

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ДІУРЕТИКІВ (ЗА ДАНИМИ
МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У М. ХАРКОВІ ТА
ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ)»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Фм20(5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійна програма Фармація

Маргарита САГАНЕНКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, д.мед.н, професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної фармакології
закладу вищої освіти ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор
Ярослава БУТКО

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу випадків побічних реакцій діуретиків у м. Харків та Харківській області за період 2015-2024 рр. Проведено аналіз карт-повідомлень про побічні реакції при використанні діуретиків, виявлено статеві особливості проявів побічних реакцій діуретичних засобів та розроблено рекомендації щодо мінімізації побічних реакцій препаратів даної групи.

Робота викладена на 53 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 8 рисунком, 13 таблицями, містить 35 джерела літератури.

Ключові слова: побічні реакції, фармаконагляд, діуретики, карти-повідомлення, гендерні особливості.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of adverse drug reactions (ADRs) associated with diuretics in the city of Kharkiv and the Kharkiv region during the period of 2015–2024. An analysis of adverse reaction report forms (case reports) regarding the use of diuretics was conducted; gender-specific features of diuretic-induced adverse reactions were identified, and recommendations were developed to minimize the side effects of this drug group.

The work is presented on 53 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, and appendices. The work is illustrated with 8 figures and 13 tables, and contains 35 literary sources.

Keywords: adverse reactions, pharmacovigilance, diuretics, report forms, gender differences.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІФС – автоматизована інформаційна система фармаконагляду

ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;

ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;

КК – кліренс креатиніну;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;

НН – ниркова недостатність;

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;

ПД – побічна дія;

ПР – побічні реакції;

СН –серцева недостатність;

ССС – серцево-судинна система;

ЦНС – центральна нервова система;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Фармакологічні властивості діуретичних засобів та умови їх раціонального застосування (огляд літератури)	8
1.1. Характеристика небажаних ефектів діуретиків та причин їх виникнення	8
1.2. Принципи раціонального застосування діуретичних засобів	19
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
Висновки до розділу 2	28
РОЗДІЛ 3. Аналіз асортименту діуретиків на фармацевтичному ринку України	29
3.1. Аналіз асортименту діуретиків на фармацевтичному ринку України станом на 2025 рік	29
3.2. Аналіз наявності діуретиків у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації	35
Висновки до розділу 3	28
РОЗДІЛ 4. Аналіз побічних реакцій діуретиків у Харківській області	40
4.1. Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції діуретиків у м. Харків та Харківській області	40
4.2. Порівняльний аналіз профілю фармакобезпеки монокомпонентних діуретиків у країнах Європи (2019–2024)	46
Висновки до розділу 4	48
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ	50
ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	54
ДОДАТКИ	

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність (ХСН) та захворювання нирок залишаються провідними причинами інвалідизації та смертності населення в усьому світі [1, 4, 7, 10, 18, 20, 34]. У структурі фармакотерапії цих станів діуретики займають одну з ключових позицій. Протягом десятиліть вони залишаються препаратами «першої лінії», проте сучасна клініка внутрішніх хвороб висуває нові вимоги до їх застосування [7, 10, 18]. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю балансування між високою терапевтичною ефективністю та ризиком розвитку побічних ефектів, таких як електролітні порушення, метаболічні зрушення та негативний вплив на якість життя пацієнта [1, 10, 20].

В умовах стрімкого розвитку фармакології та появи нових клінічних протоколів, перегляд підходів до призначення діуретиків є критично важливим для оптимізації лікування. Особлива увага приділяється впливу препаратів на вуглеводний та ліпідний обмін, що критично для пацієнтів із цукровим діабетом та метаболічним синдромом [4, 10, 20, 34]. Електролітний моніторинг при застосуванні діуретиків дозволяє запобігти виникненню фатальних аритмій.

Оптимізація часу прийому препарату для збереження фізіологічного ритму пацієнта та підвищення комплаєнсу (прихильності до лікування). Також, в сучасній фармакотерапії досить актуальною є проблема проблема «гальмування» (braking phenomenon) діуретичної активності, що вимагає комбінування різних класів діуретиків для подолання адаптації нирок та запобігання важких уражень нирок [4, 17].

Мета даної роботи: Здійснити ретроспективний фармакоепідеміологічний аналіз побічних реакцій та випадків відсутності ефективності діуретичних лікарських засобів у Харківському регіоні за період 2015–2024 рр. для визначення регіональних особливостей профілю безпеки.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати асортимент діуретичних лікарських засобів на

фармацевтичному ринку України станом на 2025 рік та оцінити їх доступність у рамках державних програм регулювання цін.

2. Дослідити загальну динаміку надходження карт-повідомлень про ПР ЛЗ від закладів охорони здоров'я м. Харків та Харківської області за 10-річний період (2015–2024 рр.) та оцінити вплив соціально-економічних факторів на активність звітування.

3. Виокремити та проаналізувати масив повідомлень, що стосуються групи діуретиків (C03), визначити структуру призначень за нозологіями (МКХ-10) та демографічними показниками пацієнтів.

4. Встановити спектр клінічних проявів побічних реакцій для монокомпонентних діуретиків різних фармакологічних груп (петльові, тіазидні, калійзберігаючі) та проаналізувати тактику лікарів щодо їх корекції.

5. Провести порівняльний аналіз виявлених регіональних трендів безпеки з даними європейської системи EudraVigilance/VigiBase та ідентифікувати розбіжності у профілях звітування

Об'єкт дослідження: побічні реакції діуретиків.

Предмет дослідження – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності діуретичних засобів.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду, бібліосемантичний, метод аналізу, метод спонтанних повідомлень.

Наукова новизна: Вперше проведена систематизація даних і проаналізовано випадки побічних реакцій/відсутності ефективності діуретиків у Харківському регіоні за 2015-2024 рр.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного аналізу встановлено вікові та гендерні особливості побічних реакцій діуретиків.

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів магістерської роботи відбулась на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2025 р., м. Харків (Додаток Б).

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 53 сторінках, включає 13 таблиць, 8 рисунків, 35 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА УМОВИ ЇХ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (огляд літератури)

1.1. Характеристика небажаних ефектів діуретиків та причин їх виникнення

Діуретики – це лікарські засоби, які підвищують діурез, виводячи із організму надлишкову кількість солей (перш за все, натрію) та води. За рахунок підвищення ниркової екскреції рідини, діуретики усувають набряки, знижують артеріальний тиск, виводять токсичні речовини. Окрім того, вони виявляють різноманітні екстраренальні ефекти [4, 5, 6, 16, 18, 25, 34].

Як відомо, у розвитку набряків головна роль належить первинній затримці натрію в організмі. Збільшення його концентрації веде до підвищення осмотичного тиску та вторинної затримки води в тканинах. Через це призначають сечогінні засоби для прискорення елімінації натрію. Останнє реалізується завдяки підвищенню процесів фільтрації первинної сечі в клубочках нирок, зниженню процесу реабсорбції (зворотного всмоктування в каналцях натрію, води), посиленню процесів секреції (виведення ряду речовин каналцевим епітелієм). Пригнічення каналцевої реабсорбції найбільш ефективно підвищує діурез [4, 6, 7, 10, 11, 16].

Процес сечоутворення знаходиться під нейрогуморальним контролем гормонів кори наднирників (альдостерон зменшує виведення йонів натрію та хлору), натрійуретичного фактору (виділяється з передсердь і печінки), викликаючи виражений натрійурез та підвищуючи діурез; простагландинів E_2 (підвищують кровотік в нирках та посилюють процеси фільтрації). Крім того, процес утворення сечі регулюється каналцево-клубочковим зворотнім зв'язком: при підвищенні концентрації Na^+ та Cl^- в первинній сечі подразнюються рецептори, які стимулюють секрецію аденозину. Аденозин,

звужуючи привідну артеріолу клубочків, обмежує процеси фільтрації. В процесі клубочково-канальцевого балансу грає роль також ренін-ангіотензинова система [3, 4, 6, 9, 34].

Сучасні сечогінні засоби поділяються на кілька груп, що відрізняються одна від одної. Існує декілька класифікацій діуретичних засобів, а саме, залежно від характеру дії, сили діуретичного ефекту, швидкості й тривалості дії, впливу на процеси реабсорбції іонів в канальцях, впливу на кислотно-лужний склад крові, впливу на екскрецію іонів калію, впливу на екскрецію іонів кальцію, хімічної будови, походження, переважної локалізації їх діуретичної дії в нефроні. Отже, наведемо сучасні класифікації діуретичних засобів: [4, 5, 6, 8, 11, 12, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 34].

1) Діуретики поділяються за характером дії:

- ті, які посилено виводять із організму переважно іони натрію, калію, хлору: «петльові» та тіазидові діуретики (їх називають салуретиками);
- ті, які підсилюють виведення іонів натрію та затримують виведення іонів калію (калійзберігаючі діуретики);
- ті, які підвищують переважно водний діурез (осмотичні).

2) За силою сечогінної дії (в основному за здатністю збільшувати екскрецію іонів натрію з сечею) діуретики діляться так:

- сильнодіючі: петльові діуретики (уповільнюють реабсорбцію Na^+ на 10-25%);
- середньої сили дії: тіазидові та тіазидоподібні, осмотичні сечогінні засоби (уповільнюють реабсорбцію Na^+ на 5-10 %);
- слабодіючі: калійзберігаючі діуретики, діуретики рослинного походження, інгібітори карбоангідрази, похідні ксантину (уповільнюють реабсорбцію натрію на 3-5 %).

3) За швидкістю та тривалістю дії:

- препарати швидкої (30-40 хв) та короткої (4-8 год) дії: фуросемід, сечовина, кислота етакринова, тріамтерен, буметанід, піретанід, маніт;
- препарати низької швидкості (2-4 год) та середньої тривалості (8-14 год):

ацетазоламід, амінофілін, теобромін, амілорид, циклометіазид, гідрохлортіазид, клопамід;

- повільної (2-5 діб) та тривалої дії (2-4 доби): спіронолактон.

4) За дією на процеси реабсорбції іонів в каналцях:

- ті, що блокують активний транспорт натрію та хлору (петльові, тіазидові та тіазидоподібні діуретики);
- ті, що збільшують проникність стінок каналців для сполук (етакринова кислота, манітол);
- ті, що блокують обмін натрію на калій в дистальному відділі нефрона шляхом взаємодії з люмінальною мембраною каналцевого епітелію (калійзберігаючі діуретики).

5) За впливом на кислотно-лужний склад крові діуретики ділять на препарати, що спричиняють:

- помірний алкалоз: хлорталідон, фуросемід, тіазидові та тіазидоподібні;
- помірний метаболічний ацидоз: спіронолактон, амілорид, тріамтерен;
- виражений метаболічний ацидоз: ацетазоламід.

6) За впливом на екскрецію іонів калію:

- калійзберігаючі діуретики;
- малі калійуретики – осмотичні діуретики;
- середні калійуретики – петльові діуретики;
- сильні калійуретики – інгібітори карбоангідази, тіазидові та тіазидоподібні діуретики.

7) За впливом на екскрецію іонів кальцію:

- підвищуючі екскрецію Ca^{2+} : петльові діуретики;
- знижуючі екскрецію Ca^{2+} : тіазидні та тіазидоподібні діуретики.

8) За хімічною будовою:

- похідні сульфонамідів: ацетазоламід, фуросемід, буметанід, піретанід, тіазиди та тіазидоподібні;
- похідні фенілоцтової кислоти: етакринова кислота;
- похідні інших хімічних груп: манітол, сечовина.

9) За походженням:

- синтетичні: фуросемід, ацетазоламід, гідрохлортіазид, тріамтерен, амілорид та інші;
- рослинні: лист ортосифону, лист мучниці, нефрофіт, канефрон та інші.

10) За переважною локалізацією їх дії в нефроні (табл. 1.1).

Таблиця 1.1.

**Сечогінні препарати, що діють в основному структурні компоненти
нефрона:**

Проксимальні звивисті каналці•; діючі на всьому протязі нефрону	Висхідний відділ петлі Генле	Кортикальний розвідний сегмент каналців
<i>Інгібітор карбоангіідрази• та осмотичні</i>	<i>«Петльові» діуретики</i>	<i>Тіазидні та тіазидоподібні* діуретики</i>
Ацетазоламід• Манітол, Сечовина (наразі втратила своє значення)	Фуросемід, Торасемід Буметанід, Етакринова кислота, Піретанід	Гідрохлортіазид Хлорталідон Циклометіазид Клопамід*, Індапамід*
Область збірних трубочок і дистальний відділ каналців*	Клубочки нефрона (переважно посилюючі клубочкову фільтрацію)	Рослинні: монопрепарати та комбіновані*
<i>Калійзберігаючі, антагоністи альдостерону**</i>	<i>Ксантини та інші*</i>	
Спіронолактон Тріамтерен Амілорид* Тріампур композитум* Еплеренон**	Амінофілін Теобромін Серцеві глікозиди* Дофамін*	Нефрофіт* Лист ортосифону Канефрон* Лист мучниці Леспенефрил

		Цинарин
		Лист брусниці
		Фларонін
		Трава хвоща польового

Знання цих класифікацій є запорукою складання фармакологічної характеристики будь-якого діуретичного препарату, оскільки в них враховані майже всі ті її елементи (механізм дії, сила та тривалість дії, особливості діуретичного ефекту тощо), що потім визначають спектр фармакодинаміки, включаючи як терапевтичні, так і небажані ефекти.

