

Сакалаускаене Г., Цивинскене Г., Антушевас А., Цивинскас П.

Литовский университет наук здоровья, Каунас, Литва

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Ключевые слова: петлевые диуретики, устойчивость к диуретикам, кривая зависимости доза–ответ, хроническая почечная болезнь, нефротический синдром.

Ссылка для цитирования: Сакалаускаене Г., Цивинскене Г., Антушевас А., Цивинскас П. Фармакологические свойства петлевых диуретиков и их клинические эффекты. *Кардиология*. 2018;58(1):72–83.

### РЕЗЮМЕ

Отечные состояния, появляющиеся из-за избыточного количества экстрацеллюлярной жидкости, являются главным компонентом заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений функций почек, в том числе нефротического синдрома и сердечной недостаточности. При фармакологической коррекции таких состояний одним из главных средств служат мочегонные препараты различных групп, в том числе петлевые диуретики. Индивидуальную реакцию больного на дозу мочегонного препарата отражает кривая зависимости доза–ответ, на которую влияет изменение содержания натрия в организме. Влияние петлевых диуретиков на реабсорбцию натрия может снижаться. Основной причиной развития толерантности к действию петлевых диуретиков могут стать дальнейшее снижение скорости клубочковой фильтрации почек и уменьшение максимальной концентрации петлевых диуретиков в первичной моче. Постоянное применение петлевых мочегонных средств может способствовать появлению компенсаторной гипертрофии эпителиальных клеток на всем протяжении восходящего отдела петли Генле и снижению диуретического эффекта. Главным принципом устранения этого феномена являются уменьшение употребления натрия, корригирование дозы и частоты применения лекарственных препаратов. Прием петлевых диуретиков сопровождается риском развития таких побочных явлений, как ототоксичность и гиперурикемия.

Sakalauskiene G., Civinskiene G., Antuševas A., Civinskas P.

Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF LOOP DIURETICS AND THEIR CLINICAL EFFECTS

Keywords: loop diuretics; diuretic resistance; dose-response curve; chronic kidney disease; nephrotic syndrome.

For citation: Sakalauskiene G., Civinskiene G., Antuševas A., Civinskas P. *Pharmacological Properties of Loop Diuretics and Their Clinical Application*. *Kardiologija*. 2018;57(1):72–83.

### SUMMARY

Edematous states caused by an excessive extracellular fluid retention are major components of cardiovascular and renal disorders including chronic kidney disease, nephrotic syndrome, and heart failure. The use of diuretic drugs from various groups including loop diuretics are important means of pharmacological correction of these clinical conditions. Moreover, diuretics used to lower blood pressure as a part of antihypertensive treatment, reduce cardiovascular events. The response of patients to the dose of a diuretic is reflected by a sigmoid dose-response curve which can be affected by changes of sodium content in the body. Loop diuretics may fail to control salt and water retention despite the use of appropriate doses. The main reasons for loop diuretic resistance may be determined by further reduction of glomerular filtration rate and reduced peak concentration of loop diuretics in primary urine. Chronic treatment with loop diuretics can cause compensatory hypertrophy of epithelial cells along the ascending limb of the loop of Henle and thus decrease of its diuretic effect. The principles of avoiding this phenomenon are the restriction of sodium intake, correction of doses, timing and frequency of drug administration, and use of combination diuretic therapy. Loop diuretic – related adverse events that involve uricaemia and ototoxicity also should be taken into consideration.

Диуретики, как сильнодействующие лекарственные средства, вызывающие отрицательный баланс натрия и жидкости в организме человека, играют важную роль в контроле артериальной гипертензии (АГ), уменьшая резистентность периферических сосудов и снижая артериальное давление [1–3].

В настоящее время диуретики остаются важной и мощной составной частью лечения клинических состояний, при которых в организме увеличивается объем жидкости, что сопровождается отеками: сердечная недостаточность, нефротический синдром, хронические болезни почек (ХБП) и цирроз печени.

К сожалению, из-за развития устойчивости организма больного к диуретикам эффективность контроля их клинического применения часто затруднено. Для успешного преодоления устойчивости организма к лечению диуретиками врач должен учитывать причины развития отеков, механизм резистентности к петлевым диуретикам и фармакологические свойства этих веществ [4–6].

### Фармакологические свойства петлевых диуретиков

В клинической практике широко применяются 3 петлевых диуретика: фуросемид, торасемид и буметанид. Эти диуретики связываются с белками плазмы более чем на 90%. Чтобы достичь места действия в просвете почечного канальца, с помощью транспортера органических анионов (ТОА-1), диуретики активно секретятся в проксимальной части извитого отдела, чувствительного к пробенициду. Диуретики действуют на всем протяжении восходящего отдела петли Генле, их секрецию из-за конкуренции за ТОА-1 угнетают салицилаты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также эндогенные органические кислоты, которые образуются при ХБП и ацидозе. Уремические токсины и жирные кислоты также ослабляют связь петлевых диуретиков с альбуминами [4, 5, 7].

Несмотря на то что у петлевых диуретиков схожий механизм действия, они различаются фармакокинетическими свойствами (табл. 1). Например, после перорального применения период полувыведения фуросемида составляет 1,5 ч, биодоступность – от 10 до 100%, биодоступность торасемида и буметанида –

от 80 до 100%. При почечной недостаточности, циррозе и сердечной недостаточности биодоступность торасемида почти не изменяется, а биодоступность фуросемида значительно варьирует. Абсорбция фуросемида составляет 25–43% у разных генерических препаратов мочегонного вещества. Абсорбционные свойства буметанида, особенно торасемида, являются более стойкими. Отек желудочно-кишечного тракта из-за пассивного венозного застоя при сердечной недостаточности и уменьшения обеспечения кишечника кровью препятствует абсорбции петлевых диуретиков. Особенно резко уменьшается абсорбция фуросемида. Прием пищи за 30–60 мин до применения препарата замедляет достижение эффективной концентрации петлевых диуретиков в плазме и уменьшает их максимальную концентрацию на 50%. Под влиянием пищи биодоступность фуросемида резко снижается. Приблизительно 50% фуросемида подвергается инактивации путем ренальной глюкуронизации в сегменте S1 проксимального извитого канальца. Оставшиеся 50% неметаболизированного вещества секретятся в сегменте S2, проявляют мочегонный эффект и выводятся из организма. Большая часть принятого буметанида и торасемида подвергается метаболизму в печени [8–11].

