

© Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.92-08.761

*Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев*

## ФУРОСЕМИД ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*N.V.Fetisova, B.G.Lukichev*

## FUROSEMIDE IN CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

**Ключевые слова:** фуросемид, диуретики, хроническая почечная недостаточность.

**Keywords:** furosemide, diuretics, chronic renal failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Практическим врачам, безусловно, хорошо известен такой диуретик, как фуросемид. В настоящее время достаточно изучены и понятны свойства, механизм действия препарата, определены общие показания для назначения фуросемида. Однако, несмотря на более чем 40-летний опыт применения фуросемида, остается спорным вопрос о дозировке препарата, отсутствуют четкие критерии подбора дозы и эффективности препарата, особенно в условиях нарушенной функции почек. Часто на практике врачи упускают из виду то, что фармакокинетические и фармакодинамические свойства фуросемида в условиях нормальной функции почек и при ХРН значительно отличаются.

Целью данного обзора мы ставим ознакомление читателей с теми сведениями, которые накопились в мировой литературе и касаются вопросов применения и особенностей действия фуросемида в условиях нарушенной функции почек.

### Свойства фуросемида в условиях нормальной функции почек

В начале 60-х в лабораториях фирмы «Farbwerke Hoechst» было синтезировано новое производное антраксиловой кислоты, обладающее свойствами диуретика – 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамоилантраксиловая кислота [1, 2]. Первые указания о клиническом применении фуросемида относятся к 1964 году [3, 4, 5].

Фармакокинетические параметры фуросемида достаточно известны. Фуросемид хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, его биодоступность при пероральном приеме по разным данным составляет 50% [6-8], 60% [9], 70% [1, 10]. Авторы обращают внимание на высокое сродство фуросе-

мива к протеинам, благодаря чему до 80-95% фуросемида связывается в крови с альбуминами [6, 10, 11-14]. Е. Б. Берхин [15] на основании предшествующих исследований указывает, что диуретическое действие развивается при пероральном приеме через 20-30 мин и длится около 6 часов, а при парентеральном введении действие развивается уже через 2-5 мин и длится около 2-3 часов. Аналогичные данные приводят и другие авторы [8, 11, 16]. Период полувыведения составляет от 30 мин при внутривенном введении [12, 17] до 1 часа при пероральном приеме [6, 18, 19]. Одни авторы указывают плазматический клиренс фуросемида в пределах 125 – 139 мл/мин [6, 7, 9, 20], другие приводят большие значения – 150-160 мл/мин [13, 19]. Фуросемид практически полностью выводится с мочой, почечный клиренс ~ 80 мл/мин [7, 9, 13, 19, 21], R. J. Anderson и соавт. [6] отмечают, что 50% препарата выводится в неизменном виде, такие же данные приводят и другие авторы [13, 14, 19]. Часть препарата подвергается глюкоронилизации в почках и в печени, согласно R. A. Branch [13] и T. Risler и соавт. [19], около 20% фуросемида выводится в виде глюкоронида. R. A. Branch [13], ссылаясь на литературные данные, указывает, что около четверти препарата выводится невыясненным путем. Так, часть препарата выводится с желчью, однако истинная роль печени в превращении фуросемида до конца не установлена.

В мочу фуросемид попадает путем фильтрации в клубочке и секреции в проксимальном канальце. В настоящее время считается, что из-за высокого сродства к белкам плазмы препарат фильтруется незначительно [9, 14, 19, 22]. Наибольшее значение имеет секреция вещества в проксимальном канальце, осуществляемая переносчиками органических кислот [19, 22, 23], участие последних было доказано в опытах с флюоресцентом и пробеницидом [24, 25, 26]. Считается, что в норме

препарат не кумулируется и риск токсического воздействия незначительный, R. J. Anderson и соавт. [6] отмечают, что через сутки в крови обнаруживают препарат в следовых количествах, что, согласно Б. А. Сидоренко и Е. Б. Берхину [11], позволяет вводить повторные дозы уже через 6 часов.

