© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 1999
УДК 616.633.857.5-02:615.254.1-065

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

HYPERURICEMIA AS A SIDE EFFECT OF DIURETIC THERAPY

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, гиперурикемия, почечный транспорт мочевой кислоты.
Key words: diuretics, hyperuricemia, renal transport of uric acid.

Первые сведения о гиперурикемии как о побочном эффекте диуретической терапии появились в 1958 г. [47]. У 6 из 8 пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом печени и нефрозом, обследованных на содержание мочевой кислоты, при лечении хлортиазидом было обнаружено значительное увеличение концентрации уратов в крови. Гиперурикемия, впрочем, протекала бессимптомно, а концентрация уратов быстро нормализовалась после прекращения приема диуретика. Вскоре было установлено, что у 25—30% лиц, получавших тиазидовые мочегонные препараты, плазменное содержание уратов повышается до критического уровня 7 мг% и более. Выяснилось также, что тиазидная гиперурикемия может стать весьма опасным осложнением, приводя к резкому обострению подагрических артритов и даже вызывая симптомы подагры у людей, ранее не страдавших этим заболеванием [18, 19, 54—56, 77]. Изучение вновь синтезированных петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота и др.) показало, что последние также обладают гиперурикемическими свойствами, в том числе и у здоровых людей [30, 61, 80].

Проведенный недавно статистический анализ показал, что у пожилых людей с гипертензией длительный прием тиазидовых диуретиков значительно повышает риск развития гиперурикемии, сопряженный с необходимостью проведения антиподагрической терапии [37]. Этот риск был значительно выше, чем у людей, принимавших другие антигипертензивные препараты или вообще не получавших никакого лечения. Примечательно, что выявленный риск был доза-зависимым и не определялся при использовании диуретиков в дозе меньшей 25 мг в сутки (в гидрохлортиазидном эквиваленте). Выявлены также ряд других факторов, способствующих появлению симптомов вторичной подагры. Сегодня ясно, что гиперурикемия чаще развивается у тучных мужчин с изначально более высоким уровнем артериального давления и плазменного содержания мочевой кислоты. Ситуацию усугубляют регулярный прием алкоголя и наличие хронических заболеваний почек [40, 67, 75, 76].

Все перечисленное позволяет считать рассматриваемый побочный эффект диуретической терапии серьезной проблемой клинической фармакологии диуретиков [66].

Факт гиперурикемического действия диуретиков предопределил необходимость изучения причин и механизмов развития этого побочного эффекта. Наиболее активные попытки экспериментального и клинического исследования проблемы были предприняты в 70-е годы, однако до сих пор здесь остается много неясного.

Как известно, мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена у человека и других позвоночных. У людей и некоторых видов обезьян из-за незначительного количества фермента уриказы, переводящего мочевую кислоту в хорошо растворимый и нереабсорбируемый в почечных канальцах аллантоин, концентрация уратов в плазме крови в норме колеблется от 2 до 6 мг%, что очень близко от значений (7 мг% и выше), при которых возникает опасность выпадения уратов в осадок. В этом случае развивается подагра, наиболее характерным, частым и существенным признаком которой является поражение суставов и почек. При поражении почек могут возникнуть три основных синдрома: подагрическая нефропатия, острая гиперурикемическая нефропатия и нефролитиаз [46]. Специальные исследования показали, что лишь в 10—25% случаев гиперурикемия развивается вследствие увеличения синтеза мочевой кислоты, а в 75—90% — из-за нарушения почечного транспорта уратов [42, 45, 74]. В соответствии с этим, решающими факторами поддержания уратного гомеостаза являются уменьшение образования мочевой кислоты и

ускорение удаления уратов из организма. В этой связи, вероятно, правомочна концепция, согласно которой задержка уратов при использовании диуретиков имеет вначале внепочечное, а затем — почечное происхождение [62].

