

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена аналізу клініко-фармакологічних аспектів раціонального використання діуретиків у хворих з артеріальною гіпертензією. Робота складається з 3 розділів, викладених на 66 сторінках, має 45 таблиць, 4 рисунки, 52 джерела інформації.

Ключові слова: діуретики, гіпертонічна хвороба, фармакологія, анкетування, аналіз листів призначень.

ABSTRACT

The work is devoted to the analysis of clinical and pharmacological aspects of rational use of diuretics in patients with arterial hypertension. The work consists of 3 sections, set out on 66 pages, has 45 tables, 4 figures, 52 sources of information.

Key words: diuretics, hypertension, pharmacology, questionnaires, analysis of letters of appointment.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО
ВИКОРИСТАННЯ ДІУРЕТИКІВ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу,

групи КФс16(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація

освітньої програми Клінічна фармація

Валерій НОВОСЕЛЕЦЬКИЙ

Керівник: ас., к.м.н., ас. Олексій ПОПОВ

Рецензент: доц., к.м.н., доц. В'ячеслав КАШУТА

Харків – 2021 рік

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІУРЕТИКИ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНУ ДІЮ(огляд літератури).....	8
1.1 Історія виникнення.....	8
1.2 Анатомія і фізіологія сечовидільної системи.....	9
1.3 Сучасні уявлення про фармакологію діуретиків.....	12
1.4 Вибір оптимальної діуретичної терапії та питання діуретичної резистентності.....	25
1.5 Результати порівняльних досліджень і подальші перспективи	27
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ...	32
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ДІУРЕТИКІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.....	35
3.1 Аналіз проведеного анкетування в аптеці.....	35
3.2 Проведення клініко-фармакологічної оцінки раціонального застосування діуретиків.....	41
3.3 Практичні рекомендації для пацієнтів з прийому діуретиків	61
3.4 Практичні рекомендації для лікарів з використання діуретиків	63
ВИСНОВКИ.....	65
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	67

ВСТУП

Актуальність теми. Діуретики належать до найчастіше вживаних груп медикаментів. Вони збільшують об'єм виділеної сечі, посилюють екскрецію натрію, впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. За даними доказової медицини, діуретики рекомендовані для постійного застосування пацієнтам із низкою хвороб, насамперед із артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю.

Проте впродовж останнього десятиліття проблемі оптимізації діуретичної терапії не приділялося належної уваги [1], а більшість вітчизняних публікацій присвячені дії лише одного препарату. Тому доцільним є розгляд питань оптимізації застосування діуретиків.

Набряковий синдром – один з основних проявів ХСН. При затримці рідини, що супроводжується застоєм крові в легенях та периферичними набряками, діуретики необхідний компонент симптоматичного лікування серцевої недостатності. Їх використання швидко зменшує задуху та підвищує толерантність до фізичного навантаження (клас рекомендацій I) [20]. І хоча діуретини не покращують прогнозу в пацієнтів із ХСН, ці препарати, зменшуючи затримку рідини, покращують якість життя хворих. Тому в рекомендаціях по лікуванню ХСН[5] діуретини розглядаються як стандарт комплексної терапії, до складу якої входять β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, дигоксин. Терапія набряків, зумовлених ХСН, включає використання петльового діуретика з одночасним обмеженням вживання рідини та солі. Проте в частини пацієнтів терапевтична ефективність сечогінних суттєво знижується або втрачається, виникає відсутність або неадекватно малий приріст діурезу у відповідь на діуретики, у тому числі їх комбінації та застосування в зростаючих дозах. Такий стан називають резистентністю до діуретиків. При ХСН низьких функціональних класів резистентність формується

рідко. Справжньою проблемою неефективність сечогінних препаратів стає при тяжкій серцевій недостатності. Так, у дослідженнях Taylor S.H. та співавт. [27] резистентність до діуретиків (потреба в фуросеміді більше 80 мг/добу або буметаніді більше 2 мг/добу) траплялись у кожного третього пацієнта з ХСН. За визначенням Benjamin J. та співавт. [13,25], резистентність до діуретиків – це збереження симптомів застою, незважаючи на оптимальне застосування в/в діуретиків, визначене, як одне з перерахованого: фуросемід (у добовій дозі більшій за 160-240 мг) або інший петльовий діуретик в еквівалентній дозі; тривала в/в інфузія петльового діуретика; комбінована терапія оптимальними дозами петльового діуретика з дистальним діуретиком (наприклад, метолазон). Benjamin J. та співавт. [13] виділяють фактори ризику формування резистентності до діуретиків: гіпертензія, знижена функція нирок, тяжкі симптоми ХСН, гіпонатріємія, значна кардіальна дисфункція. Резистентність до діуретиків розглядається як незалежний предиктор зростання загальної та раптової смертності при ХСН [15,43].

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження стала розробка підходів до раціоналізації застосування діуретиків в умовах аптеки захворювань які пов'язані з лікуванням діуретиками.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд по проблемі лікування препаратами з групи діуретики.
2. Провести клініко-фармакологічну оцінку раціональності застосування діуретиків по листах лікарських призначень.
3. Провести анкетування відвідувачів аптеки які приймають діуретики.
4. Розробити практичні рекомендації для пацієнтів та лікарів з приводу раціонального застосування діуретиків.

Об'єкт дослідження: фармакологічна група діуретиків.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при відпуску діуретиків, ефективність та безпека лікування.

Методи дослідження. Літературний пошук, анкетування відвідувачів аптек; статистичні.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі вперше проведено анкетування відвідувачів аптеки за розробленою анкетною, проаналізовані оновленні рекомендації світових асоціацій щодо прийому діуретиків та відповідність самолікування хворих цих рекомендаціям, виявлена низька поінформованості відвідувачів аптеки про раціональне використання діуретиків. Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клініко–фармацевтичного вивчення, розробки і впровадження принципів оптимізації застосування діуретиків.

Структура та обсяг. Робота складається зі вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, основна частина) та висновків. Робота викладена на , викладених на 66 сторінках, має 45 таблиць, 4 рисунки, 52 джерела інформації.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІУРЕТИКИ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНУ ДІЮ (огляд літератури)

1.1 Історія виникнення

Діуретики, дія яких полягає у збільшенні об'єму виділеної сечі, посиленні екскреції натрію, впливі на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, належать до найчастіше вживаних груп медикаментів. За даними доказової медицини, вони рекомендовані для постійного застосування пацієнтам із цілим рядом хвороб, насамперед із артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю. Проте, впродовж останнього десятиліття проблемі оптимізації діуретичної терапії не приділялося належної уваги [1,16,50], більшість вітчизняних публікацій стосуються дії лише одного препарату. Оскільки діуретики не є однорідною групою, їхній вплив має певні особливості. Незважаючи на те, що сімейні лікарі, терапевти та кардіологи призначають ці препарати майже щодня, обговорення питань їх раціонального застосування залишається актуальним [1, 2], на що вказує і власна клінічна практика. Першими препаратами, діуретичну активність яких помітили лікарі, були токсичні похідні ртуті, що застосовувалися для лікування сифілісу, та перші антибактеріальні сульфаніламідів, сечогінна дія яких була зумовлена пригніченням активності ферменту карбоангідрази. Це стало підставою для синтезу в 1951 р. діуретика ацетазоламідів. Широке клінічне використання сечогінних засобів почалося з середини минулого століття, коли у 1956 р. був синтезований та призначений перший тiazидний діуретик – хлоротіазид, подібний за будовою до ацетазоламідів та сульфаніламідів. Спостереження клініцистів показали, що у хворих, які отримували сульфаніламідів, розвивався метаболічний алкалоз та олужнення сечі внаслідок активації діурезу з виділенням бікарбонату натрію. У 1958 р. був створений більш потужний тiazидний діуретик – гідрохлоротіазид, а у 1959 р. – хлорталідон [3]. Наприкінці 60-х років синтезовані фуросемід у Німеччині та етакринова

кислота у США, які отримали свою назву – петлеві діуретики – за місцем їх дії (у петлі Генле ниркових каналців). Унаслідок цілеспрямованого вивчення антикалійуретичної активності 25 тис. хімічних сполук у 1966 р. був виділений амілорид.

1.2 Анатомія і фізіологія сечовидільної системи

Нефрон (рис 1.1) являє собою утворення, різноманітні відділи якого істотно відрізняються не тільки функціонально, але і морфологічно. Нефрон ділиться на проксимальний сегмент, або відділ, що містить у собі звиті каналці першого порядку і прямі каналці. Потім розрізняють тонкий сегмент петлі Генле і дистальний сегмент, що підрозділяється на висхідний прямий каналець, звиті каналці і збиральні трубки. Фізіологи часто вживають поняття «проксимальний відділ нефрону», «дистальний відділ нефрону». Термін «проксимальний відділ нефрону» збігається з анатомічним розподілом, приведеним вище, термін «дистальний відділ нефрону» містить в собі частину від висхідного коліна петлі Генле до збиральних трубок. Такий розподіл обумовлений процесами, що протікають до петлі Генле і після неї, причому ці процеси істотно відрізняються один від одного [25, 48].

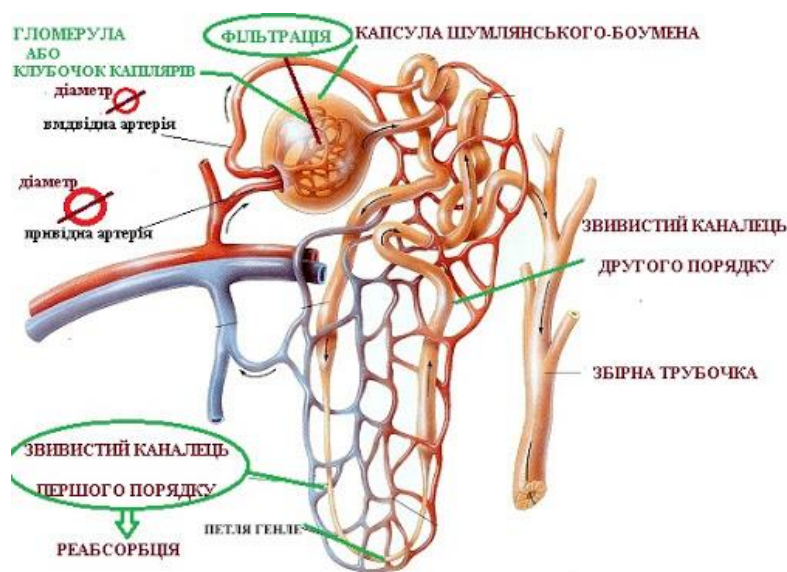


Рис. 1.1 Будова нефрону

Проксимальний відділ нефрону - це місце інтенсивної реабсорбції води і солей (іонів натрію, бікарбонатів, фосфатів). Приблизно 2/3 клубочкового фільтрату реабсорбується по всій довжині проксимального каналця.

