

**А.И. Дядык¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Ю.В. Сулиман¹,
С.Р. Зборовский¹, В.И. Меркурьев³**

¹— ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³— КУ «Центральная городская клиническая больница № 1», Донецк, Украина

ДИУРЕТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**A.I. Dyadyk¹, G.G. Taradin^{*1,2}, Yu.V. Suliman¹,
S.R. Zborovskyy¹, V.I. Merkuriev³**

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

³— Clinical Institution «Central City Clinical Hospital № 1», Donetsk, Ukraine

DIURETICS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Резюме

В статье рассматриваются вопросы диуретической терапии у пациентов с хронической болезнью почек. Затрагивается тема фармакокинетики диуретиков, проблема диуретической резистентности, показана тактика применения тиазидных и петлевых диуретиков у больных с различными стадиями хронической болезни почек согласно рекомендациям National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Особое внимание уделяется назначению этих препаратов пациентам с терминальной почечной недостаточностью, а также, находящимся на заместительной почечной терапии (гемодиализ). Диуретикам отводится важное место в ведении больных с хронической болезнью почек при развитии артериальной гипертензии и увеличении экстрацеллюлярного объема жидкости. При нарушении функции почек ведущее место отводится петлевым диуретикам. Их комбинация с тиазидными диуретиками позволяет увеличивать диуретический эффект. Показана способность петлевых диуретиков снижать нарастание массы тела между сеансами гемодиализа. Приводятся результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности использования диуретиков на фоне снижения резидуальной почечной функции. Сообщается о влиянии калийсберегающих диуретиков на частоту развития кардиоваскулярных осложнений, развитие гиперкалиемии у пациентов, находящихся на диализном лечении. Указывается на важность продолжения интенсивного изучения возможности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в частности спиронолактона, эплеренона и финеренона с целью снижения кардиоваскулярных осложнений и летальности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики, тиазидовые диуретики, диализ

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.11.2019 г.

Принята к публикации 28.01.2020 г.

Для цитирования: Дядык А.И., Тарадин Г.Г., Сулиман Ю.В. и др. ДИУРЕТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. Архив внутренней медицины. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20

Abstract

The issues of diuretic therapy in patients with chronic kidney disease, pharmacokinetics of diuretics, the problem of diuretic resistance, the tactics of using thiazides and loop diuretics in patients with various stages of chronic kidney disease, according to the recommendations of the National Kidney

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennady G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative are discussed in the article. Particular attention is paid to the prescription of this group of drugs to patients with end stage renal disease, as well as those undergoing renal replacement therapy (hemodialysis).

Diuretics play an important role in the management of patients with chronic kidney disease with the development of hypertension and an increased extracellular fluid volume. In case of impaired renal function leading place is given to loop diuretics. Their combination with thiazide diuretics can increase the diuretic effect. The results of clinical trials assessing the effectiveness of the use of diuretics during decline of residual renal function are provided. It is reported about the effect of potassium-sparing diuretics on the incidence of cardiovascular complications, the development of hyperkalemia in patients undergoing dialysis treatment. The importance of continuation of intensive study about the possibility of antagonists of mineralocorticoid receptors usage, in particular the spironolactone, eplerenone, and finerenone in order to reduce cardiovascular complications and mortality, is indicated.

Key words: *chronic kidney disease, loop diuretics, potassium-sparing diuretics, thiazide diuretics, dialysis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 12.11.2019

Accepted for publication on 28.01.2020

For citation: Dyadyk A.I., Taradin G.G., Suliman Yu.V. et al. QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL WORKING CAPACITY IN PULMONARY SARCOIDOSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРАП — антагонисты рецепторов ангиотензина II ГБМ — гломерулярная базальная мембрана, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, НС — нефротический синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РПФ — резидуальная почечная функция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ПД — петлевые диуретики, ТД — тиазидовые диуретики, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭОЖ — экстрацеллюлярный объем жидкости, К⁺ — калий, Na⁺ — натрий, Cl⁻ — хлор

Памяти нашего учителя

Введение

Сегодня диуретики являются одним из распространенных классов лекарственных препаратов, используемых в медицинской практике, включая внутренние болезни, неврологию, эндокринологию, урологию и другие медицинские специальности [1-7]. Такой широкий спектр их применения объясняется различными механизмами действия и клиническими эффектами.

Диуретики находят широкое применение в ведении пациентов с различными заболеваниями почек, благодаря своим основным эффектам в контроле экстрацеллюлярного объема жидкости (ЭОЖ) и артериальной гипертензии (АГ), а также разнообразным влияниям на уровень электролитов за счёт различных фармакодинамических характеристик нескольких групп диуретиков, широко используемых в клинической нефрологии [8-13]. В тоже время, остается много проблем диуретической терапии, к которым следует отнести: отсутствие крупномасштабных клинических исследований, посвященных оценке влияния диуретиков на продолжительность пребывания в стационаре и выживаемость больных с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе, получающих диализную терапию. Целью настоящего обзора явилось обсуждение вопросов применения различных групп диуретиков у больных с ХБП, включая пациентов, находящихся на диализном лечении.

Хроническая болезнь почек: определение

Под термином «ХБП» подразумевается существующее на протяжении 3 мес. и более структурное или функциональное поражение почек, оказывающее влияние на состояние здоровья [7]. Критериями ХБП являются (один из следующих, присутствующий в течение более 3 мес):

1. Маркеры поражения почек (один или более): альбуминурия (уровень экскреции альбумина ≥ 30 мг/24 ч; соотношение альбумина к креатинину ≥ 30 мг/г (или ≥ 3 мг/ммоль)); изменения в осадке мочи; электролитные нарушения вследствие канальцевой дисфункции; гистологические изменения почек; структурные изменения почек при визуализирующих методах исследования; трансплантация почки в анамнезе.
2. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² [7].

ХБП представляет глобальную медицинскую и социальную проблему. По данным крупных популяционных исследований примерно у 10-13% [14] взрослого населения имеет место ХБП, что можно объяснить влиянием катастрофического нарастания АГ, сахарного диабета 2 типа, хронических обструктивных заболеваний легких, сердечной недостаточности (СН), ожирения, необоснованным и бесконтрольным использованием медикаментозных средств,

табакокурением, злоупотреблением алкоголем [2, 5-7, 15]. Следует отметить высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, прогрессивно нарастающий по мере ухудшения функции почек [10, 16]. Кардиоваскулярный риск, обусловленный ухудшением функции почек, начинает возрастать на ранних стадиях почечной патологии, чем это ранее предполагалось [16], что определяет повышенное внимание к состоянию сердечно-сосудистой системы и влияет на тактику ведения больных ХБП [17].