В литературе встречаются указания на способность диуретиков увеличивать образование мочевой кислоты [7, 13, 63]. В одной из приведенных работ, например, обнаружено ослабление гипоурикемического действия аллопуринола, известного ингибитора синтеза пуринов, в присутствии фуросемида [63]. Определенные возможности здесь могут возникнуть в связи с дальнейшим изучением патогенеза подагры, особенно с учетом появившихся сведений относительно иммунных нарушений, сопровождающих развитие гиперурикемии [14—16]. В этом контексте даже весьма предположительный взгляд на диуретики как на препараты, способные вмешиваться в процессы иммуногенеза (достаточно вспомнить такие побочные эффекты диуретической терапии как тубулоинтерстициальный нефрит, гематологические или кожные проявления), выглядит перспективным. К сожалению, пока данный вопрос остается совершенно неизученным, а любые предположения на этот счет выглядят в значительной мере умозрительными. Так что приходится согласиться с мнением, что сегодня не определено клиническое значение веществ, действующих иначе, чем через повышение экскреции уратов [39].

Современное же состояние вопроса позволяет считать гиперурикемическое действие диуретиков следствием почечных эффектов препаратов.

До начала обсуждения влияний диуретиков на почечный транспорт уратов попытаемся разобраться в том, как этот процесс осуществляется в почках человека. Следует отметить, что это вопрос очень непростой и во многом до сих пор спорный. Сложность заключается, в первую очередь, в том, что почечный транспорт уратов имеет различную направленность у разных животных. По классическим представлениям у птиц и рептилий клетки нефрона способны переносить ураты лишь в экскреторном направлении (из крови в просвет канальца), а для млекопитающих, по-видимому, более характерен реабсорбционный транспорт (из канальца в кровь) или сосуществование обоих видов переноса [21, 38, 52]. Вопрос о направленности почечного транспорта уратов у человека решен не до конца, что связано, главным образом, с невозможностью применения ряда методик (микропункция и микроперфузия канальцев, опыты с остановленным мочетоком) в экспериментах на людях [4].

Внимательный анализ литературы свидетельствует в пользу того, что у человека примерно 90% профильтровавшейся мочевой кислоты подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах почек. При этом значительная ее часть переносится с помощью активного переносчикового транспорта и в определенной степени является натрий-зависимой. Не исключено, что небольшой компонент реабсорбционного транспорта осуществляется путем пассивной диффузии. На эту возможность указывает факт увеличения экскреции уратов у людей при подщелачивании мочи с помощью бикарбоната натрия или ингибитора карбоангидразы ацетазоламида [71]. Затем в нижнем отделе проксимальных канальцев, вероятно, происходит небольшая секреция мочевой кислоты, выявить которую, впрочем, удается у здоровых добровольцев лишь при условии внутривенной уратной нагрузки. Однако, несмотря на определенные сомнения, полностью отрицать наличие канальцевой экскреции уратов у человека было бы неверно [22, 27, 49]. Кроме того, у пациентов в условиях гиперурикемии, вероятнее всего, и создаются условия, подобные экспериментам с уратной нагрузкой, что способствует проявлению канальцевой экскреции мочевой кислоты. Как бы то ни было, для обсуждения механизмов гиперурикемического действия диуретиков следует, по-видимому, принять за основу известную теорию A.B.Gutman и соавт. [38] о трехкомпонентном (фильтрация—реабсорбция—секреция) почечном транспорте уратов у человека.

