

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
кафедра клинической фармакологии и терапии

А.И. Хоменко, В.М. Подобед, В.С. Одинец

**Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия:
ДИУРЕТИКИ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2012

УДК 615.254.1 (075.9)
ББК 52.81я73
Х 76

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол №7 от 12.12. 2012

Авторы:

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Хоменко А.И.
к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Подобед В.М.
к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Одинец В.С.

Рецензенты:

кафедра клинической фармакологии БГМУ
к.м.н., доцент кафедры фармакологии БГМУ С.К. Шадурская

Хоменко А.И.

Х 76 Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия:
ДИУРЕТИКИ: учеб.-метод. пособие /А.И.Хоменко, В.М.Подобед,
В.С.Одинец. – Минск: БелМАПО, 2012, 53с.
ISBN 978-985-499-633-2

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы клинической фармакологии диуретиков. Приведены принципы рациональной фармакотерапии при выборе диуретиков в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

Предназначено для врачей терапевтического профиля, врачей-педиатров, врачей спортивной медицины, врачей общей практики, клинических фармакологов.

УДК 615.254.1 (075.9)
ББК 52.81я73

ISBN 978-985-499-633-2

© Хоменко А.И., Подобед В.М.,
Одинец В.С. 2012
© Оформление БелМАПО, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ	4
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДИУРЕТИКОВ.....	9
Классификация диуретиков.....	11
Триамтерен	13
Амилорид.....	13
Спиринолактон.....	14
Калия канреноат.....	15
Эплеренон.....	15
Ацетазоламид.....	16
Фуросемид.....	19
Торасемид.....	22
Этакриновая кислота	24
Буметанид.....	26
Гидрохлортиазид.....	28
Индапамид.....	30
Циклометиазид	34
Клопамид.....	35
Хлорталидон.....	35
Мочевина.....	37
Маннитол	38
ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	40
ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	45
ДИУРЕТИКИ В СПОРТЕ.....	50
Список литературы.....	51

ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

Почки располагаются по обеим сторонам поясничного отдела позвоночника. Размеры почки взрослого человека около 11X5 см, масса в среднем равна 200-250г. Почки покрыты соединительнотканной капсулой. Структурно-функциональной единицей почки является нефрон, количество которых достигает в среднем 1 млн. Нефрон представляет собой длинный каналец, начальный отдел которого в виде двухстенной чаши окружает артериальный капиллярный клубочек, а конечный впадает в собирательную трубку. В нефроне выделяют следующие отделы:

- 1) Почечное (мальпигиево) тельце, которое состоит из сосудистого клубочка и окружающей его капсулы (Шумлянського – Боумена);
- 2) Проксимальный сегмент, который включает извитую (каналец первого порядка) и прямую части (толстый нисходящий отдел петли Генле);
- 3) тонкий сегмент петли нефрона;
- 4) дистальный сегмент, состоящий из прямой (толстый восходящий отдел петли нефрона) и извитой части (извитой каналец второго порядка). Дистальные извитые каналцы открываются в собирательные трубки.

На продольном разрезе почки различают 2 слоя: корковый и мозговой. В корковом слое находятся сосудистые клубочки, элементы проксимального и дистального сегментов мочевых канальцев. В мозговом веществе располагаются элементы тонкого сегмента канальцев, толстые восходящие колена петель нефрона и собирательные трубки. Собирательные трубки, сливаясь, образуют общие выводные протоки, которые проходят через мозговой слой почки к верхушкам сосочков, выступающим в полость почечной лоханки. Почечные лоханки открываются в мочеточники, которые, в свою очередь, впадают в мочевой пузырь.

Почки получают кровь из почечной артерии, которая делится на большое количество мелких сосудов-артериол, распадающихся на капилляры. Капилляры сосудистого клубочка, сливаясь, образуют выносящую артериолу, диаметр которой в 2 раза меньше диаметра приносящей. Выносящая артериола вновь распадается на сеть капилляров, оплетающих канальцы (вторая сеть капилляров). Таким образом, для почек характерно наличие двух сетей капилляров: капилляры сосудистого клубочка и капилляры, оплетающие почечные канальцы.