Первинним процесом є реабсорбція натрію клітинами ниркового епітелію проксимального каналця, реабсорбція бікарбонату, фосфатів. Реабсорбція має ізоосмотичний характер, тобто осмолярна концентрація внутрішньоканальцевої рідини не збільшується в порівнянні з плазмою крові. Проте це не означає, що склад клубочкового фільтрату не змінюється при проходженні по довжині каналця. У каналцевій рідині прогресивно зменшується концентрація фосфату, бікарбонату, зростає концентрація водневих іонів, хлоридів, креатиніну, амонію.[40, 52] Ізоосмотичний характер реабсорбції показує, що міжклітинні шляхи в проксимальному відділі нефрону дуже значні й обумовлюютьтік води і розчинених у ній речовин. Про це ж свідчить низький трансубулярний потенціал у цьому відділі нефрону, рівний 2-6 мВ. Через стінку ниркового каналця здійснюються значні потоки іонів і води внаслідок дифузії, при цьому реабсорбується 266 мкмоль/(см²с) натрію, у той час як у протилежному напрямку абсорбується 204 мкмоль/(см²с).

Різниця між цими потоками і пояснюється активним транспортом натрію.

Проксимальний відділ нефрону може стати об'єктом дії діуретиків, що можуть змінювати активний транспорт натрію, бікарбонатів, фосфатів. Особливе значення останнім часом приділяється реабсорбції фосфатів, підвищене їх виділення із сечею свідчить про проксимальним ефект діуретиків. У проксимальному каналці може відбуватися збільшення шунтуючих потоків по міжклітинних проміжках. При дії осмотичних діуретиків, наприклад, можуть збільшуватися міжклітинні проміжки і проходження не реабсорбованих молекул діуретику по каналцям нирок не тільки утримує від реабсорбції воду, але і створюєтік рідини з інтерстиціальної ділянці усередину каналця. У проксимальному каналці локалізують свій ефект інгібітори карбоангідази, тому що роль цього

ферменту в процесі реабсорбції натрію особливо велика саме в цьому відділі, де іон натрію реабсорбується в обмін на секретуємий у просвіток нефрону іон водню [21,22,30].

Іншим функціонально значимим місцем у нефроні, на який можуть діяти діуретики, є висхідний відділ петлі Генле. Було показано, що в його просвітку на відміну від інших відділів нефрону спостерігається позитивний потенціал стосовно інтерстиціального простору. Цей позитивний потенціал пояснюється активним транспортом іонів хлору через стінку висхідного відділу петлі Генле. Хоча цей транспорт у даний час і названий вторинно активним, залежним від Na^+ , K^+ -залежної АТФ-ази, яка активується іонами натрію, він визначає електропозитивний заряд у петлі Генле. Стінка висхідного відділу петлі Генле не проникна для води і тому активний транспорт хлору і слідом за ним рух іонів натрію створює підвищену концентрацію натрію в мозковому прошарку нирки, що й обумовлює процес концентрування сечі. Канальцева рідина, що витікає з цього відділу нефрону, містить набагато меншу кількість хлориду і натрію, чим рідина проксимального каналця. Висхідний відділ петлі Генле є об'єктом дії діуретиків, які об'єднуються під назвою «петльові», або діуретики, що володіють максимальним натрійуретичним ефектом (фуросемід, буметанід, етакринова кислота). Блокада реабсорбції натрію в цій ділянці у великій мірі результується в збільшенні натрійурезу і хлорурезу, тому що у цьому відділі нефрону відбувається масивна операція з реабсорбції натрію і води [32,33,34].

Дистальний відділ нефрону на противагу проксимальному здійснює різноманітні і варіабельні зміни внутрішньоканальцевої рідини, він чутливий до гормональних стимулів (альдостерон і вазопресин). Дистальний відділ нефрону містить у собі сегмент *macula densa*, який чутливий до зміни електролітного складу внутрішньоканальцевої рідини, особливо до іонів хлору, а також ранній і пізній дистальні каналці і збиральні трубки. У дистальному каналці

здійснюється активний транспорт натрію, який регулюється альдостероном. Транспорт води регулюється зміною проникності стінки каналця під впливом антидіуретичного гормону (АДГ). Велике значення тут має і секреція іонів калію, що здійснюється пасивно по електрохімічному градієнту. Калій переходить із внутрішнього середовища клітин по електрохімічному градієнту через люменальну (тобто звернену в просвіток каналця) мембрану. Рушійною силою для калію є негативний електричний потенціал у просвіті каналця. Частина калію обмінюється на реабсорбуємий іон натрію. У дистальному каналці відбуваються процеси ацидифікації сечі [23,24].

Дистальний каналець і збиральні трубки також можуть бути об'єктом дії діуретиків. Ряд препаратів (антагоністи альдостерону, тріамтерен, амілорид) зменшують прямо або побічно проникливість люменальної мембрани для натрію і, отже, знижують його реабсорбцію у цьому відділі нефрону. Проте препарати, які діють у дистальному відділі нефрону, малоефективні, тому що навіть значне блокування реабсорбції натрію в цьому відділі може збільшувати кількість екскретуємого натрію тільки на 2-5% від розміру інфільтраційного заряду [24].

1.3 Сучасні уявлення про фармакологію діуретиків

Виділяють три основних класи сечогінних засобів: тіазидні, петльові та калійзберігаючі діуретики. З практичної точки зору важливе значення має класифікація діуретиків в залежності від місця додатку їх дії в нефроні, що визначає виразність натрійуретичного ефекта. Останній виражається у відсотках екскретуємого натрію від загальної кількості натрію, який профільтрувався в ниркових клубочках. Відповідно до існуючої класифікації діуретиків виділяють наступні групи препаратів в залежності від виразності натрійуретичного ефекта [11]:

1) Сильнодіючі діуретики викликають екскрецію більше 15-20 % натрію, який профільтрувався; – похідні сульфамойла нтралінової кислоти (фуросемід,

буметанід, пиретанід, торасемід);—похідні феноксиуксусної кислоти (етакринова кислота, індакринон);

2) Діуретики з помірно виразним натрійуретичним ефектом, які викликають екскрецію 5-10 %натрію, який профільтрувався;—ті ази ди [похідні бензотіадиазина] (хлортіазид, гідрохлортіазид, бегндрофлюметіазид, циклопентіазид, метиклотіазид, трихлорметиазид, гідрофлуметіазид, бензтиазид);—тіазидоподібні діуретики: хлорталідон, клопамід, індапамід, ксипамід;

3) Слаюкодіючі діуретики викликають екскрецію менше 5 % натрію, який профільтрувався;—калійзберігаючі діуретики (амілорид, тріамтерен, спіронолактон)—інгібітори карбоангідрози (ацетазоламід).Кожна група препаратів надає свій ефект строго в певних структурах нефрона. Наприклад, ті ази ди «працюють» в дистальних звивистих каналцях висхідного коліна петлі Генле, блокуючи там активний обмін Cl-Na, а K-зберігаючі діуретики блокують реабсорбцію Na в дистальних звивистих каналцях і збірних трубочках. «Петльові» діуретики блокують обмін Cl-Na-K в товстому сегменті висхідної петлі Генле [12,14].На теперішній час викликає інтерес група тіазидоподібних або нетіазидних діуретиків [15,17,18]

Інгібітори карбоангідрози діють на рівні проксимальних звивистих каналців нефрона, збільшуючи кількість сечі з лужною реакцією. Сфера застосування інгібіторів карбоангідрози досить невелика в силу незначного і тимчасового натрійуретичного і діуретичного ефектів, а також високої частоти розвитку ускладнень (в першу чергу, вираженого метаболічного ацидозу). Найбільш серйозним побічним ефектом інгібіторів карбоангідрози є метаболічний ацидоз (він частіше розвивається у пацієнтів похилого віку, хворих на цукровий діабет, ниркову недостатність). Внаслідок небезпеки розвитку даного ефекту тривалість застосування препаратів цієї групи зазвичай обмежується 5 днями [31,36].

Осмотичні діуретики. Представником осмотичних діуретиків є манітол, який значно знижує реабсорбцію рідини на рівні тонкого сегмента петлі Генле, крім того, при його застосуванні знижується реабсорбція Na^+ в нижніх відділах нефрона. Використання маннітолу призводить до збільшення загального ниркового кровотоку, кровотоку в мозковому шарі нирки, ниркового плазматока, зниження колоїдно-осмотичного тиску білків плазми, підвищенню рівня клубочкової фільтрації. Слід зазначити, що маннітол обмежено застосовують в кардіології [26].

Тіазидні і споріднені діуретики блокують реабсорбцію іонів Na^+ і Cl^- в початковому відділі дистального звивистих каналців, індукують секрецію іонів K^+ в дистальному каналці нефрона, збільшують натрійурез, підвищують екскрецію води, помірно збільшують калійурез і магнійурез, знижують екскрецію кальцію (Ca^{2+}) і уратів. Тіазидні і споріднені діуретики характеризуються досить високою біодоступністю і швидким початком дії, знижують втрати кальцію і сприяють уповільненню розвитку остеопорозу. Слід відзначити зменшення діуретичної і антигіпертензивної ефективності тіазидних діуретиків у осіб зі зниженням функції нирок. Тривалість дії дозволяє використовувати їх зазвичай в режимі одноразового прийому протягом сутки [19,26].

Петльові діуретики (фуросемід, торасемід, етакринова кислота) блокують реабсорбцію іонів Na^+ , K^+ , Cl^- - транспортну з істему в мембрані епітелію товстого ділянки висхідного коліна петлі Генле, внаслідок чого істотно збільшуються натрій урез, калій урез і екскреція води, в меншій мірі зростає кальційурез і магнійурез; екскреція уратів на початковому етапі застосування петльових діуретиків підвищується, в подальшому – знижується [44].

Калійзберігаючі діуретики представлені двома класами препаратів: не взаємодіють з рецепторами альдостерону - амілорид, триамтерен і конкурентні антагоністи альдостерону - спіронолактон, еплеренон. Механізм діуретичної дії цих класів калійзберігаючих діуретиків подібний і включає інгібування

абсорбції Na^+ в дистальних звивистих каналцях і початкової частини збиральної трубки, а також значне зниження секреції іонів K^+ і H^+ . Це призводить до помірного збільшення натрийуреза і екскреції води, зниження екскреції калію, H^+ , для триамтерена і амilorида показано також зменшення екскреції кальцію і магнію (табл.1) [35].