Возможное развитие кардиоренального синдрома у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями подчеркивает актуальность вопроса оптимального выбора диуретических средств, поскольку проводимая симптоматическая терапия СН ограничена прогрессирующим снижением функции почек [1, 6, 10].

Применение диуретиков при хронической болезни почек

Диуретики успешно применяются у больных с ХБП и наличием АГ [10, 12, 18, 19]. За счет уменьшения ЭОЖ они оказывают гипотензивный эффект. Добавление диуретиков к другим классам антигипертензивных препаратов (ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистам рецепторов ангиотензина II (АРАII), β -адреноблокаторам, блокаторам кальциевых каналов) потенцирует их гипотензивный эффект [6, 7, 18-21].

Калийсберегающие диуретики, прежде всего, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) альдостерона, используются в целях нефро- и кардиопротекции (обычно в комбинации с ИАПФ и АРАII), а также при резистентной АГ, при гипокалиемии, развившейся вследствие применения петлевых (ПД) и тиазидных диуретиков (ТД) [8, 12, 18-20, 22]. Нефро- и кардиопротективный эффекты АМКР обусловлены нивелированием неблагоприятных эффектов активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Назначение АМКР не рекомендуется при гиперкалиемии (уровень калия (K^+) $>5,5$ ммоль/л), при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² и назначается с коррекцией дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² [23, 24]. Превышение рекомендуемого уровня K^+ опасно ввиду повышения риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости, внезапной сердечной смерти [25, 26] и смертности больных, получающих перитонеальный и гемодиализ [27-29]. При сочетании приема АМКР с ИАПФ, нестероидными противовоспалительными препаратами, сердечными гликозидами, гепарином, β_2 -адреноблокаторами резко увеличивается вероятность развития гиперкалиемии, повышения уровня креатинина и острого повреждения почек [23, 30].

Данные об антигипертензивном и антипротеинурическом действии АМКР альдостерона спиронолактона и эплеренона обосновывают их применение при

ХБП с наличием АГ и протеинурии (>1 г/сут) при условии строгого контроля за уровнями K^+ и клиренсом креатинина [9, 31].

Фармакокинетика диуретиков, резистентность к диуретической терапии при хронической болезни почек

Действие диуретических препаратов осуществляется после их поступления в просвет канальцев. Удельный вес гломерулярной фильтрации, обуславливающий доставку ПД и ТД в просвет канальцев, невелик, так как лекарственные молекулы диуретиков тесно связаны с плазменными белками, а, следовательно, их прохождение через гломерулярный фильтр ограничено [32]. Ацетазоламид, ПД и ТД являются слабыми органическими анионами, которые секретируются в просвет проксимального канальца через секреторный путь органических кислот [13, 33]. Амилорид и триамтерен секретируются через путь органических оснований. Как только диуретики достигают просвета проксимального канальца, они устремляются далее вниз в гломерулярном фильтрате к специфическим местам своего воздействия [13, 32].

В физиологическом состоянии лишь небольшая часть альбумина подвергается фильтрации и в дальнейшем практически полностью реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах [34]. ПД преимущественно связываются с белками плазмы ($>90\%$) и, таким образом, лишь небольшая часть препарата фильтруется в клубочках. Однако, они активно секретируются в просвет в проксимальных извитых канальцах посредством системы транспортеров.

ПД действуют на уровне восходящего толстого отдела петли Генле. Соединяясь с $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2) ко-транспортным белком, локализующимся в мембране канальцев, ПД ингибируют его эффект, нарушая реабсорбцию натрия (Na^+), K^+ и хлора (Cl^-). Секреторная способность проксимальных почечных канальцев определяет количество, а значит, и активность диуретиков, поступающих далее в дистальные отделы нефрона [1, 9, 35]. Как ПД, так и ТД достигают просвета проксимальных канальцев посредством секреции канальцевыми клетками с помощью транспортеров. Однако ключевым механизмом действия ТД является ингибция Na^+/Cl^- ко-транспортера в начальных сегментах дистальных канальцев. Этот белок регулирует реабсорбцию Na^+ и Cl^- в дистальных тубулярных клетках, следовательно, его ингибция обеспечивает увеличение почечной экскреции этих электролитов [36, 37].

Фармакокинетические детерминанты, определяющие диуретический ответ ПД и ТД, включают дозу, способ введения, биодоступность, уровень абсорбции в кишечнике, канальцевую секреторную способность, системное артериальное давление (АД) и почечный кровоток [1, 9, 18, 37]. Некоторые фармако-

кинетические параметры основных диуретических препаратов представлены в таблице. Снижение СКФ, наблюдаемое при различных заболеваниях почек, реноваскулярной патологии, при падении системного АД приводит к уменьшению профильтрованной нагрузки экстрацеллюлярной жидкости и Na^+ , ограничивает максимально достижимый ответ на любой диуретик и является особенно актуальным для пациентов с почечной недостаточностью [9]. Однако, хотя снижение СКФ ограничивает действие диуретика у больных с ХБП, адаптивное увеличение доставки жидкости из проксимального канальца вместе с избыточной экспрессией транспортера (как в петле Генле, так и в дистальном канальце) сохраняет диуретический ответ даже у пациентов с выраженной ХБП [38]. У пациентов со СКФ около 15 мл/мин /1,73 м² секретируется лишь 10–20% количества ПД, который попадает в канальцевую жидкость по сравнению с лицами с нормальной СКФ и аналогичными дозами диуретиков [39]. Таким образом, у пациентов с выраженной ХБП необходимо увеличение дозы диуретика для его адекватной доставки в канальцевую жидкость, чтобы вызвать мочегонный ответ [9]. Даже если ТД правильно

дозированы по уровню почечной функции, их использование ограничено у таких больных, так как они имеют низкую эффективность и плоскую кривую «доза-ответ». Широко используемые ТД, даже назначаемые в больших дозах, не способны достичь такого уровня ингибирования реабсорбции Na^+ [9]. Среди больных с тяжелой ХБП исследования показали, что максимальный натрийуретический ответ (примерно 20% от профильтрованной нагрузки Na^+) достигается при внутривенных дозах фуросемида, буметанида и торасемида в дозах 160–200 мг, 6–8 мг и 80–100 мг соответственно [40, 41]. При этом применение дозировок, превышающих указанные, не приводят к нарастающему натрийуретическому ответу, что редко применимо в клинической практике. ПД приемлемы у больных с IV-V стадиями ХБП с наличием АГ. Кратность их перорального приёма может составлять 2-3 раза в сутки [6, 21, 30, 42]. Нормальное соотношение «доза-ответ» для ПД, которое наблюдается у больных с ХБП без отеочного синдрома, может быть искажено в широком спектре клинических состояний, начиная от уменьшения объёма межклеточной жидкости до наличия СН или нефротического синдрома (НС), а также при приёме различных лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, способных негативно изменить эту взаимосвязь за счёт ингибирования синтеза простагландинов, что значительно ослабляет эффект ПД [43].