Артериальные капилляры переходят в венозные. В дальнейшем они, сливаясь в вены, отдают кровь в нижнюю полую вену. Через почки вся кровь (5-6л) проходит за 5мин. В течение суток через почки протекает около 1000-1500л

крови. Такой обильный кровоток позволяет полностью удалить все образующиеся ненужные для организма вещества. Лимфатические сосуды почек сопровождают кровеносные сосуды, образуя у ворот почки сплетение, окружающее почечную артерию и вену.

Моча в организме образуется из плазмы крови в результате 3-х последовательных процессов:

I. Ультрафильтрация. В почечных клубочках происходит начальный этап мочеобразования — клубочковая, или гломерулярная, фильтрация, переход воды и растворимых веществ из капилляров сосудистых клубочков в просвет капсулы Боумена. Ультрафильтрация осуществляется в клубочках которые состоят из капилляров фенестрированного типа. Через фенестры проходят не крупные молекулы. Фильтрующая мембрана состоит из 3 слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны капилляров, которая имеет отрицательный заряд, и внутренних слоев капсулы Боумена из подоцитов. Образуется первичная моча до 180л/сутки, по биохимическому составу она похожа на плазму.

Уровень клубочковой фильтрации зависит от разности между гидростатическим давлением крови, онкотическим давлением белков плазмы крови и гидростатическим давлением в капсуле клубочка. Фильтрация происходит только в том случае, если давление крови в капиллярах клубочков превышает сумму онкотического давления белков в плазме и давления жидкости в капсуле клубочка. Ультрафильтрат не содержит белков и подобен плазме по общей концентрации осмотически активных веществ: глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, ионизированного кальция (магния), креатинина.

Для расчета объема жидкости, фильтруемой в 1 мин в почечных клубочках (скорость клубочковой фильтрации), и ряда других показателей процесса мочеобразования используют методы и формулы, основанные на принципе очищения (clearance). Для измерения величины клубочковой фильтрации используют физиологически инертные вещества такие как полимер фруктозы инулин, маннитол, креатинин. Эти вещества не токсичные и не связываются с белками в плазме крови, свободно проникают через поры мембраны клубочкового фильтра из просвета капилляров вместе с безбелковой частью плазмы, и, следовательно, их концентрация в клубочковой жидкости будет такой же, как в плазме крови.

В норме скорость клубочковой фильтрации у мужчин в обеих почках составляет около 125мл/мин, у женщин — приблизительно 110мл/мин. В практической медицине для расчета скорости клубочковой фильтрации используют

креатинин — естественный компонент плазмы, по очищению от которого можно было бы судить о скорости клубочковой фильтрации.

2. Канальцевая реабсорбция. Начальный этап мочеобразования, приводящий к фильтрации всех низкомолекулярных компонентов плазмы крови, сочетается в почке с системой, реабсорбирующей все ценные для организма вещества. В обычных условиях в почке человека за сутки образуется до 180 л фильтрата, выделяется 1,0-1,5 л мочи, остальная жидкость всасывается в канальцах. В проксимальном сегменте нефрона практически полностью реабсорбируются аминокислоты, глюкоза, витамины, белки, микроэлементы, значительное количество ионов Na , Cl , $-\text{HCO}_3$. В последующих отделах нефрона всасываются преимущественно электролиты и вода.

Реабсорбция натрия и хлора представляет собой наиболее значительный по объему и энергетическим тратам процесс. Основным механизмом реабсорбции — работа белкового Na^+/Cl^- -ко-транспортера, который переносит ионы Na^+ и Cl^- в клетки канальца. Три иона Na^+ выводятся в кровь в обмен на два иона K^+ при помощи фермента Na^+/K^+ -АТФазы. В отличие от петли Генле дистальные канальцы лишены на своей апикальной (т.е. обращенной в сторону мочи) поверхности калиевых каналов и поэтому здесь не происходит секреция ионов K^+ в мочу и не возникает электрохимический градиент для абсорбции ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . Дистальные канальцы имеют рецепторы к паратиреоидному гормону. Под его влиянием в клетках канальца увеличивается синтез белков, обеспечивающих перенос ионов кальция из мочи внутрь клетки и белка кальбидина — $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортера (который выводит ионы кальция в кровь в обмен на два иона натрия).