За механізмом дії діуретичні засоби також доволі різноманітні [8, 21-25].

Відомо, що до процесу реабсорбції електролітів та води з первинної сечі проксимальних звивистих каналців, найбільше відношення мають бікарбонат натрію та хлорид натрію. Із діуретиків лише один ацетазоламід вибірково блокує реабсорбцію бікарбонату натрію. Механізм сечогінної дії ацетазоламиду пов'язаний із пригніченням активності карбоангідрази. Даний препарат за рахунок своєї сульфонамідної групи інгібує цинковмісний активний центр карбоангідрази, яка в тисячу разів сильніше активує процес утворення вугільної кислоти та диссоціацію вугільної кислоти на H^+ та HCO_3^- , ніж інші ферменти. В результаті пригнічується обмінна реабсорбція йонів натрію та водню, а $NaHCO_3$ (бікарбонат) первинної сечі посилено виводяться нирками. Через виділення з сечею бікарбонатів, сеча набуває лужного характеру, а кров (у зв'язку з затримкою йонів H^+ нирками) – кислого характеру, розвивається ацидоз. Останньому сприяє і зменшення утворення та потрапляння в кров гідрогенкарбонатного буферу $NaHCO_3$. Йони H^+ та K^+ знаходяться в конкурентних відносинах за спільну транспортну систему, тому зниження утворення водневих йонів в нирках призводить до посилення виділення K^+ (гіпокаліємія). Екскреція Ca^{2+} та Mg^{2+} не змінюється, а фосфатів – збільшується [1, 7, 8, 18, 20, 21].

При введенні в вену осмотичних діуретиків підвищується осмотичний тиск у судинному руслі, що призводить до дегідратації тканин і підвищення об'єму циркулюючої крові, посилення процесів фільтрації в нирках. Осмотичні діуретики не реабсорбуються в каналцях, не впливають на реабсорбцію електролітів. Тому в первинній сечі утворюється підвищений осмотичний тиск, оскільки осмотично активні речовини затримують воду [7, 8, 18, 20, 22, 24].

Збільшення об'єму циркулюючої крові викликає посилення утворення в правому передсерді та печінці натрійуретичного фактору, який порушує реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях нирок та зменшує секрецію альдостерону, що, в свою чергу, гальмує реабсорбцію натрію в дистальному відділі нефрону. В петлі Генле прискорений потік великого об'єму рідини порушує реабсорбцію, зменшує ефективність осмотичного насичення сечі, тобто осмотичні діуретики діють на всій довжині ниркових каналців [7, 8, 22, 24].

Петльові діуретики блокують сульфгідрильні групи ферментів у епітеліальних клітинах висхідної частини петлі Генле та цим пригнічують процеси енергоутворення (окисне фосфорилування), що веде до зниження на 25% реабсорбції профільтрованих іонів натрію, магнію, калію та хлору з сечі.

У петлі Генле порушення функціонування протиточно-поворотнопримножуючої системи значно зменшує ефективність механізму осмотичного концентрування сечі. Таким чином, петльові діуретики сприяють виведенню із організму Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- та бікарбонатів, а у великих дозах інгібують карбоангідразу. Зокрема, зниження рівню магнію в крові призводить до зниження утворення паратгормону, що супроводжується зниженням реабсорбції кальцію. Петльові діуретики та манітол впливають на діурез і непрямим шляхом: сприяють вивільненню простагландину E_2 та простацикліну із ендотелію судин, що призводить до покращення ниркового кровообігу (особливо в корковому шарі нирок), підвищення клубочкової фільтрації та діурезу [4, 8, 19, 20, 24].

Тіазидові та тіазидоподібні діуретики (мають сульфаніламідну групу та бензотіазидне кільце) діють переважно в апікальних мембранах епітелію дистальних каналців, особливо в кортикальному відвідному сегменті: пригнічують активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази, сукцинатдегідрогенази та карбоангідрази. Внаслідок цього порушується забезпечення енергією натрієвого насоса та зменшується реабсорбція Na^+ , Cl^- , бікарбонатів, фосфору, що обумовлює помірне збільшення натрійурезу (оскільки до 90% Na^+ реабсорбується в проксимальних звивистих каналцях) та діурезу [8, 16, 17, 20, 24].

Також тіазидні діуретики збільшують реабсорбцію іонів кальцію в каналцях нирок (викликаючи гіперкальціємію) та сприяють виведенню калію. Останнє стримує секрецію паратгормона паращитоподібної залози, тому порушується процес реабсорбції іонів магнію в петлі Генле та збільшується виведення його сечею. Ефективність тіазидових діуретиків зменшується при лужній реакції сечі [8, 12, 20, 24].

Калійзберігаючі діуретики діють в ділянці збірних трубочок та дистальних каналців, де відбувається роздільний транспорт води та іонів, тому сечогінний ефект калійзберігаючих діуретиків слабкий, оскільки в дистальних відділах нефрону реабсорбується невелика кількість іонів натрію. В цих відділах нефрону відбувається основна концентрація сечі внаслідок пасивної реабсорбції води. Спіронолактон, за структурою подібний до альдостерона, конкурентно витісняє його із зв'язку з рецепторами. Крім того, препарат пригнічує утворення активних медіаторів альдостерону, сприяє переносу Na^+ через клітинні мембрани. Спіронолактон посилює виведення іонів натрію із організму та сповільнює елімінацію K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} (за рахунок інгібування Na^+ - K^+ -АТФ-ази в дистальному відділі нефрону). Спіронолактон обмежує надходження натрію в судинну стінку, знижує її чутливість до судинозвужуючих сполук. Тріамтерен та амілорид, з одного боку, блокують транспорт Na^+ через натрієві канали в дистальних каналцях нирок, а з іншого боку, вони є неконкурентними антагоністами альдостерону. Завдяки цим

механізмам, вони зменшують реабсорбцію Na^+ та секрецію K^+ й підвищують діурез. Тріамтерен зменшує також екскрецію Mg^{2+} та Ca^{2+} [8, 12, 18, 24, 34].

Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону, викликає тривале підвищення рівня реніну і альдостерону в плазмі крові, що пов'язано з регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного зв'язку [8, 24, 34].

Ксантинові діуретики, основним чином, посилюють нирковий кровотік, що призводить до посилення фільтрації в клубочках нирок. Також зменшуються процеси канальцевої реабсорбції Na^+ , Cl^- та H_2O . Крім того, диметилксантини впливають на пуринові (аденозинові) рецептори, пригнічують активність фосфодіестерази, яка інактивує циклічний аденозинмонофосфат, що веде до посилення діурезу [8, 18, 24, 34].

Таблиця 1.2.

**Вплив різних сечогінних засобів на водно-сольовий та
кислотно-лужний склад крові**

Препарати	Вода	Натрій	Калій	pH крові
Гідрохлортіазид	+++.	+++	+++	алкалоз
Кислота етакринова	++++	+++	+++	алкалоз
Амінофілін	+	+	+	-----
Ацетазоламід	++	++	++++	ацидоз
Спіронолактон	++	++	—	ацидоз
Хлорталідон	+++	+++	+++	алкалоз
Фуросемід	++++	+++	+++	алкалоз
Осмотичні діуретики	+++++	++	+	-----

Також інформація щодо побічної дії різних діуретичних засобів наведена в таблиці 1.3 [8, 16, 17, 24].

Ефірні олії, органічні кислоти, глікозиди, сапоніни, флавоноїди, що містяться в рослинних діуретиках, посилюють кровообіг в нирках та їх фільтрувальну здатність, а також частково гальмують канальцеву реабсорбцію води [8, 16, 17, 24].

До основних терапевтичних ефектів названих препаратів відносяться діуретичний, гіпотензивний, дегідратаційний тощо, поруч з якими дані

препарати викликають також цілу низку побічних ефектів та ускладнень фармакотерапії. Здебільшого небажані ефекти діуретиків спричинені особливостями їх механізму дії, зокрема впливом на іонний та кислотно-лужний склад крові (приклади такого впливу наведені в таблиці 1.2) [4, 5, 7, 19, 20, 21, 22, 24, 34].

Механізм розвитку більшості побічних ефектів на сьогодні є добре вивченим, що пояснює неоднаковий профіль безпеки різних груп діуретиків (Додаток А, табл. 1.3) [10, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24].

Так, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія пояснюються посиленням ниркової екскреції відповідних іонів. Гіперкаліємія пояснюється зменшенням секреції калію в дистальних каналцях внаслідок конкурентного та неконкурентного антагонізму з альдостероном [16, 23, 32].

Судомний синдром при прийомі діуретиків обумовлений гіпокаліємією, гіпомагніємією, гіпонатріємією, порушенням осмолярності рідин організму і розладом, що зачіпає водно-електролітний баланс [8, 16, 23, 32].

Гіперкальціємія є результатом зниження ниркової екскреції кальцію та посилення дії паратгормону на кістки; збільшення реабсорбції в ділянці проксимальних каналців, вторинної гіповолемії, стимуляції паращитоподібних залоз [22, 23, 24].

Нефролітіаз – наслідок збільшення всмоктування солей кальцію з кишечника і підвищення його вмісту в сечі. Дегідратація виникає внаслідок посиленої екскреції води [16, 22, 32].

Гіперволемія, підвищення АТ пояснюються переходом рідини з інтерстицію в судини під впливом осмотичних сечогінних.

Гіперурикемія пов'язана із затримкою уратів в організмі внаслідок пригнічення секреції солей сечової кислоти в дистальних каналцях нирок та підвищення їх реабсорбції [22].

Гіперхолестеринемія, атерогенна дисліпопротеїдемія пояснюються підвищенням синтезу холестеролу в печінці та пригніченням його

катаболізму, накопиченням холестеролу в атерогенних фракціях ліпопротеїдів (низької та дуже низької щільності) [16, 22, 27, 32].

Гіперглікемія пов'язана з порушенням виділення інсуліну, дефіцитом хлору; а у зв'язку з гіпокаліємією відбувається пригнічення утилізації глюкози тканинами, але це не пов'язано з діуретиками, що діють у ділянці дистальних каналців. Механізми лікарського діабету пов'язані з блокадою чутливості бета-клітин при зміні глікемії. Салуретики стимулюють кору надниркових залоз і збільшують секрецію діабетогенних глюкокортикоїдів. Тіазидові діуретики змінюють секрецію інсуліну у відповідь на гіпокаліємію, а при використанні фуросеміду посилюється глікогеноліз у печінці. [8, 16, 22, 32].

Метаболічний (гіпохлоремічний) алкалоз є наслідком підвищеної ниркової екскреції хлоридів. Метаболічний ацидоз обумовлений посиленням ниркової екскреції бікарбонату, посиленням синтезу амоніаку [8, 16, 22, 23, 24, 32].

Вестибулярні порушення (зазвичай оборотні) пояснюються прямим впливом діуретиків на внутрішнє вухо - порушення іонного балансу в ендолімфі. Зниження слуху (ототоксичність) пов'язане з пригніченням активності натрієво-калієвої АТФ-ази в судинній зоні внутрішнього вуха, в результаті чого розвивається набряк, ішемія і загибель волоскових клітин кортієва органу, формується неврит слухових нервів [8, 16, 22, 23, 24, 32, 33, 34].

Запори та проноси пов'язані з порушенням транспорту іонів у кишечнику. Відкриття боталової протоки у новонароджених можливе в результаті посилення дії простагландинів, що викликається фуросемідом. Ендокринні порушення пов'язані зі структурною подібністю спіронолактону і стероїдних гормонів [23, 24, 32].

Мегалобластна анемія – результат порушення всмоктування чи утилізації фолієвої кислоти. Гіперхромна анемія можлива через структурну подібність тріамтерену з фолієвою кислотою, що призводить до конкурентного гальмування утворення ди- і тетрагідрофолієвої кислоти.

Ускладнення триамтереном обумовлено тим, що він блокує дегідрофолатредуктазу. Зрозуміло, що будь-який пацієнт з дефіцитом фолієвої кислоти в організмі, наприклад жінка в період вагітності, має підвищений ризик гематологічних ускладнень [8, 16, 22, 23, 24, 32, 34].

Синдром відміни виникає внаслідок збільшення вироблення антидіуретичного гормону, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [5, 6, 8, 16, 22, 23, 24, 32].

Порушення реологічних властивостей крові при застосуванні діуретиків веде до підвищення її в'язкості через втрату рідини. Внаслідок зневоднення діуретики викликають тромбози.

Діуретики посилюють руйнування нейтрофілів через реакцію сироваткових антитіл з препаратом (антигеном), абсорбованим на нейтрофілах, в результаті розвивається нейтропенія.

Ортостатичні реакції – результат надмірної дилатації вен при тривалому лікуванні діуретиками [3, 5, 6, 8, 16, 22, 23, 24, 32].