На начальных этапах применения ПД и ТД наблюдаются увеличение натрийуреза и диуреза, что в большинстве случаев ведет к отрицательному балансу Na^+ , особенно, если ограничено его потребление. В дальнейшем, по мере продолжения диуретической терапии, наблюдаются снижение ЭОЖ и компенсаторная активация нейрогуморальных механизмов, приводящих к увеличению реабсорбции Na^+ в проксимальном и дистальном сегментах канальцев. Эти адаптационные механизмы, способствующие развитию диуретической резистентности, получили название «феномена торможения» («braking phenomenon») [5, 6, 21, 35].

У пациентов с НС часто развивается диуретическая резистентность даже при нормальной СКФ [9]. Изменения как фармакокинетических, так и фармакодинамических свойств ПД обуславливают снижение их эффективности. У пациентов с НС может также развиваться менее выраженный ответ на терапию диуретиками за счёт ортостатических гемодинамических изменений. Кроме того, ухудшается доставка ПД у больных с гипоальбуминемией в связи с сильной зависимостью почечной секреции диуретиков от концентрации альбумина в плазме [39, 44, 45]. Сниженная почечная секреция ПД у больных с НС связана с перемещением этих препаратов из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. Например, низкое сывороточное содержание альбумина может приводить к 10-кратному увеличению объёма распределения фуросемида. Наконец,

Таблица 1. Фармакокинетические параметры диуретических препаратов

Table 1. Pharmacokinetics of commonly used diuretics

Диуретик/ Diuretic	Пероральная биодоступность/ Oral bioavailability, %	Элиминация, $T_{1/2}$, часы / Elimination, $T_{1/2}$, h	
		в норме / Normal	при ХБП / СКД
Фуросемид Furosemide	50 (10-100)	1,5-2	2,8
Буметанид Bumetanide	80-100	1	1,6
Торасемид Torasemide	68-100	3-4	4-5
Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazide	55-77	6-15	Увеличена Prolonged
Индапамид Indapamide	93	14	н/д n/d
Хлорталидон Chlorthalidone	61-72	40-60	Увеличена Prolonged
Метолазон Metolazone	70-90	14-20	Увеличена Prolonged
Амилорид Amiloride	Около/About 50	6-26	100
Спиронолактон Spironolactone	>90	1,5*	*
Эплеренон Eplerenone	50-69%	3-5	4-6

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; н/д — нет данных; * — активные метаболиты спиронолактона имеют период полувыведения более 15 ч и накапливаются при ХБП. Модифицирована из D.H. Ellison, 2019 [11]

Notes: CKD — chronic kidney disease; n/d — no data; * — active metabolites of spironolactone have elimination $T_{1/2}$ more than 15 hours and accumulate in CKD. Adapted from D.H. Ellison, 2019 [11]

в дополнение к снижению секреции ПД у больных с НС, возрастает метаболизм диуретиков с увеличением скорости конъюгирования с глюкуроновой кислотой в почках, что применительно к фуросемиду [46].

Согласно рекомендациям KDIGO 2012г. при НС показан пероральный прием ПД один или два раза в день учитывая более длительный эффект диуретиков при такой форме назначения по сравнению с парентеральным путем введения [47]. Однако, при тяжелом НС может потребоваться внутривенное (болюсное или инфузионное) введение диуретических препаратов по причине развития отека стенки кишечника и нарушения их всасывания. Комбинация ПД с ТД также может использоваться для преодоления диуретической резистентности. Также возможна комбинация диуретических препаратов с инфузией альбумина, однако польза такого подхода до настоящего времени не доказана, кроме того, полагают, что экзогенно назначаемый альбумин может усиливать выраженность АГ [47, 48]. Авторы обзора Cochrane 2019 на основании полученных результатов полагают, что необходимо проведение дополнительных исследований с целью определения места альбумина в лечении пациентов с НС [49].

ПД являются препаратами выбора у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Они способны оказывать диуретический эффект даже при СКФ ниже 30 мл/мин, что особенно важно при наличии увеличенного ЭОЖ, АГ и СН, часто наблюдаемых у таких больных [50].

Смена одного класса диуретиков на другой, а также замена препаратов внутри класса, учитывая их биодоступность, могут приводить к увеличению диуретического ответа. Так, если ТД занимают определенное место в диуретической терапии у больных с ХБП I-III стадий, то при более существенном нарушении функции почек (ХБП IV-V стадии) их диуретический эффект существенно снижается, а, следовательно, следует отдавать предпочтение ПД [30].

Для достижения диуретического эффекта при нарушении функции почек требуются высокие дозы ТД: гидрохлортиазида 50-100 мг/сут при легкой и умеренной почечной недостаточности и 100-200 мг/сут — при тяжелой [9, 36, 51]. Однако даже при таких дозировках эффективность ТД у пациентов с выраженным нарушением функции почек незначительная, в связи с чем, при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин) для достижения диуретического эффекта показана комбинация ТД