Механизм диуретического действия долго оставался неясным. Согласно многим авторам, уже в самых первых исследованиях было показано, что мочегонный эффект фуросемида обусловлен возрастанием экскреции хлора, натрия и калия [6, 25, 27–31]. Долгое время действие фуросемида связывали с угнетением Na-K-АТФазы и карбоангидразы с последующим снижением реабсорбции натрия [11, 27, 31–33], что доказывалось в экспериментах, в частности у U.Schmidt и V. C. Dubach [34] и у P. Scherzer и соавт. [35]. Однако А. А. Лебедев [36] и R. Greger [33], ссылаясь на изученную литературу, доказывают, что действие на эти ферменты проявляется только в больших дозах, не применяемых в клинической практике.

Уже в 60-х годах клиренсовые методики, а именно – снижение клиренса осмотически свободной воды [2, 31, 32, 37, 38] и рост экскретируемой фракции натрия без изменения показателей реабсорбции в проксимальном канальце [39], позволили локализовать место действия фуросемида в толстом восходящем отделе петли Генле. Место действия диуретика впоследствии было подтверждено микропункционными методами [2, 40]. В опытах M. Burg и соавт. [40] показано, что фуросемид действует со стороны апикальной мембранны, угнетая транспорт хлора, натрия и калия, что подтверждалось высокой корреляцией между диуретической реакцией и концентрацией фуросемида в моче, но не в плазме, те же результаты получены и в других опытах [23]. На основании многих исследований и обзоров литературы можно сказать, что на том этапе первичным представлялось угнетение транспорта хлора, а снижение реабсорбции натрия, калия и воды – вторичным [11, 16, 22, 30, 31, 36, 37, 40–42].

В 1981 году было обнаружено, что транспорт электролитов в толстом восходящем отделе петли Генле во многом зависит от работы Na-K-2Cl-котранспортера, расположенного на люминальной мемbrane эпителиальных клеток канальца [33, 43]. Работа транспортера зависит от наличия в просвете ионов хлора, натрия и калия [43, 44]. Связывание именно с этим переносчиком со стороны просвета канальца и обеспечивает диуретический эффект петлевых диуретиков. Было доказано, что одна молекула диуретика обратимо связывается с двумя хлорсвязывающими участками переносчика, тем самым блокируя реабсорбцию хлора и, соответственно, натрия и калия [45, 46]. Фуросемид способ-

ен угнетать работу транспортера в очень малых концентрациях –  $3 \times 10^{-6}$  mol/l [47].

Широко обсуждается в литературе влияние фуросемида на почечный кровоток. Уже в ранних исследованиях было отмечено, что при введении препарата увеличивается кровоток в корковом слое [48–50]. Это свойство фуросемида многие авторы связывают с активацией калликреин-кининовой системы и, возможно, с увеличением выработки протагландинов [1, 36, 50–53].

При ХПН сохраняется сосудорасширяющее действие фуросемида, с чем и связывают увеличение клубочковой фильтрации [1, 37, 54, 55]. С другой стороны авторы обращают внимание на то, что при значительном снижении артериального давления и сокращении объема циркулирующей крови под действием больших доз диуретика ухудшается почечный кровоток и падает клубочковая фильтрация [1, 11, 56], что, как показал ряд исследований, приобретает особое значение при почечной недостаточности [57–59].

До настоящего времени фуросемид считается самым сильным диуретиком, так как он в отличие от других классов таких препаратов способен увеличивать экскретируемые фракции хлора, натрия до 20–30% [2, 6, 14, 60] и, как отмечают В. Г. Кукес и Е. В. Ших [1], способен увеличивать диурез до 10 мл/мин. По данным многочисленных обзоров литературы, в больших дозах фуросемид вызывает фосфатурию, кальцийурию, магнийурию и увеличение выведения бикарбонатов и ионов водорода [2, 12, 16, 32, 36, 61].