Петлевые диуретики угнетают систему совместного транспорта  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  в апикальной мембране эпителиальных клеток толстой восходящей части петли Генле. Из-за пониженной реабсорбции натрия и хлора из первичной мочи возникают диурез и натрийурез. Доставка тубулярной жидкости и электролитов в дистальные сегменты нефрона, где происходит секре-

Таблица 1. Фармакокинетические свойства петлевых диуретиков [11–14]

Свойство	Фуросемид	Буметанид	Торасемид
Относительная эффективность внутривенной инъекции, мг	40	1	20
Биодоступность, %	10–100 (в среднем 50)	80–100	80–100
<b>Начало действия, мин</b>			
Пероральное употребление, внутривенная инъекция	30–60/120	30–60	30–60
	5	2–3	10
Пик концентрации в плазме после перорального употребления, ч	1	1–2	1
Влияние приема пищи	Да	Да	Нет
Метаболизм	50% путем ренальной глюкуронизации	50% путем печеночного метаболизма	80% путем печеночного метаболизма
Элиминация	Почечная, фекальная	Почечная	Почечная
<b>Период полувыведения, ч</b>			
Здоровые люди	1,5–2	0,3–1,5	3–4
Больные с нарушением функции почек	2,8	1,6	4–5
Больные с нарушением функции печени	2,5	2,3	8
Больные с сердечной недостаточностью	2,7	1,3	6
Средняя продолжительность действия, ч	6–8	4–6	6
Сниженный калийурез	Да	Да	Нет

ция водорода и калия, увеличивается. Сокращенный объем плазмы увеличивает продукцию альдостерона. В дальнейшем эти эффекты способствуют реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце и увеличению потери ионов калия и водорода. Под действием петлевых диуретиков возрастает выделение ионов кальция, магния и хлора, но снижается экскреция мочевой кислоты. В результате уменьшаются внеклеточный объем жидкости, общая концентрация натрия и воды в организме. Из-за уменьшенного объема плазмы снижаются давление наполнения правого и левого желудочков сердца, легочный отек и периферический застой, улучшается клиническое состояние пациента. Препараты расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, в частности, усиливают почечный кровоток за счет увеличенного синтеза простагландинов I<sub>2</sub> и E<sub>2</sub> (ПГ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>) в эндотелиальных клетках сосудов. Вследствие этого нарушается действие противоточно-поворотной системы петли Генле и повышается клубочковая фильтрация, усиливается мочегонный эффект. Стимуляция симпатической части вегетативной нервной системы и зависимой от волемии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является важным фармакодинамическим свойством диуретиков. При внутривенной инъекции фуросемида генерируется ангиотензин II, который способствует перемещению почечного кровотока от мозговой до корко-

вой части почки. У здоровых людей общий почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не изменяются. Из-за сниженной доставки натрия и хлора в плотном пятне петлевые диуретики непосредственно стимулируют синтез ренина и участвуют в процессе регуляции гена ренина [4, 5, 7].

Петлевые диуретики называются мочегонными средствами сильного действия. Быстрый и мощный мочегонный эффект зависит от концентрации лекарственного вещества. Максимально эффективные дозы могут вызвать экскрецию от 20 до 25% фильтрованного натрия, так как мочегонное вещество блокирует его реабсорбцию почти по всему сегменту действия [1, 7].

Такие клинические состояния, как почечная недостаточность и отек при циррозе, нефротическом синдроме и перегрузочной форме сердечной недостаточности, ухудшают клубочковую фильтрацию. Дозы максимальной эффективности петлевых диуретиков при ХБП и нефротическом синдроме представлены в табл. 2 [15].

Классическими клиническими показаниями к применению петлевых диуретиков являются отечные состояния. Ярко выраженные побочные эффекты, особенно нарушение баланса электролитов и снижение уровня калия в плазме крови, служат противопоказанием к применению петлевых диуретиков. Более специфическую токсичность при отечных состояниях авторы анализируют далее (табл. 3).

Таблица 2. Дозы максимальной эффективности (мг) петлевых диуретиков

Клиническое расстройство	Фуросемид		Буметанид		Торасемид	
	В/В	П/О	В/В	П/О	В/В	П/О
<b>ХПН</b>						
Почечная недостаточность средней степени (СКФ от 20 до 50 мл/мин)	120	240	3	3	50	50
Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ >20 мл/мин)	200	400	10	10	100	100
Нефротический синдром с нормальной СКФ		120		3		50

В/В – внутривенное применение, П/О – пероральное применение.