Для реабсорбции в дистальном сегменте характерно то, что клетки переносят меньшее, чем в проксимальном канальце, количество ионов, но их перенос осуществляется против большего градиента концентрации. Этот сегмент нефрона и собирательные трубки играют важнейшую роль в регуляции объема выделяемой мочи и концентрации в ней осмотически активных веществ (осмотическая концентрация). В дистальном канальце калий не только реабсорбируется, но и секретруется при его избытке в организме. В конечных частях дистального сегмента нефрона и собирательных трубках проницаемость стенки канальца для воды регулируется гормоном вазопрессином.

Обратное всасывание различных веществ в канальцах обеспечивается разными механизмами реабсорбции — активным и пассивным транспортом. Различают два вида активного транспорта — первично-активный и вторично-активный. При первично-активном транспорте происходит перенос вещества

против электрохимического градиента за счет энергии клеточного метаболизма. Таким образом, осуществляется транспорт ионов Na , который происходит при участии фермента $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATФазы}$, использующей энергию АТФ и локализованной в латеральных и базальной мембранах клетки.

Вторично-активный перенос вещества осуществляется против концентрационного градиента, но без затраты энергии клетки. Так реабсорбируются глюкоза, аминокислоты. Из просвета канальца эти органические вещества поступают в клетки проксимального канальца с помощью специального белка переносчика, который обязательно должен присоединить ион Na^+ и образовавшийся комплекс, перемещается через мембрану щеточной каемки клетки. Движущей силой переноса этих веществ через апикальную плазматическую мембрану служит меньшая по сравнению с просветом канальца концентрация натрия в цитоплазме клетки.

Реабсорбции воды, хлора и некоторых других ионов, мочевины осуществляется с помощью пассивного транспорта по электрохимическому, концентрационному или осмотическому градиенту. Фильтруемая глюкоза практически полностью реабсорбируется клетками проксимального канальца, и в норме за сутки с мочой выделяется незначительное ее количество. Аминокислоты почти полностью реабсорбируются клетками проксимального канальца различными транспортными системами, которые осуществляют реабсорбцию нейтральных, двуосновных, дикарбоксильных аминокислот и иминокислот.

Выделение с мочой слабых кислот и оснований зависит от их клубочковой фильтрации, процесса реабсорбции или секреции. Процесс выведения этих веществ во многом определяется «неионной диффузией», влияние которой особенно сказывается в дистальных канальцах и собирательных трубках. Слабые кислоты и основания могут существовать в зависимости от рН среды в двух формах — неионизированной и ионизированной, хотя клеточные мембраны более проницаемы для неионизированных веществ. Многие слабые кислоты с большей скоростью экскретируются щелочной мочой, а слабые основания, напротив, с кислой.

Небольшое количество профильтровавшегося в клубочках белка реабсорбируется клетками проксимальных канальцев. Выделение белков с мочой в норме составляет не более 20-75 мг в сутки, а при заболеваниях почек оно может возрасти до 50 г в сутки. Увеличение выделения белков с мочой (протеинурия) может быть обусловлено нарушением их реабсорбции либо увеличением фильтрации. Ряд мочегонных средств могут влиять на отдельные элементы системы реабсорбции натрия. Так, натриевый канал в мембране клетки ди-

стального канальца и собирательной трубки блокируется амилоридом и триамтереном, в результате ион натрия не может войти в канал. Наличие нескольких типов ионных каналов, один из которых представлен Na^+, K^+ -АТФ-азой локализованной в базальной и латеральных мембранах клетки, обеспечивает поступление Na^+ из клетки в кровь и поступление из крови в клетку K^+ . Фермент угнетается сердечными гликозидами. В реабсорбции гидрокарбоната важная роль принадлежит ферменту карбоангидразе, ингибитором которого является ацетазоламид – он прекращает реабсорбцию гидрокарбоната, который экскретируется с мочой.