Начнем рассмотрение вопроса с нарушений электролитного баланса как одной из возможных причин гиперурикемии. Существует мнение, что для обеспечения активного секреторного переноса уратов необходимы ионы калия. По крайней мере, в экспериментах на изолированных перфузируемых почечных канальцах змей, у которых секреция является превалирующим механизмом почечного транспорта уратов, указанный процесс резко угнетался в отсутствии в среде ионов калия [59]. Это позволило высказать мнение о наличии связи между активной секрецией уратов и содержанием калия в клетках канальцев. Поэтому логичным выглядит предположение о том, что многие диуретики, вызывая гипокалиемию, создают условия для угнетения почечной секреции мочевой кислоты и, таким образом, обеспечивают рост ее плазменной концентрации. Косвенным подтверждением такой возможности является то, что при применении калийсберегающих диуретиков гиперурикемия, как правило, не развивается [35, 42]. Существует, однако, и другая точка зрения. Так, длительное использование спиронолактона приводило к развитию гиперурикемии у 40% пациентов с гипертензией, причем повышение плазменной концентрации уратов

всегда сочеталось с гиперкалиемией [2]. Так что до сих пор роль калия в патогенезе развития диуретической гиперурикемии остается не до конца понятной.

Более очевидными, на наш взгляд, являются две другие причины: конкурентное подавление диуретиками почечной секреции уратов и увеличение их реабсорбции в ответ на вызываемую диуретиками потерю жидкости.

Рассмотрим первую причину. Как известно, в клетках проксимальных отделов почечных канальцев сосуществуют две системы активного секреторного переноса: одна — для транспорта органических анионов, другая — катионов. Перенос в обеих системах осуществляется с помощью белков-переносчиков, а внутри каждой из них происходит конкуренция за секрецию в зависимости от комплементарности молекул секретируемых соединений и молекул переносчика. Относительно биологической роли описываемых систем секреторного транспорта существует мнение, высказанное Е.Б.Берхиным [1] о том, что они носят адаптивный характер и предназначены для удаления из организма, в первую очередь, чужеродных веществ. Что касается мочевой кислоты, хотя полного единодушия в этом вопросе нет, большинство авторов все же считают, что секреция уратов у человека осуществляется одной из этих систем, а именно, системой транспорта органических анионов. Возможно, этот перенос «включается» в условиях гиперурикемии, когда уровень плазменной концентрации мочевой кислоты достигает определенной пороговой величины. А если это так, то в условиях совместного введения с легко секретируемыми веществами, такими как парааминогиппурат (ПАГ), кардиотраст, фенолрот и др., секреция, а значит и экскреция уратов должны уменьшаться. Именно этот факт и был отмечен в многочисленных экспериментах на птицах, кроликах, беспородных собаках, различных видах, а также — на людях [20, 32—34, 44, 48, 50, 51, 53, 58, 81, 82]. Кроме того, на почечных срезах кроликов было показано, что накопление клетками уратов угнеталось добавлением ПАГ [57], а другие секретируемые вещества уменьшали накопление как ПАГ, так и уратов. Хотя следует, видимо, считаться с данными о том, что почечная секреция уратов и ПАГ осуществляется различными механизмами [22, 24, 49].

Напомним, что многие лекарственные препараты покидают организм, не только фильтруясь в клубочках, но и активно секретируясь в почечных канальцах. Так, во многом благодаря уже упомянутой системе транспорта органических анионов выделяются из организма пенициллины, салицилаты, барбитураты и, что особенно важно, практически все некалийсберегающие диуретики. Таким образом, вполне логичным выглядит предположение об угнетающем действии диуретиков на канальцевую секрецию уратов в почках человека. Это действие может быть обусловлено конкуренцией за переносчик в пределах системы секреторного транспорта органических анионов.

Уже первые прямые эксперименты, посвященные изучению влияния диуретиков на почечный транспорт уратов, выявили парадоксальную картину. Оказалось, что в различных ситуациях диуретики могут оказывать как гиперурикемическое (что ожидалось), так и урикозурическое (что было неожиданным) действие. В ставшей классической работе F.E.Demartini и соавт. [25] длительный прием хлортиазида давал антиурикозурический эффект с параллельным повышением концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Однократное же внутривенное введение 500 мг того же препарата пациентам с различными заболеваниями приводило к значительному росту выделения уратов с мочой без изменений их плазменного содержания. Это парадоксальное действие очень напоминало давно известное двухфазное влияние салицилатов, пиразолонов, никотиновой и оксибензойной кислот и могло означать следующее: длительное пероральное применение диуретиков в небольших дозах приводит к угнетению канальцевой секреции, а однократное внутривенное введение больших доз ослабляет процесс реабсорбции уратов.