Здесь и в табл. 3: ХПН – хроническая почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Показания, противопоказания и токсичность петлевых диуретиков [6, 13]

Показания	Противопоказания	Токсичность
Отечные состояния Застойная сердечная недостаточность Цирроз печени	Повышенная чувствительность к сульфаниламидам	Обезвоживание Уменьшение объема жидкости в организме
	Подагра	Сниженная концентрация K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> и H <sup>+</sup>
	Беременность	Повышенная концентрация мочевой кислоты, глюкозы, холестерина ЛНП, триглицеридов
Нефротический синдром	Необратимая анурия	Тошнота
АГ при СКФ <30 мл/мин	–	Ототоксичность
Гиперкальциемия	–	Аллергический интерстициальный нефрит
СНАДГ с хлоридом натрия	–	Фотосенсибилизация
Ацидоз почечных канальцев	–	–

АГ – артериальная гипертензия; СНАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

## **Толерантность к петлевым мочегонным средствам**

Натрийуретический эффект петлевых диуретиков длится столько, сколько в тубулярной жидкости поддерживается их достаточная концентрация, блокирующая транспортер  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ . В связи с тем что петлевые диуретики действуют относительно непродолжительно и их период полувыведения является кратким, спустя 6 ч после применения концентрация диуретиков в тубулярной жидкости становится ниже терапевтического уровня. Проявляется натуральный механизм компенсации – период постдиуретической задержки натрия. Если пациент обильно употребляет натрий, постдиуретическая задержка натрия полностью нейтрализует эффект диуретика, и негативный баланс натрия не наблюдается. Если же принимается небольшое количество натрия, его компенсаторная задержка является неполной, а потеря – выраженной. Для преодоления постдиуретической задержки натрия следует сокращать интервалы между дозами или применять непрерывную инфузию [15, 16]. Другой механизм толерантности к петлевым диуретикам, который обычно проявляется у больных с нарушенной функцией почек, – резкое снижение натрийуретического эффекта, или «тормозной феномен». При длительном применении петлевых мочегонных средств в дистальном извитом канальце нефрона развиваются гипертрофия и гиперплазия эпителиальных клеток. Механизм этой адаптации частично зависит от стимуляции симпатической части вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. У больных без явного отека задержку натрия может вызвать потеря жидкости, даже если потеря общей массы тела не превышает 1–2 кг. У пациентов с отеком задержка натрия проявляется из-за резкого уменьшения объема внеклеточной жидкости и структурных изменений, ответственных за повышенную реабсорбцию ионов натрия и кальция в дистальном сегменте нефрона и секрецию калия. После прекращения применения петлевых диуретиков увеличенная концентрация натрия в крови остается еще до 2 недель. При первоначальном применении тиазидов структурные изменения, вызванные петлевыми диуретиками, отсутствуют [4, 6, 17, 18].

## **Специфические фармакологические качества петлевых диуретиков при некоторых почечных заболеваниях и отечных состояниях. ХБП**

У больных ХБП наблюдается снижение СКФ, фильтрованного хлористого натрия и жидкости. Даже под действием мочегонных лекарственных препаратов сниженные СКФ и функция фракционной реабсорбции почечных канальцев способствуют снижению максимального выделения хлорида натрия и жидкости. Специфические

изменения сегментов канальцев модифицируют реакцию нефрона на диуретики. На модели ХБП у крыс выявлено, что при уменьшенной почечной массе сокращается реабсорбция хлорида натрия и жидкости в проксимальной части нефрона. Следовательно, увеличиваются объем и реабсорбция хлорида натрия и жидкости в сегменте петли Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках. В проксимальных канальцах снижается экспрессия  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазы (АТФаза) и белков, транспортирующих натрий, а в остальной части нефрона относительно в 3–4 раза увеличивается экспрессия белков в толстом восходящем колене буметанидсенситивного (БСТ-1) и в клетках первичного отдела дистального извитого канальца – тиазидсенситивного котранспортера натрия. Решающими факторами действия петлевых диуретиков даже при выраженной стадии ХБП являются сохранение транспортеров натрия в проксимальных канальцах, поддержание увеличенной скорости доставки жидкости и реабсорбции в петлевом сегменте.

Установлено, что нормальная СКФ поддерживается петлевыми диуретиками при поздней стадии болезни только в случае, если не наблюдаются сниженный объем плазмы, артериальная гипотензия и преренальная азотемия [15, 19–21]. Петлевые диуретики блокируют тубулогломерулярную обратную связь, которая снижает СКФ при поступлении и реабсорбции хлорида натрия в плотном пятне.

У здоровых людей уменьшение потребления хлорида натрия с целью снижения внеклеточного объема плазмы не уменьшает СКФ даже при сопровождающем применении фуросемида. СКФ у больных с умеренной ХБП резко снижается даже без дополнительного приема диуретиков. Комбинированное применение петлевых диуретиков и тиазидов увеличивает концентрацию креатинина и азота мочевины в плазме, способствует появлению гипокалиемии и расстройству баланса электролитов. Поэтому рекомендуется применять петлевые мочегонные средства в высоких дозах вплоть до максимальных, а комбинированное применение диуретиков использовать только для контроля более устойчивой к лечению формы ХБП [15, 22, 23].

При ХБП секреция фуросемида и реабсорбция хлорида натрия нарушаются. Экскреция фуросемида задерживается, продлевается действие мочегонного препарата и снижается реакция организма на него. ХБП не оказывает значительного влияния на экскрецию буметанида и торасемида [15, 24].

Сниженный почечный кровоток не позволяет диуретикам достигнуть места действия в просвете канальца. Эффективность буметанида и торасемида уменьшается, хотя их метаболизм не изменяется, но сниженный

Таблица 4. Дозы непрерывных внутривенных инфузий петлевых диуретиков\* [27]

Петлевые диуретики	Все уровни Внутривенная нагрузочная доза, мг	Клиренс креатинина, мл/мин		
		<25	менее 75	более 75
		Скорость инфузии, мг/ч		
Фуросемид	40	Начальная 20, затем 40	Начальная 10, затем 20	10
Буметанид	1	Начальная 1, затем 2	Начальная 0,5, затем 1	0,5
Торасемид	20	Начальная 10, затем 20	Начальная 5, затем 10	5

\* – перед увеличением скорости инфузии следует применить нагрузочную дозу.