Загальмованість, слабкість та порушення статевої функції пояснюють дією діуретиків на водно-сольовий обмін.

Через наявність досить великої кількості побічних ефектів діуретики мають також і багато протипоказань або обережного застосування при цілому ряді захворювань, які можна систематизувати та розділити за органами та системами (Додаток А, табл. 1.4) [3, 5, 6, 10, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24].

Враховуючи вищевикладене, можна навести приклади складання фармакологічного профілю безпеки окремих сечогінних препаратів-представників різних груп діуретичних засобів (Додаток А, табл. 1.5).

Отже, беручи до уваги особливості фармакологічних властивостей діуретичних засобів та їх профіль безпеки, потрібно навести й умови їх раціонального застосування, що є дуже важливим для зменшення негативного впливу даних препаратів та підвищення ефективності й безпечності терапії групою діуретичних засобів.

1.2. Принципи раціонального застосування діуретичних засобів

При розгляді умов раціонального застосування діуретичних засобів доцільно їх узагальнити, представивши відомості щодо чинників, які зменшують або збільшують прояви побічної дії препаратів, питання фармакобезпеки, включаючи питання несумісності та лікарської взаємодії, а також інші аспекти коректного використання даної групи препаратів [3, 5, 6, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24].

Так, до чинників, що потенційно можуть підсилювати негативні ефекти діуретиків, відноситься, наприклад, одночасне призначення діуретиків і трициклічних антидепресантів, яке може викликати сильніше падіння артеріального тиску, ніж при прийомі кожного препарату окремо [8, 19, 22].

Відомо, що гіпонатріємії сприяє поєднання діуретиків з барбітуратами, трициклічними антидепресантами, НПЗЗ, протидіабетичними препаратами, похідними сульфонілсечовини, вазопресином, окситоцином [8, 22, 30, 31]. Також встановлено, що гіпокаліємія, гіпомагніємія найбільш легко розвиваються в літньому віці, за наявності альдостеронізму (нефротичний синдром, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цироз печінки), одночасному призначенні двох діуретиків, поєднанні діуретиків з препаратами глюкокортикоїдних гормонів [4, 5, 6, 8, 22, 25, 27, 30, 31].

Порушення видільної функції нирок, азотемія найбільш реальні при різкому обмеженні споживання кухонної солі, активації ренін-ангіотезин-альдостеронової системи, дегідратації.

Ототоксичність (вестибулярні порушення) частіше спостерігаються в умовах зниження видільної функції нирок, при вагітності, отиті, швидкому внутрішньовенному введенні діуретиків, поєднанні сечогінних препаратів з аміноглікозидними антибіотиками [5, 8, 22, 25, 27, 30, 31].

При одночасному застосуванні фуросеміду та аміноглікозидів, цефалоспоринів, поліміксинів різко зростає нефротоксична дія останніх. Буметанід, фуросемід не рекомендується застосовувати одночасно із

засобами, що посилюють нефротоксичні ефекти [4, 5, 6, 8, 22, 25, 27, 30, 34].

У хворих, які отримують препарати літію, тiazидні діуретики можуть викликати зниження діурезу, створюють ризик гіперволемії та гіпонатріємії.

Зниження толерантності до глюкози розвивається у новонароджених, матері яких під час вагітності приймали тiazидні діуретики [4, 5, 6, 8, 16, 22, 34].

У хворих на подагру застосування даних діуретиків може викликати загострення захворювання, а у високих дозах вони можуть викликати гіпохлоремічний алкалоз. Алкоголь посилює кардіотоксичну та гіпотензивну дію діуретиків [4, 5, 6, 8, 22, 34].

Алергічні реакції на сечогінні засоби частіше зустрічаються при підвищеній чутливості до сульфаніламідів. Гіперхолестеринемії, атерогенній дисліпопротеїдемії сприяють літній вік, жіноча стать, менопауза. Ацидоз виникає особливо легко при поєднанні ацетазоламідів з калійзберігаючими діуретиками. Розвитку метаболічного ацидозу сприяє наявність ниркової недостатності [4, 5, 6, 8, 16, 22, 25, 34].

Гіперкаліємії сприяють ниркова недостатність, поєднання калійзберігаючих діуретиків з препаратами калію, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів до ангіотензину II. Хворим з нирковою недостатністю не слід призначати калійзберігаючі діуретики, оскільки у таких хворих знижується виведення калію, що веде до гіперкаліємії. Гідрохлортiazид призводить до вираженої гіпокаліємії і сприяє посиленню токсичної дії серцевих глікозидів, при нирковій недостатності кумулює [4, 5, 6, 8, 22, 25].

При використанні триамтерену в комбінації з тiazидними діуретиками підвищується ризик розвитку інтерстиціального нефриту.

Застосування НПЗЗ (наприклад, індометацину), що пригнічують синтез простагландинів, може сприяти пошкодженню нирок, що викликається триамтереном. Розвитку панцитопенії, можливої при лікуванні триамтереном, сприяє алкогольне ураження печінки [22, 25].

Амінофілін у високих дозах може викликати порушення серцевого ритму,

судоми, кому, апное. Амінофілін не можна поєднувати з хлоропіраміном, тому що ці препарати дають перехресну алергію.

При нецукровому діабеті тiazидні діуретики виявляють парадоксальний ефект - значно знижується діурез. Вважається, що це відбувається внаслідок пригнічення центру спраги як безпосередньо, так і завдяки посиленому виділенню з організму натрію [8, 22, 25].

Крім наведених чинників, що підсилюють побічну дію діуретиків, існують також і *чинники*, що зменшують прояви небажаних ефектів даних препаратів. Наприклад, зменшити побічну дію діуретиків можливо, уникаючи при лікуванні призначення великих доз. При тривалому лікуванні діуретиками доцільно приймати їх переривчасто, щоб уникнути розвитку гіпокаліємії (адинамія, м'язова слабкість, екстрасистолія, судоми).

Гіпокаліємію, гіпомагніємію можна попередити поєднанням салуретиків з препаратами калію, магнію (панангін, аспаркам), калійзберігаючими діуретиками, їжею, багатою на солі калію і магнію (курага, свіжі овочі, фруктові соки). Гіперкаліємію можна попередити використанням петльових діуретиків [8, 22, 25].

Для попередження метаболічного ацидозу необхідно ретельне дотримання режиму призначення (1 раз на добу з інтервалами через день, при щоденному призначенні – не більше 4-5 днів поспіль). Ацетазоламід не можна приймати більше 5 діб (розвивається метаболічний ацидоз). У разі ацидозу препарат слід відмінити і вводити розчини натрію гідрокарбонату внутрішньовенно [8, 22, 25].

Гіпокальціємію попереджають препарати кальцію, вітаміну D, паратиреоїдин. Для попередження гіперкальціємії можна приймати ізотонічний розчин NaCl, петльові діуретики. Гіпофосфатемія коригується гліцерофосфатом кальцію, гіперурікемія - алопуринолом.

Після внутрішньовенного введення етакринової кислоти можливі скарги на біль по ходу вени, розвиток флебіту. У зв'язку з цим препарат доцільно розводити в 40 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводити у вену

повільно. Нудоту та блювання, можливу при використанні спіронолактону, можна зменшити шляхом поділу добової дози на 2 прийоми – вранці та вдень. Ацетилсаліцилова кислота усуває натрійуретичну дію спіронолактону (антагоністи). Тріамтерен погано розчиняється і може спричинити утворення осаду в сечі та навіть ниркові камені. Людям старшого віку його слід призначати у менших дозах. Доцільно комбінувати тріамтерен із гідрохлортіазидом [8, 22, 25, 34].

Лікування тiazидними, петльовими діуретиками та інгібіторами карбоангідрази слід проводити на фоні дієти, багатой на калій. Діуретики рекомендується приймати вранці, щоб уникнути ніктурії [8, 16, 22, 26].

При поєднаному прийомі з їжею гідрохлортіазиду та спіронолактону всмоктування їх підвищується.

При аналізі фармакобезпеки діуретиків має сенс також торкнутися й питань несумісності та можливих варіантів взаємодії даної групи препаратів з іншими при комбінованому лікуванні.

Наприклад, відомо, що діуретики несумісні з адреноміметиками, сульфаніламидами, а ГКС та НПЗЗ послаблюють дію діуретиків внаслідок пригнічення синтезу простагландинів, погіршення ниркового кровообігу та підвищення реабсорбції натрію в канальцях [8, 22, 26].

Петльові діуретики можна застосовувати у поєднанні з іншими препаратами сечогінної дії та антигіпертензивними засобами. Проте, зокрема, ризик розвитку гіпокаліємії підвищується при одночасному застосуванні фуросеміду з ГКС та серцевими глікозидами. Тіазидні діуретики в комбінації з іншими сечогінними засобами забезпечують сильний діуретичний ефект. Поєднання їх із калію хлоридом і калійзберігаючими препаратами попереджає розвиток гіпокаліємії. Можливою є комбінація тіазидів із гіпотензивними лікарськими засобами. Надмірна втрата калію при застосуванні салуретиків з серцевими глікозидами може спричинити порушення серцевого ритму. Тіазидні діуретики посилюють ототоксичну дію аміноглікозидів і снодійний ефект барбітуратів [8, 22-27].

Петльові діуретики не можна приймати одночасно з антибіотиками: аміноглікозидами та цефалоспоридами (посилюється ототоксична та нефротоксична дія). При взаємодії петльових діуретиків з ліками, що інтенсивно зв'язуються з білком (непрямі антикоагулянти, клофібрат та інші), відбувається витіснення петльових діуретиків із зв'язку з альбумінами та послаблення їх дії. Фуросемід несумісний в одному шприці з іншими лікарськими препаратами. Пробенецид та індометацин посилюють дію фуросеміду, що пов'язано з уповільненням секреції слабких кислот в проксимальних каналцях. Фуросемід має велику спорідненість до білка, тому витісняє зі зв'язку з ним будь-які ліки і таким чином може посилити токсичний ефект останнього, різко збільшивши його вміст у крові у вільному вигляді. При комбінуванні фуросеміду з інгібіторами МАО можливе посилення гіпотензивної дії, ортостатичної гіпотензії [8, 22-27].

При комбінованому використанні ацетазоламіду та ацетилсаліцилової кислоти описані важкі ускладнення, тому слід уникати їх одночасного використання [8, 22-27].

Тіазиди збільшують інтоксикацію серцевими глікозидами, протиаритмічними препаратами, посилюють гіпокаліємію, що виникає при призначенні глюкокортикоїдів, токсичність ацетилсаліцилової кислоти (знижуючи її екскрецію), потенціюють ефекти недеполяризованих міорелаксантів та барбітуратів. Через зменшення ниркової екскреції кальцію їх необхідно з обережністю комбінувати з препаратами, що містять кальцій [8, 22-27].

Не можна одночасно призначати інгібітори карбоангідрази з калійзберігаючими діуретиками через небезпеку системного ацидозу. Зміщуючи реакцію сечі в лужну сторону, інгібітори карбоангідрази зменшують екскрецію хінідину, ефедрину та ліків, які являються слабкими основами, та, навпаки, збільшують виведення саліцилатів, барбітуратів [8, 22-27].

Спіронолактон знижує виведення дигоксину. Калійзберігаючі діуретики не можна приймати одночасно з інгібіторами АПФ, тому що збільшується можливість гіперкаліємії [8, 22-27].

При комбінуванні тріамтерену з індометацином можливий розвиток гострої ниркової недостатності [8, 22-27].

Леспенефрил не призначають одночасно з психотропними засобами, цукрознижуючими препаратами, тетурамом [8, 22-27].

Амінофілін не можна приймати одночасно з лікарськими засобами, які містять ксантини, та розчином глюкози [8, 22-27].

Наводячи далі умови раціонального застосування діуретиків, потрібно наголосити, що контроль за вмістом калію в плазмі крові є обов'язковим компонентом оцінки безпеки діуретичної терапії.

Терапію діуретиками в малих дозах суміщують з обмеженням кухонної солі в харчовому раціоні до 1-3 г в день. Але при застосуванні препаратів в великих дозах обмеження вживання натрію хлориду може викликати дегідратацію та гіпохлоремічний алкалоз [7, 8].

Більшість сечогінних засобів не призначають амбулаторним хворим, професія яких пов'язана з підвищеною увагою, високою психічною та руховою активністю, а також перед оперативними втручаннями, враховуючи видалення зубів.

Манітол не можна вводити внутрішньом'язово та підшкірно через місцеву подразнювальну дію. Розчини манітолу повинні бути прозорими, не повинні мати кольору та запаху. Манітол, сечовина викликають гіпоглікемію у новонароджених, тому застосування препарату необхідно зупинити не пізніше ніж за 2 доби до пологів [8, 22-27].

В зв'язку з тим, що сечовина реабсорбується та проникає в середину клітин, при набряку мозку вона може викликати повторну гідратацію клітин. До того ж вона підвищує залишковий азот крові. В даний час цей препарат практично не застосовується [7, 8, 22-27].