Для понимания второго механизма напомним, что выделение воды и целого ряда веществ, реабсорбция которых осуществляется в проксимальных отделах канальцев почек, в определенной степени зависит от объема, осмотичности и скорости тока жидкости по канальцам. Давно установлено, например, что внутривенная инфузия солевых растворов приводит к значительному снижению фракционной реабсорбции солей (в первую очередь натрия) и воды в проксимальных канальцах почек [28]. В результате этого реабсорбция натрия может уменьшаться на 30—40%, а его фракционная экскреция, соответственно, значительно возрастать. Примечательно, что в приведенной выше работе наблюдавшийся эффект не зависел от изменений скорости клубочковой фильтрации и/или секреции вазопрессина. Подобные результаты были получены и другими исследователями [60, 65, 69, 73]. Попутно заметим, что во время значительного увеличения объема жидкости в организме уменьшается также реабсорбция кальция, магния, калия, хлора, глюкозы, фосфатов. Принято считать, что это уменьшение обусловлено снижением процессов проксимальной реабсорбции. Приведенные факты

заставили изучить влияние объемной экспансии и изменений скорости тока жидкости по канальцам на почечный транспорт мочевой кислоты. Были получены данные, со всей очевидностью показавшие, что такое влияние существует. Экспансия внеклеточных объемов приводила к развитию урикозурии за счет снижения реабсорбции уратов [17, 23, 26, 36]. Аналогичный результат наблюдался на пике мочегонного эффекта после однократного введения больших доз диуретиков, очевидно, вследствие ускорения тока по канальцам значительных объемов жидкости [8—10, 41, 64, 68].

Соответственно, можно было ожидать, что противоположные ситуации, связанные с потерями значительных объемов жидкости, должны привести к компенсаторному увеличению реабсорбции в проксимальных канальцах. Полученные данные подтвердили эти ожидания. Так, в результате снижения внеклеточного объема, обусловленного массивной кровопотерей или предварительным применением больших доз осмотических и петлевых диуретиков, наблюдалось усиление почечной реабсорбции глюкозы, аминокислот и фосфатов [3, 5, 6, 43, 65, 70]. Когда же потери жидкости активно возмещались или предупреждались, отмеченное выше действие, как правило, не развивалось [11, 31, 72]. Наконец, прямые эксперименты с использованием метода микропункции почечных канальцев показали, что в условиях гидропении, вызванной применением петлевых диуретиков, происходит компенсаторное повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах [29, 78].

Примечательно, что гидропения, искусственно создаваемая различными экспериментальными приемами или развившаяся в результате длительного использования диуретиков, приводит к уменьшение экскреции уратов. Причиной этого является усиление проксимальной реабсорбции последних, что и способствует росту концентрации в плазме, т.е. развитию гиперурикемии [25, 31, 79]. Не углубляясь в тонкости теоретических дискуссий, отметим, что некоторые исследователи считают выявленную закономерность подтверждением наличия связи между почечным транспортом уратов и натрия [23, 79], другие же видят зависимость между переносом уратов и изменениями скорости объемного тока жидкости по канальцам [26, 31]. В любом случае, более понятными становятся результаты «старых» клинических наблюдений, когда длительное назначение хлортиазида больным с нарушениями кровообращения и сопутствующей подагрой приводило к уменьшению экскреции уратов и усилению гиперурикемии лишь при отсутствии контроля за диурезом. Когда же диурез поддерживался на достаточно высоком уровне, изменений содержания мочевой кислоты в плазме крови не происходило [72]. Так что, по-видимому, следует признать справедливым мнение о том, что именно с уменьшением объема циркулирующей в организме жидкости, вследствие применения диуретиков, связано увеличение плазменного содержания ряда метаболитов, в том числе и мочевой кислоты [12].