почечный кровоток уменьшает эффективность и метаболизм фуросемида. Недостаточный ответ организма на действие фуросемида вызывает увеличение его дозы. Высокие дозы и ухудшение метаболизма способствуют повышению концентрации фуросемида в плазме и ототоксичности [15, 25, 26]. Клиническими исследованиями установлено, что максимальный натрийуретический эффект достигается внутривенным введением болюсом петлевых диуретиков: фуросемида от 160 до 200 мг, буметанида 6–8 мг и торасемида – 80–100 мг. Для предотвращения ототоксичности рекомендуется нужную дозу вводить по истечении 20–30 мин.

У больных ХБП почечный клиренс фуросемида снижается пропорционально клиренсу креатинина. В случае, если клиренс креатинина 15 мл/мин, в тубулярную жидкость поступает только от 1/5 до 1/10 дозы фуросемида по сравнению с таковым показателем у здоровых людей. Для достижения эффективной концентрации мочегонного вещества в первичной моче должны быть назначены более высокие дозы.

Для преодоления постдиуретической задержки натрия при ХБП используется непрерывная внутривенная инфузия. При решении применить непрерывную внутривенную инфузию сначала подбирается нагрузочная доза (табл. 4) [15, 27].

Петлевые диуретики являются слабыми органическими анионами (ОА<sup>-</sup>), которые секретируются по ширине просвета канальца за счет изменения вольтажа на базолатеральной мембране и обратного обмена с мочевиной или анионами на апикальной мембране. Так объясняется конкуренция накопившейся мочевины с диуретиками. Оба вещества конкурируют за поступление в клетку из перитубулярных капилляров и за секрецию в просвет канальца. Последние исследования показывают, что на апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев находятся транспортеры мочевины hNPT4, которые взаимодействуют с петлевыми диуретиками, повышая концентрацию мочевой кислоты в крови. Метаболический ацидоз деполяризует потенциал апикальной мембраны клетки проксимального

Таблица 5. Механизмы устойчивости к лечению петлевыми диуретиками больных с ХБП и возможные пути ее преодоления [15]

Вариант ответов на лечение	Механизм устойчивости к диуретикам	Способ решения проблемы
Ограничение доставки диуретика	Понижение почечного кровообращения	Урегулирование почечного кровообращения, коррекция артериального давления и объема жидкости
Снижение реабсорбции базового фракционного хлористого натрия	Уменьшение эффектов, вызванных менее активными диуретиками	Первоначальная терапия петлевыми диуретиками (не тиазидами)
Снижение секреции диуретика в проксимальном канальце	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конкурентность с мочевиной и органическими анионами за присоединение к ТОА на базолатеральной мембране.</li> <li>• Ослабление секреции под влиянием ацидоза.</li> <li>• Конкуренция с другими лекарствами за тубулярную секрецию с помощью ТОА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Понижение уремии и гиперурикемии</li> <li>• Уменьшение ацидоза</li> <li>• Избегание сопутствующего применения пробеницида, НПВП, β-лактамов, вальпроевой кислоты, метотрексата, циметидина и противовирусных препаратов</li> </ul>
Сохранение метаболического клиренса и снижение почечного клиренса (свойственно только фуросемиду)	Печеночный метаболизм буметанида и торасемида не изменяется	Решение использования буметанида или торасемида с целью предотвращения образования высокой концентрации фуросемида в плазме и ототоксичности
Увеличение реабсорбции хлорида натрия в нижних сегментах нефрона	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение доставки тубулярной жидкости и хлористого натрия в дистальные сегменты нефрона.</li> <li>• Увеличение экспрессии ТСТ</li> </ul>	Использование тиазидов или метолазона с петлевыми диуретиками у больных, резистентных к диуретикам

ТОА – транспортер органических анионов; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ТСТ – тиазидсенситивный котранспортер натрия.

канальца, снижает секрецию  $\text{OА}^-$  и диуретиков. Уремия и метаболический ацидоз – типические состояния, ведущие к резистентности к диуретикам [15, 28]. Лечение ХБП состоит не только в контроле отеков, но и АГ, метаболического ацидоза и гиперкалиемии. Первый шаг контроля АГ – уменьшенное употребление поваренной соли и использование петлевых диуретиков. Петлевые мочегонные средства эффективно контролируют отек, ацидоз и гиперкалиемию. ХБП I и II стадии можно контролировать тиазидами, несмотря на их отрицательное фармакологическое свойство – слабое действие, что подтверждается плоской кривой доза–ответ. III стадия регулируется тиазидами и петлевыми диуретиками, более тяжелые стадии ХБП – петлевыми диуретиками и комбинированной терапией мочегонными средствами. По данным исследования ALLHAT, III стадия ХБП с АГ успешно контролируется хлорталидоном. При IV и V стадиях ХБП с АГ петлевые диуретики снижают массу тела больного, уменьшая количество внеклеточной жидкости и тем самым отек. Калийсберегающий диуретик спиронолактон не является сильным натрийуретическим средством и не дает положительного эффекта в случае, если у больных с ХБП и АГ не наблюдается отека. Кроме того, употребление калийсберегающих диуретиков увеличивает риск развития гиперкалиемии. Как отмечалось ранее, контроль ХБП – это сложный процесс, чаще всего из-за устойчивости к лечению [6, 15, 29–31]. Возможные механизмы устойчивости к лечению и пути к их преодолению представлены в табл. 5.

### Альтернативные методы контроля ХБП

Результаты исследований по применению в клинической практике веществ, действующих на дофами-

нергические рецепторы 1-го типа, остаются спорными. Вещества, действующие на дофаминергические рецепторы 1-го типа, угнетают реабсорбцию хлорида натрия в проксимальной части нефрона, усиливают почечный кровоток и теоретически должны быть полезными для больных, резистентных к диуретикам. Однако эти вещества оказывают кардиотоксическое действие [15, 32, 33].

Установлено, что антагонисты аденозиновых рецепторов 1-го типа оказывают существенное действие в проксимальном канальце, вызывают диурез и натрийурез у человека и животных. В будущем эти препараты могут быть ценными для контроля отека и ХБП [15, 34].