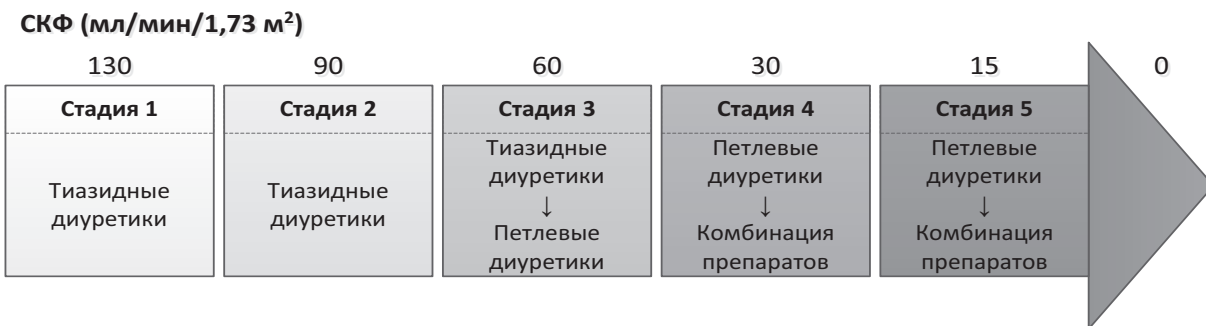


Рисунок 1. Использование диуретиков при различных стадиях хронической болезни почек в соответствии с рекомендациями NKF KDOQI

Примечание: более тёмное окрашивание панелей рисунка означает повышение частоты побочных эффектов, в большей степени наблюдаемое при СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Адаптировано из D.Sica (2011) [9]

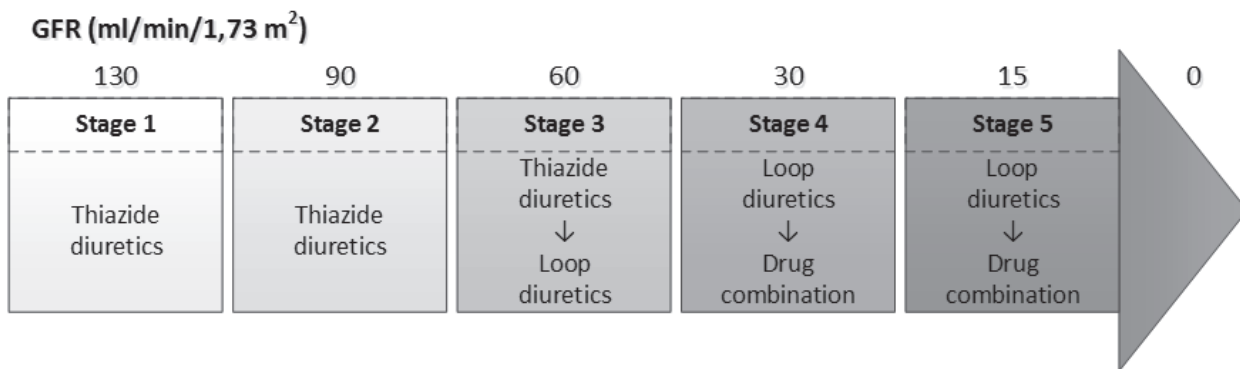


Figure 1. Diuretic use in various stages of chronic kidney disease in accordance with the recommendations of NKF KDOQI

Note: more intensive staining of the picture means an increased frequency of side effects observed in GFR <60 ml/min/1.73 m². Adapted from D. Sica, 2014 [9]

с ПД [30, 36]. Такая комбинация не только обуславливает дополнительный диурез при резистентности к ПД, но и ассоциируется с рядом электролитных нарушений, включая гипокалиемию, гипомагниемию, гипохлоремию, приводящих к развитию метаболического алкалоза. Кроме этого, могут наблюдаться такие нежелательные эффекты, как гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе и гиперлипидемия [20, 30, 52].

На рисунке показана тактика применения ТД и ПД у больных с различными стадиями ХБП, рекомендуемая National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) и обобщенная D.Sica (2011) [9].

Тиазидоподобные диуретики метолазон и хлорталидон являются натрийуретическими средствами пролонгированного действия за счет аккумуляции в эритроцитах. Такие их фармакокинетические характеристики обуславливают более длительный диуретический эффект, а также более существенное снижение АД у пациентов с ХБП, чем ТД, как в качестве препарата первой линии, так и в комбинации с диуретиками других групп. В связи с чем, нередко именно им, а не ТД, следует отдавать предпочтение у больных с I-III стадиями ХБП. Однако, для более детального изучения эффектов тиазидоподобных диуретиков, а также оценки их безопасности и эффективности необходимо проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) [9, 20].

Калийсберегающие диуретики включают препараты, которые блокируют апикальные натриевые каналы (амилорид и триамтерен), не взаимодействующие с рецепторами альдостерона, и АМКР (спиронолактон и эплеренон). Механизм диуретического действия этих классов диуретиков схожий и включает ингибирование абсорбции Na^+ в дистальном извитом канальце и начальной части собирательной трубки, а также значительное уменьшение секреции K^+ и катионов водорода [10, 53]. Хотя продемонстрировано, что блокада минералокортикоидных рецепторов благоприятно отражается на состоянии больных с ХБП, широкое применение традиционных АМКР, обладающих серьезными побочными эффектами, ограничено в клинической практике [54].

В исследовании, проведенном N.Tsuboi et al., показано, что добавление эплеренона в дозе 25-50 мг/сут на протяжении 12 мес пациентам с хронической почечной недостаточностью и наличием персистирующей протеинурии недиабетического генеза, сохраняющейся на фоне применения ИАПФ, ассоциировалось уменьшением экскреции белка с мочой на 38 %. Уменьшение протеинурии было более выражено у пациентов с умеренным снижением функции почек, чем у пациентов с сохранной почечной функцией на момент начала исследования. Критериями исключения из исследования являлись снижение СКФ менее 50 мл/мин, а также уровень K^+ 5 ммоль/л. За время наблюдения было отмечено незначительное увеличение уровней K^+ [55].

Комбинация АМКР с ИАПФ приводит к снижению протеинурии, а также маркеров воспаления и фиброобразования почечной ткани [56], однако использование спиронолактона и эплеренона у пациентов с ХБП ограничено из-за высокого риска развития гиперкалиемии. В отличие от указанных выше препаратов, нестероидный АМКР финеренон обладает большей селективностью и афинностью к рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития гиперкалиемии. В исследовании ARTS-HF продемонстрирована возможность финеренона снижать альбуминурию у пациентов с ХБП и СН при лучшей переносимости препарата [57]. В исследовании ARTS-DN, назначение финеренона пациентам с диабетической нефропатией (СКФ ≤ 60 мл/мин m^2) приводило к снижению альбуминурии, при этом риск гиперкалиемии составлял 2,1%, 3,2% и 1,7% при используемых дозировках финеренона 7,5, 15 и 20 мг/сут соответственно [58]. В 2020-2021 гг. ожидаются результаты исследований 3 фазы оценки эффективности и безопасности финеренона у пациентов с диабетической нефропатией FIGARO-DKD, в которое включено 7437 пациентов [59] и оценки эффективности и безопасности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетическим заболеванием почек FIDELIO-DKD, включившем 5734 пациента [60].