Подводя итоги обзора, можно заключить, что гиперурикемия, являющаяся частым побочным эффектом диуретиков, обусловлена изменениями почечного транспорта мочевой кислоты. Причинами этих изменений следует считать конкурентное угнетение канальцевой секреции уратов, а также усиление их реабсорбции в ответ на значительные потери организмом жидкости в результате длительной диуретической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке.—Л.: Наука, 1979.—160 с.

2. Бокарев И.Н., Баранова Н.В. Осложнения терапии верошпироном // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 9.—С. 104—108.

3. Брюханов В.М. Регуляция канальцевой реабсорбции глюкозы в почках: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Барнаул, 1984.

4. Варшавский Б.Я., Зверев Я.Ф. Почечный транспорт уратов // Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1978.—Вып. V.—С. 24—40.

5. Воронцов В.В. Влияние фуросемида и этакриновой кислоты на выделение глицина с мочой у собак // VI Всес. конф. по физиол. почек и водн.-сол. обмена.—Новосибирск, 1981.—С. 66.

6. Воронцов В.В., Аладышев А.В. Влияние некоторых диуретиков на выделение глицина почками у собак // Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 6.—С. 52—54.

7. Глезер Г.А. Диуретики.—М.: Интербук, 1993.—352 с.

8. Зверев Я.Ф. Влияние фуросемида на транспорт органических веществ в почках // Бюл. экспер. биол.—1977.—Т. 84, № 10.—С. 436—438.

9. Зверев Я.Ф. Влияние дихлотиазида на транспорт органических веществ в почках // Фармакол. и токсикол.—1978а.—Т. 41, № 1.—С. 69—72.

10. Зверев Я.Ф. Влияние этакриновой кислоты на транспорт органических веществ в почках // Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1978б.—Вып. V.—С. 80—85.

11. Зверев Я.Ф. Внепочечные причины повышения канальцевого транспорта глюкозы у собак в условиях значительной потери жидкости, вызванной диуретиками // Физиол. почки и водн.-сол. обмена. Симпоз., посвящ. 100-летию А.Г.Гинецинского.—Новосибирск, 1995.—С. 36.

12. Кукес В.Г., Ших Е.В. Клинико-фармакологические подходы к применению лазикса // Анестезиология.—1995.—№ 5.—С. 40—44.

13. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиазида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед.—1986.—№ 6.—С. 78—80.

14. Николенко Ю.И., Синяченко О.В., Дядык А.И. и др.

Изменение некоторых иммунологических показателей при подагре // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 3.—С. 118—122.

15. Николенко Ю.И., Синяченко О.В., Дядык А.И. Иммунодефицит, связанный с недостатком ферментов пуринового обмена // Иммунология.—1988.—№ 1.—С. 19—23.

16. Синяченко О.В., Николенко Ю.И., Дядык А.И. Участие иммунологических механизмов в патогенезе подагры // Ревматология.—1987.—№ 1.—С. 47—52.

17. Abramson R.G., Katz J.H., Maesaka J.K., Levitt M.F. Uric acid transport in rat kidney // J. Clin. Invest.—1973.—Vol. 52, № 6.—P.1a.

18. Aronoff A. Acute gouty arthritis precipitated by chlorothiazide // New Engl. J. Med.—1960.—Vol. 262.—P. 767—769.

19. Aronoff A., Barkum H. Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by thiazide diuretics // Canad. Med. Ass. J.—1961.—Vol. 84.—P. 1181—1186.

20. Berger L., Yu T.F., Gutman A.B. Effect of drugs that alter uric acid excretion in man on uric acid clearance in the chicken // Amer. J. Physiol.—1960.—Vol. 198, № 3.—P. 575—580.