### Терминальная стадия ХБП

Очень часто у больных с терминальной стадией ХБП между сеансами диализа увеличивается масса тела. Поэтому надо строго соблюдать количество употребляемой жидкости. Очень часто это условие нарушается. Больные, у которых функция почек еще реагирует на действие диуретиков, являются кандидатами для лечения петлевыми мочегонными средствами. К сожалению, их применение не продлевает интервалы между процедурами гемодиализа. Петлевые диуретики не устраняют накопившиеся в организме азотистые соединения. Для достижения желаемого эффекта при гемодиализе применяются более высокие дозы петлевых диуретиков или сочетания с другими диуретиками. У больных с остаточной функцией почек (количество выделяемой мочи  $\geq 200$  мл в сутки) и применяющих диуретики такая функция почек сохранилась по истечении года в 2 раза чаще по сравнению с такими же пациентами, которые не принимали диуретики [6, 35, 36].

**Таблица 6.** Цели контроля ОПН при разных категориях болезни [37]

Категория ОПН	Цель контроля ОПН
Преренальная	Коррекция гиповолемии и назначение жидкостей
	Устранение факторов, способствующих сокращению перфузии почки (сердечная недостаточность, обструкция сосудов, употребление НПВП)
	Предотвращение применения лекарственных препаратов нефротоксического действия, прекращение их употребления или установление доз соответственно функции почек
Ренальная	У пациентов с повышенным объемом жидкости в организме уменьшение ее объема при помощи диуретиков и снижения употребления жидкостей
	Превращение олигурической в неолигурическую фазу ОПН
	Применение поддерживающих мер (диализ, диета, сбалансирование электролитов, кислот и щелочей, лечение инфекции) до восстановления функции почек
	Предотвращение употребления веществ (аминогликозидов), способствующих развитию ОПН
Постренальная	Предотвращение применения лекарственных препаратов нефротоксического действия, прекращение их употребления или установление доз соответственно функции почек
	Устранение причин (обструкции мочевых путей) возникновения ОПН
	При возникновении преципитатов (уратов, кальциевых камней) поддержание достаточного объема мочи
	Предотвращение применения лекарственных препаратов нефротоксического действия, прекращение их употребления или установление доз соответственно функции почек

ОПН – острая почечная недостаточность; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

### Острая почечная недостаточность (ОПН)

ОПН характеризуется внезапным снижением СКФ из-за уменьшения количества мочи и накопления мочевого азота и креатинина в крови. Существует 3 категории ОПН: преренальная, ренальная и постренальная. Патофизиологическая основа болезни является сложной, хотя главной причиной считается гипоперфузия почек. Прогноз болезни резко усложняется при олигурии [37–39]. Цели коррекции при каждой категории ОПН различаются (табл. 6). Петлевые мочегонные препараты обладают фармакологическими свойствами, которые позволяют применять их при контроле ОПН. Теоретически эти диуретики могут увеличивать выделение мочи, снизить потребность в диализе, улучшить восстановление функции почек и, наконец, способствовать увеличению продолжительности жизни, но их положительные качества при ОПН до сих пор остаются спорными (табл. 7) [37, 40].

Вопрос о применении петлевых диуретиков при ОПН, несмотря на увеличенное выделение мочи, остается спорным. Имеются данные и о негативном влиянии петлевых диуретиков на функцию почек (табл. 8).

Петлевые диуретики применяются при ОПН с повышенным объемом жидкости. Как и при ХПН, внутривенное введение фуросемида со скоростью 4 мг/мин увеличивает риск ототоксического действия. Хотя эффект эндогенных органических кислот на секрецию петлевых мочегонных веществ изучен недостаточно, известно, что только высокие дозы препарата гарантируют достаточное поступление лекарственного вещества в просвет нефрона. Максимальный натрийурез наблюдается и при ОПН, но применение очень высоких доз не рекомендуется из-за риска развития ототоксичности [37, 39, 40].

Таблица 7. Фармакологические свойства петлевых диуретиков и вероятный терапевтический эффект [39, 41]

Фармакологические свойства	Вероятный терапевтический эффект
Увеличивается прохождение жидкости в просвете канальца и повышается гидравлическое давление	Восстанавливается прохождение почечного канальца. Улучшается почечный кровоток (отек канальцев при обструкции препятствовал венозному возврату из внутреннего мозгового вещества почки)
Индуцируется ЦОГ; увеличивается продукция сосудорасширяющих простагландинов ПГ <sub>1</sub> и ПГЕ <sub>2</sub> . Нарушается тубулогломерулярная обратная связь за счет подавления котранспортера Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , 2Cl <sup>-</sup> и индукции сигнального механизма в плотном пятне	Улучшается почечный кровоток
Уменьшается активный транспорт натрия при подавлении котранспортера Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , 2Cl <sup>-</sup>	Уменьшаются потребность в O <sub>2</sub> и ишемическое поражение медуллярных сегментов канальцев
Активируется экспрессия ЦОГ-2, которая подавляет апоптоз мезангиальных клеток почки, индуцированный фактором некроза опухоли	Апоптоз мезангиальных клеток почки играет важную роль в патогенезе гломерулосклероза

Здесь и в табл. 8: ЦОГ – циклооксигеназа; ПГ – простагландины.