В исследовании CRIB-II у 112 пациентов с ХБП 2-3 стадии добавление спиронолактона к ИАПФ в течение 10 нед. приводило к значимому уменьшению распространенности гипертрофии ЛЖ (50%), массы (11,8%) и индекса массы миокарда ЛЖ (11,4%) по сравнению с группой плацебо [61]. Полученные показатели коррелируют с уровнем альдостерона у недиабетических пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [62, 63].

Осложнения терапии диуретиками

Основными осложнениями терапии ПД и ТД являются метаболические нарушения — гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия и метаболический алкалоз. Гипокалиемия и метаболический алкалоз становятся менее выраженными при применении ПД и ТД у пациентов со сниженной функцией почек [13, 64]. Сочетанное применение ИАПФ или АРАП наряду с АМКР приводит к гиперкалиемии. Спинонолактон может быть ответственным за развитие метаболического ацидоза [65]. Кроме того, спиронолактон благодаря существенной аффинности к прогестерону и андрогеновым рецепторам реализует неблагоприятные эндокринные эффекты, включая развитие гинекомастии, снижение либидо и нарушение менструального цикла [13]. Гипонатриемия сопряжена с негативным прогнозом у больных ХБП [66], как и в общей популяции [67]. Гипонатриемия чаще наблюдается при лечении ТД,

которые блокируют транспорт Na^+ в дистальном отделе извитого канальца. Недавно идентифицирован генетический фактор риска, ответственный за индуцированную ТД гипонатриемию и связанный с нарушением транспорта простагландинов и снижением экскреции воды [68]. В любом случае приём ТД следует прекратить и заменить на ПД, если требуется продолжение диуретической терапии у пациентов с ХБП с гипонатриемией [43].

Гиперурикемия может являться относительным противопоказанием для применения диуретиков. Подагра в сочетании с невозможностью лечения нестероидными противовоспалительными препаратами из-за высокого риска ухудшения функции почек также может быть причиной отказа от назначения пациентам с ХБП диуретиков.

Гипомагниемия может быть особой проблемой у пациентов с трансплантированной почкой, которые получают наряду с диуретиками и такролимус. Врачам следует быть внимательными в отношении этого осложнения, мониторировать уровень сывороточного магния, при необходимости — использовать магниевые добавки и не назначать одновременно ингибиторы протонной помпы [43]. Наконец, диуретики могут усугублять недержание мочи, особенно у пожилых пациентов, что также может быть причиной отказа от приема этих препаратов. Так, сообщается о снижении приверженности к терапии диуретиками, в 3-4 раза более частой среди пациентов с недержанием мочи [69].

Применение диуретиков у лиц, получающих диализное лечение

Применение диуретиков у диализных больных требует отдельного обсуждения. Неоднозначность подходов к назначению мочегонных средств у данной категории пациентов подтверждается результатами эпидемиологических исследований, показавших высокую вариабельность в их использовании в различных отделениях диализа — от 0 до 83,9 % [18, 36, 70]. Больным ХБП на диализе присущ целый ряд клинических проблем, включающих АГ, перегрузку объемом, отеки, высокий риск кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром, СН, жизнеопасные нарушения ритма), высокий уровень кардиоваскулярной летальности, что требует адекватных лечебных подходов [18, 36, 71, 72].

Гемодиализ не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ПД. Вследствие тесной связи с плазменными белками при диализе элиминируется <10 % диуретика [9, 36].

В междиализный период часто наблюдаются существенное повышение ЭОЖ, массы тела, а также явления застоя в малом круге кровообращения с развитием кардиальной астмы/отека легких. В таких случаях при наличии резидуальной почечной функ-

ции (РПФ), устанавливаемой при выделении без диуретиков более 200-250 мл мочи в сутки, показано применение ПД.

В нескольких крупных исследованиях изучена роль РПФ в лечебных подходах и продемонстрировано прогностическое значение у диализных больных. Так, в дополнительном анализе исследования CANUSA PD показано, что у больных, находящихся на перитонеальном диализе, риск летальных исходов снижается при суточном количестве мочи более 250 мл. В исследовании CHOICE отмечено снижение летальности, улучшение качества жизни и более низкая потребность в эритропоэтинах у больных, находящихся на гемодиализе, при наличии РПФ [73, 74].

К сожалению, у диализных больных наблюдается прогрессивное снижение РПФ, что явилось основанием для поисков лечебных подходов, превентивующих такое снижение [36]. Одним из таких подходов предлагается использование ПД. В проспективном исследовании DOPPS изучено влияние диуретической терапии на ряд клинических параметров у 16 420 «гемодиализных больных». Применение диуретиков ассоциировалось со снижением нарастания массы тела между сессиями гемодиализа, снижением частоты развития гиперкалиемии и двукратным увеличением РПФ в течение одного года по сравнению с больными, не получавшими ПД [70]. J.F. Medcalf et al. отметили отсутствие снижения РПФ у больных, находившихся на перитонеальном диализе, получавших фуросемид в суточной дозировке 250 мг [75].

Наличие РПФ (или ее сохранение под влиянием ПД) способствует поддержанию эводемического состояния, что играет важную роль в предупреждении развития перегрузки объемом и ее неблагоприятных эффектов (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), застойная СН, неконтролируемая АГ). Кроме того, при наличии РПФ повышается выведение средних молекул, снижаются плазменные уровни воспалительных маркеров, улучшается контроль АД, уровни гемоглобина и фосфора, что потенциально способствует улучшению качества жизни и увеличению выживаемости диализных больных [50, 76].

Применение ПД снижает риск гипертензивных эпизодов при проведении гемодиализа, частоту развития гиперкалиемии и ее тяжесть. Диализные больные вынуждены соблюдать строгую диету с ограничением поваренной соли, калия, фосфатов и жидкости. Применение ПД позволяет расширить диету и потребление жидкости, что повышает приверженность к лечению [18, 70]. Кроме того, при хроническом приеме ПД отмечено снижение частоты перитонитов у больных, находящихся на перитонеальном диализе [36].