Торасемід в разовій дозі 40 мг можна застосовувати не більше 3 днів. Вводити внутрішньовенно тільки повільно. При необхідності проведення тривалої терапії слід перейти на прийом торасеміду всередину [8, 22-27].

Лікування тіазидовими, петльовими діуретиками та інгібіторами карбоангідрази необхідно проводити на фоні дієти, збагаченої калієм. Запаси калію відновлюються в організмі не раніше, ніж через 4-6 діб після відміни тіазидів. Тіазидні діуретики раціонально комбінувати з калійзберігаючими та кислотоутворюючими діуретиками. Виведення тіазидних діуретиків нирками та, відповідно, їх ефективність зменшується при лужній реакції сечі [8, 22-25].

З причини різниці фармакодинаміки та фармакокінетики салуретики та калійзберігаючі препарати правильно призначати з інтервалом в 2-3 години, застосовуючи спочатку калійзберігаючі, призначати курсом по 5-7 днів з перервою в 2 дні для відновлення кислотно-лужного гомеостазу в організмі [8, 22].

Необхідно пам'ятати, що тривале застосування будь-якого діуретика без ретельного моніторингу електролітного балансу, функції нирок та показників згортання крові небезпечно при цирозі печінки, нирковій недостатності, застійній серцевій недостатності [8, 22-27, 34].

Гіперкаліємія є небезпечним ускладненням, здатним призвести до вираженої брадикардії та зупинки серця [8, 16, 22-27].

Щодо прийому препаратів залежно від прийому їжі: до прийому їжі застосовують хлорталідон, фуросемід, індапамід, листя ортосифону; під час їжі – циклометіазид, листя мучниці; після їжі – етакринову кислоту, гідрохлортіазид, тріампур композітум, листя брусниці; незалежно від прийому їжі – еплеренон [8, 22].

Збільшення дози діуретичного препарату слід здійснювати поступово, контролюючи діурез, гематокрит, рівень калію у крові [7, 8, 22-27].

Проведення підбору дози та шляху введення відбувається індивідуально, враховуючи стан пацієнта і відповідь на індивідуальну дозу.

Отже, фармакологія діуретичних препаратів є досить складною та відрізняється від групи до групи сечогінних, і лише знання їх фармакологічних властивостей, включаючи профіль безпеки та умови раціонального застосування, можуть зробити діуретичну терапію оптимальною: ефективною та максимально безпечною у кожному окремому випадку.

Висновки до розділу I

Таким чином, в ході опрацювання та аналізу джерел інформації було вивчено й узагальнено відомості щодо фармакологічної характеристики сечогінних препаратів, а саме їх класифікації й номенклатури, механізму дії й виникнення небажаних ефектів, побічної дії й протипоказань до застосування та різнобічно розглянуто принципи їх раціонального використання, що є корисним для розуміння особливостей вживання даної групи засобів з лікувальною метою.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі нашого дослідження було проаналізовано наявність препаратів групи діуретики на фармацевтичному ринку України [2, 13, 14].

На другому етапі дослідження було проаналізовано випадки побічних реакцій при застосуванні діуретиків за період 2015-2024 рр.

В роботі було використано нормативно-правову базу системи фармаконагляду, а саме наказ Міністерства охорони здоров'я України №898 (зі змінами) від 27.12.2006 р. «Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду» та наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2016 № 996 "Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України") [15].

Інформацію про випадки побічних реакції/відсутність ефективності (ПР/ВЕ) було отримано з Державного експертного центру МОЗ України з залученням даних автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ).

Об'єктом дослідження були випадки побічних реакцій (ПР) препаратів, які згідно класифікації АТС відносять до груп C03, C01B05 та S01EC01 [8]. В дослідженні використовували дані щодо побічних ефектів або відсутності ефективності монокомпонентних діуретиків.

На етапі первинної обробки даних з масиву були вилучені дублікати та невалідні карти-повідомлення. Інформаційний масив кожного проаналізованого випадку включали торгову назву підозрюваного лікарського засобу, клінічний опис побічної реакції (або відсутності ефективності), її наслідки, оцінку тяжкості та ступеня причинно-наслідкового зв'язку [15, 34]. Типізацію реакцій (серйозні/несерйозні; типи А, В, С, D) здійснювали відповідно до чинної нормативної бази МОЗ України та рекомендацій ВООЗ [15, 22, 30]. Статистичні розбіжності в групах оцінювали за критерієм Фішера.

Висновки до розділу 2

1. На першому етапі нашого дослідження було проаналізовано наявність препаратів групи діуретиків на фармацевтичному ринку України.

2. На другому етапі дослідження було проаналізовано випадки побічних реакцій/відсутності ефективності при застосуванні діуретиків за період 2015-2024 рр. у Харківському регіоні.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ДІУРЕТИТИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

3.1. Аналіз асортименту діуретиків на фармацевтичному ринку України станом на 2025 рік

Одним із завдань нашої роботи був аналіз номенклатури діуретиків на фармацевтичному ринку України. Дослідження проводили відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України [2].

Станом на 20.12.2025 року у реєстрі міститься інформація про 14 897 лікарських засобів, серед яких вітчизняного виробництва – 4676, іноземного – 10 221. Таким чином, частка препаратів вітчизняного виробництва становить 31,4% від усіх зареєстрованих лікарських засобів.

Нами було проведено пошук зареєстрованих препаратів із діуретичною активністю за такими АТС-кодами:

- C03A – сечогінні препарати з помірно вираженою активністю, група тіазидів;
- C03B – нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю;
- C03C – високоактивні діуретики;
- C03D – антагоністи альдостерону та інші калійзберігаючі засоби;
- C03BX10 – інші діуретики, у тому числі рослинного походження;
- C01B05 – розчини осмотичних діуретиків;
 - S01EC01 – інгібітори карбангідрази системної дії.

Результати наведено в таблиці 3.1 та на рис. 3.1. Наразі в Україні налічується 161 діуретик, що становить 1,08% від усіх препаратів, зареєстрованих в Україні. 50,93% від загальної кількості діуретиків – це препарати вітчизняного виробництва (рис. 3.1). У цілому, на вітчизняні діуретики припадає 1,75% усіх засобів вітчизняного виробництва; препарати іноземного виробництва становлять 0,77% від усіх зареєстрованих засобів закордонних виробників.

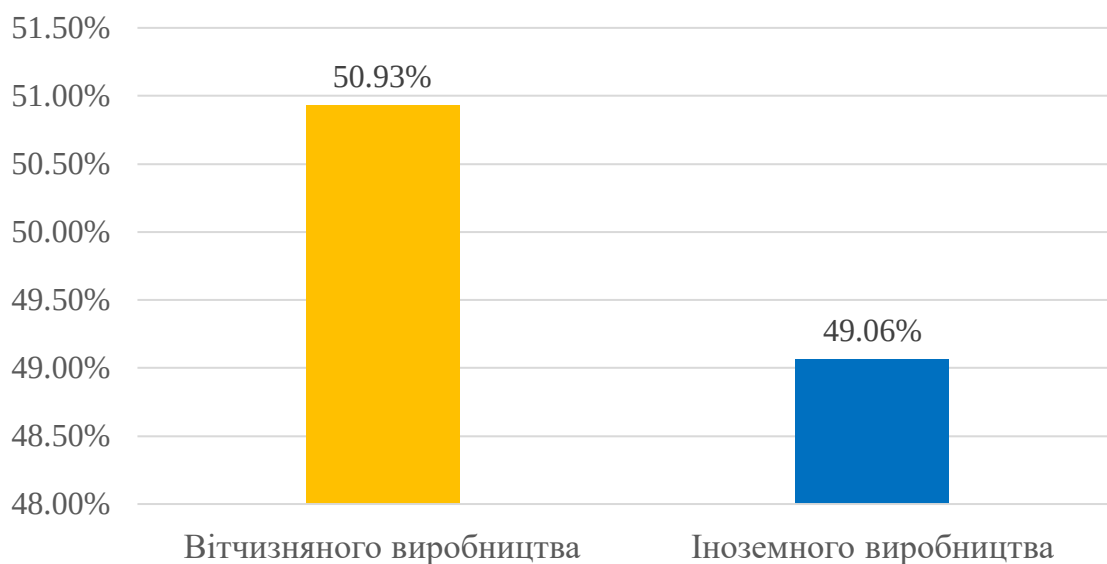


Рис. 3.1. Розподіл діуретиків вітчизняного та іноземного виробництва

Слід зазначити, що осмотичні діуретики та препарати рослинного походження на фармацевтичному ринку України представлені виключно вітчизняними засобами (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Співвідношення діуретиків вітчизняного та іноземного виробництва на фармацевтичному ринку України

Підгрупа діуретика	Загальна кількість зареєстрованих препаратів	Вітчизняного виробництва	Іноземного виробництва
Тіазиди та тіазидоподібні діуретики	32	16	16
Петльові діуретики	54	30	24
Антагоністи альдостерону та інші калійзберігаючі засоби,	53	19	34
Осмотичні діуретики	3	3	-

Продовження таблиці 3.1

Діуретики рослинного походження	13	13	-
Системні інгібітори карбангідрази	6	1	5
Усього	161	82	79
% від усіх зареєстрованих засобів	1,08%	1,75%	0,77%

Встановлено, що найбільша частка зареєстрованих діуретиків припадає на петльові, тіазидні та тіазидоподібні препарати (рис. 3.2). Загалом ці салуретики становлять 53,4% від усіх зареєстрованих діуретиків. Другою за чисельністю групою є антагоністи альдостерону та інші калійзберігаючі діуретики, частка яких становить 32,9% від усіх засобів цієї групи, наявних на фармацевтичному ринку країни. Найменшою кількістю представлені осмотичні діуретики.

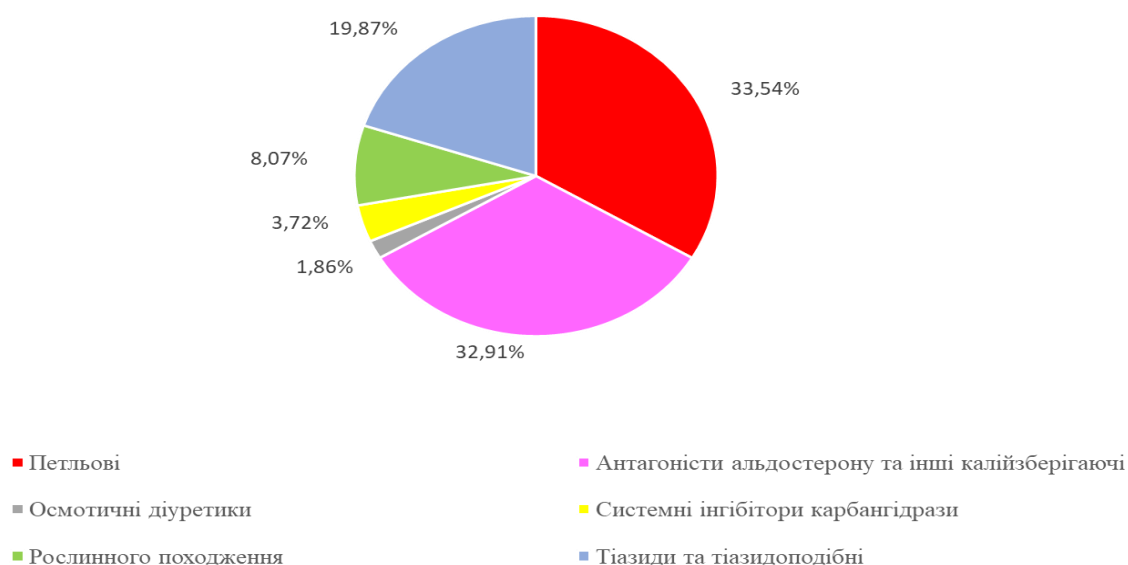


Рис. 3.2. Розподіл зареєстрованих діуретиків в залежності від фармакологічної підгрупи

Таблиця 3.2

**Аналіз асортименту діуретиків на фармацевтичному ринку України
станом на 2025 рік**

АТС код	МНН препарату	Кількість торгових назв
C03A	Гідрохлортиазид	12
C03B	Хлорталідон	4
	Ксипамід	3
	Індапамід	13
C03C	Фуросемід	6
	Торасемід	45
	Кислота	0
	етакринова	
C03D	Спіронолактон	21
	Еплеренон	30
	Фінеренон	2
C03BX10	Бруньки берези	4
	Хвоща польового трави	4
	Ерви шерстистої трава	1
	Мучниці листя	3
	Ортосифону	
	тичинкового листя	1
	Листя брусниці	0
C01 B05B	Маніт	3
S01EC01	Ацетазоламід	6

Таблиця 3.3

**Розподіл діуретиків-салуретиків на фармацевтичному ринку України
станом на 2025 рік**

Країна виробник	Торасемід	Фурасемід	Гідрох- лортіазид	Хлорта- лідон	Ксипа- мід	Індапамід
Україна	26	7	10	3		3
Польща	1					2
Угорщина			2			
Болгарія		1				1
Словенія	6					1
Італія	2					
Франція						2
Німеччина	2				3	1
Туреччина						
Індія	6	1		1		
Хорватія	2					3
Усього	45	9	12	4	3	13

Серед діуретиків-салуретиків найбільшу кількість реєстрацій мають препарати торасеміду (45), індапаміду (13) та гідрохлортіазиду (12). Слід зазначити, що якщо серед препаратів торасеміду та гідрохлортіазиду переважають лікарські засоби вітчизняного виробництва, то індапамід представлений виробниками більш рівномірно (табл. 3.3). Препарати ксипаміду («Ксипогама») на ринку представлені виключно німецьким виробником.