Таблица 8. Фармакологическое действие петлевых диуретиков и их негативное влияние на функцию почек [39, 40]

Фармакологическое действие	Ответная реакция почек на действие диуретика
Активация РААС и симпатической иннервации почек	Из-за сосудосужающего действия на почки снижается избыточная преднагрузка. ПГ активируют расширение вен, вследствие чего венозный кровоток уменьшается
Индукция диуреза	Проявление диуреза только в канальцах, свободных от закупорки (в других канальцах наблюдается обструкция)
Стимулирование агрегации протеинов Тамм–Горсфалл (уромодулина)	Понижение действия уромодулина против инфекции почек и образование камней
Почечный кровоток не улучшается*	Сосудорасширяющий эффект ПГ сомнителен
Стимулирование высвобождения ренина	Индуцируется сужение сосудов и сокращение перфузии почек, особенно при использовании ингибиторов АПФ и инфузии фуросемида. Индуцируется освобождение сосудосужающего простааноида тромбоксана
Угнетение СКФ	Полное угнетение СКФ. Устранение авторегуляции кровообращения почек
Ухудшение распределения интратрениального кровообращения	При применении хлорида натрия, ингибиторов АПФ и БРА и их влиянии на РААС снижается медуллярное кровообращение. Увеличивается ЦОГ экспрессия в коре, но снижается ЦОГ мРНК в мозговом веществе почек (это явление угрожает медуллярному балансу O <sub>2</sub> , преренальная функция почек грозит развитием острого некроза канальцев, далее переходящего в недостаточность почек)

\* – в исследованиях использованы разные методы измерения почечного кровотока; он увеличивается только у здоровых людей, применяющих фуросемид, не изменяется у тяжелобольных, или даже снижается у пациентов с сердечной недостаточностью.

Здесь и в табл. 10: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2018**



---

**МОСКВА 14-15.12.2018**  
МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

Таблица 9. Дозы петлевых диуретиков при введении болюсом и непрерывной инфузией [37]

Доза	Фуросемид	Буметанид	Торасемид
Стартовая доза болюсом	40 мг	1 мг	20 мг
<b>Максимальная доза болюсом</b>			
Клиренс креатинина 25–75 мл/мин	160 мг	8 мг	50 мг
Клиренс креатинина <25 мл/мин	200 мг	10 мг	100 мг
<b>Скорость стартовой непрерывной инфузии</b>			
Клиренс креатинина ≥25 мл/мин	10 мг/ч	0,5 мг/ч	5 мг/ч
Клиренс креатинина <25 мл/мин	20 мг/ч	1 мг/ч	10 мг/ч

Обычно стартовая доза внутривенного фуросемида при ОПН составляет 40 мг, буметанида – 1 мг и тора-семида – 20 мг. Если выделение мочи не повышается до 1 мл/кг/ч, дозы фуросемида могут быть повышены от 160 до 200 мг, соответственно – и других петлевых диуретиков (табл. 9). Другие методы лечения – сокращение интервала между дозами, введение гидрохлор-тиазида или метолазона либо применение непрерывной инфузии. При комбинированном лечении тиазидами и высокими дозами петлевых диуретиков необходимо контролировать показатели гемодинамики, баланс жидкости и электролитов [37, 39].

Другие методы контроля ОПН являются спорными. Например, низкие дозы дофамина стимулируют дофаминергические рецепторы 1-го типа и у здоровых людей улучшают почечный кровоток, вызывая вазодилатацию почечных сосудов, но результаты у больных ОПН с олигурией или анурией резко варьируют. Кроме того, дофамин токсично действует на функцию сердца: возникают тахикардия, аритмия, ишемия миокарда, а также могут активироваться адренергические рецепторы, увеличивая сердечный выброс и повышая артериальное давление. Препарат фенотолпан менее токсичен, но его внедрение в практику требует дополнительных клинических исследований [37, 42, 43]. Предсердный натрийуретический пептид увеличивает СКФ путем прегломерулярной вазодилатации и постгломерулярной вазоконстрикции. Данные о выживании больных с ОПН с олигурией и анурией при экспериментальном использовании этого гормона и его синтетических аналогов без применения диализа резко различаются. Для внедрения этих веществ в клинику требуются более подробные исследования [37, 44]. Предметом дискуссии является применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с ОПН с превышением объема жидкости, которая не поддается лечению диуретиками. Этот метод терапии используется для уменьшения азотемии, нормализации баланса электролитов и жидкостей вплоть до восстановления нормальной функции почек. По некоторым данным, самое лучшее восстановление функции почек наблюдается у больных, не получивших ЗПТ [36, 44].

### Нефротический синдром

Это состояние характеризуется отеком, протеинурией, гипоальбуминемией и гипертриглицеридемией. Главной причиной нефротического синдрома является первичная болезнь почек с такими гистологическими изменениями, как фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранная нефропатия, минимальные изменения без видимых нарушений структуры почки или редким проявлением нефропатии иммуноглобулина А. Из-за повреждений гломерул ежедневно с мочой удаляется до 3,5 г альбуминов. Главной вторичной причиной являются сахарный диабет и другие тяжелые заболевания. Самый яркий симптом этого расстройства – прогрессирующий отек нижних конечностей, увеличение массы тела и усталость. Позже появляются периорбитальный отек и отек наружных половых органов, асцит, плевральная и перикардальная эффузия. Другими важными диагностическими критериями служат концентрация креатинина в моче 300–350 ммоль/л и более, а альбумина в плазме крови менее 25 г/л и значительная гиперлипидемия – общий холестерин часто превышает 10 ммоль/л. У больных с нефротическим синдромом обнаруживается склонность к тромбозам вен нижних конечностей и почек, а также к эмболии легочной артерии. Этиология отека – сниженная СКФ, недостаточное выделение натрия в дистальные извитые канальцы и гипоальбуминемия. Из-за сниженного онкотического давления развивающаяся гипоальбуминемия вызывает проникновение клеточной жидкости во внеклеточное пространство, возникает недостаточное заполнение сосудов, сокращаются почечный кровоток и СКФ, повышается реабсорбция натрия в дистальных извитых канальцах. Как и при сердечной недостаточности, отек контролируется петлевыми диуретиками. В этом случае фуросемид является препаратом выбора [46–48].