В другом крупном исследовании оценено влияние ПД на частоту госпитализаций, летальных исходов, интрадиализной гипотензии. Также проводилась ежемесячная оценка набора массы тела, предиализного систолического АД, уровней ультрафильтрации. S.Sibbel et al. сообщили, что продолжение терапии ПД в интрадиализный период ассоциировалось с умень-

шением частоты госпитализаций, интрадиализной гипотензии, набора массы тела, однако не было отмечено различий в группах пациентов по показателю смертности в течение 1 года диализной терапии [77]. Уровни альдостерона нарастают при падении СКФ. При ХБП 3-5 стадий уровни сывороточного содержания альдостерона повышаются, что характеризует ХБП как состояние относительного гиперальдостеронизма [78]. Степень его повышения наиболее выражена у пациентов с ХБП 5 стадии, что делает назначение АМКР одной из главных задач у этой категории диализных пациентов.

У диализных больных наблюдается высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов, превышающий таковой в общей популяции в 10 и более раз. В связи с этим интенсивно изучается возможность применения АМКР спиронолактона и эплеренона с целью снижения кардиоваскулярных осложнений и летальности.

Одним из серьезных осложнений приема антагонистов альдостерона является высокий риск развития гиперкалиемии (особенно при почечной недостаточности). Анализ литературных источников, проведенный W.L. Baker et al., показал, что применение не-натрийуретических дозировок антагонистов альдостерона (спиронолактон 25 мг/сут и эплеренон 50 мг/сут) у диализных больных характеризуется низкой частотой развития тяжелой гиперкалиемии, а, следовательно, их применение допустимо, но при строгом контроле плазменных уровней K^+ [79]. В проспективном двойном слепом РКИ S. Taheri et al. изучили эффективность и безопасность спиронолактона (25 мг/сут) в режиме чередующегося дня у 18 больных, получающих диализ, с наличием хронической СН III-IV классов по NYHA. Авторы этого исследования не выявили существенных различий в плазменных уровнях калия у лиц, получавших и не получавших спиронолактон [80].

В ряде РКИ показано, что при добавлении спиронолактона (25 мг/сут) к ИАПФ или АРАП замедлялось увеличение массы ЛЖ и развитие кальцификации коронарных артерий при низком риске развития тяжелой гиперкалиемии у диализных больных [81, 82]. У этой категории пациентов P.Flevary et al. отметили снижение эндотелиальной дисфункции и улучшение вариабельности сердечного ритма под влиянием низких доз спиронолактона (в режиме 25 мг в сутки два раза в неделю) [72].

Отдельного обсуждения заслуживают опубликованные в 2014г. результаты трехлетнего РКИ DONAS, проведенного Y. Matsumoto et al. [83]. В исследование вошли 309 диализных больных, 157 из которых получали спиронолактон (25 мг/сут) и 152 пациента, не получавших спиронолактон (контрольная группа). В группе спиронолактона кардиоваскулярная летальность и частота госпитализаций по поводу кардиоваскулярных осложнений составила 5,7 % против 12,5 % в контрольной группе ($p=0,017$), а общая летальность — соответственно 6,4 % против

19,7 % ($p=0,002$). Гиперкалиемия, потребовавшая отмены спиронолактона, отмечена только у 3-х больных (1,9 %).

В настоящее время проводится многообещающие РКИ, посвященные изучению применения спиронолактона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ALCHEMIST (ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial), в которое планируется включить 825 гемодиализных больных, и исследование ACHIEVE (Aldosterone bloCkade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease) у 2750 пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе [23].

Таким образом, приведенные выше результаты эффективности и безопасности антагонистов альдостерона у больных на диализе позволяют рекомендовать их применение с целью снижения кардиоваскулярной и общей летальности, при условии строгого контроля плазменных уровней K^+ [9, 36, 83, 84].

Заключение

Поскольку ХБП ассоциируется с задержкой натрия, влияющей на формирование отечного синдрома и АГ, диуретики занимают важное место среди терапевтических подходов ведения больных с поражением почек. Мощные ПД остаются базовыми препаратами диуретической терапии, но для их обоснованного применения требуется точное понимание особенностей фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов при ХБП. ПД могут назначаться в качестве монотерапии, так и в комбинации с диуретиками других классов. Кроме того, диуретики назначаются при терминальной стадии почечной недостаточности с РПФ, способствуя уменьшению задержки жидкости в междиализный период. Несмотря на ряд побочных эффектов диуретиков, эти препараты остаются важными компонентами лечебной тактики для большинства больных ХБП.

Вклад авторов

А.И. Дядык: принципиальное создание идеи обзора (плана, структуры, тематики обсуждаемых вопросов)

Г.Г. Тарадин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): написание и окончательное редактирование, утверждение обзора

Ю.В. Сулиман (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-9676>): сбор и анализ литературных данных, написание разделов по фармакокинетики и фармакодинамике диуретиков

С.Р. Зборовский (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-965X>): сбор и анализ литературных данных, написание разделов по написание разделов о клиническом применении и осложнениях диуретиков

В.И. Меркурьев: литературный поиск и написание раздела о применении диуретиков у больных, получающих диализное лечение

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Author Contribution

A.I. Dyadyk: principal creation of review idea (plan, structure, issues of discussing concerns)

G.G. Taradin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): writing, reviewing, and approval of the final version of the manuscript

Yu.V. Suliman (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-9676>): collection and analysis of literature data, writing of sections on pharmacokinetics and pharmacodynamics of diuretics

S.R. Zborovskyy (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-965X>): collection and analysis of literature data, writing of sections on clinical use and complications of diuretics

V.I. Merkuriev: literature search and section writing about use of diuretics in patients on dialysis treatment

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Список литературы / References:

- Chitturi C., Novak J.E. Diuretics in the management of cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep; 25(5): 425-433. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.008.
- Huxel C., Raja A., Ollivierre-Lawrence M.D. Loop Diuretics. In: *StatPearls*. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656/> (date of the application: 12.11.2019).
- Piano S., Tonon M., Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018 Feb; 12(Suppl 1): 122-134. doi: 10.1007/s12072-017-9815-0.
- Simonavičius J., Knackstedt C., Brunner-La Rocca H.P. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail. Rev.* 2019 Jan; 24(1): 17-30. doi:10.1007/s10741-018-9735-7.
- 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 Feb; 21(2): 137-155. doi: 10.1002/ehf.1369.
- Дядык А.И. Руководство по нефрологии; под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. К.: Четверта хвиля. 2011; 67-105. Dyadyk A.I. *Nephrology Guidelines* by A.I. Dyadyk, E.A. Dyadyk. Kiev. Fourth wave. 2011; 67-105. [in Russian].
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3(1): 1-150.
- Glud L.L., Christensen K., Christensen E., et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010; 51: 576-84. doi:10.1002/hep.23286.
- Sica D.A. Diuretic use in renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 8(2): 100-109. doi:10.1038/nrneph.2011.175.
- Дядык А.И. Диуретическая терапия в современной клинической практике. Донецк, 2016; 176 с. Dyadyk A.I. *Diuretic therapy in the current clinical practice*. Donetsk, 2016; 176 p. [in Russian]
- Ellison D.H. Clinical pharmacology in diuretic use. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Aug 7; 14(8): 1248-1257. doi: 10.2215/CJN.09630818.
- Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs.* 2019 Mar; 79(4): 365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.
- Greenberg A. Use of diuretics in chronic kidney disease patients. In: *Chronic Renal Disease*. Eds: P.L. Kimmel, M.E. Rosenberg, Academic Press, 2020; 4: 1053–1070. doi:10.1016/b978-0-12-815876-0.00064-4.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6; 11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Neuen B.L., Chadban S.J., Demario A.R. et al. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health.* 2017 Jul 6; 2(2): e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
- Thomas R., Kanos A., Sedor J.R. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008; 35(2): 329–vii. doi:10.1016/j.pop.2008.01.008.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov; 32(5 Suppl 3): S112-9.
- Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. Diuretics. *Hypertension and the Kidney.* 2012; 50: 1879-1916.
- Arjun D., Agarwal S., Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 757-764. doi: 10.2215/CJN.04330418.
- Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K., Ammous F. Chlorothalidone for Poorly Controlled Hypertension in Chronic Kidney Disease. An. *Interventional Pilot Study.* *Am. J. Nephrol.* 2014; 39: 171-182. doi: 10.1159/000358603.
- Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J. Clin. Hypert.* 2011; 13(9): 639-43. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
- Супрун Э.В. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии. *Раціональна фармакотерапія.* 2017; 3(44): 55-64. Suprun E.V. Place of diuretics in treatment of arterial hypertension. *Rational pharmacotherapy.* 2017; 3(44): 55-64. [in Russian].
- Rosignol P., Frimat L., Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int.* 2019 Apr; 95(4): 747-749. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.006.
- Иванов Д.Д., Rostaing L. Диуретики и новые возможности в нефропротекции. *Почки.* 2019; 8(1): 2-6. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790. Ivanov D.D., Rostaing L. Diuretics and new possibilities in nephroprotection. *Kidneys.* 2019; 8(1): 2-6. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790 [in Russian].
- Montford J.R., Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol.* 2017 Nov; 28(11): 3155-3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гасендик Е.С. и др. Хронические заболевания почек и нарушения сердечного ритма. *Университетская клиника.* 2019; 3(32): 65-70. Vatutin N.T., Taradin G.G., Gasendich E.S., et al. Chronic kidney diseases and cardiac arrhythmias. *Universitetskaya klinika = University Clinic.* 2019; 3(32): 65-70. doi: 10.26435/UC.V013(32).341. [in Russian].
- Torlén K., Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z. et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug; 7(8): 1272-84. doi: 10.2215/CJN.00960112.
- Genovesi S., Valsecchi M.G., Rossi E. et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug; 24(8): 2529-36. doi: 10.1093/ndt/gfp104.
- Brunelli S.M., Du Mond C., Oestreicher N. et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: Impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jul; 70(1): 21-29. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.024.
- Whittaker C.F., Miklich M.A., Patel R.S., et al. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 1738-1746. doi: 10.2215/CJN.00580118.