Виключно препаратами вітчизняного виробництва представлені осмотичні діуретики та засоби рослинного походження (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Асортимент калійзберігаючих, осмотичних діуретиків, інгібіторів
карбангідрази та рослинних засобів на фармацевтичному ринку України**

Країна виробник	Еплер- енон	Фінере- нон	Спіроно- лактон	Ацетазо- ламід	Маніт	Рослинного походження
Україна	14		5	2	3	13
Польща	4			2		
Угорщина			6			
Словенія	2					
Іспанія	2					
Італія		2				
Франція	4					
Німеччина			4			
Туреччина			6			
Індія	2			2		
Чехія	2					
Усього	30	2	21	6	3	13

Водночас калійзберігаючий діуретик фінеренон представлений препаратами виключно італійського виробництва («Фіріалта»), а амilorид на ринку взагалі відсутній.

Аналіз фармацевтичного ринку засвідчив відсутність в Україні препаратів етакринової кислоти. Стосовно препаратів листя брусниці, то, попри наявність чинного реєстраційного посвідчення, їх фактичне виробництво наразі не здійснюється, і в аптечній мережі вони відсутні.

Серед зареєстрованих препаратів найбільша частка припадає на торасемід (27,9% від усіх діуретиків) та еплеренон (18,6%).

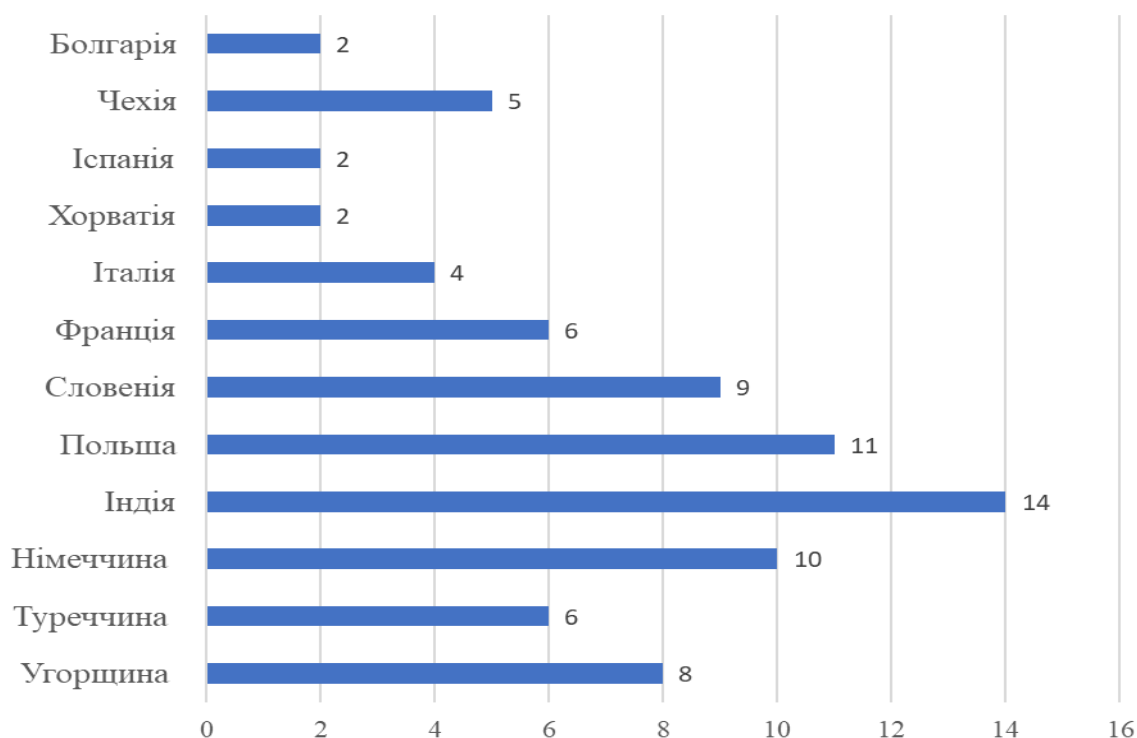


Рис. 3.3 Розподіл діуретиків іноземного виробництва за країнами - виробниками

Встановлено, що серед діуретиків іноземного походження найбільша кількість зареєстрованих препаратів є виробництва Індії, Польщі, Німеччини та Словенії (рис. 3.3).

Таким чином, можна дійти висновку, що на фармацевтичному ринку України представлені препарати всіх підгруп діуретиків. Найбільша кількість препаратів припадає на салуретики та калійзберігаючі діуретики.

3.2. Аналіз наявності діуретиків у Національному переліку основних лікарських засобів та Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації

Наступним етапом нашої роботи була оцінка наявності та асортименту діуретичних засобів у Національному переліку основних лікарських засобів та

у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [13, 14].

Встановлено, що до Національного переліку основних лікарських засобів (затв. постановою КМУ від 25.03.2009 № 333, в редакції постанови від 23 грудня 2021 р. № 1431) внесено такі препарати: фуросемід (розчин для ін'єкцій та таблетки), торасемід (розчин для ін'єкцій та таблетки), маніт (розчин для ін'єкцій), гідрохлортіазид (таблетки) та спіронолактон (таблетки) [13].

Проте у Національному переліку міститься і калійзберігаючий діуретик амілорид (АТХ-код C03DB01; таблетки), який наразі не зареєстрований в Україні як окремий лікарський засіб. Амілорид входить лише до складу гомеопатичного препарату «Пілозелла Композитум» (*Spironolactonum, Hydrochlorothiazide, Amiloride, Apis, Hypophysis suis, Berberis, Solidago, Pilosella*), який позиціюють як допоміжний діуретичний засіб [8, 13]. На нашу думку, необхідно періодично оновлювати Національний перелік основних лікарських засобів, щоб унеможливити наявність у ньому незареєстрованих в Україні ліків

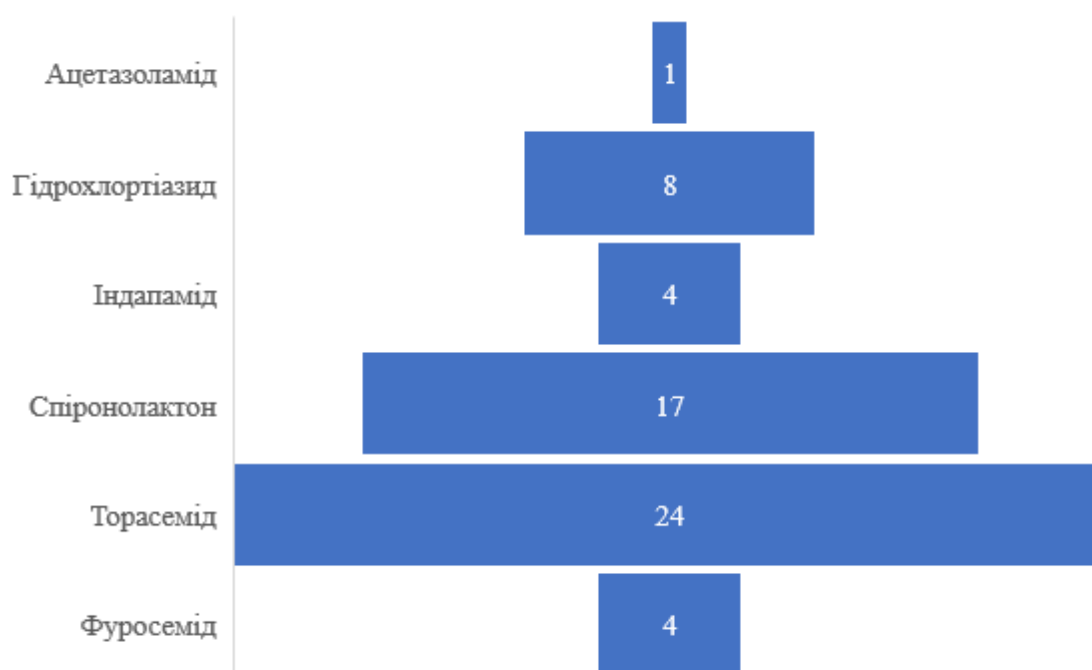


Рис. 3.4. Перелік діуретичних засобів (INN), які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення

До Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [14] станом на 28.08. 2025 року внесено 58 торговельних назв діуретиків (рис. 3.4).

Найбільша кількість торгових назв припадає на препарати торасеміду та спіронолактону, частка яких становить 41,4% та 29,3% відповідно від загальної кількості діуретиків у даному переліку (рис. 3.4). Найменшу кількість найменувань має ацетазоламід (1,7%), що пояснюється вузьким спектром показань до застосування цього препарату. Таким чином, частка групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків становить 20,6%; петльових діуретиків – 48,27%; антагоністів альдостерону – 29,31%; інгібіторів карбангідрази – 1,7% від усіх діуретиків, наявних у списку.

Слід зазначити (табл. 3.3), що найбільша кількість ліків даного переліку припадає на діуретики вітчизняного виробництва, а препарати ацетазоламіду, гідрохлортіазиду та фуросеміду представлені виключно вітчизняними засобами

Таблиця 3.5

Розподіл діуретиків, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, за країною-виробником

INN	Угорщина	Туреччина	Німеччина	Хорватія	Польща	Індія	Україна
Гідрохлортіазид			2				6
Індапамід			1				3
Спіронолактон	1	3	2				11
Торасемід			9	2	1	2	10
Фуросемід							4

Висновки до розділу 3

1. Станом на 2025 рік на фармацевтичному ринку України зареєстровано 161 торгову назву діуретичних засобів, що становить 1,08% від загальної кількості лікарських засобів. Встановлено паритет між вітчизняними та іноземними препаратами з незначною перевагою вітчизняного виробника (50,93% проти 49,07% відповідно). Серед іноземних постачальників лідирують фармацевтичні компанії Індії, Польщі, Німеччини та Словенії.
2. Основу пропозиції (53,4%) становлять салуретики (петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретики), що корелює зі стандартами лікування артеріальної гіпертензії та набрякового синдрому. Другою за чисельністю групою є калійзберігаючі діуретики (32,9%). Найменшу частку займають осмотичні діуретики та інгібітори карбангідрази. Лідерами за кількістю торгових назв серед МНН є торасемід (45 препаратів), індапамід (13) та гідрохлортіазид (12).
3. Виявлено сегментацію ринку за походженням: групи осмотичних діуретиків та препаратів рослинного походження представлені виключно вітчизняними виробниками. Натомість новітні молекули (фінеренон) або специфічні засоби (ксипамід) є виключно імпортованими. У програмі реімбурсації (58 торгових назв) домінують вітчизняні препарати: групи ацетазоламід, гідрохлортіазиду та фуросеміду в цьому списку представлені на 100% українськими ліками.
4. Аналіз виявив низку дефектів асортименту:
 - Відсутність на фармринку препаратів етакринової кислоти.
 - Фактична відсутність у аптечній мережі препаратів листя брусниці попри наявність реєстрації.
 - Невідповідність Національного переліку основних лікарських засобів реальній ситуації на фармринку: препарат амілорид включено до переліку, проте він не зареєстрований в Україні як

окремий лікарський засіб (наявний лише у складі комплексного гомеопатичного препарату). Це потребує перегляду та актуалізації Національного переліку.

5. Висока частка генеричних препаратів (особливо торасеміду) та широке представлення діуретиків у програмі державних гарантій свідчать про фізичну та економічну доступність цієї групи препаратів для населення України.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ДІУРЕТИКІВ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

4.1. Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції діуретиків у м. Харків та Харківській області

Нами проаналізовані карти повідомлення про випадки ПР/ВЕ діуретиків у м. Харків та Харківській області за період 2015- 2024 рр.

За результатами аналізу встановлено, що протягом 2015–2024 років лікувально-профілактичні заклади м. Харкова та області направили до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» 16 424 валідні карти-повідомлення щодо побічних реакцій лікарських засобів.