Таблиця 1.1

Фармакологічні властивості діуретиків

Показник	Ацетазоламід	Петльові діуретики	Тіазидоподібні діуретики	Антагоністи мінералокортикостероїдних рецепторів ¹	Амilorид
Місце дії	Проксимальний нефрон	Висхідна частина петлі Генле	Початкова частина дистальних звивистих каналців	Кінцева частина дистальних звивистих каналців	Кінцева частина дистальних звивистих каналців
Початкова доза/звичайна доза для тривалого застосування	Перорально 250–375 мг Внутрішньовенно 500 мг	Фуросемід 20–40/40–240 мг ² Буметанід 0,5–1,0/1–5 мг ² Торасемід 5–10/10–20 мг ²	Гідрохлоротіазид 25/12,5–10 мг ³ Метолазон 2,5/2,5–10 мг ³ Хлорталідон 25/25–200 мг ³ Хлоротіазид 500–1000 мг (наявна форма для внутрішньовенного введення)	Спіронолактон 25/25–50 мг Еплеренон 25/25–50 мг Канреноат калію 25–200 мг (не для тривалого застосування)	5/10 мг

Максимально рекомендована загальна добова доза	Перорально 500 мг 3 рази на добу Внутрішньовенно 500 мг 3 рази на добу	Фуросемід 400–600 мг Буметанід 10–15 мг Торасемід 200–300 мг	Гідрохлоротіазид 200 мг Метолазон 20 мг Хлорталідон 100 мг Хлоротіазид 1000 мг	50–100 мг (دوزи >400 мг застосовують у гепатології)	20 мг
Період напіврозпаду	2,4–5,4 год	Фуросемід 1,5–3,0 год Буметанід 1–1,5 год Торасемід 3–6 год	Гідрохлоротіазид 6–15 год Метолазон 6–20 год Хлорталідон 45–60 год	Канренон 16,5 год ⁴ Еплеренон 3–6 год	Нормальна швидкість клубочкової фільтрації: 6–9 год Швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв/1,73 м ² : 21–144 год
Початок дії	Перорально 1 год Внутрішньовенно 15–60 хв.	Перорально 0,5–1 год ⁵ Внутрішньовенно 5–10 хв ⁵ Підшкірно 0,5 год ⁵	Перорально 1–2,5 год Внутрішньовенно хлоротіазид наявний у формі для внутрішньовенного введення, початок дії — 30 хв	Перорально 48–72 год ⁴ Внутрішньовенно (канреноат калію) 2,5 год	Перорально 2 год
Біодоступність при пероральній	Абсорбція дозозалежна, доза >10 мг/кг	Фуросемід 10–100% Буметанід 80–100%	Гідрохлоротіазид 65–75% Метолазон 60–65% ⁶	Спіронолактон ≈90% Еплеренон 69%	30–90%

ному застосуванні	маси тіла демонструє змінне поглинання	Торасемід 80–100%	Хлорталідон невідомо Хлоротіазид 9–56%		
Ентеральна абсорбція, пов'язана зі вживанням їжі	Можна застосовувати разом з їжею. Їжа зменшує вираженість симптомів гастроінтестинальних розладів	Фуросемід – так (сповільнена) Буметанід – так (сповільнена) Торасемід – ні	Гідрохлоротіазид – невідомо Метолазон – невідомо Хлорталідон – невідомо	Спіронолактон – біоактивність підвищується при вживанні жирної їжі Еплеренон – невідомо	Невідомо
Ефективність (ФЕН) ⁷	4%	20–25% ⁸	5–8%	2%	2%

¹Мінімальний діуретичний ефект.

²Дози петльових діуретиків для внутрішньовенного та перорального застосування однакові.

³Лише пероральне застосування при гострій СН; тiazидні діуретики не рекомендовані для повсякденного амбулаторного застосування при хронічній стабільній СН.

⁴Канренон — активний метаболіт спіронолактону. Внутрішньовенний канреноат калію — форма для внутрішньовенного застосування, що метаболізується у канренон зі значними рівнями у плазмі крові через 2,5 год після застосування.

⁵Загалом подібний для різних петльових діуретиків.

⁶Наявні варіації між фармацевтичними брендами метолазону.

⁷Визначена у пацієнтів без СН. ФЕН (фракційна екскреція натрію) — частка натрію, відфільтрована нирками, яка зрештою екскретується з сечею. Вимірюється на підставі показників плазми крові та натрію сечі. З клінічної точки зору ФЕН може бути розрахована як часткова оцінка ефективності діуретиків. Нормальний рівень залежить перш за все від швидкості клубочкової фільтрації, але зазвичай він становить <2% у пацієнтів із відносно непошкодженою нирковою функцією. Діуретики, особливо петльові, підвищують ФЕН. $ФЕН = 100 \cdot (\text{натрій сечі} \cdot \text{креатинін плазми крові}) / (\text{натрій плазми крові} \cdot \text{креатинін сечі})$.

У разі застою чи перевантаження об'ємом хронічна затримка натрію та рідини додатково підвищує внутрішньосудинний об'єм, що призводить до надмірного зростання екстраваскулярної рідини. Окрім ультрафільтрації, єдиним шляхом позбавлення від натрію та рідини є посилення ниркового натрійурезу та діурезу. Діуретики збільшують виведення натрію та рідини нирками: ознаки, пов'язані з їх затримкою (наприклад периферичні набряки), зазвичай, швидко регресують на тлі діуретичної терапії. Тому в Настанові ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 р. наполегливо рекомендовано застосовувати петльові діуретики для полегшення ознак і симптомів перевантаження рідиною (клас рекомендацій I, рівень доказів B) (табл. 2) (Ponikowski P. et al., 2016) [37].

Таблиця 1.2

Рекомендації ESC (2016) щодо лікування пацієнтів із СН зі збереженою та проміжною ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Пацієнтів із СН зі збереженою або проміжною ФВ ЛШ рекомендовано обстежити щодо супутньої серцево-судинної та несерцево-судинної патології і за наявності такої їх необхідно лікувати безпечними та ефективними методами, що сприяють зменшенню вираженості симптомів, поліпшенню самопочуття та/чи прогнозу	I	C
Пацієнтам із СН зі збереженою або проміжною ФВ ЛШ та наявністю застійних явищ для зменшення вираженості симптомів рекомендовано застосування діуретиків	I	B

Мета застосування діуретиків — досягнення і підтримання еуволемії за допомогою максимально низьких доз. При досягненні еуволемії ступінь перевантаження об'ємом і сечогінна відповідь визначатимуть успіх терапії (ter Maaten J.M. et al., 2015).

Для подолання резистентності після досягнення ефекту «стелі» (недостатньої ефективності максимальної переносимої дози ПД) рекомендовано додатково призначити тiazидний/тiazидоподібний діуретик (ТД/ТПД) перорально. Цей підхід відомий як «послідовна блокада нефрона». Спільний механізм дії таких препаратів – блокада натрій-хлоридного котранспортера в дистальних звивистих каналцях. Тому з патофізіологічної точки зору ТД/ТПД можуть частково компенсувати ефекти ремоделювання нефрона та затримки натрію, які виникають унаслідок тривалої терапії ПД[38,39].

Інші властивості молекул даних ліків суттєво різняться, що слід враховувати на практиці при комбінуванні з ПД. Так, хлорталідон повільно всмоктується в кишечнику, тому його треба приймати за кілька годин до в/в інфузії ПД для досягнення максимальної синергії ефектів. Натомість гідрохлортiazид абсорбується та виводиться швидко, тому його доцільно застосовувати одночасно із ПД. Подібно до ПД, ефективність ТД/ТПД значною мірою залежить від стану ниркового кровотоку. Всупереч усталеним уявленням, більш пізня доказова база вказує на те, що останні зберігають ефективність і при значеннях ШКФ <30 мл/хв[37,41].

Особливістю ТД/ТПД є виразний калійуретичний ефект – на один іон натрію виводиться 2-3 іони калію. Ефект втрати калію особливо значущий при станах із високим рівнем альдостерону, таких як СН, що загрожує розвитком гіпокаліємії та серцевих аритмій. Як показав нещодавній метааналіз даних із реальної клінічної практики М.А. Brisco-Bacik et al. (2018), додавання тiazидів до ПД асоціювалося

з почастішанням випадків гіпонатріємії та гіпокаліємії. Зважаючи на відносну безпеку високих доз ПД, що було показано в дослідженні DOSE-AHF, тактика подвоєння дози ПД або його заміни (фуросеміду на торасемід) може бути пріоритетною для подолання резистентності до діуретичної терапії при СН, тоді як додавання ТД/ТПД слід розглядати як наступний крок в алгоритмі адаптації діуретичної терапії (рис. 1.2) [4,7].

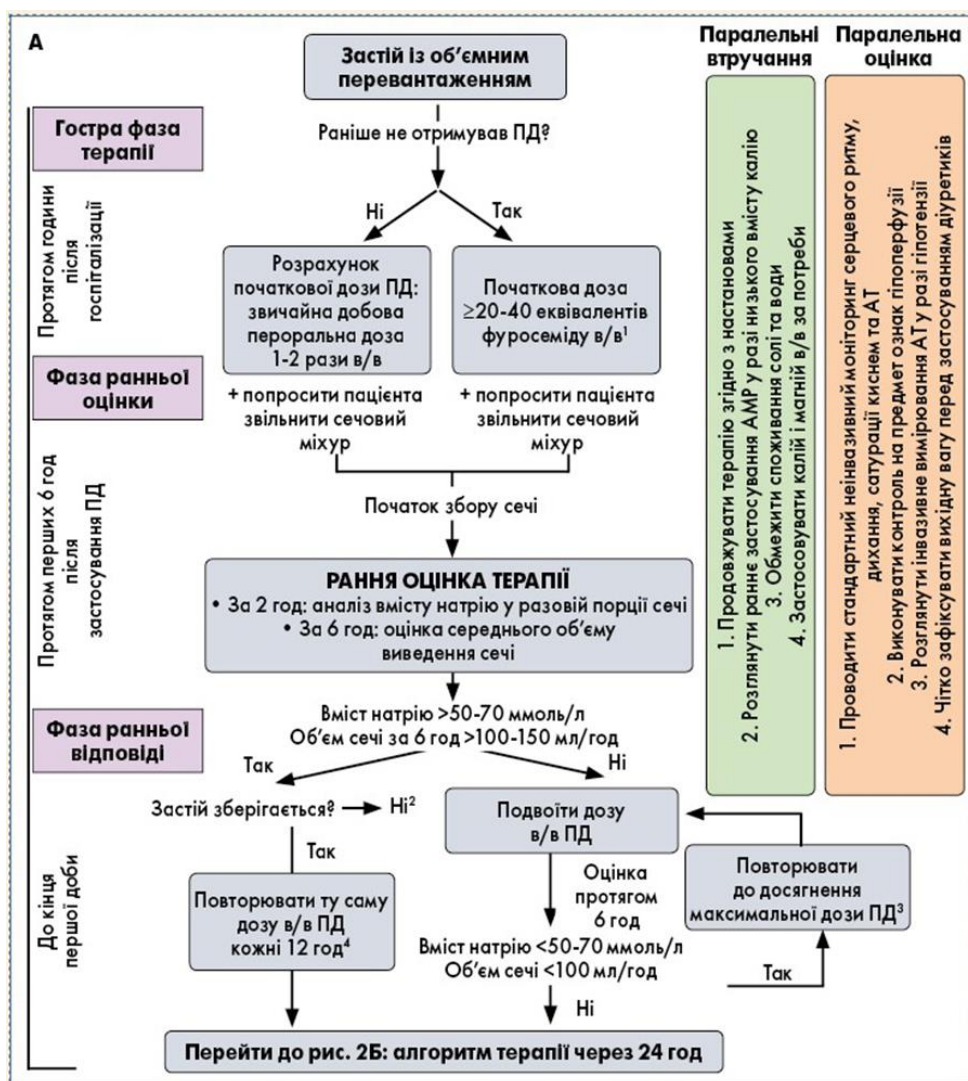


Рис.1.2

Алгоритм діуретичної терапії при гострій СН, що супроводжується застійними явищами з об'ємним перевантаженням

Примітки: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

1 Для пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації слід розглянути вищу дозу; 2 треба шукати інші причини задишки у разі швидкого усунення застою; 3 максимальною дозою в/в ПД зазвичай вважають 400-600 мг фуросеміду; 4 у пацієнтів із задовільним діурезом після разового застосування ПД можна розглянути режим дозування 1 раз на добу.
Адаптовано за W. Mullens et al., 2019.

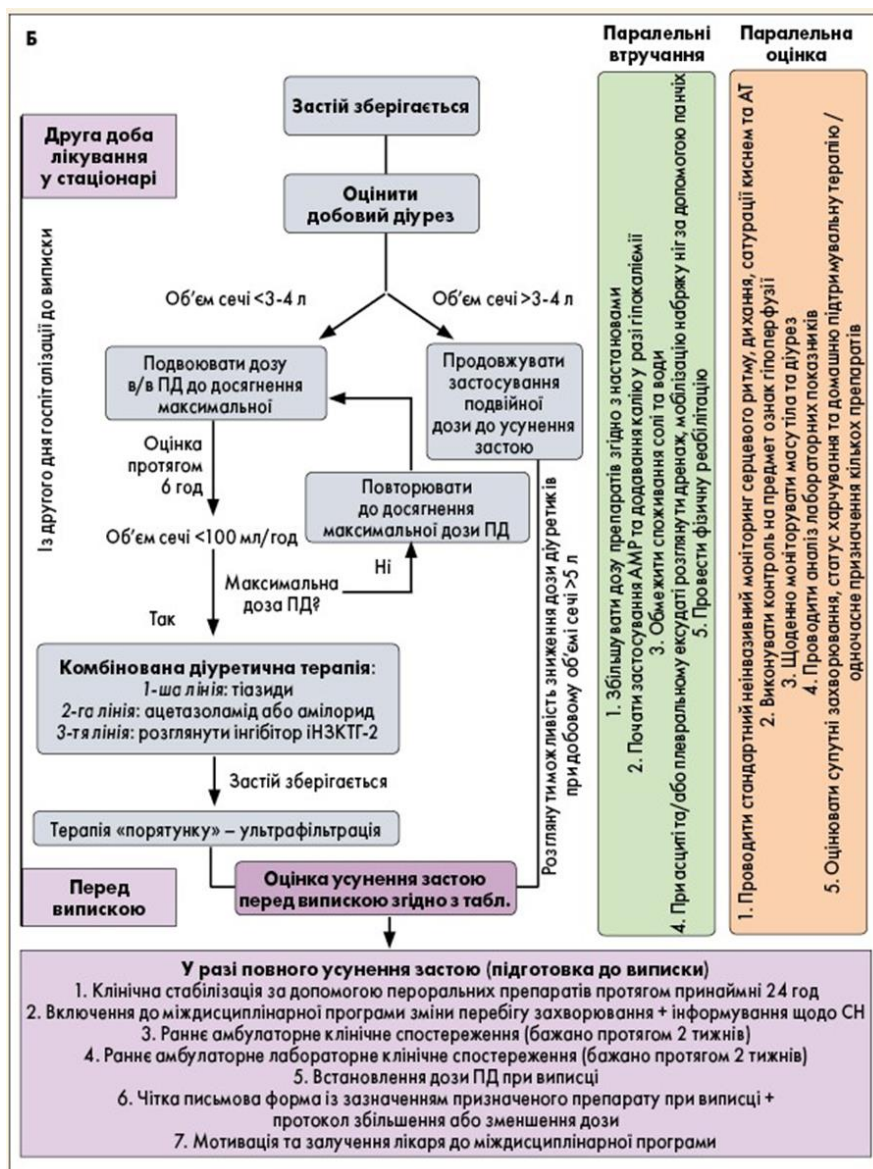


Рис. 1.2Б. Алгоритм терапії через 24 год: можливе застосування загальної дози ПД у вигляді тривалої або болусної інфузії

*Примітка: іНЗКТГ-2 - інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.
 Адаптовано за W. Mullens et al., 2019.*

Застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), як-то спіронолактон, еплеренон, проявляють значиму корисну дію при СН. Ниркові ефекти АМР включають модуляцію натрієвих і калієвих каналів у дистальному відділі нефрона. АМР отримали від ESC рекомендацію І класу як лікарські засоби, що змінюють перебіг захворювання при симптомній хронічній СН зі зниженою ФВ шляхом

нейтралізації ефекту «вислизання» альдостерону, зумовленого надмірною нейрогормональною активацією.

На думку експертної панелі HFA, ранній початок приймання АМР у постійній дозі (25 мг) може бути корисним для компенсації гіпокаліємічного ефекту петльових і тіазидних діуретиків. Додавання АМР до схеми лікування СН зі зниженою ФВ дає більше впевненості в тому, що пацієнт буде виписаний зі стаціонара, отримавши оптимальну терапію, яка здатна вплинути на перебіг хвороби [42].

Побічні реакції які викликають діуретики

Водно-електролітні розлади

- Порухення обміну води (гіповолеція) і натрію (гіпонатріємія, гіпернатріємія)
- Гіпокаліємія (тіазидові, тіазидоподібні, петлеві), гіперкаліємія (калійзберігаючі)
- Порухення кислотно-лужної рівноваги: ацидоз (інгібітори карбоангідрази), алкалоз (тіазидоподібні)
- Гіпомагніємія, гіпокальціємія

Метаболічні порушення

- Гіперглікемія (тіазидові)
- Гіперурикемія, подагра
- Гінекомастія (спіронолактон)
- Гіперліпідемія

Системні ефекти внаслідок водно-електролітних змін

- Порухення гемодинаміки: гіпотензія, гіпертензія (рикошетні гіпертензивні кризи, характерні для тіазидових діуретиків); аритмії, ішемія міокарда

- Порушення гемостазу і реологічних властивостей крові: збільшення гематокриту, гіпервіскозний синдром, посилення адгезії та агрегації тромбоцитів, еритроцитів (сладж-синдром)

- Диспептичний синдром, функціональні розлади
- Зміни сечостатевої та нервової систем

Інші розлади

- Алергічні реакції (геморагічна пурпура, кропив'янка, свербіж шкіри)
- Ототоксичні реакції (етакринова кислота)
- Агранулоцитоз
- Холестатичний гепатит
- Дефіцит тіаміну (бері-бері)

Порушення електролітного та кислотно-лужного балансу внаслідок дії діуретиків викликають численні ефекти з боку практично всіх систем організму. Для пацієнта найбільш загрозливими є **серцево-судинні прояви**, а саме зміни: регуляції артеріального тиску (гіпотензія чи гіпертензія); автоматизму та збудливості міокарда (серцеві аритмії); стану гладеньких м'язів коронарних судин (ішемія міокарда). Найчастіше за умов застосування діуретиків спостерігаються артеріальна ортостатична гіпотензія та серцеві аритмії [2]. Гіпертензією проявляються тiazидові рикошетні гіпертензивні кризи, що було детально розглянуто в публікації «Феномен резистентності до діуретиків та рикошету: причини, механізми та шляхи подолання» («Рациональная фармакотерапия», 2015, № 3) [6]. Слід пам'ятати, що збільшення дози потужних діуретиків (фуросемід у дозі понад 1 мг/кг) суттєво підвищує ризик рефлекторної вазоконстрикції [5], яка разом із порушенням реологічних властивостей крові може сприяти тромбозу судин з критичними наслідками. Рідко тiazидові діуретики можуть викликати некротизуючий ангіїт (васкуліт, переважно шкірний), але цю ймовірність слід також брати до уваги.

Система крові відповідає на застосування діуретиків порушеннями гемостазу і реологічних властивостей крові, що проявляється збільшенням гематокриту, гіпервіскозним синдромом, адгезією та агрегацією тромбоцитів і еритроцитів (сладж-синдром). Тіазидові діуретики можуть спричинити лейкопенію, нейтропенію чи агранулоцитоз, тромбоцитопенію, апластичну чи гемолітичну анемію, пригнічення функції кісткового мозку. Такі системні ефекти трапляються рідко, однак імовірність їх розвитку зростає за умов застосування тіазидів одночасно із імунодепресантами, системними кортикостероїдами, прокаїнамідом чи цитостатиками[3,5].

З боку **травної системи** за умов використання діуретичних засобів можуть виникати функціональні розлади – закреп або діарея, диспептичні прояви, біль у ділянці шлунка, відсутність апетиту, сухість у роті [2]. Тіазиди часто викликають подразнення шлунка, діарею, закреп і навіть медикаментозний панкреатит. Досить рідко тіазиди спричиняють внутрішньопечінковий холестаза та жовтяницю, однак цей ефект може бути частішим за умов одночасного застосування з іншими препаратами, які сповільнюють метаболізм ензимів гепатоцитів.

Спостерігаються також системні прояви побічної дії діуретиків із боку **центральної нервової системи**, однак вони трапляються рідко та, як правило, мають помірне вираження. До них належать головний біль, запаморочення, втомлюваність, загальна слабкість, судоми та оніміння кінцівок, нервовість, напруження, занепокоєння, дратівливість. Ще рідше спостерігаються сонливість чи безсоння, депресія, нечіткість зору [2]. Іноді діуретики викликають залежність, зокрема у пацієнтів із нервовою анорексією, коли ці препарати застосовують для зменшення маси тіла. Використання тіазидів у високих дозах часто може викликати переднепритомний стан і головний біль, рідко – неспокій, депресію, порушення сну, парестезії.

Сечова та статеві системи як точки дії діуретиків можуть відповідати на їх застосування ніктурією, імпотенцією, пригніченням лібідо [2], хоча увага клініцистів на таких ефектах, як правило, не концентрується. У літературі

описано поглиблення сексуальної дисфункції під час використання тiazидових діуретиків у високих дозах (більше 50 мг): за даними дослідження TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study, 1999 р.), пацієнти, які вживали хлорталідон упродовж року, частіше мали це ускладнення, однак через два роки застосування діуретика частота порушення зменшилася, наблизившись до рівня в групі плацебо [5]. Слід також пам'ятати, що у пацієнтів з дисфункцією сечового міхура раптовий значний діурез під впливом діуретика може викликати гостру затримку сечі, особливо серед хворих із гіпертрофією передміхурової залози, яка є дуже частим фоновим станом в осіб літнього та старечого віку.

Застосування діуретичних засобів також може призводити й до інших органних чи системних уражень. Так, тiazидові діуретики іноді викликають порушення з боку **шкіри**, найчастіше – фотосенсибілізацію, висипи, кропив'янку. Рідко можуть спостерігатися шкірні реакції, що нагадують прояви червоного вовчака (або активується супутня шкірна форма системного червоного вовчака), чи навіть виникає токсичний епідермальний некроліз, загрозливий для життя пацієнта. Описані також поодинокі випадки анафілактичного шоку. Тривала діуретична терапія, зокрема при хронічній серцевій недостатності, може призвести також до дефіциту тіаміну (бері-бері) внаслідок його підвищеної екскреції з сечею [11]. Також тiazидові діуретики іноді можуть викликати підвищення температури тіла, про що слід пам'ятати у плані диференційної діагностики різних лихоманок.

1.4 Вибір оптимальної діуретичної терапії та питання діуретичної резистентності

Хоча діуретики є одним з найбільш призначуваним класів лікарських засобів, в даний час остаточно не сформульовані рекомендації за схемою їх титрації при тривалому використуванні,

також не проводилося великих проспективних рандомізованих контрольованих досліджень впливу діуретиків на захворюваність і смертність. У деяких обсерваційних дослідженнях виявлена асоціація між використанням петльових діуретиків та підвищенням смертності [9]. В протилежність цим даним Кокранівський мета-аналіз [8] показав, що у пацієнтів з ХСН петльові і тiazидні діуретики можуть знизити ризик смерті і прогресування серцевої недостатності порівняно з плацебо, а також підвищити фізичну активність.

В 2019 р європейські експерти з the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology опублікували спеціальний консенсусний документ: The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [10], в якому відображена і згоджена позиція по принципам діуретичної терапії при ХСН і виборі діуретика в різних клінічних ситуаціях.

Цілью діуретичної терапії при декомпенсації пацієнтів із серцевою недостатністю, як і з зниженою, так і збереженою фракцією викиду, являється досягнення еуволемії за допомогою видалення надлишку натрію (і супроводжуючої його води) [11]. Вимірювання вмісту натрію в сечі останнім часом розглядається як індикатор сечогінної відповіді [12]. У нещодавно проведеному дослідженні високий вміст натрію в сечі після введення фуросеміду у пацієнтів з прогресуючою серцевою недостатністю було зв'язано з більш низькою частотою госпіталізацій через 30 днів [13]. Ймовірно, знижений натрійурез і більш несприятливий прогноз асоційовані з діуретичною резистентністю.

Діуретична резистентність має мультифакторний механізм. При застійній серцевій недостатності виникає набряклість стінки кишки, наслідком чого знижується кровотік у слизовій оболонці, також погіршується моторика кишечника через підвищення симпатичної активності. Все це призводить до уповільненню досягнення пікової концентрації лікарського препарату [14]. У пацієнтів з нирковою недостатністю інші органічні кислоти, такі як азот

сечовини, можуть конкурувати з петльовими діуретиками за перенесення транспортерами органічних катіонів, при цьому меншу кількість лікарського засобу досягає точки прикладання дії. Це призводить до нездатності досягти концентрації діуретичного порогу, необхідного для ефективності препарату. Зміни в натрієвому обміні в відповідь на дію петльових діуретиків також сприяють діуретичній резистентності. У періоди зниження концентрації лікарського засобу між повторними дозами діуретиків спостерігається відновлення реабсорбції натрію, яке було названо «пост-діуретичним ефектом» [15]. Також описаний «феномен гальмування» після тривалого використання діуретиків через ниркову адаптацію. Гіпертрофія клітин в дистальних звивистих каналцях, вдалині від місця дії петльових діуретиків, призводить до підвищення ефективності реабсорбції натрію і зменшує дію петльових діуретиків [16]. Крім перерахованого вище, інші лікарські засоби можуть сприяти стійкості до діуретику, наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [17].

З огляду можливих електролітних порушень, подальшої нейрогормональної активації, погіршення ниркової функції і симптоматичної гіпотензії рекомендується використовувати петлеву діуретичну терапію в найменшій дозі, яка достатня для підтримки еуволемії [18]. Найбільш оптимальною в даний час вважається багатопараметрична оцінка наявності перегрузки об'ємом з використанням клініки в спокої і в час фізичного навантаження, а також біомаркерів, доповнених даними інструментальних методів дослідження [10]

1.5 Результати порівняльних досліджень і подальші перспективи

Ні Європейська настанова (Ponikowski P. et al., 2016), ані поточні клінічні рекомендації Американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця/Американського товариства з серцевої недостатності

(American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America — ACC/AHA/HFSA) (Yancy C.W. et al., 2017) не підкреслюють переваг жодного з діуретиків при лікуванні пацієнтів із СН. Однак існуючі фармакологічні та інші відмінності, ймовірно, свідчать про користь застосування торасеміду, і на сьогодні є досить обнадійливі свідчення цьому. Встановлено, що порівняно з фуросемідом торасемід покращує сурогатні маркери тяжкості СН, такі як функція ЛШ, рівні мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові та функціональний клас СН за NYHA, а також може зменшувати кількість госпіталізацій, реадмісій та знижувати смертність. Дані свідчать, що ці переваги можуть бути опосередковані здатністю торасеміду знижувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшувати вираженість фіброзу міокарда, відсутністю негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін та рівні сечової кислоти та електролітів у крові (Buggey J. et al., 2015; Morozova T.E., Yudina I.Y., 2016).

Проведено порівняння впливу торасеміду і фуросеміду на віддалені результати і зміну класу хронічної СН за критеріями NYHA (Ozierański K. et al., 2019). Петльові діуретики отримували 1440 пацієнтів із 2019 осіб, внесених до польського реєстру СН ESC. Через 12 міс лікування клас хронічної СН за NYHA був вищим у пацієнтів групи фуросеміду, застосування якого було пов'язане з вищим ризиком погіршення ≥ 1 класу за NYHA (20,0 та 12,9% у групі фуросеміду та торасеміду відповідно; $p=0,03$). Зроблено висновок, що торасемід може сприятливо впливати на функціональний клас за NYHA і віддалені результати у пацієнтів із хронічною СН, особливо молодшого віку (<65 років) та осіб із дилатаційною кардіоміопатією[42].

Згідно з результатами дослідження TORIC, смертність пацієнтів із хронічною СН II–III класу за NYHA, які отримували протягом 12 міс торасемід (10 мг/добу перорально), була значно нижчою, ніж у групі застосування фуросеміду (40 мг/добу перорально) та інших діуретиків (2,2 і 4,5% відповідно) ($p<0,05$). Функціональне поліпшення, відповідно до

класифікації NYHA, відзначено у достовірно більшої кількості пацієнтів, які застосовували фуросемід і торасемід, ніж фуросемід та інші діуретики (45,8 і 37,2% відповідно). Аномально низький рівень калію у плазмі крові наприкінці дослідження з нижчою ймовірністю виявлений у пацієнтів, які отримували торасемід (12,9 і 17,9% відповідно) (Cosín J. et al., 2002) [46,51].

У систематичному огляді та метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень порівнювали торасемід і фуросемід у пацієнтів із систолічною СН. Торасемід достовірно знижував кількість реадмісій СН порівняно із фуросемідом і, окрім того, — зумовив зниження смертності від усіх причин на 14% (відносний ризик 0,86, 95% довірчий інтервал 0,53–1,39; $p=0,54$) (DiNicolantonio J.J., 2012)[35].

Загалом доказові дані щодо лікування діуретичними препаратами при СН досі залишаються складними у зв'язку з обмеженою кількістю проведених невеликих проспективних досліджень. Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної діуретичної стратегії та оцінки досягнення еуволемії при СН. Необхідні рандомізовані контрольні дослідження щодо оцінки протинабрякових властивостей інших діуретиків, окрім петльових та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Потрібні нові ефективні та безпечні фармакологічні чи механічні методи усунення ознак застою без пошкодження органів-мішеней. N.A. Gilotra та співавтори (2018) у своєму дослідженні перевіряють ефект підшкірного введення фуросеміду порівняно з пероральним[47,49]. Крім того, декілька майбутніх досліджень вивчатимуть оптимальне використання поточних варіантів лікування діуретиками. Зокрема, дослідження з інноваційним дизайном TRANSFORM-HF, що триває, напряду оцінює переваги двох найширше застосовуваних діуретиків — торасеміду та фуросеміду — щодо зниження смертності від усіх причин (первинна кінцева точка) та якості життя пацієнтів і частоти госпіталізацій (вторинна кінцева точка)

у близько 6 тис. пацієнтів як зі зниженою, так і з нормальною ФВ ЛШ (Yale Center for Clinical Investigation (YCCI)/Duke Clinical Research Institute (DCRI), 2019)[45,46].

Висновки до першого розділу:

1. Широке клінічне використання сечогінних засобів почалося з середини минулого століття, коли у 1956 р. був синтезований та призначений перший тіазидний діуретик – хлоротіазид, подібний за будовою до ацетазоламіду та сульфаніламідів. Спостереження клініцистів показали, що у хворих, які отримували сульфаніламідів, розвивався метаболічний алкалоз та олужнення сечі внаслідок активації діурезу з виділенням бікарбонату натрію. У 1958 р. був створений більш потужний тіазидний діуретик – гідрохлоротіазид, а у 1959 р. – хлорталідон [3]. Наприкінці 60-х років синтезовані фуросемід у Німеччині та етакринова кислота у США, які отримали свою назву – петлеві діуретики – за місцем їх дії (у петлі Генле ниркових каналців). Унаслідок цілеспрямованого вивчення антикалійуретичної активності 25 тис. хімічних сполук у 1966 р. був виділений амілорид.

2. Виділяють три основних класи сечогінних засобів: тіазидні, петльові та калійзберігаючі діуретики. З практичної точки зору важливе значення має класифікація діуретиків в залежності від місця додатку їх дії в нефроні, що визначає виразність натрійуретичного ефекта. Останній виражається у відсотках екскретуемого натрію від загальної кількості натрію, який профільтрувався в ниркових клубочках. Відповідно до існуючої класифікації діуретиків виділяють наступні групи препаратів в залежності від виразності натрійуретичного ефекта.

3. Мета застосування діуретиків — досягнення і підтримання еуволемії за допомогою максимально низьких доз. При досягненні еуволемії ступінь перевантаження об'ємом і сечогінна відповідь визначатимуть успіх терапії.

4. Діуретики збільшують виведення натрію та рідини нирками: ознаки, пов'язані з їх затримкою (наприклад периферичні набряки), зазвичай, швидко регресують на тлі діуретичної терапії. Тому в Настанові ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 р. наполегливо рекомендовано застосовувати петльові діуретики для полегшення ознак і симптомів перевантаження рідиною (клас рекомендацій I, рівень доказів B)

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анкетування в аптеці: опитування проводилося в усній формі на базі аптек м. Карлівка з 14 по 30 квітня 2021 р. Було опитано 30 відвідувачів аптеки. Вибір респондентів відбувався методом випадкової вибірки. У дослідженні приймали участь респонденти, що отримували препарат за призначенням медичного персоналу і ті, що зробили вибір самостійно (порад знайомих або провізора чи фармацевта). Дані дослідження у подальшому були оброблені з використанням комп'ютерних програм.

Для проведення дослідження було розроблено анкету, що приведена нище.

АНКЕТА ДЛЯ ХВОРОГО ЯКИЙ ПРИЙМАЄ ДІУРЕТИК

Вік: _____ Стать: Ч Ж

1.Ви приймаєте цей препарат по призначенню лікаря?Якщо ні вкажіть з якого джерела Ви дізнались про цей препарат.

Так

Ні

2.Який проміжок часу Ви приймаєте ці препарати ?

3. З приводу якої хвороби ви приймаєте діуретики?

А)Набряки

Б)Захворювання серцево-судинної системи

В) нефрогенний нецукровий діабет

Г)Інші (назвіть) _____

4. Були у Вашій сім'ї хтось приймає діуретичні препарати?

А) Так

Б) Ні

5. Якому діуретичному препарату віддаєте перевагу?

6. В якій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкцій тощо)? _____

7. Чи було Вас поінформовано про умови раціонального застосування при придбанні діуретичного препарату?

Так

Ні

8. Чи було Вас поінформовано про можливі побічні ефекти при придбанні діуретичного препарату?

Так

Ні

9. Чи бувають у Вас після прийому діуретичного препарату будь-які негативні відчуття? Які саме?

Так: _____

Ні

10. Якщо можете, назвіть основні побічні ефекти того діуретичного препарату, який Ви регулярно приймаєте:

1)

2)

3)

13. Які хронічні захворювання Ви маєте?

Серцево-судинна

система _____

Шлунково-кишковий

тракт _____

Нирки

Печінка

14. Чи консультувалися Ви з сімейним лікарем щодо прийому діуретику?

Так

Ні

15. Чи консультувалися Ви з лікарем іншої спеціальності щодо прийому діуретиків?

Так, _____ (спеціальність лікаря)

Ні

16. Оцініть від 1 до 10, наскільки препарат покращив якість Вашого здоров'я, де 1 – зовсім не покращив, 10 – покращив максимально сильно.

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10

Аналіз листів призначень: Для проведення цього дослідження було зібрано 15 листів призначень неврологічного та кардіологічних відділень Карлівської Центральної районної лікарні. Для дослідження листи призначень відбирались такі, що містять у назначенні діуретики. Для самого аналізу 5 листів відбирались методом випадкової вибірки. Дані дослідження у подальшому були оброблені з використанням комп'ютерних програм, та проведено клініко-фармакологічну оцінку раціонального використання діуретиків за допомогою наукової літератури.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ДІУРЕТИКІВ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1 Аналіз проведеного анкетування

Загалом було опитано 30 відвідувачів аптеки які приймають діуретичні засоби.

Демографічна структура опитуваних

Серед опитуваних чоловіки склали 65,6%, а жінки- 34,4%(табл.3.1). Більшість респондентів знаходились у віковій групі 61-70 років, а середній вік людей які приймають діуретики становив 58 років.

Табл.3.1

Вікова структура опитуваних

Вікова група	Загальна кількість	%
<40	1	3,3
40-50	5	16,7
51-60	8	26,7
61-70	14	46,6
>71	2	6,7

Набільш частими зверненнями до аптеки з приводу купівлі діуретиків стали Артеріальна гіпертензія-53,3% , серцева недостатність- 36,7% та набряки мозку- 10%(табл.3.2). Це є типовими захворюваннями, адже саме ці захворювання є основними показаннями до застосування діуретиків.

Табл.3.2

Причини прийому діуретиків

Захворювання	Загальна кількість	%
Артеріальна гіпертензія	16	53,3
Серцева недостатність	11	36,7
Набряк мозку	3	10

Менша кількість людей відзначають прийом діуретиків з приводу захворювань які можуть передаватись спадково(табл. 3.3).

Табл.3.3

Спадкові кореляції

Наявність близьких родичів які приймають діуретичні засоби	Загальна кількість	%
Так	8	26,7
Ні	22	73,3

Діуретичний засіб, що придбався найбільш часто був фуросемід, як моно препарат та в комбінації з спіронолактоном (Табл.3.4). На нього припадало всіх діуретиків, що купувались. Деякі респонденти купували декілька діуретичних засобів. Також слід відмітити, що респонденти купували діуретичні засоби які менше коштували.

Табл. 3.4

Вибір респондентами Діуретиків

Діюча речовина	Загальна кількість
Фуросемід	13
Гідрохлортіазид	7
Індапамід	7
Спіронолактон	7
Фуросемід/Спіронолактон	5
Рослинного походження	4
Торасемід	3
Етакринова кислота	2
Еплеренон	2

Щодо вибору фармацевтичної форми лікарського засобу, то тут почти повністю переважали таблетки 70% , що легко пояснити зручністю прийому даної фармацевтичної форми(табл.3.5)

Табл.3.5

Вибір лікарської форми

Лікарська форма	Загальна кількість	%
Таблетки, капсули	21	70
Ампули	6	20
Інші	3	10

Найбільш часто вибір діуретиків ґрунтувався на призначеннях лікаря. Несподівано, порадами друзів та знайомих або інших джерел керувалась дуже мала кількість людей, що напевно пов'язано з середнім віком респондентів(Табл.3.6).

Табл.3.6

Джерело рекомендацій щодо прийому конкретного НІЗП

Джерело поради приймати препарат	Загальна кількість	%
Друзі, знайомі	3	10
Провізор (фармацевт)	8	26,7
Лікар	17	56,7
Інтернет	2	6,7

Про спосіб застосування не була проінформована менше четвертої частини (табл. 3.7), а про можливі побічні ефекти – більше третини респондентів (табл. 3.8). Це свідчить про недостатню ефективність роботи системи охорони здоров'я по інформуванню населення в даному регіоні.

Табл.3.7

Проінформованість про спосіб застосування

Відповідь	Загальна кількість	%
Так	23	76,7
Ні	7	23,3

Табл. 3.8

Поінформованість про побічні ефекти

Відповідь	Загальна кількість	%
Так	18	60
Ні	12	40

Більшість опитуваних добре переносять прийом діуретиків. Проте четверта частина мали побічні реакції:

М'язова слабкість-3

Нудота-2

Втома-2

За даними нашого опитування ніхто з респондентів не знав про можливі серйозні побічні реакції з приводу прийому діуретиків. Це дає підтвердження тому що в країні дуже низька інформованість населення.

Це підтверджується і результатами даного опитування (Табл.3.9). Треба зауважити, що в структурі супутніх захворювань переважали захворювання, що можуть бути погіршені прийомом діуретиків(ниркова недостатність, порушення водно-сольового балансу, захворювання печінки)

Табл.3.9

Структура супутніх захворювань

Захворювання	Загальна кількість	%
Артеріальна гіпотензія	2	6,7
Ниркова недостатність	3	10

Порушення функцій печінки	1	3,3
Гіпокаліємія	2	2,5
Гіпонатріємія	1	3,3
Гіперкальціємія	1	3,3

Слід зауважити, що тільки 30% опитуваних консультувалися з сімейним лікарем чи терапевтом. Міжнародні рекомендації ESC по лікуванню серцевих захворювань рекомендують консультацію в кардіолога на перших етапах лікування, проте тільки 45% отримали цю консультацію.

Також слід примітити що тільки 20% респондентів отримали призначення, для запобігання ускладнень, у вигляді антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

На думку експертної панелі HFA, ранній початок приймання АМР у постійній дозі (25 мг) може бути корисним для компенсації гіпокаліємічного ефекту петльових і тiazидних діуретиків. Додавання АМР до схеми лікування СН зі зниженою ФВ дає більше впевненості в тому, що пацієнт буде виписаний зі стаціонара, отримавши оптимальну терапію, яка здатна вплинути на перебіг хвороби[28,29].

Оцінки покращення здоров'я коливались від 5 до 10, при цьому більшість опитуваних людей оцінюють своє здоров'я після прийому діуретиків на 9/10, а середня оцінка становила 7,8/10(Табл.3.10).

Табл 3.10

Оцінка якості життя

Оцінка якості життя	Кількість респондентів
5	2
6	3
7	4
8	7
9	11
10	3

3.2 Проведення клініко-фармакологічної оцінки раціонального застосування діуретиків

Дослідження показало що найбільш частіше діуретики були призначені людям в діагнозі яких була Гіпертонічна хвороба II або III стадії як супутнє захворювання таких хворих було 53,3%, пацієнтів які приймали препарати даної групи з черепно-мозковою травмою 33,3%, та 13,3% хворих з іншими захворюваннями при яких можливе призначення діуретиків(рис.3.1).

Рис. 3.1 Найчастіші діагнози



Також було проаналізовано препарати з групи діуретиків які найчастіше призначалися (Рис. 3.2), ними виявилися Діакарб-33,3%, Фуросемід-26,7%, Ліпразид- 26,7% та інші препарати- 13,3%, що свідчить про їх терапевтичну активність при даних захворюваннях.

Рис. 3.2 Препарати які найчастіше призначалися



Табл 3.11

**Клініко-фармакологічна оцінка
раціональності застосування лікарських засобів**

Діагноз: Розсіяний склероз

№ з/п	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
1	Наявність поліпрагмазії: 3 - мала (одночасне призначення 2–4 препаратів) 2- незначна (одночасне призначення 5–6 препаратів) 1- велика (одночасне призначення 7–9 препаратів) 0- надмірна (одночасне призначення 10 та більше препаратів)			2	
2	Поліпрагмазія 1 – обгрунтована, 0 - необгрунтована		1		
3	Оцінка ризику розвитку ПР				
	0 - ≥ 4 захворювань/станів, 1 – ≤ 4 захворювань/станів		1		
	0 – наявність ХСН, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність захворювання печінки, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ниркової недостатності, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ПР в анамнезі, 1 – відсутність		1		
4	Індекс раціональності застосування ЛЗ: Середній індекс раціональності терапії	17			
	Процент раціональності терапії	95%			

Консультативне закінчення

Індекс раціональності терапії – помірного рівня (17 балів).

Процент раціональності терапії – 95%.

Супутня патологія відсутня, ризик розвитку ПР низький.

З метою оптимізації терапії рекомендовано:

1. Указувати в листі лікарських призначень дози та вказівки з приводу прийому препаратів.

Табл 3.12

Індекс раціональності застосування препарату <u>Ульсепан</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи є клінічно значимі між лікарських заємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	17

Табл 3.13

Індекс раціональності застосування препарату**Фармаліпон**

Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	17

Табл 3.14

Індекс раціональності застосування препарату <u>Верошпірон</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	17

Табл 3.15

Індекс раціональності застосування препарату <u>Солу-медрол</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	17

Табл 3.16

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Церегін</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильно дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи клінічно значимі міжлікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнята тривалість терапії?	2
Сума балів	17

Табл 3.17

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Гліятон</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильно дані вказівки з прийому ЛЗ?	1
5. Чи клінічно значимі міжлікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. Ч. Препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнята тривалість терапії?	2
Сума балів	17

Проаналізувавши цей лист призначень можна зробити висновок , що діуретик(Верошпірон) використовувався не для прямого лікування хвороби а в якості профілактики виникнення побічної дії препарату Солу-медрол такої як підвищене виведення калію з організму а так як препарат Верошпірон містить діючу речовину спіронолактон який блокує альдостерон і сприяє затримці калію в організмі.