21. Berliner R.W.J., Hilton G., Yu T.F., Kennedy T.J. The renal mechanism for urate excretion in man // J. Clin. Invest.—1950.—Vol. 29.—P. 396—401.

22. Boner G., Steele T.H. Relationship of urate and p-aminohippurate secretion in man // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 225, № 1.—P. 100—104.

23. Cannon P.J., Svahn D.S., Demartini F.E. The influence of hypertonic saline infusions upon the fractional reabsorption of urate and other ions in normal and hypertensive man // Circulation.—1970.—Vol. 41, № 1.—P. 97—108.

24. Dantzler W.H. PAH transport by snake proximal renal tubules: differences from urate transport // Amer. J. Physiol.—1974.—Vol. 226, № 3.—P. 634—641.

25. Demartini F.E., Healey L.A., Laragh J.H. Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid // Amer. J. Med.—1962.—Vol. 32.—P. 572—577.

26. Diamond H., Meisel A. Influence of volume expansion, serum sodium and fractional excretion of sodium on urate excretion // Pflug. Arch.—1975.—Bd. 356.—S. 47—57.

27. Diamond H.S., Sharon E. Evidence for a post-secretory reabsorptive site for uric acid in man // Purine Metab. Man.—New York-London, 1974.—P. 745—749.

28. Dirks J.H., Cirksena W.J., Berliner R.W. The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog // J. Clin. Invest.—1965.—Vol. 44, № 7.—P. 1160—1170.

29. Dirks J.H., Cirksena W.J., Berliner R.W. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog // J. Clin. Invest.—1966.—Vol. 45, № 12.—P. 1875—1886.

30. Dollery C.T., Parry E.H.O., Young D.S. Diuretic and hypotensive properties of ethacrynic acid: a comparison with hydrochlorothiazide // Lancet.—1964.—Vol. 1.—P. 947—952.

31. Engle J.E., Steele T.H. Variation of urate excretion with urine flow in normal man // Nephron.—1976.—Vol. 16.—P. 50—56.

32. Fanelli G.M., Bohn D., Stafford S. Functional characteristics of renal urate transport in the Cebus monkey // Amer. J. Physiol.—1970.—Vol. 218.—P. 627—637.

33. Fanelli G.M., Bohn D., Reilly S.S., Weiner I.M. Effect of mercurial diuretics on renal transport of urate in the chimpanzee // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 224, № 5.—P. 985—992.

34. Fanelli G.M., Weiner I.M. Bidirectional renal urate transport in the chimpanzee. Effects of drugs on secretory and reabsorptive fluxes // Progr. Biochem. Pharmacol.—1974.—Vol. 9.—P. 163—173.

35. Giancarlo S., Alberto G., Domenico D.G. Effetti del triamterene e dell'associazione triamterene-idroclorotiazide sul metabolismo uraticom in soggetti senili // Clin. terap.—1966.—Vol. 38, № 6.—P. 529—541.

36. Greger R., Lang F., Deetjen P. Urate handling by the rat kidney. IV. Reabsorption in the loops of Henle // Pflug. Arch.—1974.—Bd. 352, № 2.—S. 115—120.

37. Gurwitz J.H., Kalish S.C., Bohn R.L. et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy // J. Clin. Epidemiol.—1997.—Vol. 50, № 8.—P. 953—959.

38. Gutman A.B., Yu T.F., Berger L. Tubular secretion of urate in man // J. Clin. Invest.—1959.—Vol. 38, № 10, Part 1.—P. 1778—1781.

39. Higashino K., Moriwaki Y. Pharmacological agents affecting uric acid metabolism // Nippon Rinsho.—1996.—Vol. 54, № 12.—P. 3364—3368.

40. Hirai A., Saitoh Y. Hypertension and hyperuricemia // Nippon Rinsho.—1996.—Vol. 54, № 12.—P. 3283—3288.

41. Johnson D.R., Foulkes E.C. Localisation of urate and phosphate reabsorption in the mongrel dog kidney // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1973.—Vol. 143, № 4.—P. 1180—1182.