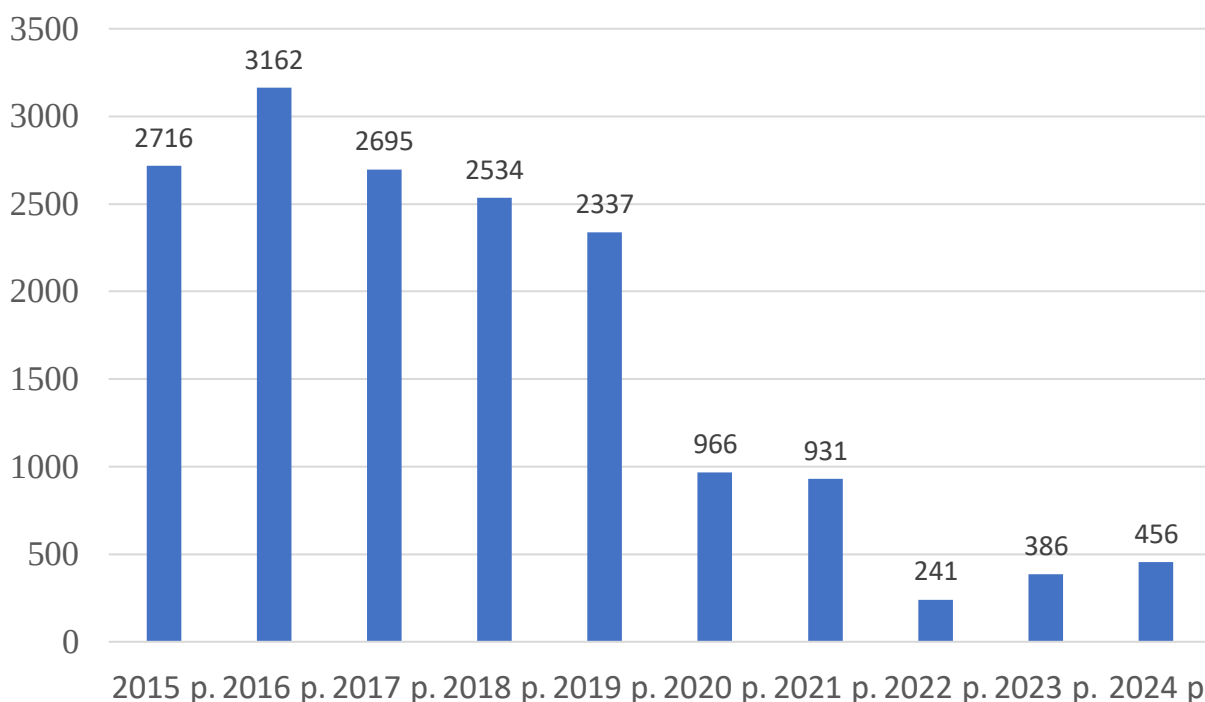


Рис. 4.1. Загальна динаміка надходження карт-повідомлень про ПР (Харківська обл., 2015–2024 рр.)

Аналіз динаміки надходження повідомлень про побічні реакції ЛЗ у Харківському регіоні за 2015–2024 роки показав значне зниження надходжень карт-повідомлень про випадки ПР/ВЕ в період пандемії COVID-19, що призвело до перевантаження медичної системи та спричинило двократне падіння активності звітування (до 1000 карт). Початок повномасштабного вторгнення рф в Україну призвів до чисельних жертв серед населення регіону, руйнування лікувальних закладів, евакуації населення та медичного персоналу, а також зміною пріоритетів на надання ургентної допомоги при пораненнях, що і обумовило значне зменшення надходжень карт-повідомлень про ПР/ВЕ (241 карта у 2022 р.). проте з 2023 року спостерігається повільне відновлення (зростання на 60% порівняно з критичним 2022 роком) надходжень карт-повідомлень, що свідчить про резильєнтність (стійкість) регіональної системи фармаконагляду.

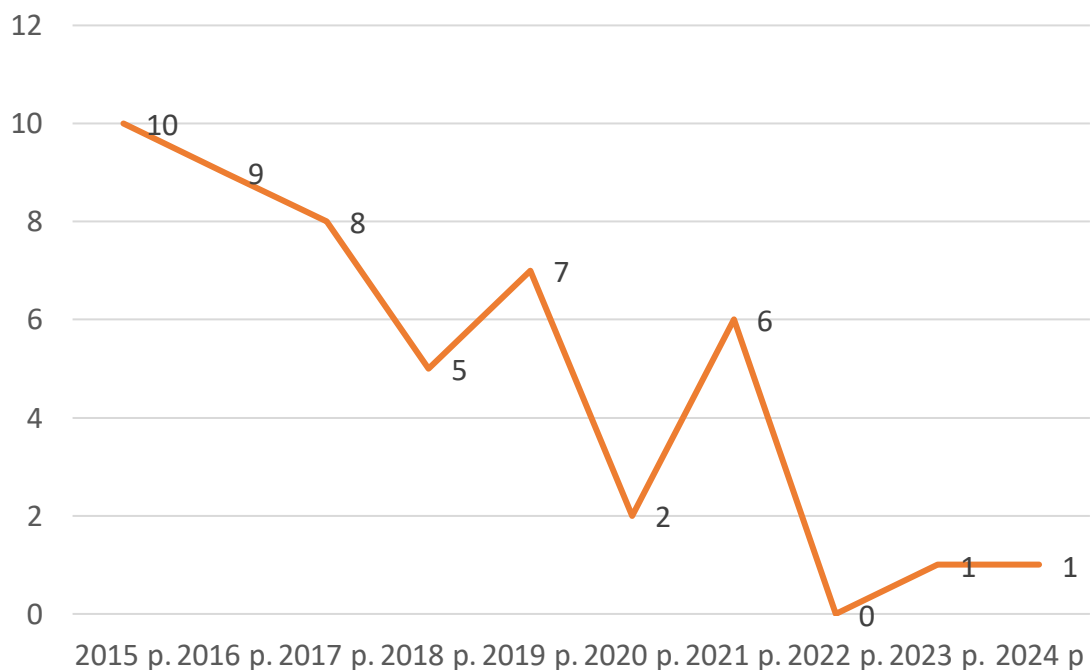


Рис. 4.2. Загальна динаміка надходження карт-повідомлень про ПР/ВЕ діуретиків (Харківська обл., 2015–2024 рр.)

За період 2015-2024 рр. від лікувально-профілактичних закладів м. Харків та Харківської області надійшло 49 карт-повідомлень про випадки ПР/ВЕ діуретичних засобів що становить 0,3% від усіх зареєстрованих ПР. Перелік нозологій, за якими призначали діуретики наведено в таблиці 4.1. (додаток А)

Встановлено, що всі призначення відповідали фармакологічному та фармакотерапевтичному профілю діуретика.

Прояви ПР монокомпонентних діуретиків, які були зафіксовано у м. Харків та області за період 2015-2024 рр. наведено у таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Побічні ефекти діуретиків (за даними моніторингу у м. Харків та Харківській області)

INN (Діюча речовина)	Група діуретика	Побічна реакція	Корекція ПР
Фуросемід	Петльовий	Нудота, свербіж шкіри, гіпотонія	Відміна препарату, лоратадин
		Свербіж шкіри, висип	Відміна препарату, супрастин
		Гіпотонія	Відміна препарату
		Сухість у роті та спрагою	Зменшення дози препарату
Торасемід	Петльовий	Головний біль, підвищення АТ	Відміна препарату
Ацетозаламид	Інгібітор карбангідрази	Почервоніння обличчя, свербіж	Відміна препарату, супрасин

Продовження таблиці 4.2

Гідрохлортіазид	Тіазидний	Головний біль, сухість у роті	Зменшення дози препарату
		Запор, сухість у роті	Зменшення дози препарату
Верошпірон	Калійзберігаючий	Сухий кашель	Заміна препарату
		Головний біль, задуха	Відміна препарату
		Гінекомастія	Заміна препарату
		Задишка, головний біль	Відміна препарату
Індапамід	Тіазидоподібний	Відсутність ефективності	Заміна препарату
		Свербіж шкіри голови	Заміна препарату

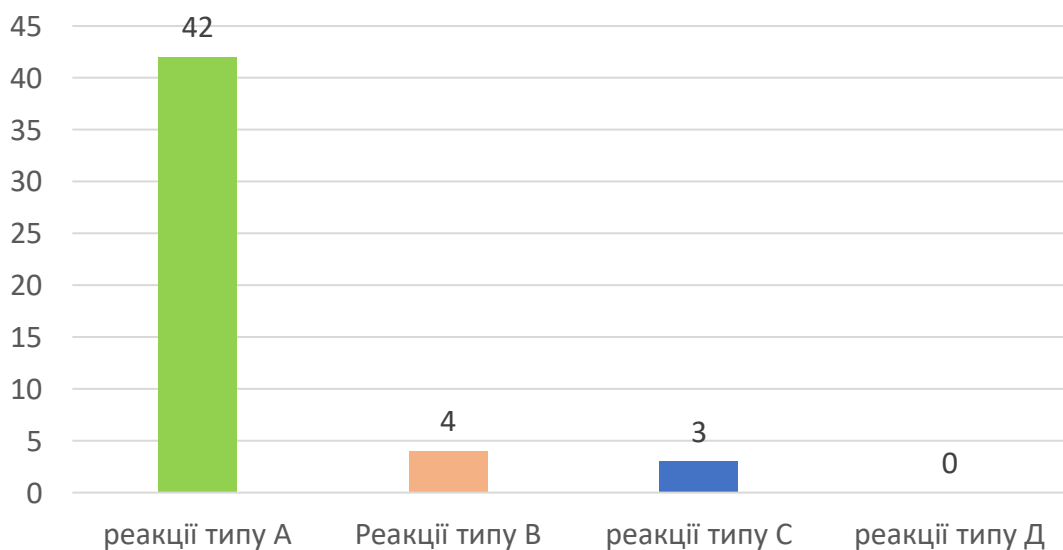


Рис. 4.3. Типи ПР при засуванні діуретиків

Нами проаналізовано спектр побічних реакцій для 6 міжнародних непатентованих назв (МНН) діуретичних засобів, які належать до 4 фармакологічних груп.

1. Характеристика ПР за фармакологічними групами

А) Петльові діуретики (Фуросемід, Торасемід). Ця група характеризується найбільш різноманітним спектром реакцій, пов'язаних як з механізмом дії, так і з індивідуальною чутливістю:

Гемодинамічні порушення. Для фуросеміду зафіксовано випадки артеріальної гіпотонії, що є наслідком надмірного діурезу. Натомість для торасеміду відзначена парадоксальна реакція — підвищення артеріального тиску, що може бути пов'язано з ефектом «рикошету» або індивідуальною реакцією (реакції типу А).

Симптоми дегідратації: Скарги на сухість у роті та спрагу при прийомі фуросеміду свідчать про порушення водно-електролітного балансу - реакції типу А

Алергічні реакції: Свербіж шкіри та висип зафіксовано для фуросеміду (реакції типу В).

Гастроінтестинальні розлади: Нудота (фуросемід) - реакції типу А

Б) Калійзберігаючі діуретики (Спіронолактон/Верошпірон) Виявлені реакції можна розділити на три категорії:

Специфічні ендокринні порушення: Зафіксовано випадки гінекомастії, що є типовою антиандрогенною побічною дією спіронолактону при тривалому застосуванні. Виникнення гінекомастії серед чоловіків вимагає від лікарів пильності або переведення пацієнтів на еплеренон (який не має цього побічного ефекту)- реакції типу С.

Респіраторні симптоми: Задишка, задуха та сухий кашель. Хоча «сухий кашель» вказано як реакцію на Верошпірон, клінічно він частіше серцевою недостатністю, при якій і призначають спіронолактон. Це реакції типу А.

Загальні розлади: Головний біль (реакції типу А)

В) Тіазидні та тіазидоподібні діуретики (Гідрохлортіазид, Індапамід)

Гідрохлортіазид: Побічні ефекти мають переважно неврологічний (головний біль) та гастроінтестинальний характер (запор, сухість у роті) - реакції типу А.

Індапамід: Зафіксовано випадок відсутності ефективності. Це може свідчити про резистентність пацієнта до препарату або про неналежну якість лікарського засобу. Також виявлено алергічні прояви у вигляді дерматологічні реакції (реакції типу В)

Г) Інгібітори карбоангідрази (Ацетазоламід)

Для цього препарату зафіксовано виключно алергічні/дерматологічні реакції: почервоніння обличчя та свербіж (реакції типу В).

2. Аналіз тактики корекції побічних реакцій

Лікарі застосовували чотири основні стратегії управління ризиками, залежно від тяжкості реакції:

Повна відміна препарату: Застосовувалася у випадках, що загрожують стану пацієнта або значно погіршують якість життя: гіпотонія, алергічні дерматози (свербіж, висип), парадоксальне підвищення АТ, задуха.

Зменшення дози: Використовувалася для дозозалежних ефектів, які є продовженням фармакологічної дії: сухість у роті, спрага, запор, головний біль (у випадку гідрохлортіазиду). Це дозволяє продовжити терапію, мінімізувавши дискомфорт.

Заміна препарату: Застосовувалася у двох специфічних випадках:

При розвитку гінекомастії (Верошпірон) — на Еплеренон.

При відсутності ефективності (Індапамід) — перехід на інший клас діуретиків або потужніший препарат. Заміна препарату є вкрайважливою, адже зазвичай індапамід часто призначають пожиттєво.

Фармакотерапія побічної реакції. Для купірування алергічних проявів (свербіж, почервоніння) додатково призначали антигістамінні засоби (супрастин).