При нефротическом синдроме очень часто проявляется устойчивость к диуретикам. Доставка петлевых диуретиков на место их действия ухудшается из-за сниженной концентрации альбуминов в плазме и недостаточной их связи с мочегонными препаратами. При уменьшении секреции петлевых мочегонных средств диуретик из интраваскулярной среды поступает в интерстиций –

лекарство в меньшем объеме попадает к месту действия, снижается его эффективность. Метаболизм фуросемида ускоряется и уменьшается почечный клиренс активной формы препарата. Фильтрованные альбумины в первичной моче связываются с петлевыми диуретиками и препятствуют взаимодействию препаратов с котранспортером  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  в апикальной мембране [6, 15].

У больных с нефротическим синдромом в стадии декомпенсации кривая зависимости доза–ответ смещена вправо. При этом снижается чувствительность канальца к диуретикам, повышается «порог» эффекта и снижается максимальный ответ. Следовательно, чтобы достичь необходимую концентрацию диуретиков, их дозы должны в 2–3 раза превысить обычно назначаемые при других состояниях [6, 48].

При протеинурии резко снижается экскреция натрия. Собираемый проток «не отвечает» на подавление предсердным натрийуретическим пептидом реабсорбции натрия. Кроме того, обильная реабсорбция хлорида натрия происходит не только в дистальном сегменте нефрона, но и в проксимальной его части из-за сниженной общей чувствительности и реакции почки на диуретики, действующие в проксимальных сегментах канальца. У некоторых больных повышается активность РААС с высокой концентрацией ангиотензина II и альдостерона. Оба вещества усиливают реабсорбцию натрия в проксимальном и дистальном сегментах нефрона [6, 15, 49].

Главный принцип контроля нефротического синдрома – ограничить употребление поваренной соли и воды. Важным аспектом лечения является снижение протеинурии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II и/или статинами (табл. 10). Определяя начальную дозу

фуросемида, следует обратить внимание на функцию почек и степень протеинурии. Очень часто монотерапия только петлевыми диуретиками не дает положительных результатов. В таком случае применяется комбинированная терапия петлевым диуретиком и тиазидом. Если и при этой стратегии не наблюдается положительная динамика и в плазме резко снижается концентрация альбуминов ( $<20 \text{ г/л}$ ), назначается смесь альбуминов и петлевых мочегонных средств, или эти препараты вводятся отдельно путем инфузии. Однако этот метод остается дорогим, и его клинический эффект еще недостаточно изучен [6, 15, 50–52].

### Заключение

Петлевые диуретики широко применяются в лечении разных болезней, особенно почек и сердечно-сосудистой системы. В последние десятилетия изучены механизмы устойчивости к лечению петлевыми диуретиками у больных с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом. В целях эффективного применения петлевых мочегонных средств важно понять причины сдвига кривой зависимости доза–ответ. Такой сдвиг отражает результат отклонения фармакокинетики и фармакодинамики диуретика, особенно при отечных состояниях.

Значительное место в контроле хронической болезни почек и нефротического синдрома занимает ограничение приема жидкости (до 1,5 л) и хлорида натрия ( $\text{Na}^+$  до 2 г/сут) в сочетании с максимальными дозами петлевых диуретиков. При резистентности к диуретикам используется комбинированное лечение петлевыми мочегонными средствами и тиазидами. Чтобы снизить объем жидкости во время диализа у больных с хронической болезнью почек в терминальной стадии, при-

**Таблица 10.** Механизмы устойчивости к лечению петлевыми диуретиками у больных с нефротическим синдромом и возможные пути решения проблемы [15]

Вариант ответов на лечение	Механизм устойчивости к диуретикам	Способ решения проблемы
Снижение доставки диуретиков к почкам	Снижение концентрации альбуминов в плазме увеличивает объем распределения альбуминов и уменьшает доставку диуретика в почку	Внутривенное введение смеси диуретика и альбумина
Снижение тубулярной секреции активного диуретика	Уменьшенная концентрация альбуминов ограничивает секрецию диуретика в проксимальной части канальца	Уменьшение альбуминурии при применении ингибиторов АПФ или БРА, ограничение применения белков
Увеличение метаболизма фуросемида	Снижение концентрации альбуминов увеличивает тубулярный обмен и инактивацию препарата путем глюкуронизации	Употребление буметанида или торасемида
Снижение блокады тубулярной реабсорбции хлорида натрия	Присоединение свободного вещества к фильтрованному альбумину	Уменьшение альбуминурии при применении ингибиторов АПФ или БРА, ограничение применения белков
Усиление реабсорбции в нисходящих сегментах нефрона	Функциональная адаптация дистального собирающего протока	Применение тиазидов вместе с петлевыми диуретиками
Усиление реабсорбции в собирающем протоке	Устойчивость к ПНУП	Увеличение дозы диуретика

ПНУП – предсердный натрийуретический пептид.

меняются петлевые диуретики. Контроль протеинурии у больных с нефротическим синдромом является более частым методом лечения, чем применение альбуминов. Назначение петлевых диуретиков пациентам с острой почечной недостаточностью остается спорным. Очень

важным методом лечения острой почечной недостаточности является контроль преднагрузки, сердечного выброса и артериального давления. При назначении петлевых диуретиков важно правильно оценить риск, связанный с их токсичностью.

#### Сведения об авторах:

Литовский университет наук здоровья, Каунас, Литва

Цивинскас П. – студент Медицинского факультета.

Институт физиологии и фармакологии

Сакалаускаене Г. – д. м. н., доцент.

Цивинскене Г. – д. м. н., доцент.

Клиника сердечно-сосудистой и грудной хирургии

Антушевич А. – д. м. н., профессор.

E-mail: civgen78@gmail.com

#### Information about the author:

Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Civinskas P. – student of the Medical Faculty.