Табл 3.18

**Клініко-фармакологічна оцінка
раціональності застосування лікарських засобів**

Діагноз:Інфаркт та Гіпертонічна хвороба 3 стадії

№ з/п	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
1	Наявність поліпрагмазії: 3 - мала (одночасне призначення 2–4 препаратів) 2- незначна (одночасне призначення 5–6 препаратів) 1- велика (одночасне призначення 7–9 препаратів) 0- надмірна (одночасне призначення 10 та більше препаратів)		1		
2	Поліпрагмазія 1 – обгрунтована, 0 – необгрунтована		1		
3	Оцінка ризику розвитку ПР				
	0 - ≥ 4 захворювань/станів, 1 – ≤ 4 захворювань/станів		1		
	0 –наявність ХСН, 1 – відсутність		1		
	0 –наявність захворювання печінки, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ниркової недостатності, 1 – відсутність		1		
	0–наявність ПР в анамнезі, 1 – відсутність		1		
4	Індекс раціональності застосування ЛЗ: Середній індекс раціональності терапії	18			
	Процент раціональності терапії	100%			

Консультативне заключення

Індекс раціональності терапії –помірного рівня (18 балів).

Процент раціональності терапії – 100%.

Супутня патологія присутня, ризик розвитку ПР низький.

Табл 3.19

Індекс раціональності застосування препарату <u>Брилінта 90мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарських заємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	18

Табл 3.20

Індекс раціональності застосування препарату <u>Бісопролол 2,5 мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	18

Табл 3.21

Індекс раціональності застосування препарату Еплетор 25 мг	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.22

Індекс раціональності застосування препарату Торарен 10 мг	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.23

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Рамізес 2,5</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи клінічно значимі міжлікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	18

Табл 3.24

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Роксера 40 мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі міжлікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	18

Табл 3.25

Індекс раціональності застосування препарату <u>Лоспірин 75 мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.26

Індекс раціональності застосування препарату <u>Кораксан 7,5 мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Проаналізувавши цей лист ми бачимо, що в ньому використовуються два діуретики Еплетор і Торарен які є раціонально підібрані під терапію даних захворювань.

**Клініко-фармакологічна оцінка
раціональності застосування лікарських засобів**

Діагноз: Енцефалопатія складного генезу після перенесеного інсульту

№ з/п	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
1	Наявність поліпрагмазії: 3 - мала (одночасне призначення 2–4 препаратів) 2- незначна (одночасне призначення 5–6 препаратів) 1- велика (одночасне призначення 7–9 препаратів) 0- надмірна (одночасне призначення 10 та більше препаратів)				3
2	Поліпрагмазія 1 – обґрунтована, 0 – необґрунтована		1		
3	Оцінка ризику розвитку ПР				
	0 - ≥ 4 захворювань/станів, 1 – ≤ 4 захворювань/станів		1		
	0 – наявність ХСН, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність захворювання печінки, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ниркової недостатності, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ПР в анамнезі, 1 – відсутність		1		
4	Індекс раціональності застосування ЛЗ: Середній індекс раціональності терапії	18			
	Процент раціональності терапії	100%			

Індекс раціональності терапії – помірною рівня (18 балів).

Процент раціональності терапії – 100%.

Супутня патологія відсутня, ризик розвитку ПР низький

Табл 3.28

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Діуремід</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2

5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.29

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Кортексин 10мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.30

Індекс раціональності застосування препарату	
<u>Когнум</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2

7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.31

Індекс раціональності застосування препарату <u>Триномія 2,5мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.32

**Клініко-фармакологічна оцінка
раціональності застосування лікарських засобів**

Діагноз: Черепно мозкова травма

№ з/п	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
1	Наявність поліпрагмазії: 3 - мала (одночасне призначення 2–4 препаратів) 2- незначна (одночасне призначення 5–6 препаратів) 1- велика (одночасне призначення 7–9 препаратів) 0- надмірна (одночасне призначення 10 та більше препаратів)				3
2	Поліпрагмазія 1 – обґрунтована, 0 – необґрунтована		1		
3	Оцінка ризику розвитку ПР				

	0 - ≥ 4 захворювань/станів, 1 – ≤ 4 захворювань/станів	1		
	0 – наявність ХСН, 1 – відсутність	1		
	0 – наявність захворювання печінки, 1 – відсутність	1		
	0 – наявність ниркової недостатності, 1 – відсутність	1		
	0 – наявність ПР в анамнезі, 1 – відсутність	1		
4	Індекс раціональності застосування ЛЗ: Середній індекс раціональності терапії	18		
	Процент раціональності терапії	100%		

Індекс раціональності терапії – помірного рівня (18 балів).

Процент раціональності терапії – 100%.

Супутня патологія відсутня, ризик розвитку ПР низький

Табл 3.33

Індекс раціональності застосування препарату <u>Л-лізіна еусцинат</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сума балів	18

Табл 3.34

Індекс раціональності застосування препарату <u>Маніт 200,0</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.35

Індекс раціональності застосування препарату <u>Діакарб</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні данівказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.36

Індекс раціональності застосування препарату <u>Вестибо 24 ml</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні даніказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.37

Індекс раціональності застосування препарату <u>Платифілін 0,2% 1,0</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні даніказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

**Клініко-фармакологічна оцінка
раціональності застосування лікарських засобів**
**Діагноз:ІХС; кардіосклероз, атеросклероз, гіпертонічна хвороба 3
ступеню**

№ з/п	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
1	Наявність поліпрагмазії: 3 - мала (одночасне призначення 2–4 препаратів) 2- незначна (одночасне призначення 5–6 препаратів) 1- велика (одночасне призначення 7–9 препаратів) 0- надмірна (одночасне призначення 10 та більше препаратів)			2	
2	Поліпрагмазія 1 – обгрунтована, 0 - необгрунтована		1		
3	Оцінка ризику розвитку ПР				
	0 - ≥ 4 захворювань/станів, 1 – ≤ 4 захворювань/станів		1		
	0 –наявність ХСН, 1 – відсутність		1		
	0 –наявність захворювання печінки, 1 – відсутність		1		
	0 – наявність ниркової недостатності, 1 – відсутність		1		
	0–наявність ПР в анамнезі, 1 – відсутність		1		
4	Індекс раціональності застосування ЛЗ:				
	Середній індекс раціональності терапії	18			
	Процент раціональності терапії	100%			

Табл 3.39

Індекс раціональності застосування препарату <u>Строфантин 0,25</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарських засободії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.40

Індекс раціональності застосування препарату <u>Фуросемід 20мг</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарських засободії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.41

Індекс раціональності застосування препарату <u>Метонат 5,0</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарських заємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Табл 3.42

Індекс раціональності застосування препарату <u>NaCl 0.9% 15,0</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарських заємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієїгрупи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Індекс раціональності застосування препарату <u>Аспаркам</u>	
Питання	Кількість балів
1. Чи є показання для даного ЛЗ?	3
2. ЛЗ ефективний для лікування захворювання, яке є у пацієнта?	3
3. Чи правильно підібрана доза ЛЗ?	2
4. Чи правильні дані вказівки з прийому ЛЗ?	2
5. Чи є клінічно значимі між лікарські взаємодії?	2
6. Чи присутній негативний вплив ЛЗ на хвороби та стани, що є у пацієнта?	2
7. Чи є повторення призначень (у т. ч. препарати з однієї групи)?	2
8. Чи прийнятна тривалість терапії?	2
Сумабалів	18

Індекс раціональності терапії – помірною рівня (18 балів).

Процент раціональності терапії – 100%.

Супутня патологія відсутня, ризик розвитку ПР низький

Проаналізувавши листи призначень можна зробити висновок, що терапія з використанням діуретиків проводиться раціонально так як всі взаємодії препаратів є обґрунтовані та клінічно доведені.

3.3 Практичні рекомендації для пацієнтів щодо раціонального прийому діуретиків.

Діуретики викликають посилене виділення сечі, тобто води і електролітів, в першу чергу натрію і калію. Інтенсивне виділення натрію з організму гіпертоніка сприяє поступовому зниженню артеріального тиску. А от зменшення запасів калію може сприяти появі порушень ритму серця, супроводжуватися м'язовою слабкістю і судомами. Для запобігання цих явищ разом з діуретиками лікар може призначити спеціальні калійзберігаючі препарати.

Приймайте діуретики до їжі. Виняток – такі препарати, як гідрохлортіазид, який п'ють під час або після їжі, і хлорталідон, який приймають натщесерце.

Під час лікування діуретиками обов'язково включіть в своє меню печену картоплю, курагу, абрикоси, банани, хурму, родзинки, персики та інші продукти, багаті калієм.

Слідкуйте за кількістю випитої і виділеної рідини. Якщо на початку лікування діуретиками виникає масивне (в 2-3 рази більший обсяг рідини) виділення сечі і це супроводжується різкою слабкістю, почастишенням серцебиття і значним падінням артеріального тиску, зверніться за консультацією до лікаря. Те ж слід зробити і при появі судом в ногах, різкої м'язової слабкості, перебоїв в серці. Особливу обережність слід дотримуватися хворим на цукровий діабет. Приймати діуретики типу гідрохлортиазида (гіпотіазид) їм не рекомендується. Збільшення вмісту цукру в крові ці препарати можуть викликати і у хворих з порушенням вуглеводного обміну.

Прийом гідрохлортиазиду і калійзберігаючих препаратів (триамтерен, верошпірон і амilorид) НЕ рекомендується і хворим з хронічною нирковою недостатністю.

Приймати діуретики жінкам з артеріальною гіпертонією у період вагітності можна лише за рекомендацією терапевта і акушера-гінеколога. З обережністю до них потрібно ставитися мамам, які годують дітей грудьми, оскільки поки не ясно, чи впливає негативно на новонародженого їх проникнення в молоко.

Не менш обережні повинні бути люди похилого віку. Вони по надчутливі до прийому діуретичних засобів, і у них частіше спостерігаються побічні ефекти, ніж у хворих середнього та молодого віку.

3.4 Практичні рекомендації для лікарів щодо раціонального призначення діуретиків

Спонукайте пацієнтів читати інструкцію по використанню лікарського препарату!

В призначеннях надавайте повну інформацію, щодо прийому діуретиків- дозу, спосіб прийому та інші вказівки які можуть вплинути на ефективну діуретичну терапію.

Інформуйте населення про часті побічні реакції(гіпокаліємія, гіповолемія та інші) та їх симптоми- млявість, м'язова слабкість, аритмія.

Пам'ятайте про взаємодію ліків. При лікуванні артеріальної гіпертензії Фуросемідом ні в якому разі не призначайте інгібітори АПФ так, як це може призвести до раптової артеріальної гіпотензії.

Також уникайте одночасного призначення декількох діуретиків, особливо однієї групи так як це може призвести до побічних реакцій.

Також рекомендую дотримуватися постійного медичного та лабораторного контролю пацієнтів. Так наприклад застосування фуросеміду потребує ретельного контролю стану та коригування дози- пацієнтам літнього віку, які особливо схильні до розвитку побічних дій. Лікування слід починати з низьких доз.

Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або в комбінації з іншими ЛЗ, слід проінформувати про ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ). Тому рекомендується регулярно оглядати шкіру особливо при довгому прийомі діуретиків

Також з лікарям рекомендується бути повністю проінформованим про анамнез хворого, тому що багато захворювань які можуть бути протипоказаннями для застосування діуретиків.