Як видно із рис. 4.3, є статистично доведені статеві розбіжності щодо частоти зустрічаємості ПР у жінок та чоловіків при застосуванні діуретиків

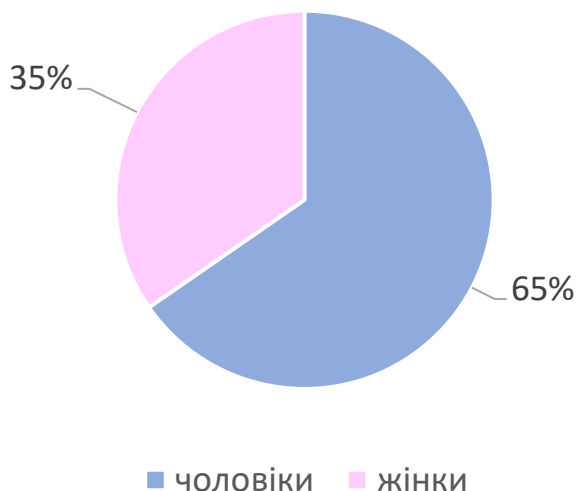


Рис. 4.4. Розподіл ПР діуретиків залежно від статі пацієнтів

У жінок (35%) спостерігались переважно ПР при застосуванні ацетозаламіду, фуросеміду, індапаміду, гідрохлортиазиду та торасеміду. У чоловіків (65%) при застосуванні гідрохлортиазиду, фуросеміду, а також спіронолактону. Вочевидь більша кількість ПР серед чоловіків з серцевою недостатністю обумовлена високою чутливістю до антиандрогенного ефекту препарату.

4.2. Порівняльний аналіз профілю фармакобезпеки монокомпонентних діуретиків у країнах Європи (2019–2024)

Нами проведено порівняльний аналіз випадків ПР/ВЕ у Харківському регіоні та даними європейської системи EudraVigilance, яка інтегрована з VigiBase, за останні 5 років [35]. Слід зазначити, що структура ПР на діуретики в ЄС відрізняється від української. Якщо в регіоні домінують скарги на головний біль, спрагу, гіпотензію, кашель та гінекомастію, то в Європі основним фокусом фармаконагляду стали довгострокові кумулятивні ефекти та онконастороженість. Це, насамперед, стосується дозозалежних ризиків виникнення раку шкіри (базальноклітинної та плоскоклітинної карциноми) при тривалому гідрохлортиазиду.

Для петльових діуретиків (Фуросемід, Торасемід) основний масив повідомлень стосувався виникненню гострих пошкоджень нирок та електролітних розладів (гіпокаліємія), що потребувало госпіталізації літніх людей у країнах Південної Європи через затяжну спеку [35].

Щодо безпеки антагоністів альдостерону (Спіронолактон), то наші дані узгоджуються з Європейськими звітами щодо гінекомастії, але також акцентують увагу на ризику гіперкаліємії при одночасному прийомі з новими препаратами від серцевої недостатності.

Таблиця 4.3.

Дані щодо фармакобезпеки діуретиків (за даними Vigibase) [35]

INN (Препарат)	Підгрупа Діуретика	Домінуючі побічні реакції (Європа)	Нові дані щодо фармакобезпеки	Частота реєстрації
Гідрохлортіазид	Тіазидний діуретик	Фотосенсибілізація (чутливість до сонця), електролітні порушення	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна та плоскоклітинна карцинома)	▲ Зростання (через активне виявлення онкопатології)
Індапамід	Тіазидоподібний діуретик	Гіпонатріємія (критичне зниження натрію), висип	Тяжка гіпонатріємія у літніх пацієнтів	— Стабільна
Фуросемід	Петльовий діуретик	Гіпотонія, дегідратація, гостре пошкодження нирок	Ототоксичність (порушення слуху) та нефротоксичність	— Стабільна (переважно госпітальний сектор)

Продовження таблиці 4.3

Спіронолак тон	Калійзбері гаючий	Гіперкаліємія, гінекомастія, порушення менструального циклу	Гіперкаліємія (потенційно летальна) при комбінації з іАПФ/сартанам и	▲ Зростання (через розширення показань при серцевій недостатнос ті)
Ацетазолам ід	Інгібітор карбоангід рази	Парестезії (оніміння), метаболічний ацидоз	Синдром Стівенса- Джонсона (тяжка алергічна реакція)	▼ Низька (рідкісне використан ня)

Порівняльний аналіз показав суттєві відмінності у профілі безпеки:

У Харківському регіоні (наші дані) переважають суб'єктивні скарги (кашель, головний біль) та видимі зміни (гінекомастія). У Європі (дані VigiBase) система фіксує віддалені наслідки (рак шкіри, електролітні порушення).

Гідрохлортіазид: У нашій базі це "безпечний" препарат (майже немає скарг), тоді як у Європі він знаходиться під посиленим моніторингом через онкоризик. Це свідчить про недообстеження пацієнтів в Україні щодо дерматологічних ускладнень терапії.

Висновки до розділу 4

- 1. За результатами ретроспективного аналізу бази даних регіонального відділення ДЕЦ МОЗ України в Харківській області (2015–2024 р.р.)

встановлено, що частка повідомлень про побічні реакції (ПР) діуретиків склала 0,3% (49 карт) від загального масиву (16 424 карти). Встановлено, що клінічні прояви ПР діуретиків у регіоні переважно зумовлені фармакологічним механізмом дії препаратів (реакції типу А). Для петльових діуретиків (фуросемід) характерні гемодинамічні розлади та ознаки дегідратації; для тіазидних — неврологічні симптоми; для калійзберігаючих (спіронолактон) — специфічні ендокринні порушення. Реакції гіперчутливості (тип В) у вигляді алергічних дерматозів зафіксовані для ацетазоламід, фуросеміду та індапаміду.

2. Виявлено статистично значущу гендерну диференціацію частоти ПР, яка є нетиповою для загальної популяції: чоловіки склали 65% постраждалих, жінки — 35%. Така диспропорція пояснюється високою частотою призначення спіронолактону чоловікам із серцевою недостатністю та їх чутливістю до розвитку гінекомастії (антиандрогенний ефект), а також застосуванням петльових діуретиків у тяжких хворих.

3. Визначено чотири основні стратегії управління ризиками, які застосовували лікарі регіону: відміна препарату; зменшення дози; заміна препарату та медикаментозна корекція.

4. Компаративний аналіз із базою EudraVigilance продемонстрував суттєві розбіжності у профілі безпеки. Якщо в Харківському регіоні домінують гострі та суб'єктивні скарги (гіпотонія, кашель, гінекомастія), то європейська система фармаконагляду фокусується на віддалених та кумулятивних ризиках, зокрема на канцерогенності гідрохлортіазиду (немеланомний рак шкіри) та тяжких електролітних порушеннях у літніх людей. Відсутність повідомлень про дерматологічні онкоризики в регіональній базі свідчить про необхідність підвищення онконастороженості лікарів при тривалому призначенні тіазидних діуретиків.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДІУРЕТИКІВ

1. Обов'язковий лабораторний моніторинг електролітів при комбінованій терапії. Зважаючи на поширеність призначення комбінації «інгібітор АПФ/або сартан + спіронолактон» (для подолання феномену вислизання альдостерону), лікарям первинної ланки необхідно впровадити жорсткий протокол контролю рівня калію та креатиніну в сироватці крові: до початку лікування, через 1 тиждень, через 1 місяць і далі щоквартально. Це дозволить попередити фатальну гіперкаліємію.

2. Активний скринінг ендокринних порушень у чоловіків. Враховуючи виявлений регіональний кластер випадків гінекомастії (за даними 2019–2021 рр.), при призначенні спіронолактону пацієнтам чоловічої статі на тривалий термін (>3 місяців) слід попереджати їх про ризик болючості/збільшення грудних залоз. При появі перших симптомів рекомендовано негайне переведення пацієнта на селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів — еплеренон, який має кращий профіль безпеки.

3. Індивідуалізація терапії у геріатричних пацієнтів. Для пацієнтів віком понад 65 років, які складають групу ризику щодо падінь та ортостатичної гіпотензії (наприклад, реакції на фуросемід у базі), терапію петльовими та тіазидними діуретиками слід починати з мінімальних ефективних доз, повільно титруючи їх («start low, go slow»). Також необхідно регулярно оцінювати статус гідратації, щоб уникнути надмірного зневоднення та тромбоутворення.

4. Контроль безпеки нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Провізорам та лікарям слід активно інформувати пацієнтів, які приймають діуретики, про небезпеку безконтрольного прийому знеболювальних (ібупрофен, диклофенак, німесулід). НПЗЗ не лише знижують ефективність діуретиків (викликаючи набряки), але й у комбінації з ними значно підвищують ризик гострого пошкодження нирок.

5. Онконастороженість при терапії гідрохлортіазидом. Спираючись на європейські дані фармаконагляду (EudraVigilance), пацієнтам, які тривало приймають гідрохлортіазид (особливо у складі фіксованих комбінацій), рекомендовано щорічний огляд шкірних покривів для раннього виявлення немеланомного раку шкіри. Пацієнтам слід рекомендувати обмежувати перебування на сонці та використовувати захисні креми .

6. Диференційна діагностика «респіраторних» скарг. Для уникнення безпідставної відміни життєво необхідних діуретиків слід чітко диференціювати причину «сухого кашлю». У більшості випадків (як показав аналіз карт) кашель викликаний супутнім прийомом інгібіторів АПФ (еналаприл, лізиноприл) або є проявом застою в легенях при серцевій недостатності, а не побічною дією самого діуретика.

ВИСНОВКИ

1. Станом на 2025 рік вітчизняний ринок діуретиків характеризується високим рівнем насиченості (161 торгова назва) та ціновою доступністю, що забезпечується паритетом між вітчизняними та іноземними препаратами (50,9% проти 49,1%) та широким представленням у програмі реімбурсації (58 ТН). Домінуючою групою на ринку (53,4%) є салуретики, а лідером серед МНН — торасемід (45 препаратів), що корелює з сучасними протоколами лікування серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії.

2. Попри широке застосування діуретиків у клінічній практиці, частота спонтанних повідомлень про побічні реакції (ПР) залишається низькою і становить 0,3% (49 карт) від загального масиву повідомлень у Харківській області за 2015–2024 рр. Виявлено значний вплив зовнішніх факторів (пандемія COVID-19, воєнний стан) на систему фармаконагляду, яка, проте, продемонструвала резильєнтність та тенденцію до відновлення звітування у 2023–2024 роках.

3. Доведено, що структура побічних реакцій у регіоні переважно зумовлена прогнозованими фармакодинамічними ефектами (тип А): гіпотонія та дегідратація (петльові діуретики), електролітні порушення та сухість у роті (тіазидні діуретики). Специфічною особливістю, виявленою в ході дослідження, є переважання чоловіків (65%) у структурі пацієнтів з ПР, що пов'язано з високою частотою розвитку гінекомастії при застосуванні спіронолактону у хворих на серцеву недостатність.

4. Компаративний аналіз із даними європейської бази VigiBase виявив суттєві відмінності у пріоритетах фармаконагляду. Якщо в Україні фіксуються переважно гострі реакції (алергії, гемодинамічні розлади), то в країнах ЄС акцент зміщено на виявлення віддалених ризиків, зокрема канцерогенності гідрохлортіазиду (немеланомний рак шкіри). Відсутність подібних сигналів у регіональній базі свідчить про необхідність підвищення онконастороженості лікарів при тривалій терапії тіазидами.

5. Виявлено невідповідність нормативно-правової бази реальному стану ринку: препарат амілорид включено до Національного переліку основних лікарських засобів, проте він відсутній на ринку України як монопрепарат. Також зафіксовано дефектуру препаратів етакринової кислоти та рослинних діуретиків (листя брусниці), що обмежує терапевтичні можливості лікарів у специфічних клінічних ситуаціях.

6. На основі узагальнення даних щодо типів реакцій та тактики лікарів (відміна, заміна, корекція дози) розроблено практичні рекомендації щодо мінімізації ризиків ПР, які включають гендерно-специфічний підхід до призначення антагоністів альдостерону та моніторинг дерматологічних змін при терапії тіазидами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарук О. І., Кравченко Т. В. Компенсаторні механізми активації РААС при застосуванні діуретиків у хворих на артеріальну гіпертензію. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 4. С. 60–65.
2. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 14.11.2025).
3. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань / Л. В. Журавльова та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2024. № 1. С. 59–64.
4. Іванов Д. Д. Діуретики в сучасній нефрології. *Нирки*. 2019. Т. 8, № 2. С. 124–128.
5. Клінічна фармація та фармацевтична опіка : навч.-метод. посіб. для підготовки до ліцензійного іспиту «Крок-2» / С. Ю. Штриголь та ін. Харків : НФаУ, 2024. 130 с.
6. Клінічна фармація : підручник / І. А. Зупанець та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. 912 с.
7. Клінічна нефрологія : навч. посіб. / за ред. Л. А. Пирога, М. А. Романенко. Київ : Здоров'я, 2004. 528 с.
8. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 14.11.2025).
9. Лисенко Г. І., Бабенко О. В. Толерантність до діуретиків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: патогенез та шляхи подолання. *Кардіологія: від науки до практики*. 2020. № 2(10). С. 45–52.
10. Матюха Л. Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. *Український медичний часопис*. 2016. № 2. С. 33–36.
11. Мельник В. І., Шевченко О. О. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку резистентності до діуретичної терапії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2021. Т. 27, № 3. С. 30–36.

