., Cushman, W., & Hamm, L. (2011). Thiazide and loop diuretics. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 13(9), 639–643. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>