© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 1998
УДК 615.254.1.065:616.61

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СОВРЕМЕННЫХ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

NEPHROTOXIC ACTION OF MODERN DIURETICS

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

Ключевые слова: диуретики, нефротоксичность, тубулоинтерстициальная нефропатя, карцинома почки.

Key words: diuretics, nephrotoxicity, tubolo-interstitial nephropathy, renal carcinoma.

Диуретическая терапия широко применяется при различных заболеваниях почек. Достаточно назвать нефротический синдром, острую и хроническую почечную недостаточность. Вместе с тем, начиная с 80-х годов, стало ясно, что большинство современных диуретиков способны при определенных условиях оказывать нефротоксическое действие.

К таким эффектам относится проявление лекарственной болезни, морфологически характеризующееся развитием интерстициального нефрита. Заболевание обычно носит транзиторный характер с восстановлением функции почек вскоре после отмены препарата, однако в ряде случаев может привести к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). Так, назначение фуросемида на протяжении 2—3 нед больным с гломерулонефритом приводило к ОПН у 22 из 692 пациентов [3]. Подобное побочное действие фуросемида неоднократно отмечалось и другими авторами. Повреждения почек замечены также при использовании этакриновой кислоты, ацетазоламида, тикринафена, триамтерена, гидрохлортиазида, музолимина. Параллельно выяснилось, что диуретики способны усиливать нефротоксичность других лекарственных средств. Например, тиазидовые диуретики, фуросемид и этакриновая кислота повышают нефротоксичность цепорина, гентамицина, рентгеноконтрастных препаратов, кортикостерона, а также калийсберегающих диуретиков.

Перед обсуждением механизмов нефротоксичности диуретиков уместно, хотя бы вкратце, рассмотреть характер почечной патологии, возникающей при их применении. Давно известно, что препараты различных групп (нестероидные противовоспалительные средства, ряд антибиотиков, сульфаниламиды, цитостатики и др.) способны вызывать характерные поражения почечной стромы с вовлечением канальцев и интерстициальной ткани, что морфологически соответствует картине так называемого тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Исследование биоптатов 20 больных с лекарственным поражением почек показало наличие признаков мембранозного гломерулонефрита, который у 6 пациентов был вызван приемом препаратов золота, у 4 — пеницилламина, у 3 — каптоприла и у 7 — диуретиков [30]. При этом основные патоморфологические признаки, отличающие возникший нефрит от первичного, заключались в отсутствии тотального поражения клубочков и наличии субэпителиальных и мезангиальных отложений. Описанное поражение почек бывает острым и хроническим и характеризуется развитием иммунного воспаления с деструкцией канальцев в ответ на первичное повреждение базальной тубулярной мембраны иммунными комплексами [8]. Некоторые авторы вводят более широкое понятие «тубулоинтерстициальные нефропатии», включающее, наряду с иммуновоспалительными, также метаболические и токсические повреждения почек без четкого воспалительного компонента [10]. Исходом острого нефрита является, как правило, обратимая ОПН, хронического — развитие склеротических процессов [13].

В патогенезе тубулоинтерстициального нефрита основную роль играет повреждение клеток проксимальных почечных канальцев, возникающее в процессе реабсорбции токсического продукта. На базальной мембране происходит фиксация антигенных субстратов с последующим развитием иммунного воспаления стенки канальцев [4, 11]. В патологический процесс вовлекаются также и клубочки вследствие развития токсической коагулопатии с образованием нерастворимых фибринсодержащих отложений в капсуле Шумлянского—Боумена [6].

Переходя к рассмотрению нефротоксического эффекта диуретиков, уместно процитировать проф.Б.И.Шулутко [12]: «... Разве не поразительно, что хронические лекарственные поражения почек замыкаются в кругу анальгетиков, сульфаниламидов... Даже в широко известном перечне причин развития хронического интерстициального нефрита T.Murray и M.Goldberg (1975) лекарственный генез коснулся только анальгетиков и составил 20% от всех случаев указанного заболевания...». Анализ литературы показывает, что к оставшимся «незаслуженно забытым» 80% случаев относятся и лекарственные поражения почек, вызываемые диуретиками.

Нефротоксичность диуретиков показана в основном в клинике, хотя встречаются и экспериментальные наблюдения. У крыс, например, было обнаружено нефротоксическое действие больших доз фуросемида, этакриновой кислоты, пиретанида, музолимина, триамтерена и амилорида.

Возвращаясь в клинику, подчеркнем, что чаще поражение почек происходит в результате длительного (от 2 нед до 6 мес) приема мочегонных препаратов. У больных появляются признаки ОПН в виде роста плазменной концентрации креатинина, падения его почечного клиренса, олигурии, миоглобинурии. Морфологическая картина при этом соответствует диагнозу интерстициального нефрита и характеризуется воспалительным процессом в интерстиции с образованием гранулематозной ткани. В эксперименте показано, что в условиях длительного введения фуросемида активизируется процесс образования межклеточных компонентов соединительной ткани, что может служить одной из причин развития склероза в почечном сосочке [7]. После прекращения приема диуретиков функция почки рано или поздно (недели, месяцы) возвращается к исходному состоянию, хотя в некоторых случаях полного восстановления может и не происходить.

Примечательно, что прямые попытки обнаружить присутствие иммунных комплексов в описываемых ситуациях были, как правило, безрезультатными, что породило самые различные объяснения. Так, по мнению одних авторов [3], это может быть обусловлено одновременным применением диуретиков с иммунодепрессивными препаратами. Другие считают, что главенствующая роль в патогенезе описываемого побочного эффекта принадлежит изменениям клеточного иммунитета. С утверждением о преобладании клеточных механизмов согласны И.Е.Тареева и И.Р.Лазовскис [10], отметившие, что лишь у $^1/_3$ больных с острой тубулоинтерстициальной нефропатией удается выявить иммуноглобулины. Так что, скорее всего, при применении диуретиков развивается, согласно классификации В.В.Серова и соавт. [8], тубулоинтерстициальный нефрит иммуноклеточного генеза.

Одной из основных причин нефротоксичности диуретиков, по всей видимости, являются их метаболические эффекты, среди которых особого внимания заслуживает гиперурикемия. Для такого утверждения имеется целый ряд оснований. С одной стороны, известно, что нарушения метаболизма и почечного транспорта уратов являются одной из причин хронического интерстициального нефрита и нефропатии, а поражения почек выявляются у 75% пациентов с гиперурикемией [9, 10]. С другой стороны, давно установленным является факт гиперурикемического действия многих диуретиков. В условиях гиперурикемии в почках встречаются 2 типа изменений: круглоклеточная инфильтрация интерстициальной ткани с развитием ее фиброза, атрофии канальцев и сосудистого склероза, а также накопление кристаллов солей мочевой кислоты в интерстиции, просвете дистальных канальцев и собирательных трубок. Нарушение почечного транспорта уратов может приводить к внутриканальцевым отложениям их кристаллов, закупорке мочеточников, а также к нефротоксическому действию гиперурикемии как таковой. Так, выяснено, что из 54 пациентов с гиперурикозурией у 48 зарегистрированы проявления уратной нефропатии, а в большинстве почечных биоптатов выявлялись тубулоинтерстициальные изменения, характерные для различных типов гломерулонефрита [5]. Очевидно, что именно с увеличением содержания мочевой кислоты в почках связана нефротоксичность урикозурического диуретика тикринафена [21].

Из других метаболических нарушений, способствующих лекарственному повреждению почек, следует отметить метаболический ацидоз. Этим, возможно, объясняется развитие ОПН в результате приема ингибиторов карбоангидразы. Так, назначение ацетазоламида пациенту с глаукомой привело к быстрому появлению симптомов ОПН [32]. В другом случае уже через 2 ч после приема 250 мг ацетазоламида развивалась массивная гематурия как один из предшественников ОПН [37]. Метаболический ацидоз часто возникает при использовании ингибиторов карбоангидразы. Ацидоз же является одной из причин возникновения тубулоинтерстициальных поражений почек. Считается, что механизм развития нефрита в условиях ацидоза обусловлен нарушением почечной микроциркуляции, что ведет к стазу и гипоксии, в результате чего

повышается проницаемость капилляров и развивается интерстициальный отек [6].

Не следует считать, однако, что ацидоз — это единственная причина нефротоксичности ингибиторов карбоангидразы. В опытах на крысах длительное введение ацетазоламида приводило к появлению ряда морфологических признаков нарушения почечной функции [29]. Эти признаки определялись в почечном сосочке и характеризовались накоплением плотных вторичных лизосом в эпителии, эндотелии и интерстициальных клетках, что, по мнению авторов, было обусловлено дефицитом калия, развившимся в результате действия диуретика. Действительно, если дефицит электролита предупреждался добавлением хлорида калия к питьевой воде, описанные морфологические изменения проявлялись в значительно меньшей степени. Примечательно, что в данном случае главную роль играло, по-видимому, внутриклеточное содержание иона, поскольку возмещение потерь калия не приводило к существенному росту его плазменного содержания.

Здесь необходимо отметить другой важный фактор, способствующий развитию лекарственного поражения почек. Этим фактором является нарушение электролитного баланса, столь характерное для применения мочегонных препаратов. В первую очередь это касается изменений содержания ионов кальция, калия и натрия в плазме крови и почечных клетках. Одной из причин тубулоинтерстициальных нефропатий является нефрокальциноз, возникающий как следствие гиперкальциурии. Примечательно, что осаждение кальция в просвете канальцев, кроме нефропатии, способствует образованию почечных камней. Случаи нефрокальциноза и уролитиаза отмечены при приеме петлевых диуретиков и ингибиторов карбоангидразы. При применении фуросемида, например, нефрокальциноз обусловлен нарушением почечной реабсорбции кальция и развитием гиперкальциурии, в результате чего концентрация этого электролита в клетках канальцев увеличивается. У 7 из 11 недоношенных детей в ходе лечения гидроцефалии фуросемидом развился нефрокальциноз с образованием почечных камней [34]. Подобная картина наблюдалась и другими исследователями при назначении фуросемида детям. Эти клинические данные подтвердились и в опытах на животных. Так, длительное введение диуретика новорожденным крысятам позволило уже в первые 2 нед выявить признаки нефрокальциноза, которые не исчезали полностью в течение последующих 12 нед несмотря на отмену препарата [14]. Если же в аналогичных условиях с помощью специальной диеты не допускалось истощения запасов натрия, то нефрокальциноз не развивался [18]. Аналогичные результаты ранее были получены и другими авторами, когда возмещение или предупреждение потерь электролитов позволяло избежать нефротоксического эффекта диуретиков у экспериментальных животных [17]. Эти данные указывают на важную роль сохранения общего баланса электролитов в предупреждении почечных поражений.

Прием ингибиторов карбоангидразы ацетазоламида и метазоламида также иногда чреват развитием нефрокальциноза. Попутно заметим, что при этом возрастает риск образования почечных камней вследствие ацидоза и подщелачивания мочи. Действительно, в ряде работ зафиксировано развитие уролитиаза при длительном использовании ингибиторов карбоангидразы для лечения глаукомы и постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей [31, 34]. В одном наблюдении длительный прием ацетазоламида больными с миотонией и периодическими параличами приводил к образованию почечных камней у 3 из 20 пациентов, что потребовало хирургического лечения и проведения литотрипсии [35].

Определенное значение в развитии ТИН может иметь гипокалиемия, возникающая при приеме многих диуретиков. Существует мнение, что в условиях гипокалиемии в первую очередь происходит повреждение эпителия проксимальных канальцев, а не интерстиция, т. е. — это, скорее, тубулопатия, чем тубулоинтерстициальный нефрит [10].

Следует отметить, что к факторам, способствующим развитию ТИН, относятся не только дефицит ряда электролитов в организме, но и их избыток, например, гиперкалиемия [1, 6, 12]. Вполне возможно, что именно с развитием гиперкалиемии связана нефротоксичность калийсберегающих диуретиков амилорида, триамтерена, а также спиронолактона.

Ряд клиницистов ведущую роль в развитии лекарственного нефрита отводят гипонатриемии и гиповолемии, развивающимся в результате применения диуретиков [2, 3]. По мнению приведенных авторов, в этом случае может возникать преренальная ОПН нередко без дополнительного поражения почек, особенно на первых стадиях болезни. ОПН обусловлена снижением клубочковой фильтрации с последующим увеличением уровня сывороточного креатинина. Если же прием диуретиков продолжается, нарушения почечной гемодинамики приводят к переходу преренальной ОПН в ренальную с развитием ишемического тубулярного некроза. С этим предположением перекликается мнение о важной роли снижения почечного кровотока в патогенезе развития ОПН. По некоторым

данным, этому способствуют следующие факторы: пожилой возраст, тяжелая физическая нагрузка, гипертензия, хроническая почечная недостаточность, а также применение диуретиков и препаратов, нарушающих синтез простагландинов (нестероидные противовоспалительные средства). Указанные факторы или их сочетания у некоторых людей приводят к уменьшению эффективного циркуляторного объема, снижению почечного кровотока и развитию ишемии почки. В моче обнаруживаются эритроциты, а при биопсии почки — признаки острого некроза канальцев [33].

Упомянем, наконец, и о возможности, указанной в обзоре В.Г.Пищулиной и соавт. [6]. Авторы отмечают нефротоксичность тиоловых ядов, которая обусловлена взаимодействием с сульфгидрильными группировками различных ферментов, что приводит к развитию некроза почечных канальцев. С помощью такого механизма вполне можно объяснить нефротоксичность диуретика этакриновой кислоты, являющегося, что хорошо известно, ингибитором тиоловых ферментов, в том числе и в почках. Здесь следует отметить и другой вероятный механизм нефротоксического действия этакриновой кислоты, хорошо укладывающийся в рамки недавно высказанной гипотезы D.A.Koechel и соавт. [22]. Согласно этой гипотезе, нефротоксичность ряда ксенобиотиков обусловлена наличием в структуре препаратов двух химических группировок. Одна из них, карбоксильная, обеспечивает накопление продукта в клетках проксимальных канальцев в пределах известной системы секреторного транспорта органических анионов. Вторая часть молекулы, алкилирующая, обусловливает процесс алкилирования компонентов клеток канальцев, что и приводит к их деструкции. Особенности химического строения этакриновой кислоты позволяют предположить, что нефротоксичность этого диуретика обусловлена вышеприведенным механизмом.

Заканчивая обзор, посвященный нефротоксичности диуретиков, нельзя не упомянуть о серии недавно появившихся публикаций, касающихся возможной канцерогенности мочегонных препаратов. Статистические исследования, проведенные в различных странах в первой половине 90-х годов на значительном фактическом материале, показали, что у лиц, длительно принимавших диуретики, риск возникновения почечной клеточной карциномы значительно возрастает [16, 20, 23, 25, 27]. При этом прослеживалось более частое поражение почечной паренхимы, а также более высокая частота рака у женщин, сравнимая по степени риска с курением и ожирением [28]. По мнению других авторов, выявленная связь не ограничивается какой-то конкретной группой мочегонных препаратов, не зависит от пола, курения и массы тела, а риск возрастает с увеличением длительности приема диуретиков [36].

Исследования, проведенные в Национальном институте рака (США), позволили несколько конкретизировать проблему. Выяснилось, что риск развития рака почки появляется лишь в условиях длительного использования диуретиков (как и других антигипертензивных средств) для лечения гипертонической болезни. Возник вопрос: не является ли сама гипертензия предрасполагающим моментом развития карциномы? На повестке дня — трудная задача: отдифференцировать возможные факторы риска, среди которых гипертоническая болезнь, диуретики, другие антигипертензивные средства. Пока нельзя сказать, что задача успешно решена и выявлен один (если он существует) такой фактор. Установлено, что сама по себе гипертензия на 40—50% увеличивает число заболевших, хотя все же сочетание гипертонической болезни с приемом диуретиков или других антигипертензивных препаратов в большей степени повышает риск появления опухоли [15, 26]. В совсем недавно опубликованной работе также показана обязательность сочетания гипертензии с приемом препаратов [19]. При этом авторами, с одной стороны, не выявлено достоверного риска возникновения заболевания у гипертоников, не принимавших антигипертензивные средства. С другой стороны, отсутствовала связь между появлением опухоли и применением диуретиков на фоне нормального исходного АД. При сочетании обоих факторов риск возрастал в 2,5 раза.

Еще раз подчеркнем, что приведенные сведения основаны исключительно на данных статистики и требуют к себе осторожного отношения. Исследования в этом направлении, очевидно, будут продолжены. Отметим лишь, что сегодня стали появляться сведения о возможном сочетании гипертензии и приема антигипертензивных средств (в том числе и диуретиков) с возникновением рака почечных лоханок и мочеточников [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балкаров И.М., Полянцева Л.Р., Мухин Н.А. и др. Острые нефрологические ситуации в практике врача // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 133—139.

2. Милованов Ю.С., Тареева И.Е., Кутырина И.М., Комягин Ю.В. Острая почечная недостаточность у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1992 — Т. 64, № 6.—С. 32—35.

3. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю., Трофимова Е.И., Дзгоева Ф.У. Острая почечная недостаточность у больных

гломерулонефритом, связанная с применением фуросемида // Клин. мед.— 1995.—Т. 73, № 3.—С. 90—93.

4. Минкин Р.Б. Болезни почек.—СПб.: Дорваль, 1994.—168 с.

5. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 7—10.

6. Пищулина В.Г., Луцкий И.М., Лебедев В.П., Бельмер С.В. Нефропатии при острых лекарственных интоксикациях // Педиатрия.—1986.—№ 9.—С. 64—67.

7. Салихов Б.Н., Хамраев А. Характеристика интерстициальных клеток при стимуляции продукции простагландинов лазиксом // Бюл. экспер. биол.—1991.—Т. 111, № 1.—С. 46—48.

8. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А., Проскурнева Е.П. Тубулоинтерстициальный нефрит // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 15—19.

9. Синяченко О.В., Дядык А.И., Николенко Ю.И., Василенко И.В. Гиперурикемия как фактор риска нефропатии при подагре // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 1.—С. 97—101.

10. Тареева И.Е., Лазовскис И.Р. Тубулоинтерстициальные нефропатии // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 20—25.

11. Шишкин А.Н. Особенности течения острого интерстициального нефрита // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 25—28.

12. Шулутко Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987.—208 с.

13. Шулутко Б.И., Цыкин Д.Б. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (структура, вопросы патогенеза, клиника, морфология) // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 28—32.

14. Alon U.S., Kaplan R.A., Gratny L.L., Nichols M.A. Histological long-term outcome of furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat // Pediatr. Nephrol.—1996.—Vol. 10, № 2.—P. 191—194.

15. Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S. et al. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.—1995.—Vol. 4, № 4.—P. 327—331.

16. Finkle W.D., McLaughlin J.K., Rasgon S.A. et al. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States // Cancer Causes Control.—1993.—Vol. 4, № 6.—P. 555—558.

17. Garthoff B., Hoffmann K., Luckhaus G., Thurau K. Adequate substitution with electrolytes in toxicological testing of «loop» diuretics in the dog // Toxicol. Appl. Pharmacol.—1982.—Vol. 65, № 2.—P. 191—202.

18. Gratny L.L., Ringer K., Hall R.T., Alon U.S. Salt supplementation, growth and nephrocalcinosis in the furosemide-treated weanling rat // Biol. Neonate.—1997.—Vol. 71, № 1.—P. 37—45.

19. Heath C.W.Jr., Lally C.A., Calle E.E. et al. Hypertension, diuretics and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer // Amer. J. Epidemiol.—1997.—Vol. 145, № 7.—P. 607—613.

20. Hiatt R.A., Tolom R., Quesenberry C.P.Jr. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical case-control study (California, USA) // Cancer Causes Control.—1994.—Vol. 5, № 4.—P. 319—325.

21. Hubbell F.A., Weber M.A., Megaffin B.B., Brewer D.D. Acute reversible renal impairment produced by a uricosuric diuretic // West. J. Med.—1980.—Vol. 133, № 5.—P. 444—446.

22. Koechel D.A., Krejci M.E., Bretz N.S. 4-Maleimidohippuric acid — a tailor-made, direct site-specific nephrotoxin: effects on renal function and ultrastructure in pentobarbital anesthetized dogs // Toxicology.—1995.—Vol. 96, № 2.—P. 115—126.

23. Kreiger N., Marrett L.D., Dodds L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study // Cancer Causes Control.—1993.—Vol. 4, № 2.—P. 101—110.

24. Liaw K.L., Linet M.S., McLaughlin J.K. et al. Possible relation between hypertension and cancer of the renal pelvis and ureter // Int. J. Cancer.—1997.—Vol. 70, № 3.—P. 265—268.

25. Lindblad P., McLaughlin J.K., Mellemgaard A., Adami H.O. Risk of kidney cancer among patients using analgetics and diuretics: a population-based cohort study // Int. J. Cancer.—1993.—Vol. 55, № 1.—P. 5—9.

26. McLaughlin J.K., Chow W.H., Mandel J.S. et al. International renal-cell cancer study. YIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension // Int. J. Cancer.—1995.—Vol. 63, № 2.—P. 216—221.

27. Mellemgaard A., Moller H., Olsen J.H. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma // Cancer Causes Control.—1992.—Vol. 3, № 4.—P. 309—312.

28. Mellemgaard A., Niwa S., Mehl E.S. et al. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history // Int. J. Epidemiol.—1994.—Vol. 23, № 5.—P. 923—930.

29. Owen R.A., Durand-Cavagna G., Molon-Noblot S. et al. Renal papillary cytoplasmic granularity and potassium depletion induced by carbonic anhydrase inhibitors in rats // Toxicol. Pathol.—1993.—Vol. 21, № 5.—P. 449—455.

30. Pospishil'l u A. Pathohistologic and ultrastructural features of drug-induced membranous glomerulonephritis // Arch. Patol.—1996.—Vol. 58, № 5.—P. 52—56.

31. Rivalan J., Chevet D., Le Pagamp P. et al. Renal lithiasis a logical complication of long-term treatment of glaucoma with a carbonic anhydrase inhibitor // Ann. Med. Intern. (Paris).—1989.—Vol. 140, № 5.—P. 419—420.

32. Rossert J., Rondeau E., Jondeau G. et al. Tamm-Horsfall protein accumulation in glomeruli during acetazolamide-induced acute renal failure // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9, № 1.—P. 56—57.

33. Sanders L.P. Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 5, № 12.—P. 2020—2023.

34. Stafstrom C.E., Gilmore H.E., Kurten P.S. Nephrocalcinosis complicating medical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus // Pediatr. Neurol.—1992.—Vol. 8, № 3.—P. 179—182.

35. Tawil R., Moxley R.T.3d, Griggs R.C. Acetazolamide-induced nephrolithiasis: implications for treatment of neuromuscular disorders // Neurology.—1993.—Vol. 43, № 6.—P. 1105—1106.

36. Weinmann S., Glass A.G., Weiss N.S. et al. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer // Amer. J. Epidemiol.—1994.—Vol. 140, № 9.—P. 792—804.

37. West A.E. Hematuria in acetazolamide (Diamox) therapy // Crit. Care Med.—1982.—Vol. 10, № 3.—P. 197.

Поступила в редакцию 26.02.98 г.