- 12.Можина Т. Л. Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини. *Український медичний часопис*. 2023. Т. 154, № 2. С. 3–6.
- 13.Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : Наказ МОЗ України від 16.06.2023 р. № 1102. URL: https://data.gov.ua/dataset/formuliar_likarskyh_zasobiv_moz/resource/88e90b47-d3ae-464f-98eb-4b2ae56e15ff (дата звернення: 16.11.2025).
- 14.Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28 серпня 2025 року : Наказ МОЗ України від 10.09.2025 р. № 1409. URL: <https://lnk.ua/LVbPWk94y> (дата звернення: 14.11.2025).
- 15.Про внесення змін до стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» : Наказ МОЗ України від 5.04.2018 р. № 620. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html (дата звернення: 14.11.2025).
- 16.Радченко О. М. Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання. *Рецепт практичного лікаря*. 2016. № 3(40). С. 5–10.
- 17.Радченко О. М. Феномени резистентності до діуретиків та рикошету: причини, механізми та шляхи подолання. *Рецепт практичного лікаря*. 2015. № 3(36). С. 5–8.
- 18.Свінцицький А.С. Діагностика та лікування захворювань нирок : навчально-методичний посібник / А.С. Свінцицький, В.О. Мойсеєнко. – Київ : Медицина, 2014. 404 с.
- 19.Сіренко Ю. М. Роль діуретиків у лікуванні артеріальної гіпертензії. *Здоров'я України*. 2021. № 7(500). С. 5–6.
- 20.Нефрологія : національний підручник / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с
- 21.Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія : підручник. 10-те вид., переробл. і допов. Київ : Медицина, 2022. 552 с.

22. Побічна дія ліків: підручник-довідник / Бабенко М.М., Дроговоз. С.М., Бутко Я.А., та ін. – Х., 2023. – 196 с.
23. Фармакологія за Рангом і Дейлом : у 2 т. / Д. М. Ріттер та ін. 9-те вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 1. 600 с.;
24. Фармакологія за Рангом і Дейлом : у 2 т. / Д. М. Ріттер та ін. 9-те вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 2. 352 с.
25. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підручник – довідник. /С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь, О. Г.Щекина – Х.: Видавничий центр “ХАР”, 2013. 480 с.
26. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. В. П. Черних. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с. URL: <https://pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 14.11.2025).
27. Фармакологія : підручник / І. С. Чекман та ін. 3-тє вид. випр. та доопрац. Вінниця : Нова книга, 2016. 784 с.
28. Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000. Vol. 356(4). P. 1255–1259.
29. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Safety*. 2001. Vol. 24(1). P. 1–7.
30. Reporting of adverse drug reactions by nurses / S. Morrison-Griffiths et al. *Lancet*. 2003. Vol. 361(12). P. 1347–1348.
31. Pirmohamed M., Park B. K. Adverse drug reaction: back to the future. *Br. J. Clin .Pharmakol*. 2003. Vol. 55(3). P. 486–492.
32. New Guide to Medicines Drugs / J. A. Henry et al. London : Dorling Kindersley Limited, 2008. 512 p.
33. Textbook of Therapeutics : Drug and Disease Management / eds A. R. Helms. 8th ed. Williams Wilkins, 2006. 2692 p.
34. Therapeutic Uses of Diuretic Agents / V.B. Arumugham, M.H. Shahin. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838>
35. VigiAccess. URL: <http://www.vigiaccess.org> (Date of access: 27.11.2025).

ДОДАТКИ

Типові побічні ефекти діуретичних засобів

Типові побічні ефекти	Групи діуретиків / препарати
Гіпокаліємія	Інгібітори карбоангідрази, тіазидові, петльові діуретики
Гіперкаліємія	Калійзберігаючі діуретики, антагоністи альдостерону
Гіпонатріємія, гіпомагніємія	Петльові, калійзберігаючі, тіазидні діуретики
Гіперкальціємія, гіперазотемія	Тіазидові та тіазидоподібні діуретики
Гіпохлоремічний алкалоз, диспепсія	Петльові, тіазидові та тіазидоподібні діуретики
Гіперхлоремічний метаболічний ацидоз	Інгібітори карбоангідрази, калійзберігаючі діуретики
Гіперглікемія, гіперурикемія	Петльові, інгібітори карбоангідрази, тіазидні та тіазидоподібні, калійзберігаючі діуретики
Гіперхолестеринемія	Тіазидні та тіазидоподібні діуретики, торасемід
Розвиток толерантності, при різкій відміні – підвищення АТ, іноді з розвитком важкого ГК	Усі препарати
Ототоксичність, «фуросемід-залежна нирка»	Петльові діуретики
Порушення видільної системи нирок	Тіазидові та тіазидоподібні діуретики

Продовження таблиці 1.3

Гінекомастія, оборотна імпотенція, порушення менструального циклу, гіпертрофія простати, шлункові кровотечі у хворих на ВХШ, утворення тромбів легень, нирок та мозку	Спіронолактон, рідко - еплеренон
Головний біль, нудота	Усі діуретики
Сонливість, в'ялість, втомлюваність, лихоманка, парестезії, ураження кісткового мозку	Інгібітори карбоангідрази
Артеріальна гіпотензія	Петльові, калійзберігаючі, тіазидні діуретики, амінофілін
Зневоднення тканин (гіперволемія), сухість у роті та спрага	Осмотичні діуретики, торасемід
Хворобливі крововиливи та некроз тканин при введенні під шкіру; підвищення проникності ГЕБ для ліків	Осмотичні діуретики
Ефект «рикошету», флебіти, підвищення рівня залишкового азоту в крові	Сечовина
Утворення оксалатів чи фосфатів кальцію в нирках	Петльові діуретики, інгібітори карбоангідрази, тріамтерен
Зниження секреції соляної кислоти в шлунку, болі в епігастрії, запаморочення, тахікардія, судоми	Амінофілін, торасемід

Додаток А

Продовження таблиці 1.3

Перехресні алергічні реакції з сульфаніламидами	Інгібітори карбоангідрази, петльові діуретики
Коричневі (рідше голубі та зелені) кристали в сечі	Амілорид
Затримка сечової кислоти та загострення подагри, гіперглікемія, а при нирковій недостатності – кумуляція	Тіазидові діуретики, торасемід
Осад в сечі, що сприяє утворенню ниркових каменів	Триамтерен
Грипоподібний синдром	Еплеренон

Протипоказання або обмежене застосування діуретичних засобів

Назва протипоказання або обережного застосування	Група діуретиків / препарати
<i>З боку ЦНС:</i>	
Геморагічний інсульт, субарахноїдальний крововилив	Осмотичні
Епілепсія	Ксантини
<i>З боку серцево-судинної системи та крові:</i>	
Набряк легень, викликаний лівошлуночковою недостатністю	Осмотичні
Інфаркт міокарду	Амінофілін
Серцева недостатність	Манітол, амінофілін
Виражена артеріальна гіпотензія, пароксизмальна тахікардія, екстрасистоія, ІХС, порфірія	Ксантини
<i>З боку ШКТ, печінки:</i>	
Порушення функцій печінки	Осмотичні та інгібітори карбоангідрази, індапамід, калійзберігаючі
Цироз печінки	Ацетазоламід
Печінкова кома та прекоматозний стан, викликаний цирозом печінки	Салуретики
Гострий гепатит	Буметанід, хлорталідон
Важкі ураження печінки	Тріамтерен, тріампур композітум, похідні ксантину, торасемід, еплеренон

Додаток А

Продовження таблиці 1.4

Виразкова хвороба шлунку	Похідні ксантину, етакринова кислота
<i>З боку сечовидільної та статеві систем, водно-сольового та кислотно-лужного гомеостазу:</i>	
Метаболічний гіпохлоремічний ацидоз	Ацетазоламід
Термінальні стадії ниркової недостатності	Всі препарати. Тіазиди зазвичай втрачають ефективність при кліренсі креатиніну нижче 30 мл/хв
Гіповолемія, тяжкі форми дегідратації.	Петльові діуретики, осмотичні діуретики
Гіпокаліємія, гіпомагніємія, дегідратація	Ацетазоламід, салуретики
Гіпонатріємія	Ацетазоламід, манітол, салуретики, калійзберігаючі, окрім тріампура композітума
Подагра	Петльові, окрім піретаніду; гідрохлортіазид, хлорталідон, індапамід, тріампур композітум, теобромін
Хвороба Аддісона	Ацетазоламід, тіазидові та тіазидоподібні, окрім хлорталідону, індапаміду; спіронолактон
Гіперкаліємія	Калійзберігаючі, окрім тріампура композітума

Додаток А

Продовження таблиці 1.4

Азотемія	Спіронолактон
Гіпохлоремія	Манітол, етакринова кислота, клопамід
Гіпертрофія простати	Петльові
Симптоматична гіперурикемія	Гідрохлортіазид
Анурія	Фуросемід, калійзберігаючі, похідні ксантину
Сечокам'яна хвороба	Ацетазоламід
<i>Інші:</i>	
Цукровий діабет	Фуросемід, етакринова кислота, піретанід, гідрохлортіазид, циклопентіазид, хлорталідон, індапамід, тріампур композітум
Гіпертиреоз	Ксантини
Недостатність наднирників	Ацетазоламід, амінофілін
Перший триместр вагітності	Петльові діуретики

Побічні ефекти та протипоказання окремих діуретиків

Назва препарату	Фармакологічна підгрупа	Побічний ефект	Протипоказання
Гідрохлортіазид	Тіазидні	Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія	Подагра, цукровий діабет (важкий або неконтрольований), тяжка печінкова недостатність, гіпокаліємія
Індапамід	Тіазидоподібні	Менш виражена гіпокаліємія, гіпонатріємія	Тяжка ниркова недостатність
Фуросемід	Петльові	Гіпокаліємія, гіпомагніємія, ототоксичність	Гіповолемія, дегідратація, тяжка гіпонатріємія, гіпокаліємія, кома печінкова
Торасемід	Петльові	Гіпокаліємія	Гіповолемія, дегідратація, тяжка гіпонатріємія, гіпокаліємія, кома печінкова
Еплеренон	Калійзберігаючі	Гіперкаліємія	Гіперкаліємія, кліренс креатиніну < 30 мл/хв

Продовження таблиці 1.5

Спіронолактон	Калійзберігаючі	Гіперкаліємія, гінекомастія у чоловіків	Гіперкаліємія, хвороба Аддісона, тяжка ниркова недостатність, кліренс креатиніну < 30 мл/хв
Тріамтерен	Калійзберігаючі	Гіперкаліємія, гостра ниркова недостатність при комбінації з НПЗЗ, можливе утворення каменів	Гіперкаліємія, сечокам'яна хвороба в анамнезі, ниркова недостатність
Манітол	Осмотичні	Гіповолемія, гіпонатріємія, набряк мозку при різкому введенні	Застійна СН, набряк легень, активна внутрішньо- черепна кровотеча, анурія
Ацетазоламід	Інгібітори карбоангідрази	Метаболічний ацидоз, парестезії, сонливість	Тяжка печінкова недостатність, цироз (ризик енцефалопатії), гіпохлоремічний ацидоз, НН

**Структура показань для призначення діуретиків (за даними карт ПР,
Харківська обл.)**

Шифр МКХ-10	Нозологія (Діагноз)	Препарати, що призначалися
I10 - I15	Хвороби, що характеризуються підвищеним кров'яним тиском	
I10	Есенціальна (первинна) гіпертензія	Індапамід, Гідрохлортіазид (у тому числі, й комбінаціях), Торасемід
I11.0	Гіпертензивна хвороба серця з (застійною) серцевою недостатністю	Фуросемід, піронолактон, Торасемід
I11.9	Гіпертензивна хвороба серця без серцевої недостатності	Індапамід, Гідрохлортіазид (у тому числі, й комбінаціях), Торасемід Комбінації: Трипліксам, Діокор, Каптопрес
I20 - I25	Ішемічна хвороба серця (ІХС)	
I20.8	Інші форми стенокардії	Гідрохлортіазид (у тому числі, й комбінаціях), Індапамід
I25.1	Атеросклеротична хвороба серця	Фуросемід, Торасемід, Спіронолактон

Додаток А

Продовження таблиці 4.1

I25.8	Інші форми хронічної ішемічної хвороби серця	Спіронолактон (Верошпірон)
I50	Серцева недостатність	
I50.0	Застійна серцева недостатність	Фуросемід, Торасемід, Спіронолактон
Інші класи	Неврологічні та інші розлади	
G93.6	Набряк мозку / Внутрішньочерепна гіпертензія	Ацетазоламід (Діакарб) Торасемід (Лодиксем),



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

Саганенко М.В.

**Науковий керівник:
Деримедвідь Л.В.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна