

© Стопінчук О.В.

УДК: 615.065

Стопінчук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

НЕБАЖАНІ ЛІКАРСЬКІ РЕАКЦІЇ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

Резюме. В оглядовій статті, за даними доступних джерел, проаналізовано та узагальнено інформацію про небажані лікарські реакції петльових діуретиків. Найчастіші небажані лікарські реакції, що виникають під впливом петльових діуретиків - це електролітні розлади та дегідратація. Рідше петльові діуретики провокують такі метаболічні розлади, як гіперурікемія, дисліпідемія, змінюють рівень глікемії. Вплив петльових діуретиків на транспорт електролітів у внутрішньому вусі може викликати ототоксичний ефект. Етакринова кислота в одиничних випадках провокує некротичний панкреатит, фокальний некротичний гепатит, шлунково-кишкові кровотечі. Через децю вищу токсичність етакринову кислоту доцільно розглядати, як альтернативу сульфаніламідним петльовим діуретикам (фуросемід, торасемід) при алергії на сульфаніаміди. Ймовірність побічних реакцій на петльові діуретики зростає при їх одночасному використанні разом з іншими препаратами внаслідок міжлікарської взаємодії.

Ключові слова: петльові діуретики, фуросемід, торасемід, етакринова кислота, небажані лікарські реакції.

Вступ

Найчастіші небажані реакції при використанні петльових діуретиків пов'язані з електролітними розладами. Гіпокаліємія та гіпомагнезіємія можуть спровокувати порушення ритму серця, особливо на тлі використання серцевих глікозидів, які поряд з діуретичними препаратами, використовуються для лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Ймовірність гіпокаліємії вища у жінок та осіб похилого віку. Гіперальдостеронізм, який частіше зустрічається при ХСН, цирозі печінки, нефротичному синдромі, артеріальній гіпертензії також розглядається, як фактор ризику гіпокаліємії. Надмірне зниження калію плазми крові можливе при одночасному використанні петльових діуретиків з глюкокортикостероїдами [Штриголь, 2003]. Діуретики пригнічують екскрецію натрію і води, інгібуючи механізми активної реабсорбції натрію в ниркових канальцях, вони змінюють не тільки екскрецію натрію і води, але й калію, кальцію, магнію, хлору, фосфатів і бікарбонатів, що може привести до небажаних ефектів, особливо при тривалій терапії.

Зменшення об'єму циркулюючої рідини може спровокувати гіпотензію, ортостатичні реакції, зниження швидкості клубочкової фільтрації, тромбоемболічні ускладнення, а у пацієнтів із захворюваннями печінки, ще й печінкову енцефалопатію. Спричинене петльовими діуретиками зниження об'єму циркулюючої рідини, через барорецепторні механізми, стимулює симпатико-адреналову систему. У відповідь на надмірну втрату електролітів та води збільшується продукція альдостерону. При тривалому використанні петльових діуретиків зростає рівень реніну.

Мета роботи - за даними літератури узагальнити інформацію про небажані лікарські реакції петльових діуретиків та механізми виникнення цих реакцій.

До рідких побічних ефектів етакринової кислоти відносяться медикаментозний некротичний панкреатит, фокальний некротичний гепатит. Внутрішньовенне введення етакринової кислоти асоціюється з шлунково-кишковими кровотечами [Lu et al., 2009; Jeffrey, 2010]. До 20% пацієнтів, що отримували етакринову

кислоту, мали кровотечу, в той час в групі фуросеміду - 5%. Частота кровотеч залежала від шляху введення: 26% - при внутрішньовенному та 10% - при пероральному прийомі препарату [Jeffrey, 2010; Klambunde, 2012].

За хімічною структурою всі петльові діуретики, за винятком етакринової кислоти - сульфаніаміди. Тому при непереносимості сульфаніламідних засобів, препаратом вибору вважають етакринову кислоту.

Сульфаніламідні петльові діуретики, за виключенням буметаніду та піретаніду, блокують карбоангідразу, за рахунок чого збільшується екскреція бікарбонатів і фосфатів, що негативно впливає на кальцієвий обмін і провокує остеопороз.

Петльові діуретики, особливо їх високі дози, блокують транспорт електролітів не тільки в ниркових канальцях, але і в інших тканинах, в тому числі у внутрішньому вусі. Це може спричинити порушення нормального електролітного складу ендолімфи та ототоксичний ефект, який проявляється зниженням слуху та вестибулярними розладами. Найвираженіший ототоксичний ефект з усіх петльових діуретиків у етакринової кислоти [Штриголь, 2003; Foresi et al., 1992]. Група ризику - пацієнти з порушенням функції нирок та вагітні. Ототоксичність ПД у переважній більшості зворотна.

Підвищення рівня сечової кислоти збільшує ризик кристалізації уратів в ниркових канальцях і подальше порушення функції нирок. Одноразовий прийом петльових діуретиків приводить до підвищення екскреції сечової кислоти. Тривале використання цих препаратів знижує її виведення. Петльові діуретики збільшують ризик рецидиву подагричного артрити в 3,5 рази [Hunter et al., 2006]. Первинну роль у формуванні гіперурікемії при лікуванні петльовими діуретиками відіграє зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини, зниження швидкості клубочкової фільтрації, на фоні чого зростає проксимальна реабсорбція уратів. Крім цього, фуросемід може стимулювати синтез сечової кислоти [Штриголь, 2003]. При цьому торасемід в значно

Таблиця 1. Взаємодія фуросеміду.

Об'єкт взаємодії	Результат взаємодії
Аміноглікозиди	Підвищення концентрації аміноглікозидів у плазмі крові, що приводить до нефротоксичних та ототоксичних ефектів
Алкалоїди кураре	Потенціюється ефект курареподібних речовин
Амфотерицин В	Наростання нефротоксичності
Пероральні цукрознижуючі препарати	Зниження ефективності цукрознижуючих лікарських засобів
Антигіпертензивні препарати	Підвищення ефективності антигіпертензивних лікарських засобів
Ацетилсаліцилова кислота	Пригнічення синтезу простагландинів, зниження діуретичного ефекту фуросеміду
Варфарин	Підвищення ефективності варфарину
Глюкокортико-стероїди	Підвищення ризику гіпокаліємії
Діазоксид	Наростання ефектів діазоксиду
Інгібітори АПФ	Підвищення антигіпертензивної ефективності інгібіторів АПФ
Клофібрат	Конкуренція за зв'язування з білком на етапі транспорту з можливим підвищенням діуретичної ефективності фуросеміду та м'яльгії, індукованої клофібратом
Препарати літію	Підвищення реабсорбції іонів літію в ниркових каналцях з виникненням токсичних ефектів
α -і β -адреноміметики	Зменшення судинозвужуючої дії адреноміметиків
НПЗП	Пригнічення синтезу простагландинів приводить до зниження діуретичного ефекту
Пробенецид	Підвищення концентрації фуросеміду в плазмі крові
Серцеві глікозиди	На тлі електролітних розладів, спровокованих петльовим діуретиком, збільшується вірогідність аритмогенного ефекту серцевого глікозида
Сукральфат	Пригнічення синтезу простагландинів приводить до зниження ефективності фуросеміду
Теофілін	Підсилення діуретичного ефекту
Цефалоспорини	Можливе підвищення концентрації цефалоспоринів у плазмі крові, що провокує нефро та ототоксичні ефекти
Цисплатин	Можливе підвищення концентрації цисплатину в плазмі крові з наступними нефро- та ототоксичними ефектами
Етакринова кислота	Підвищення ототоксичності фуросеміду (особливо при порушенні функції нирок)
Гіпотіазид	Підвищення діуретичної ефективності
Верошпірон	Підвищення діуретичної ефективності

меншій мірі, ніж фуросемід пригнічує функцію транспортера MRP-4, який локалізується в епітеліоцитах проксимальних каналців і здійснює активний транспорт сечової кислоти [Al-Sheikh et al., 2008]. Таким чином, торасемід у меншій мірі пригнічує екскрецію сечової кислоти, в меншій мірі провокує гіперурікемію. Тому його слід розглядати, як препарат вибору при наростанні урикемії на тлі діуретичної терапії [Моисеев, 2006;

Таблиця 2. Взаємодія торасеміду.

Об'єкт взаємодії	Результат взаємодії
α -і β -адреноміметики	Зменшення судинозвужуючої дії адреноміметиків
Алкалоїди кураре	Потенціюється ефект курареподібних речовин
Аміноглікозиди	Підвищення концентрації аміноглікозидів у плазмі крові, що приводить до нефротоксичних та ототоксичних ефектів
Антигіпертензивні препарати	Підвищення ефективності антигіпертензивних лікарських засобів
Цукрознижуючі препарати	Зниження ефективності цукрознижуючих лікарських засобів
Глюкокортико-стероїди	Підвищення ризику гіпокаліємії
Інгібітори АПФ	Підвищення антигіпертензивної ефективності інгібіторів АПФ
Препарати літію	Підвищення реабсорбції іонів літію в ниркових каналцях з виникненням токсичних ефектів
НПЗП	Пригнічення синтезу простагландинів приводить до зниження діуретичного ефекту
Пробенецид	Ослаблюється діуретична та гіпотензивна дія торасеміду
Серцеві глікозиди	На тлі електролітних розладів, спровокованих петльовим діуретиком, збільшується вірогідність аритмогенного ефекту серцевого глікозида
Послаблюючі лікарські засоби	Підвищення ризику гіпокаліємії та гіперглікемії
Теофілін	Підсилення діуретичного ефекту
Холестирамін	Ослаблення діуретичного та антигіпертензивного ефекту торасеміду
Цисплатин	Можливе підвищення концентрації цисплатину в плазмі крові з наступними нефро- та ототоксичними ефектами

Мухин, 2009].

До небажаних метаболічних ефектів петльових діуретиків відносять підвищення рівня глюкози крові та несприятливий, з точки зору атерогенезу, вплив на ліпідний спектр крові. Під впливом петльових діуретиків зростає рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності та рівень тригліцеридів і знижується рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Рідкі побічні ефекти - фотосенсибілізація, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, диспепсичні розлади. Диспепсичні розлади (зниження апетиту, нудота, блювота, діарея), найімовірніше, зумовлені порушенням іонного транспорту в кишечнику. Частіше ці розлади виникають під впливом етакринової кислоти.

Ймовірність небажаних лікарських реакцій петльових діуретиків зростає при їх одночасному використанні з іншими препаратами внаслідок міжлікарської взаємодії. Так, одночасне використання петльових діуретиків з аміноглікозидними антибіотиками та цисплатином приводить до підвищення концентрації останніх в нирках та наростання сумарного нефротоксичного ефекту. Така комбінація також супроводжується наростанням ототоксичності.

Таблиця 3. Взаємодія етакринової кислоти (за Перцевим І.М. та ін., 2002).

Об'єкт взаємодії	Результат взаємодії
Аміноглікозиди	Посилюється ото- та нефротоксичний ефект аміноглікозидів. Адитивний токсичний ефект
Антигіпертензивні	Наростання антигіпертензивного ефекту
Послаблюючі засоби	Наростання ото- та нефротоксичності і дегідратації
Антагоністи вітаміну К	Підсилення натрійурезу і гіпокаліємії
Гангліоблокатори	Гіпотонія (можливий ортостатичний колапс)
Гідралазин	Антигіпертензивний ефект
Глюкокортикостероїди	Підсилення натрійурезу і гіпокаліємії
Гуанетидин	Антигіпертензивний ефект
Калійзберігаючі діуретики	Підсилення ефекту етакринової кислоти, зменшення гіпокаліємії і алкалозу
Цефалоспорици	Підсилення токсичності цефалоспоринів

Одним з фармакодинамічних ефектів петльових діуретиків є підвищення синтезу простагландинів у нирках, що приводить до зростання ниркового кровотоку, і підвищення діуретичного та натрійуретичного ефектів цієї групи лікарських засобів. Механізм дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗП) передбачає блокаду циклооксигенази і зменшення синтезу ендогенних простагландинів. Тому одночасне призначення НПЗП з діуретиком викликає зменшення ефектів останнього препарату.

Одночасне з петльовими діуретиками використання цукрознижуючих препаратів приводить до зниження гіпоглікемічного ефекту, що потребує ретельнішого контролю глікемії та корекції доз цукрознижуючих препаратів.

Петльові діуретики, окрім впливу на калій, натрій, хлор, підвищують реабсорбцію літію. Тому одночасне з сечогінними препаратами використання препаратів

літію збільшує ризик виникнення токсичних ефектів останнього.

Електролітні розлади, що виникають внаслідок дії петльових діуретиків, збільшують ймовірність аритмогенних ефектів серцевих глікозидів, антиаритмічних препаратів та, ймовірно, інших груп лікарських засобів, для яких притаманна проаритмогенна дія. Найчастіші наслідки взаємодії узагальнені в наведених нижче таблицях [Деримедведь та ін., 20002].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Найчастіші небажані лікарські реакції, що виникають під впливом петльових діуретиків - це електролітні розлади та дегідратація.

2. Рідше петльові діуретики провокують такі метаболічні розлади, як гіперурікемія, дисліпідемія, змінюють рівень глікемії.

3. Вплив петльових діуретиків на транспорт електролітів у внутрішньому вусі може викликати ототоксичний ефект.

4. Етакринова кислота в одиничних випадках проковує некротичний панкреатит, фокальний некротичний гепатит, шлунково-кишкові кровотечі.

5. Через дещо вищу токсичність етакринову кислоту доцільно розглядати, як альтернативу сульфаніламідним петльовим діуретикам (фуросемід, торасемід) при алергії на сульфаніламід.

6. Ймовірність побічних реакцій на петльові діуретики зростає при їх одночасному використанні разом з іншими препаратами внаслідок міжлікарської взаємодії.

У перспективі доцільне подальше вивчення механізмів виникнення небажаних лікарських реакцій петльових діуретиків та розробка методів профілактики.

Список літератури

- Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Деримедведь Л.В., Шуванова Е.В., Зупанец И.А. и др.]: под ред. И.М. Перцева. - М.: МЕГАполис, 2002. - 784 с.
- Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида / С.В. Моисеев // Кардиология. - 2006. - № 4. - С. 1-7.
- Мухин Н.А. Лечение петлевыми диуретиками: время новых приоритетов / Н.А. Мухин // Клиническая нефрология. - 2009. - Т. 10, № 2. - С. 89-93.
- Штриголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штриголь // Провизор. - 2003. - № 19. - С. 30-33.
- Aronson Jeffrey K. Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs / K. Jeffrey Aronson. - Elsevier Science, 2010. - 4194 p.
- Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drug on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 / A.A.K. Al-Sheikh, J.J.M.W. van der Heuvel, J.B. Koenderink [et al.] // Br. J. Pharm. - 2008. - Vol. 155, № 7. - P. 1066-1075.
- Effect of Inhaled Furosemide and Torasemide on Bronchial Response to Ultrasonically Nebulized Distilled Water in Asthmatic Subjects / A. Foresi, A. Pelucchi, B. Mastropasqua [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1992. - Vol. 146, № 2. - P. 364-368.
- Ethacrynic acid exhibits selective toxicity to chronic lymphocytic leukemia cells by inhibition of the Wnt/beta-catenin pathway [Электронный ресурс] / D. Lu, J.X. Liu, T. Endo [et al.] // PLoS One. - 2009. - 14: 10.1371/journal.pone.0008294. - Режим доступа до журн.: <http://0-www.ncbi.nlm.nih.gov.opac.acc.msmd.edu/pubmed/20011538>.
- Klabunde R. E. "Diuretics" [Электронный ресурс] / R. E. Klabunde // Cardiovascular Pharmacology Concepts - 2012. - Режим доступа: <http://www.cvpharmacology.com/diuretic/diuretics.htm>.
- Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study / D.J. Hunter, M. York, C.F. Chaisson [et al.] // J. Rheumatol. - 2006. - Vol. 33, № 7. - P. 1341-1345.

Стопинчук А.В.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

Резюме. В обзорной статье, по данным доступных источников, проанализированы и обобщены сведения о побочных эффектах петлевых диуретиков. Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции, возникающие под воздей-

ствием петлевых диуретиков - это электролитные расстройства и дегидратация. Реже петлевые диуретики провоцируют такие метаболические расстройства, как гиперурикемия, дислипидемии, изменяют уровень гликемии. Влияние петлевых диуретиков на транспорт электролитов во внутреннем ухе может вызвать ототоксический эффект. Этакриновая кислота в единичных случаях провоцирует некротический панкреатит, фокальный некротический гепатит, желудочно-кишечные кровотечения. Из-за несколько большей токсичности этакриновую кислоту целесообразно рассматривать как альтернативу сульфаниламидным петлевым диуретикам (фуросемид, торасемид) при аллергии на сульфаниламиды. Вероятность побочных реакций на петлевые диуретики возрастает при их одновременном использовании с другими препаратами вследствие взаимодействия.

Ключевые слова: петлевые диуретики, фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, нежелательные лекарственные реакции.

Stopinchuk A.V.

SIDE EFFECTS OF LOOP DIURETICS

Summary. In a review article, according to the available sources, analyzed and summarized information on the side effects of loop diuretics. Frequently adverse drug reactions that occur under the influence of loop diuretics - this electrolyte disorder and dehydration. Less loop diuretics provoke metabolic disorders such as hiperurikemiya, dyslipidemia, alter blood glucose levels. Effect of loop diuretics on electrolyte transport in the inner ear can cause ototoxic effect. Ethacrynic acid in isolated cases provokes necrotizing pancreatitis, focal necrotizing hepatitis, gastrointestinal bleeding. A slightly higher toxicity of ethacrynic acid should be considered as an alternative sulfonamid loop diuretics (furosemide, torasemid) for patients with allergy to sulfonamides. Chance adverse reactions to loop diuretics increases in their simultaneous use with other drugs because drug-drug interaction.

Key words: loop diuretics, furosemide, torasemid, ethacrynic acid, side effects.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2013 р.

Стопінчук Олександр Васильович - к.мед.н, доцент кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

© Ковальчук А.П.

УДК: 616.36-006.6(477.44)

Ковальчук А.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра онкології (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, 2018, Україна); Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер (вул. Хмельницьке шосе, 84, м. Вінниця 21024, Україна)

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНА СТРОМАЛЬНА ПУХЛИНА. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЛІКУВАННЯ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Резюме. Проаналізовано результати лікування 12 хворих з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (GIST) шлунково-кишкового тракту, які лікувались у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері в період 2011-2013 рр. Пухлини локалізувались в шлунку, стравоході, тонкій та товстій кишці. Хірургічний метод є основним в лікуванні GIST в радикальному об'ємі. Прогностичним фактором є стадія, ступінь злоякісності пухлини

Ключові слова: гастроінтестинальна стромальна пухлина (GIST), імуногістохімічне дослідження пухлини, оперативне лікування.

Вступ

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST) - найбільш розповсюджені новоутворення шлунково-кишкового тракту мезенхімального походження - до 80 % сполучнотканинних пухлин ШКТ [Demetri et al., 2007]. Діагноз встановлювався на основі імуногістохімічного дослідження визначенням експресії С-KIT (тирозинкіназний рецептор) за допомогою моноклонального антитіла CD-117. У випадках локалізованих резектабельних форм стандартним є хірургічне лікування в об'ємі резекції відділу органа з пухлиною в межах здорових тканин. Метастазування пухлини відбувається переважно гематогенним шляхом, тому виконання розширених лімфодисекцій вважається не доцільним [Gold, Dematteo, 2006; Nishida et al., 2008]. За даними багаточисельних рандомізованих клінічних досліджень значно збільшує показники безрецидив-

ного перебігу захворювання та медіану тривалості життя застосування а'дювантної таргетної терапії препаратом Глівек (імаїніб) [Blay et al., 2005].

Мета дослідження - проаналізувати результати лікування хворих з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (GIST) шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

У Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері в період 2011-2013 рр. спостерігалось 12 хворих, в яких діагностовано гастроінтестинальні стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту. Проведено комплексний аналіз хворих з локалізацією (GIST) пухлини в шлунку, стравоході, тонкій та товстій кишці. Розповсюдженість онкопроцесу стандартизували згідно з міжнародною класифікацією за TNM (BOO3,