### Особенности фармакокинетики и фармакодинамики фуросемида при ХПН

A. Rane и соавт. [9], основываясь на собственных наблюдениях, утверждали, что при почечной недостаточности биодоступность фуросемида снижается до 46%, но причина этого осталась неясной. Однако, по данным D. C. Brater (1991), биодоступность петлевых диуретиков не зависит от функции почек и остается для фуросемида – 60% [19], те же данные приводят U. Martin и соавт. [7].

При ХПН изменяются фармакокинетические параметры фуросемида. Так, при клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин период полувыведения увеличивается по данным некоторых авторов – до 2,5 ч [9, 21, 62, 63]; U. Martin и соавт. [7] отметили увеличение периода полувыведения до 3–4 ч, T. Risler и соавт. [19] указывают 4,7 ч, D. C. Brater и соавт. [18], ссылаясь на работы других авторов, указывают период полувыведения даже 15 ч. Как показали A. Трегер с соавт. [20] и J. R. Voelker и соавт. [63],

при клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин почечный клиренс фуросемида снижается до ~ 5 мл/мин, такие же данные приводят T. Risler и соавт. [19]. A. Rane и соавт. [9] обнаружили при клубочковой фильтрации меньше 10 мл/мин снижение почечного клиренса фуросемида ниже 1 мл/мин, схожие результаты получили Б. Д. Верховский и соавт. [64] и U. Martin и соавт. [7] у пациентов с клубочковой фильтрацией меньше 5 мл/мин. A. Rane и соавт. [9] и Б. Д. Верховский с соавт. [64] к тому же отметили уменьшение клиренса фуросемида по отношению к клиренсу креатинина, и связали это с уменьшением количества функционирующих нефронов и нарушением секреции. По мнению А. М. Шустера [62], величина внепочечного клиренса препарата не изменяется, если не нарушена функция печени. T. Mima и соавт. (1978) [65] и Б. Д. Верховский и соавт. [64] отметили усиление выведения фуросемида печенью при тяжелой почечной недостаточности. U. Martin и соавт. [7] утверждают, что происходит увеличение внепочечной элиминации невыясненным путем, хотя и не за счет печени. С другой стороны A. Rane и соавт. [9] обнаружили снижение внепочечного клиренса фуросемида, но причины этого снижения остались для авторов неясны. R. A. Branch [13] и D.C. Brater [21] на основании литературных данных также отмечают, что внепочечный клиренс фуросемида при ХПН снижается, но указывают на противоречивые данные литературы о роли печени во внепочечной элиминации фуросемида в условиях нарушенной функции почек – одни обнаруживают нарушение процессов глюкоронизации в печени, другие не получают таких данных. На основании рассмотренных опытов R. A. Branch [13] приходит к выводу о возможном нарушении транспорта препарата через стенку кишечника из-за накопления эндогенных органических кислот.

В любом случае все исследователи согласны с тем, что элиминация фуросемида при ХПН замедлена. Таким образом, в условиях почечной недостаточности диуретик способен накапливаться в крови. Так, D. C. Brater и соавт. [18] показали, что у пациентов с клубочковой фильтрацией 5–18 мл/мин за сутки с мочой выделяется около 10% дозы, введенной внутривенно, а Б. Д. Верховский с соавт. [64] при введении фуросемида пациентам с клубочковой фильтрацией меньше 5 мл/мин обнаружил в суточной моче только 1% введенной дозы. По мнению T. Risler и соавт. [19], кумуляция, с одной стороны, увеличивает концентрацию препарата в крови, и компенсирует процессы, снижающие эффективность препарата, позволяет увеличить интервал между введениями препарата, а с другой стороны – увеличивает риск токсического действия.

Диуретическое свойство петлевых диуретиков, как при неизменной функции почек, так и при почечной недостаточности, осуществляется в толстом восходящем отделе петли Генле со стороны апикальной мембранны, где они блокируют Na/K/2Cl – котранспортер. Для того, чтобы попасть к месту своей активности, диуретики фильтруются в клубочке и секрециируются в проксимальном канальце с помощью переносчика органических кислот, далее с током мочи достигают восходящего отдела петли Генле.

Условиями эффективной работы диуретика [19] являются:

1 – эффективная концентрация диуретика в восходящем отделе петли Генле;

2 – достаточное количество натрия в канальце.

При ХПН снижается секреция фуросемида в просвет канальца из-за уменьшения почечного кровотока и, соответственно, уменьшения доставки препарата в почку, а также из-за накопления эндогенных органических анионов, конкурирующих с фуросемидом за переносчик, что было показано в работах H. J. Rose и соавт. [66].

A. Rane и соавт. [9] показали некоторое увеличение свободной фракции фуросемида у уремических больных, что объяснили снижением количества альбумина плазмы. Б. Д. Верховский с соавт. [64] в своих исследованиях показали, что связывание фуросемида с белками при ХПН не изменяется и остается около 90% при нормальном содержании белков в крови. Однако в работе N. Takamura и соавт. [67] показано, что так называемые уремические токсины угнетают связывание фуросемида с белками, увеличивая фракцию свободного препарата, а также конкурируют за переносчики. Исследования, проведенные K.A. Kirchner и соавт. [68], доказали, что уменьшение фракции диуретика, связанного с белками плазмы, нарушает взаимодействие препарата с анионными переносчиками, а большое количество альбумина в просвете канальца нарушает взаимодействие препарата с Na/K/2Cl – котранспортером. Таким образом, на что обращают внимание многие авторы, при нефротическом синдроме доставка диуретика к месту активности дополнительно страдает из-за гипопротеинемии и протеинурии [14, 36, 69, 70, 71].

При ХПН изменяется и фильтрация фуросемида в клубочке. Н. Knauf и E. Mutschler [72] отмечают, что диуретическая активность петлевых диуретиков прямопропорциональна уровню скорости клубочковой фильтрации. Ю. В. Наточин и соавт. [65] и T. Risler и соавт. [19] считают, что при гипопротеинемии уменьшение фракции фуросемида, связанной с альбуминами плазмы, и, соответственно, увеличение доли фильтруемого препарата частично компенсируют уменьшение секреции.

Диуретический эффект к тому же напрямую зависит от числа оставшихся функционирующих нефронов. Так, в конце 70-х годов в работах Ю. В. Наточина было показано, что экскретируемая фракция у пациентов с терминальной почечной недостаточностью сравнима с таковой у пациентов без почечной недостаточности. На основании этого был сделан вывод о сохранении чувствительности оставшихся нефронов к фуросемиду [65], к таким же выводам пришли и Б. Д. Верховский и соавт. [64]. М. Я. Ратнер и соавт. [37] и D. C. Brater и соавт. [18] показали, что в каждом отдельном сохранившемся нефронах в условиях ХПН натрийуретическое и диуретическое действие фуросемида усилено. Таким образом, по мнению большинства авторов, снижение абсолютной величины реакции на фуросемид связано не со снижением способности клеток реагировать на препарат, а с нарушением доставки препарата в каналец, поэтому для достижения желаемого эффекта требуются большие дозы фуросемида [19, 56, 63, 65, 73, 74].

Авторы указывают дополнительные факторы, снижающие эффективность диуретиков – уменьшение фильтрации натрия в клубочке и, соответственно, уменьшение количества натрия в канальце [14, 75], увеличение реабсорбции натрия при гипопротеинемии [19, 69]. Отдельно следует отметить развитие адаптации к терапии диуретиками – так называемый «braking phenomenon», описанный J. J. Grantham и A.M.Chonco в 1978 году [76] и изучаемый многими исследователями [76–79]. «Braking phenomenon» направлен на поддержание баланса натрия и не связан со снижением чувствительности почки к фуросемиду, а заключается в снижении доставки диуретика к месту действия, снижении клубочковой фильтрации и увеличении реабсорбции натрия в интервалах между введениями препарата. Увеличение реабсорбции натрия на фоне длительной терапии диуретиками связывают с компенсаторной гипертрофией дистальных отделов нефрона [77, 80].

### **Пути преодоления резистентности к действию фуросемида**

С учетом вышеперечисленных механизмов, преграждающих действие диуретиков при ХПН, исследователями и клиницистами предлагаются различные пути преодоления резистентности к диуретикам.

Для того чтобы получить эффективную концентрацию фуросемида в просвете канальца, необходимо применять большие дозы препарата [24, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86]. Многие клиницисты и исследователи рекомендуют постепенно наращивать дозу до достижения желаемого эффекта, но отмечают, что уве-

личение дозы фуросемида более 500 мг в день не дает прироста диуреза, но повышает риск токсического эффекта [8, 14, 59, 81, 87].

В последнее время следующим шагом в увеличении эффективности терапии диуретиками многие авторы считают постоянное инфузционное введение той же дозы препарата с целью поддержания в моче постоянной концентрации препарата [14, 21, 69, 75, 78, 84, 85, 88]. D. C. Brater [21] предлагает скорость введения – 20 мг/ч, D. H. Ellison [69] – 1 мг/кг/ч.

Также повышают эффективность диуретического действия фуросемида мероприятия, направленные на улучшение системной гемодинамики: применение сердечных гликозидов и/или ИАПФ [85], допамина [83, 85].

Как отмечают J. Mattana и соавт. [70], R.J. Glasscock [84] и M. Andreucci и соавт. [85], при гипоальбуминемии, на фоне тяжелой почечной недостаточности, и отсутствии эффекта от максимальных доз петлевых диуретиков, значительной прибавки диуреза можно достичь введением смеси альбумина и фуросемида, в соотношении: 25 г альбумина на 120–150 мг фуросемида. J. Mattana и соавт. [70] подчеркивают, что такой способ введения позволяет не только увеличить эффективность диуретика, но и снизить дозу препарата и избежать токсического действия. С. S. Wilcox [86] считает, что повысить эффективность диуретиков при нефротическом синдроме можно с помощью мероприятий, направленных на снижение протеинурии, а именно: применение ИАПФ и ограничение потребления белка, что, по мнению автора, более эффективно, чем дорогостоящее введение альбумина.

В настоящее время общепризнанна целесообразность комбинации петлевых и тиазидных диуретиков, действующих в разных отделах нефрона [56, 75, 84, 86, 87, 89, 90]. Как доказано опытным путем, в сочетании с фуросемидом тиазиды способны увеличивать диурез даже при отсутствии ответа на максимальные дозы фуросемида [8, 69, 77, 79, 91, 92]. Добавление тиазидных диуретиков к петлевым позволяет преодолеть резистентность к петлевым диуретикам, увеличить длительность терапевтического эффекта и устранить компенсаторную задержку натрия в интервалах между введениями фуросемида благодаря большому периоду полувыведения тиазидных диуретиков, а также позволяет снизить дозы препаратов и, соответственно, риск осложнений. R. A. Preston [87] отмечает, что такое сочетание эффективно даже при клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Настоятельно рекомендуется ограничение соли для устранения компенсаторной задержки натрия между введениями диуретика [8, 73, 87, 88].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных литературных данных видно, что во всем мире применение петлевых диуретиков при ХПН признано безусловно необходимым для улучшения качества жизни и продления жизни этим больным. Из данного обзора понятно, что недостаточная эффективность диуретической терапии у пациентов с ХПН связана с особенностями механизма действия, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами диуретика, в данном случае фуросемида. И для получения желаемого ответа на терапию мочегонными необходимо учитывать эти свойства. Вероятно, дальнейшее изучение особенностей терапии фуросемидом у пациентов с ХПН должно проводиться в направлении поиска путей повышения эффективности терапии фуросемидом, путей преодоления резистентности к фуросемиду, поиска критериев эффективности этой терапии.

Авторы надеются, что данная статья будет полезна практическим врачам и поможет в поиске наиболее рациональных путей терапии пациентов, страдающих почечной недостаточностью.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кукес ВГ, Ших ЕВ Применение лазикса в современной врачебной практике. *Тер Апр* 1995; 67 (6): 71-72
2. Goldberg M The renal physiology of diuretics. In: Orloff J, Berliner B (eds.) *Handbook of physiology. Sec. 8, «Renal physiology»*, Washington; 1973: 1003-1031
3. Muth RG Diuretic response to furosemid in the presence of renal insufficiency. *JAMA* 1966; 195 (12): 1066-1069
4. Robson AO, Kerr DNS, Ashcroft R, Teasdale G The diuretic response to frusemide. *Lancet* 1964; 21: 1085-1088
5. Verel D, Stentiford NH, Rahman F, Saynor R A clinical trial of frusemide. *Lancet* 1964; 21: 1088-1089
6. Anderson R J, Gambertoglio G J, Schrier R W Clinical use of drugs in renal failure. USA; 1976
7. Martin U, Winney R J, Prescott L F Furosemide disposition in patients on CAPD. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 385-390
8. Cakalaroski K, Ivanovski N, Grozdanovski R et al. Long – term diuretic therapy in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1997; 48 (1): 56-58
9. Rane A, Villeneuve JP, Stone WS et al. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 199-207
10. Орлов ВА, Барканов АГ Клиническая фармакология диуретических лекарственных средств. *Клин мед* 1991; 2; 17-23
11. Сидоренко БА, Берхин ЕБ Диуретические средства. Гл. 11. В: Закусов ВВ (ред.) Клиническая фармакология. М.: Медицина; 1978.
12. Лебедев АА, Дубиццев АВ Клиническая фармакология диуретиков. Куйбышев; 1985.
13. Branch RA Role of binding in distribution of furosemide: where is non-renal clearance. *Fed Proc* 1983; 42: 1699-1702
14. Swan SK Diuretic strategies in patients with renal failure. *Drugs* 1994; 48 (3): 380-385
15. Берхин ЕБ Мочегонные средства. М.: Медицина; 1967
16. Наточин ЮВ Диуретики. Гл. 21. В: Рябов СИ (ред.) Гломерулонефрит. Л.: Медицина; 1980
17. Lesne M Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 160-163
18. Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D Response to furosemide in chronic renal insufficiency. Rationale for limited doses. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40 (2): 134-139
19. Risler T, Schwab A, Kramer B et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 155-161
20. Трегер А, Штейн Г, Шпершнейдер А, Кейл Е Фармакокинетика и эффект фуросемида у больных с нарушением функции почек. *Фармакология и токсикология* 1982; 3: 112-114
21. Brater DC Diuretic resistance: mechanisms and therapeutic strategies. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 57-67
22. Наточин ЮВ Физиологические подходы к применению диуретиков для лечения и диагностики. *Тер Апр* 1977; 49 (7): 5-11
23. Oldind B Relation between renal tubular secretion and effects of five loop diuretics. *J pharmacol exp Ther* 1979; 211: 238-244
24. Бреслер ВМ, Наточин ЮВ Угнетение диуретиками секреции флюоресцеина в проксимальном канальце почки лягушки (прижизненное исследование методом контактной микроскопии). *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1973; 6: 67-69
25. Hook JB, Williamson HE Influence of probenecid and alterations in acid-base balance of the saluretic activity of furosemide. *J pharmacol exp Ther* 1965; 149(3): 404-408
26. Grantham JJ Fluid secretion in the nephron: relation to renal failure. *Physiol Rev* 1976; 56: 249-258
27. Тареев EM, Моисеев BC Новый диуретический препарат урегит (этакриновая кислота). В: Гати Ф (ред.) Современные диуретики. Будапешт; 1970: 95-103
28. Наточин ЮВ Клеточные механизмы действия диуретиков. *Кардиология* 1973; 13 (8): 5-16
29. Наточин ЮВ, Лаврова ЕН Действие диуретиков на транспорт натрия в почке и коже лягушки. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1974; 4: 63-66
30. Burg M, Stoner L Renal tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. *Ann of Rev Physiol* 1976; 38: 37-44
31. Jacobson HR, Kokko JP Diuretics: sites and mechanisms of action. *Ann rev of pharmacology and toxicology* 1976; 16: 201-214
32. Peters G, Roch-Ramel F Furosemide. In: *Handbuch der exp. Pharmacol* 1969; 24: 386-405
33. Greger R Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol Rev* 1985; 65(3): 760-797
34. Schmidt U, Dubach VC The behavior of Na-K-activated adenosine triphosphatase in various structures of rat nephron after furosemid application. *Nephron* 1970; 7: 447-458
35. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM Enhanced glomerular filtration and  $\text{Na}^+ - \text{K}^-$ -ATPase with furosemide administration. *Am J Physiol* 1987; 252 (5 Pt 2): F911 -F915
36. Лебедев АА Диуретики и кровообращение. М.: Медицина; 1984
37. Ратнер МЯ, Томилина НА, Бирюкова ЛС Клиническая оценка некоторых механизмов действия лазикса при диффузных поражениях почек. *Клин мед* 1979; 8: 24-30
38. Lant AF, Baba WI, Wilson GM Localization of the site of action of oral diuretics in the human kidney. *Clin Sci* 1967; 33: 11-27
39. Seely JF, Dirks JH Site of action diuretic drugs. *Kidney International* 1977; 11: 1-8
40. Burg M, Stoner J, Green N Furosemide effect on isolated perfused tubules. *Am J Physiol* 1973; 225: 119-124
41. Наточин ЮВ Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука; 1974
42. Наточин ЮВ Гиперполяризация кожи лягушки при действии фуросемида. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины*. 1975; 6: 69-71
43. Eveloff J, Kinne R Sodium-chloride transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop: evidence for a sodium-chloride cotransport system in plasma membrane vesicles. *J Membrane Biol* 1983; 72: 173-181

44. Koenig B, Ricapito S, Kinne R Chloride transport in the thick ascending limb of Henle's loop: potassium dependence and stoichiometry of the NaCl cotransport system in plasma membrane vesicles. *Pflugers Arch* 1983; 399: 173-179
45. Haas M, McManus TJ Bumetanide inhibits (Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup>) co-transport at a chloride site. *Am J Physiol* 1983; 245: C235-C240
46. Kinne R, Koenig B, Hannafin J et al. The use of membrane vesicles to study the NaCl/KCl co-transporter involved in active transepithelial chloride transport. *Pflugers Arch* 1985; 405 [Suppl 1]: S101-S105
47. Schlatter E, Greger R, Weidtko C Effect of «high ceiling» diuretics on active salt transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. *Pflugers Arch* 1983; 396: 210-217
48. Heiland A, Klutsch K, Susuki F The effects of 4-chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulphonylantranilic acid on renal haemodynamics and water and electrolyte excretion. *Drug Res* 1964; 14: 713-716
49. Burke TJ, Duchin KL Glomerular filtration during furosemide diuresis in the dog. *Kidney International* 1979; 16: 672-680.
50. Dupont AG, Gerlo E, Van der Niepen P, Laekeman G, Piepsz A Renal pharmacodynamic effects of torasemide and furosemide in normal men. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 172-175
51. Кузьмин СБ, Михайленко ПВ, Крюкова РА Взаимодействие фуросемида с простагландинами и калликреин-кининовой системами почек. *Фармакология и токсикология* 1986; 2: 21-24
52. Салихов БН, Хамраев А Характеристика интерстициальных клеток мозгового вещества почек при стимуляции продукции простагландинов лазиксом. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1991; 111 (1): 46-48
53. Gerber JG Role of prostaglandins in the hemodynamic and tubular effects of furosemide. *Fed Proc* 1983; 42 (6): 1707-1710
54. Суванов Р Фуросемид и этакриновая кислота в комплексном лечении больных острой и хронической почечной недостаточностью. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ташкент; 1975
55. Allison EM, Kennedy AC Diuretic in chronic renal disease: a study of high dosage furosemid. *Clin Sci* 1971; 41: 171-187
56. Ritz E Diuretics in renal failure. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146 (16): 443-446
57. Фигаров ИГ, Джавад-Заде СМ Влияние гипотензивных препаратов на функции почек при нефрогенной гипертензии. *Урология и нефрология* 1998; 3: 27-29
58. Klutsch K, Grobwendt J, Haecker W Single dose comparison of torasemide and furosemide in patients with advanced renal failure. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 200-204
59. Kult L, Haecker W, Glocke M Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced renal failure. *Drugs Res* 1988; 31(1): 212-214
60. Мухин НА, Тареева ИЕ Диагностика и лечение болезней почек. М.: Медицина; 1985
61. Massry SG Pharmacology of magnesium. *Ann rev of pharmacology and toxicology* 1977; 17: 67-82
62. Шустер АМ Фармакокинетика фуросемида у больных почечной недостаточностью в стадии олигоурии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. М.; 1980
63. Voelker JR, Brown-Cartwright D, Anderson SA et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney International* 1987; 32: 572-578
64. Верховский БД, Шустер АМ, Иванова ЗЯ Фуросемид при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер Апр* 1980; 52 (4): 64-68
65. Наточин ЮВ, Рябов СИ, Филев ЛВ, Эмануэль ВИ Механизм и особенности действия фуросемида в динамике хронической почечной недостаточности. *Тер Апр* 1979; 51 (6): 3-7