Висновки до розділу 3

1. Серед опитуваних чоловіки склали 65,6%, а жінки-34,4%(табл.3.1). Більшість респондентів знаходились у віковій групі 61-70 років, а середній вік людей які приймають діуретики становив 58 років.

2. Найбільш частими зверненнями до аптеки з приводу купівлі діуретиків стали Артеріальна гіпертензія-53,3% , серцева недостатність-36,7%та набряки мозку- 10%

3. Міжнародні рекомендації ESC по лікуванню серцевих захворювань рекомендують консультацію в кардіолога на перших етапах лікування, проте тільки 45% отримали цю консультацію.

4. Також слід примітити що тільки 20% респондентів отримали призначення,для запобігання ускладнень, у вигляді антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

5. Дуже низька інформованість населення з приводу прийому діуретиків. Про спосіб застосування не була проінформована менше четвертої частини -23.3%, а про можливі побічні ефекти – більше третини респондентів -40% .

6. Оцінки покращення здоров'я коливались від 5 до 10, при цьому більшість опитуваних людей оцінюють своє здоров'я після прийому діуретиків на 9/10, а середня оцінка становила 7,8/10

ВИСНОВКИ

1. Літературний огляд, свідчить що діуретики є поширеними лікарськими засобами для лікування великого списку хвороб насамперед артеріальної гіпертензії, та серцевої недостатності. Проте було виявлено, що останнім часом проблемі оптимізації діуретичної терапії не було надано прихильної уваги, незважаючи на те що використання діуретиків призводить до немалого списку побічних реакцій лікарі продовжують їх призначати щодня, тому проблема раціонального використання залишається актуальною для обговорення, на що вказує і клінічна практика.

2. Результати анкетування відвідувачів аптеки які купували діуретики показало: Серед опитуваних чоловіки склали 65,6%, а жінки- 34,4%. Більшість респондентів знаходились у віковій групі 61-70 років, а середній вік людей які приймають діуретики становив 58 років. Найбільш частими зверненнями до аптеки з приводу купівлі діуретиків стали Артеріальна гіпертензія-53,3% , серцева недостатність-36,7% та набряки мозку - 10%. Це є типовими захворюваннями, адже саме ці захворювання є основними показаннями до застосування діуретиків. Основним вибором діуретику склали препарати які призначив лікар. Відвідувачі аптеки схильні використовувати таблетовані форми.

3. Результатом проведеного аналізу клініко-фармакологічної оцінки раціональної терапії діуретиками показало, що препарати даної групи в неврології та кардіології призначають дуже часто, також було виявлено що в листах призначень які містили діуретики не було несумісності з даною групою.

4. Дослідження показало що найбільш частіше діуретики були призначені людям в діагнозі яких була гіпертонічна хвороба II або III стадії як супутнє захворювання таких хворих було 53,3%, пацієнтів які приймали препарати даної групи з черепно-мозковою травмою 33,3%, та

13,3% хворих з іншими захворюваннями при яких можливе призначення діуретиків

5. Препарати з групи діуретиків які найчастіше призначалися, виявилися Діакарб-33,3%, Фуросемід-26,7%, Ліпразид- 26,7% та інші препарати- 13,3%, що свідчить про їх ефективність в терапії захворювань листи призначень яких було проаналізовано.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Хоменко М.В. Диуретики в современной клинической практике. Донецк, 2012. 44 с.
2. Багрий А.Э., Щукина Е.В. Применение диуретиков в кардиологии . Здоров'я України. 2012. № 19. С. 16-17.
3. Шилов А.М., Чубаров М.В., Князева С.А., Мельник М.В. Диуретики в лечении сердечно-сосудистой патологии .. РМЖ. 2002. Т. 10, № 10. . [электронный ресурс].
4. Вікторів О. Безпечність медичного застосування діуретиків: індапамід . О. Вікторів. Ліки України. 2005. № 11. С. 45-48.
5. Нетяженко В.З. Сучасні погляди на роль діуретиків у лікуванні серцево-судинних захворювань . В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська . Сімейна медицина. 2009. № 4. С.19-22.
6. Радченко О.М. Феномен резистентності до діуретиків та рикошету: причини, механізми та шляхи подолання .Рациональная фармакотерапия. 2015. № 3. С. 5
7. Misumida N. Shoshin beriberi induced by long-term administration of diuretics: a case report . N. Misumida, H. Umeda, M. Iwase . Case Reports in Cardiology. Vol. 2014 (2014), Article ID 878915, 5 p.
8. Faris R., Flather M.D, Purcell H., et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev.2006;25(1):CD003838.8DOI:10.1002.14651858.CD003838.pub2.
9. Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J., et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in pa-tients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):328-36.DOI:10.1002.ejhf.462.
10. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-155. DOI:10.1002.ejhf.1369.

11. Ferreira J.P., Girerd N., Bettencourt M.P., et al. Lack of diuretic efficiency (but not low diuresis) early in an acutely decompensated heart failure episode is associated with increased 180-day mortality. *Cardiorenal Med.* 2017;7(2):137-49. DOI:10.1159.000455903.

12. Testani J.M., Hanberg J.S., Cheng S., et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic/Natriuretic Response in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002370. DOI:10.1161.CIRCHEARTFAILURE.115.002370.

13. Brinkley D.M., Burpee L.J., Chaudhry S.P. et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24(6):349-54. DOI:10.1016.j.card-fail.2018.01.009.

14. Vasko M.R., Cartwright D.B., Knochel J.P., et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):314-8. DOI:10.7326.0003-4819-102-3-314.

15. Kaissling B., Stanton B.A. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 2):F1256-68. DOI:10.1152.ajprenal.1988.255.6.F1256.

16. Maaten J.M., Dunning A.M., Valente M.A., et al. Diuretic response in acute heart failure - an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* 2015;170(2):313-21. DOI:10.1016.j.ahj.2015.05.003.

17. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart.* 2006;92(11):1610-5. DOI:10.1136.hrt.2005.082388.

18. Galve E., Mallol A., Catalan R. et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):892-8. DOI:10.1016.j.ejheart.2004.09.006

19. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А. Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. М., Практика, 2006. 1648 с.

20. Fedak D., Kuźniewski M., Fugiel A. et al. Kонтсентрація серомуодуліну з кореляційним клітковим фільтратом у хворих з хронічним захворюванням Pol's'ka arkhiv vnutrishn'oyi medytsyny. 2016. No 126 (12). P. 15-22.

21. Leisher A., Muendlein A., Saely C. H. et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. Journal of Hypertension. 2018. No 36 (1). P. 110-118. doi: 10.1097.HJH.0000000000001527.

22. Дудар І. О. Петльові діуретики в лікуванні набрякового синдрому Ліки України. 2018. No 7 (223). С. 30-33. 10.37987.1997-9894.2018.7(223).199774

23. Gottesman R. F., Albert M. S., Alonso A. et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. JAMA Neurol. 2017. Vol. 74. P. 1246-1254. DOI: 10.1001.jamaneurol.2017.1658.

24. Rovio S. P., Pahkala K., Nevalainen J. et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 69. P. 2279-2289. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.060.

25. Matsushita K. et al. Kidney measures beyond traditional risk factors for cardiovascular prediction: A collaborative meta-analysis. The Lancet. Diabetes & endocrinology. 2015. Vol. 3 (7). P. 514. DOI: 10.1016.S2213-8587(15)00040-6.

26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without

diabetes mellitus? Overview and meta -analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017.Vol. 35. P.922-944.

27. Misumida N. Shoshin beriberi induced by long-term administration of diuretics: a case report. N. Misumida, H. Umeda, M. Iwase. *Case Reports in Cardiology*. Vol. 2014 (2014), Article ID 878915, 5 p.

28. Oren B.G. Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. B.G. Oren, M. Rich, M.S. Belle. *JAMA*. 1958. Vol. 168. P. 2128-2129.

29. Physiologic and clinical observations on furosemide and ethacrynic acid. J.H. Laragh, P.J. Cannon, W.B. Stason, H.O. Heinemann. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1966. Vol. 139 (2). P. 453-465.

30. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. M.W. Schoofs, M. van der Klift, A. Hofman [et al.] . *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 476-482.

31. Hall D. Controversies in heart failure. Arebeneficial effec tof angiotensin-converting enzymei nhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? D. Hall. *Cardiol Clin.* 2001. Vol. 19, No 4. P. 597-603.

32. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. M. Lahav, A. Regev, P. Ra'anani [et al] . *Chest*. 1992. Vol. 102, No 3. P. 725-731.

33. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. A. Kiyangi, M.J. Field, C.C. Pawsey [et al.]. *Lancet*. 1990. Vol. 335, No 6. P. 29-31.

34. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. J.A. Ferguson, K.J. Sundblad, P.K. Becker [et al.]. *Clin Pharmacol Ther.* 1997. Vol. 62, No 2. P. 203-208.

35. Ryback L.P. Ototoxicity of loop diuretics. L.P. Ryback. *Otolaringol Clin North Am.* 1993. Vol. 26, No 5. P. 829-844.

36. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF

Study) . S. Paterna, S. Fasullo, G. Parrinello [et al.] . Am. J. Med. Sci. 2011. Vol. 342. No 1. P. 27-37.

37. Taylor S. H. Diuretic therapy in congestive heart failure . S.H. Taylor . *Cardiol Rev.* 2000. Vol. 8, No 2. P. 104-114.

38. The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease . S. Sanjay, R.A. Annigeri, R. Seshadri [et al.]. *Nephrology (Carlton)*. 2008. Vol. 13, No 3. P. 247-250.

39. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure . B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341, No 10. P. 709-716.

40. UNLOAD Irinl Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure . M.R. Costanzo, M.E. Guglin, M.T. Saltzberg [et al.]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, No 6. P. 675-683.

41. Varriale P. The benefit of low-dose dopamine during vigorous diuresis for congestive heart failure associated with renal insufficiency: does it protect renal function? . P. Varriale, A. Mossavi . *Clin Cardiol.* 1997. Vol. 20, No 7. P. 627-630.

42. Weber K. T. Structural remodeling of the heart by fibro-sis tissue: role of circulating hormones and locally pro-duced peptides . K.T. Weber, Y. Sun, S.E. Campbell . *Eur. Heart J.* 1995. – Vol. 16, suppl. 1 2. – P. 12-18.

43. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарии в свете доказательной медицины. К., 2003.

44. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність:практичний посібник. К.: Четверта хвиля, 2004. 198 с.

45. Воронков Л.Г. Современные европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: Что нового? . *Therapia.* 2006. No 1.С. 6—12.

46. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностики та лікування. Вінниця: ДП ДКФ, 2006. 704 с.
47. Денисюк В.И., Серкова В.К. Болезни сердца и сосудов, резистентные к лечению. Винница: Логос, 1999. 200 с.
48. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Основні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства 2005. Ч. I . Серце і судини. 2006. № 1. С. 12—19.
49. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства 2005. Ч. II . Серце і судини. 2006. № 2. С. 24—35.
50. Доказова медицина та огляд міжнародних консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу . За ред. В.М. Москаленка. К., 2003. 211 с.
51. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. Х.: Торсинг, 2002. 768 с.
52. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца . Кардиология. 2004. № 12. С. 4—15.