42. Johnson M.W., Mitch W.E. The risks of asymptomatic hyperuricaemia and the use of uricosuric diuretics // Med. Progr.—1982.—Vol. 9, № 3.—P. 65—68.

43. Jones C.E., Crowell J.W., Smith E.E. Significance of increased blood uric acid following extensive hemorrhage // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 214, № 6.—P. 1374—1377.

44. Josephson B., Ek J., Bucht H. et al. The competition between p-amino-hippuric acid (PAH) and diodrast for renal excretion and extraction // J. Clin. Invest.—1953.—Vol. 32.—P. 1184—1191.

45. Kelley W.N., Grobner W., Holmes E. Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia // Metabolism.—1973.—Vol. 22, № 7.—P. 939—959.

46. Klinenberg J.K., Kippen I., Bluestone R. Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition // Nephron.—1975.—Vol. 14, № 1.—P. 88—98.

47. Laragh J.H., Heinemann H.O., Demartini F.E. Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man // J.A.M.A.—1958.—Vol. 166.—P. 145—152.

48. Lemieux G., Vinay P., Gougoux A., Michaud G. Nature of the uricosuric action of benziodarone // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 224, № 6.—P. 1440—1449.

49. Meisel A.D., Diamond H.S. Inhibition of probenecid uricosuria by pyrasinamide and para-aminohippurate // Amer. J. Physiol.—1977.—Vol. 232, № 3.—P. F222—F226.

50. Moller J.V. The relation between secretion of urate and p-aminohippurate in the rabbit kidney // J. Physiol. (Lond).—1967 a.—Vol. 192, № 2.—P. 505—517.

51. Moller J.V. The renal accumulation of urate and p-aminohippurate in the rabbit // J. Physiol. (Lond).—1967 б.—Vol. 192.—№ 2.—P. 519—527.

52. Mudge G.H., Mc Alary B., Berndt W.O. Renal transport of uric acid in the guinea pig // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 214, № 4.—P. 875—879.

53. Nolan R.P., Foulkes E.C. Studies of renal urate secretion in the dog // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1971.—Vol. 179, № 2.—P. 429—437.

54. Noordzij T.C., Leunissen K.M., Vanttoff J.P. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use // Transplantation.—1991.—Vol. 52, № 1.—P. 64—67.

55. Oren B.G., Rich M., Belle M.S. Chlorothiazide (diuril) as a hyperuricaemic agent // J.A.M.A.—1958.—Vol. 168.—P. 2128—2129.

56. Peterseim U., von Gizycki-Niehaus B., Schattenkirchner M., Meurer M. Gout tophi and Heberden nodules in hyperuricemia // Hautarzt.—1994.—Vol. 45, № 11.—P. 799—802.

57. Platts M.M., Mudge J.H. Accumulation of uric acid by slices of kidney cortex // Amer. J. Physiol.—1961.—Vol. 200, № 2.—P. 387—392.

58. Quebbemann A.J. Renal synthesis of uric acid // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 224, № 6.—P. 1398—1402.

59. Randle H.W., Dantzler W.H. Effects of K and Na on urate transport by isolated perfused snake renal tubules // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 225, № 5.—P. 1206—1214.

60. Robson A.M., Srivastava P.L., Bricker N.S. The influence of saline loading on renal glucose absorption in the rat // J. Clin. Invest.—1968.—Vol. 47.—P. 329—335.

61. Saito I., Misumi J., Kondo K. et al. Effects of furosemide and chlorothiazide on blood pressure and plasma renin activity // Cardiov. Res.—1976.—Vol. 10, № 2.—P. 149—152.

62. Schirmeister J., Man N.K., Hallauer W. Lactat und Harnsauretention nach oralen Diuretikagaben beim Menschen // Klin. Wschr.—1967.—Bd. 45.—S. 1219—1220.