31. Sica D.A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr Heart Fail Rep.* 2005 Aug; 2(2): 65-71. doi: 10.1007/s11897-005-0011-5
32. Jha V.K., Padmaprakash K.V., Pandey R. Diuretic strategies in medical disorders. *Curr Med Issues* 2018; 16: 60-7. doi: 10.4103/cmi.cmi_15_18.
33. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012 Sep; 49(Pt 5): 419-31. doi: 10.1258/acb.2011.011281.
34. Tojo A., Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 481520. doi: 10.1155/2012/481520.
35. Smith H. Diuretics: a review for the pharmacist. *S. Afr. Pharm. J.* 2014; 81(7): 18-21.
36. Kumra R., Bargman J.M. A review of diuretic use in dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2014; 30:115-119.
37. Pourafshar N., Alshahrani S., Karimi A., Soleimani M. Thiazide therapy in chronic kidney disease: renal and extra renal targets. *Curr Drug Metab.* 2018; 19(12): 1012-1020. doi: 10.2174/1389200219666180702104559.
38. Kim G.H. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.* 2004 Nov-Dec; 24(6): 595-605. doi: 10.1159/000082314.
39. Shankar S.S., Brater D.C. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 Jan; 284(1): F11-21. doi: 10.1152/ajprenal.00119.2002.
40. Rudy D.W., Gehr T.W., Matzke G.R. et al. The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 Jul; 56(1): 39-47. doi: 10.1038/clpt.1994.99.
41. Voelker J.R., Cartwright-Brown D., Anderson S. et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 1987 Oct; 32(4): 572-8. doi: 10.1038/ki.1987.246.
42. Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Кучаева А.В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога. *Русский медицинский журнал.* 2018; 1(II): 115-119. Maksimov M.L. Ermolaeva A.S. Kuchaeva A.V. Drug selection for diuretic therapy: position of clinical pharmacologist. *Russian Medical Journal.* 2018; 1(II); 115-119. [in Russ].
43. Murphy C.A., Dargie H.J. Drug-induced cardiovascular disorders. *Drug Saf.* 2007; 30(9): 783-804. doi: 10.2165/00002018-200730090-00005.
44. Duffy M., Jain S., Harrell N. et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells.* 2015 Oct 7; 4(4): 622-30. doi: 10.3390/cells4040622.
45. Oh S.W., Han S.Y. Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolyte Blood Press.* 2015; 13(1): 17-21. doi:10.5049/EBP.2015.13.1.17.
46. Pichette V., Geadah D., du Souich P. The influence of moderate hypoalbuminaemia on the renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Br J Pharmacol.* 1996; 119(5): 885-890. doi:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15755.x.
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; Suppl 2: 139-274.
48. Nishi S., Ubara Y., Utsunomiya Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Jun; 20(3): 342-70. doi: 10.1007/s10157-015-1216-x.
49. Ho J.J., Adnan A.S., Kueh Y.C. et al. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 12; 7: CD009692. doi: 10.1002/14651858.CD009692.pub2.
50. Trinh E., Bargman J.M. Areduretics underutilized in dialysis patients? *Semin. Dial.* 2016; 29 (5): 338-41. doi:10.1111/sdi.12483.
51. Brater D.C. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998 Aug 6; 339(6): 387-95. doi: 10.1056/NEJM199808063390607.
52. Sinha A.D., Agarwal R. Thiazides in advanced chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 366-72. doi:10.1097/HCO.000000000000188.
53. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Хоменко М.В. Диуретики в современной клинической практике. Издание второе. Донецк. 2012; 44 с. Bagrij A.E., Shhukina E.V., Homenko M.V. Diuretics in current clinical practice. 2nd Edition. Donetsk. 2012; 44 p. [in Russian].
54. Capelli I., Gasperoni L., Ruggeri M. et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol.* 2019 Apr; 15: 1-12 doi: 10.1007/s40620-019-00600-7.
55. Tsuboi N., Kawamura T., Okonogi H., Ishii T., Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012 Mar; 13(1): 113-7. doi: 10.1177/1470320311412811.
56. Cherney D.Z.I., Bakris G.L. Novel therapies for diabetic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018 Jan; 8(1): 18-25. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.005.
57. Pitt B., Kober L., Ponikowski P. et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2453-2463. doi: 10.1093/eurheartj/eh187.
58. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C. et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 884-894. doi: 10.1001/jama.2015.10081.
59. Ruilope L.M., Agarwal R., Anker S.D. et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol.* 2019; 50(5): 345-356. doi: 10.1159/000503712.
60. Bakris G.L., Agarwal R.B., Anker S.D. et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50: 333-344. doi: 10.1159/000503713.
61. Edwards N.C., Steeds R.P., Stewart P.M. et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505-512 doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066.
62. Sato A., Funder J.W., Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12(9 pt 1): 867-873. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00066-7.
63. Steigerwalt S., Zafar A., Mesiha N. et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 159-163. doi: 10.1159/000100106.
64. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Колесников В.С. и др. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016; 17 (1): 47-55. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kolesnikov V.S., et al. Cardiorenal syndrome in intensive care. *Russian Heart Failure Journal.* 2016; 17(1): 47-55 [in Russian]. doi: 10.18087 / rhfj.2016.1.2130.
65. Gabow P.A., Moore S., Schrier R.W. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 338e40.

66. Kovesdy C.P., Lott E.H., Lu J.L. et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012 Feb 7; 125(5): 677-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391.
67. Hoorn E.J., Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul; 62(1): 139-49. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.019.
68. Ware J.S., Wain L.V., Channavajjhala S.K. et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017 Sep 1; 127(9): 3367-3374. doi: 10.1172/JCI89812.
69. Patel M., Vellanki K., Leehey D.J. et al. Urinary incontinence and diuretic avoidance among adults with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016 Aug; 48(8): 1321-1326. doi: 10.1007/s11255-016-1304-1.
70. Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Amer. J. Kidney Dis*. 2007; 49: 426-431. doi:10.1053/j.ajkd.2006.12.012.
71. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin. Nephrol*. 2011; 31(6): 542-52. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.09.009.
72. Flevari P., Kalogeropoulou S., Drakou A. et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2013 Jun; 31(6): 1239-44. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f955c.
73. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N. On behalf of the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J. Amer. Soc. Nephrol*. 2001; 12: 2158-62.
74. Shafi T., Jaar B.G., Plantinga L.C. et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Amer. J. Kidney Dis*. 2010; 56: 348-58. doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.020.
75. Medcalf J.F., Harris K.P., Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2001; 59: 1128-33. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590031128.x
76. Thomas J., Teitelbaum I. Preservation of residual renal function in dialysis patients. *Adv. Perit. Dial*. 2011; 27: 112-117.
77. Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(1): 95-102. doi: 10.2215/CJN.05080418.
78. Bomback A.S. Mineralocorticoid receptor antagonists in end-stage renal disease: efficacy and safety. *Blood Purif*. 2016; 41(1-3): 166-70. doi: 10.1159/000441262.
79. Baker W.L., White W.B. Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis. *Ann. Pharmacother*. 2012; 46: 889-94. doi: 10.1345/aph.1R011.
80. Taheri S., Mortazavi M., Pourmoghadam A. et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl*. 2012; 23: 507-12. doi: 10.4103/1319-2442.95778.
81. Nitta K., Akiba T., Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients. *Amer. J. Med*. 2003; 115: 250. doi:10.1016/s0002-9343(03)00293-6.
82. Shavit L., Lifschitz M.D., Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int*. 2012; 81: 955-68. doi: 10.1038/ki.2011.505.
83. Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2014; 63: 528-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056.
84. Pitt B., Rossignol P. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2014; 63(6): 537-38.

Уважаемые коллеги,

От имени Секретариата приглашаем Вас принять участие в работе XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», который состоится 6-9 апреля 2020 года в Москве в Центре международной торговли по адресу г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12.

Конгресс «Человек и лекарство» — знаковое событие в календаре врачей-специалистов России и стран ближнего зарубежья. Успех прошедших Конгрессов свидетельствует о том, что мероприятие за четвертьвековую историю стало культовым. В 2019 году Конгресс посетил **6 971** врач, **935** официальных участника, а также специалисты из Сербии, Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины, Эстонии, Японии и др. В Конгрессе приняло участие **628** лекторов, состоялось **103** симпозиума, из них **29** мероприятий под руководством Главных внештатных специалистов Минздрава России.

Важным направлением Конгресса стало создание научно-практической площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые представили свои научные школы и клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

В рамках Конгресса 2020 года пройдет IV Съезд молодых терапевтов.

Основная миссия Конгресса — непрерывное образование врачей. Каждый врач получит за участие в конгрессе зачетные единицы в рамках непрерывного медицинского образования, так как Конгресс аккредитован Экспертным Советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Проводятся прямые трансляции научных симпозиумов в регионы Российской Федерации.

Регистрация открыта на официальном сайте XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» <http://www.chelovekilekarstvo.ru>.