66. Rose HJ, O'Malley K, Pruitt AW Depression of renal clearance of furosemide in man by azotemia. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 21: 141-146
67. Takamura N, Maruyama T, Otagiri M. Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia. *Clin Chem* 1997; 43 (12): 2274-2280
68. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC Intratubular albumin blunts the response to furosemide – a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J pharmacol exp Ther* 1990; 252: 1097-1101
69. Ellison DH The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann of Internal Med* 1991; 114 (10): 886-894
70. Mattana J, Patel A, Ilunga Ch, Singhal PC Furosemid-albumin complex in refractory nephrotic syndrome and chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73 122-123
71. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome. *Kidney International* 1999; 55: 629-634
72. Knauf H, Mutschler E Functional state of the nephron and diuretic dose-response– rationale for low-dose combination therapy. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 18-26
73. Ritz E, Fliser D, Wiecek A et al. Pathophysiology and treatment of hypertension and oedema due to renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 143-154
74. Russo D, Munitolo R, Andreucci VE Role of loop diuretics in chronic renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 162-170
75. Suki WN Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney International* 1997; 51 [Suppl. 59]: S-33-S-35
76. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA. et al. Response of the kidney to furosemide. *J lab clin med* 1983; 102 (3): 450-458
77. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney International* 1989; 36: 682-689
78. Rudy DW, Voelker JR, Green P et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann of Internal Med* 1991; 115: 360-366
79. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney International* 1994; 46: 482-488
80. Stenton BA, Kaissling B Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport. *Am J Physiol* 1988; 255: F1269-F1275
81. Evers J, Marczewski K Renal failure – concepts for drug therapy in intensive care. *Klin Wochenschr* 1991; 69 [Suppl 26]: 36-42
82. Rose BD Diuretics *Kidney International* 1991; 39: 336-352
83. Andreucci VE Use of diuretic in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (6): xliii-xlv
84. Glasscock RJ Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney International* 1997; 51 [Suppl 58]: S75-S79
85. Andreucci M, Russo D, Fuiano G et al. Diuretics in renal failure. *Mineral Electrolyte Metabolism* 1999; 25 (1-2): 32-38
86. Wilcox CS New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 798-805
87. Preston RA Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J of Hypertension* 1999; 12 (1): 19S-32S
88. Fliser D Loop diuretics and thiazides – the case for their combination in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 408-423
89. Ратнер МЯ Консервативная терапия при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 1992; 5-6: 75-77
90. Sorkin M Use of diuretic in patients with chronic renal failure. In: Puschett J. B., Greenberg A (eds.) *The diuretic manual*. USA: Elsevier; 1985: 81-88
91. Wollam GL, Tarasi RC, Bravo EL, Dustan HP Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 1982; 72: 929-938
92. Knauf H, Mutschler E Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (3): 394-400