63. Schirmeister J., Man N.K., Hallauer W. Study on renal and extrarenal factors involved in the hyperuricemia induced by furosemide // Progr. in Nephrol.—Berlin, 1969.—P. 59—63.

64. Schirmeister J., Willmann H. Uber die Harnsaure-und andere Clearances nach intravenoser Gabe von Fursemid beim Menschen // Klin. Wschr.—1964.—Bd. 42, № 13.—S. 623—628.

65. Schultze K.G., Berger H. The influence of GFR and sodium expansion on TMG of the dog kidney // Kidney Intern.—1973.—Vol. 3, № 5.—P. 291—297.

66. Scott J.T. Drug-induced gout // Ballier. Clin. Rheumatol.—1991.—Vol. 5, № 1.—P. 39—60.

67. Scott J.T., Higgens C.S. Diuretic induced gout: a multifactorial condition // Amer. Rheum. Dis.—1992.—Vol. 51, № 2.—P. 259—261.

68. Skeith M.D., Healey L.A. Urate clearance in Cebus monkeys // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 214.—P. 582—584.

69. Steele T.H. Increased urinary phosphate excretion following volume expansion in normal man // Metabolism.—1970.—Vol. 19.—P. 129—139.

70. Steele T.H. Dual effect of potent diuretics on renal handling of phosphate in man // Metabolism.—1971.—Vol. 20.—P. 749—760.

71. Steele T.H., Manuel M.A., Boner G. Diuretics, urate excretion and sodium reabsorption: effect of acetazolamide and urinary alkalization // Nephron.—1975.—Vol. 14, № 1.—P. 48—61.

72. Strejcek J. Vpliv chlorothiazidu na Vylucovani Kyseliny mocove ledvinami // Vnitrni lekar.—1962.—Vol. 8, № 10.—P. 1087—1097.

73. Suki W.N., Martinez-Maldonado M., Rouse D., Terry A. Effect of expansion of extracellular fluid volume on renal phosphate handling // J. Clin. Invest.—1969.—Vol. 48, № 10.—P. 1888—1894.

74. Tobiasch B. Die Hyperuricamie // Hippokrates.—1976.—Bd. 47, № 3.—S. 254—261.

75. Waller P.C., Parnell L., Ramsay L.E. Factors predisposing to acute gout in diuretictreated hypertension // Brit. J. Clin. Pharmacol.—1986.—Vol. 22, № 2.—P. 205—206.

76. Waller P.C., Ramsay L.E. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients // J. Hum. Hypertens.—1989.—Vol. 3, № 6.—P. 457—461.

77. Warshaw L.J. Acute attacks of gout precipitated by chlorothiazide-induced diuresis // J.A.M.A.—1960.—Vol. 172.—P. 802—806.

78. Weiner M.W., Weinman E.J., Kashgarian M., Hayslett J.P. Accelerated reabsorption in the proximal tubule produced by volume depletion // J. Clin. Invest.—1971.—Vol. 50.—P. 1379—1385.

79. Weinman E.J., Eknoyan G., Suki W.N. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid // J. Clin. Invest.—1975.—Vol. 55, № 2.—P. 283—292.

80. Williamson P.J., Ene M.D., Roberts C.J.C. Effects of azapropazone and furosemide on renal sodium and urate excretion // Brit. J. Clin. Pharmacol.—1984.—Vol. 17, № 2.—P. 217.

81. Yu T.F., Dayton P.G., Gutman A.B. Mutual suppression of the uricosuric effect of sulfinpyrazone and salicylate: a study in interactions between drugs // J. Clin. Invest.—1963.—Vol. 42.—P. 1330—1339.

82. Zins G.R., Weiner J.M. Bidirectional urate transport limited to the proximal tubule in the dogs // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 215.—P. 411—422.

Поступила в редакцию 18.05.99 г.