E-mail: civgen78@gmail.com

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ernst M. E., Gordon J. A. Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal diseases. *J Nephrol* 2010;23 (5):487–493.
2. Ernst M. E., Mann S. J. Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Semin Nephrol* 2011;31 (11):495–502.
3. Sica D. A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens* 2011;13 (9):639–643.
4. Leto L., Aspromonte N., Feola M. Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev* 2014;19 (2):237–246.
5. Chiong J. R., Cheung R. J. Loop Diuretic Therapy in Heart Failure: The need for Solid Evidence on a Fluid Issue. *Clin Cardiol* 2010;33 (6):345–352.
6. Sica D. A. Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;8 (2):100–109.
7. Cox Z. L., Lenihan D. J. Loop Diuretic Resistance in Heart Failure: Resistance Etiology Based Strategies to Restoring Diuretic Efficacy. *J Cardiac Fail* 2014;20:611–622.
8. Преображенский Д. В., Некрасова Н. И., Хосева Е. Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии. *Кардиология* 2011;4:67–73.
9. Evdokimova A. G., Kovalenko E. V., Evdokimov V. V., Lozhkina M. V. Possibilities of the use of Torasemide in Clinical Practice. *Kardiologiya* 2011;4:67–73. Russian (Евдокимова А. Г., Коваленко Е. В., Евдокимов В. В., Ложкина М. В. Возможности применения торасемида в клинической практике. *Кардиология* 2011;4:67–73).
10. Felker G. M., Menz R. J. Acute Decompensated Heart Failure. *JACC* 2012;59 (24):2145–2153.
11. Buggey J., Mentz R. J., Pitt B. et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015;169:323–333.
12. Felker G. M., Menz R. J., Shankar S. S., Brater D. K. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284: F11 – F21.
13. Roush G. S., Kaur R., Ernst M. E. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19 (1):5–13.
14. Subramanya A. R., Elisson D. H. Diuretic Therapy. In: *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-Base Balance* 2013;171–201.
15. Wilcox C. S. New Insights into Diuretic Use in patients with Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798–805.
16. Felker G. M. Diuretic management in Heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16 (4):S68 – S72.
17. De Bruyne L. K. M. Mechanism and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 2003;79:268–271.
18. Felker G. M. Loop diuretics in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17:305–311.
19. Buerkert J., Martin D., Prasad J. et al. Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. *Am J Physiol* 1979;236: F454–F464.
20. Dargie H. J., Allison M. E., Kennedy A. C., Gray M. J. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br Med J* 1972;4:196–198.
21. Lowenthal D. T., Dickermann D. The use of diuretics in varying degrees of renal impairment: An overview. *Clin Exp Hypertens* 1983; A5:297–307.
22. Koornans H. A., Roos J. C., Boer P. et al. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982;4:190–197.
23. Wollam G. L., Tarazi R. C., Bravo E. L., Dustan H. P. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 1982;72:929–938.
24. Brunner G., Von Bergmann K., Häcker W., Von Möllendorf E. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydrologically decompensated cirrhosis of the liver. *Arzneim-Forsch Drug Res* 1998;38:176–179.
25. Pichette V., du Souich P. Role of kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:345–349.
26. Humes H. D. Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1999;884:15–18.

27. Shankar S. S., Brater C. D. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284: F11–F21.
28. Jutabha P., Anzai N., Wempe M. F. et al. Apical voltage – driven urate efflux transporter NPT4 in renal proximal tubule. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2010;30:1302–1311.
29. Rahman M., Pressel S., Davis B. R. et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180.
30. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;54:1403–1419.
31. Sica D. A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:65–71.
32. Powers D. A., Duggan J., Brady H. R. Renal-dose (low-dose) dopamine for treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:523–528.
33. Vargo D. L., Brater D. C., Rudy D. W., Swan S. K. Dopamine does not enhance furosemide – induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1032–1037.
34. Welch W. J. Adenosine, type I receptors: role in proximal tubule Na<sup>+</sup> reabsorption. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;213 (1):242–248.
35. Sica D. A., Gehr T. W. Diuretic use in stage five chronic kidney disease and end – stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:483–490.
36. Bragg-Gresham J. L., Fissell R. B., Mason N. A. et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;49:426–431.
37. Stamatakis M. K. Treatment and prevention of acute renal failure. *J Pharm Pract* 2002;15 (5):392–404.
38. Brater D. C. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000;319:38–50.
39. Schetz M. Should we use diuretics in acute renal failure? Best practice & research. *Clin Anaesthesiol* 2004;18 (1):75–89.
40. Piccinni P., Gramaticopolo S. Diuretics in Intensive Care: Positive and Negative Aspects. In Allaria B., eds. *Practical Issues in Anesthesia and Intensive Care*. Milan: Springer-Verlag Italia; 2012:59–71.
41. Bonegio R., Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:301–308.
42. Denton M. D., Chertow G. M., Brady H. R. “Renal dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;49:1–4.
43. Mathur V. S., Swan S. K., Lambrecht L. J. et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med* 1999;27:1832–1837.
44. Lewis J., Salem M. M., Chertow G. M. et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;36:767–774.
45. Kellum J. A., Mehta R. L., Ronco C. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2001;132:258–265.
46. Hull R. P., Goldsmith D. A. J. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008;336:1185–1189.
47. Ghafari A., Mehdizadeh A., Alavi-Darazam I. et al. Co-administration of Albumin-Furosemide in Patients with the Nephrotic Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22 (3):471–475.
48. Kodner C. Nephrotic Syndrome in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2009;80 (10):1129–1134.
49. Brater D. C. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:229–395.
50. Agarwal R., Gorski J., Sundblad K., Brater D. C. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1100–1105.
51. Esnault V. L., Erhlas A., Delcroix C., Moutel M. G., Nguyen J. M. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved anti-proteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:474–481.
52. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J. F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy of renin-angiotensin system on proteinuria in renal diseases. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.

Поступила 20.09.16 (Received 20.09.16)