3. Канальцевая секреция. В выделении продуктов обмена и чужеродных веществ их секреция из крови в просвет канальца происходит против концентрационного и электрохимического градиентов. Этот дополнительный механизм выделения ряда веществ, который позволяет быстро экскретировать некоторые органические кислоты и основания, а также некоторые ионы, например K^+ . Секреция органических кислот и органических оснований происходит в проксимальном сегменте нефрона и обусловлена функционированием специальных систем транспорта. Калий секретируется в конечных частях дистального сегмента и собирательных трубках. Системы секреции органических кислот и оснований функционируют независимо друг от друга, при угнетении секреции органических кислот пробенецидом секреция оснований не нарушается.

За сутки человек выделяет в среднем около 1,5 л мочи. Диурез возрастает после обильного питья, потребления белка, продукты распада которого стимулируют мочеобразование. Мочеобразование снижается при потреблении небольшого количества воды, при усиленном потоотделении. Интенсивность мочеобразования колеблется в течение суток, так днем мочи образуется больше, чем ночью. Уменьшение мочеобразования ночью связано с понижением деятельности организма во время сна, с некоторым падением величины артериального давления. Ночная моча темнее и более концентрированная.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДИУРЕТИКОВ

Диуретики (мочегонные средства) — лекарственные средства разного химического строения, которые способствуют увеличению образования выделения воды и солей из организма и уменьшающие количество жидкости в тканях и полостях организма. Точкой приложения действия диуретиков является структурно-функциональная единица почек — нефрон, где происходят основные мочеобразующие процессы: фильтрация, секреция и канальцевая реабсорбция.

На протяжении всего времени существования медицины велись интенсивные поиски органических и неорганических веществ, которые снимали отеки. Поиски эти были малоуспешными, и к началу XX века медицина имела в своем арсенале очень слабые диуретические средства: каломель, морской лук, применялись лекарственные средства близкие к кофеину. Хотя еще в XVI веке стало известно, что органические соединения ртути обладают мочегонными свойствами, но у пациентов в качестве диуретиков их стали применять только в 1919-1920гг. случайно, вследствие врачебной ошибки в Вене. Было замечено, что у больных сифилисом при лечении ртутным соединением новасуролом увеличивалось количество выделяемой мочи. Препарат оказался слабым противосифилитическим, но эффективным, хотя и высокотоксичным, мочегонным средством у пациентов с отеками. Вскоре он был заменен на меркузал. Сейчас мочегонные ртутные препараты не используются, но их изучение сыграло огромную роль в развитии современных представлений о мочегонном и внепочечном механизмах действия диуретиков.

Следующий этап в создании мочегонных средств был основан на результатах наблюдения развития ацидоза у пациентов, получавших сульфаниламидные препараты. Как выяснилось, ацидоз был обусловлен ингибированием фермента карбоангидразы в почках, что послужило основой к созданию в 1951г. мощного ингибитора карбоангидразы ацетазоламида, который стали широко применять в качестве диуретического средства.

В 1957г. в процессе исследования препаратов, химически близких к ацетазоламиду, был получен препараты тиазиды, слабо ингибировавшие карбоангидразу, поэтому их мочегонный эффект не мог быть объяснен этим свойством. Ацетазоламид, как и большинство современных диуретиков, по структуре близки к сульфаниламидам (за исключением урегита) являясь дериватами сульфаниламидов, точнее сульфомоильной кислоты.

Остаток сульфомаильной кислоты присутствует в молекулах ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида), тиазидов (гидрохлоротиазида), петлевых диуретиков (фуросемида, буметанида или буфенокса). Дальнейшая модификация данной структуры привела к созданию более эффективных диуретиков в необычайно короткие сроки, которые широко применяются в медицинской практике с 1960-х годов. Исключением является препарат амилорид, который был введен в медицинскую практику в 1966г в результате скрининга на антикалийуретическую активность 25тыс. целенаправленно синтезированных соединений.

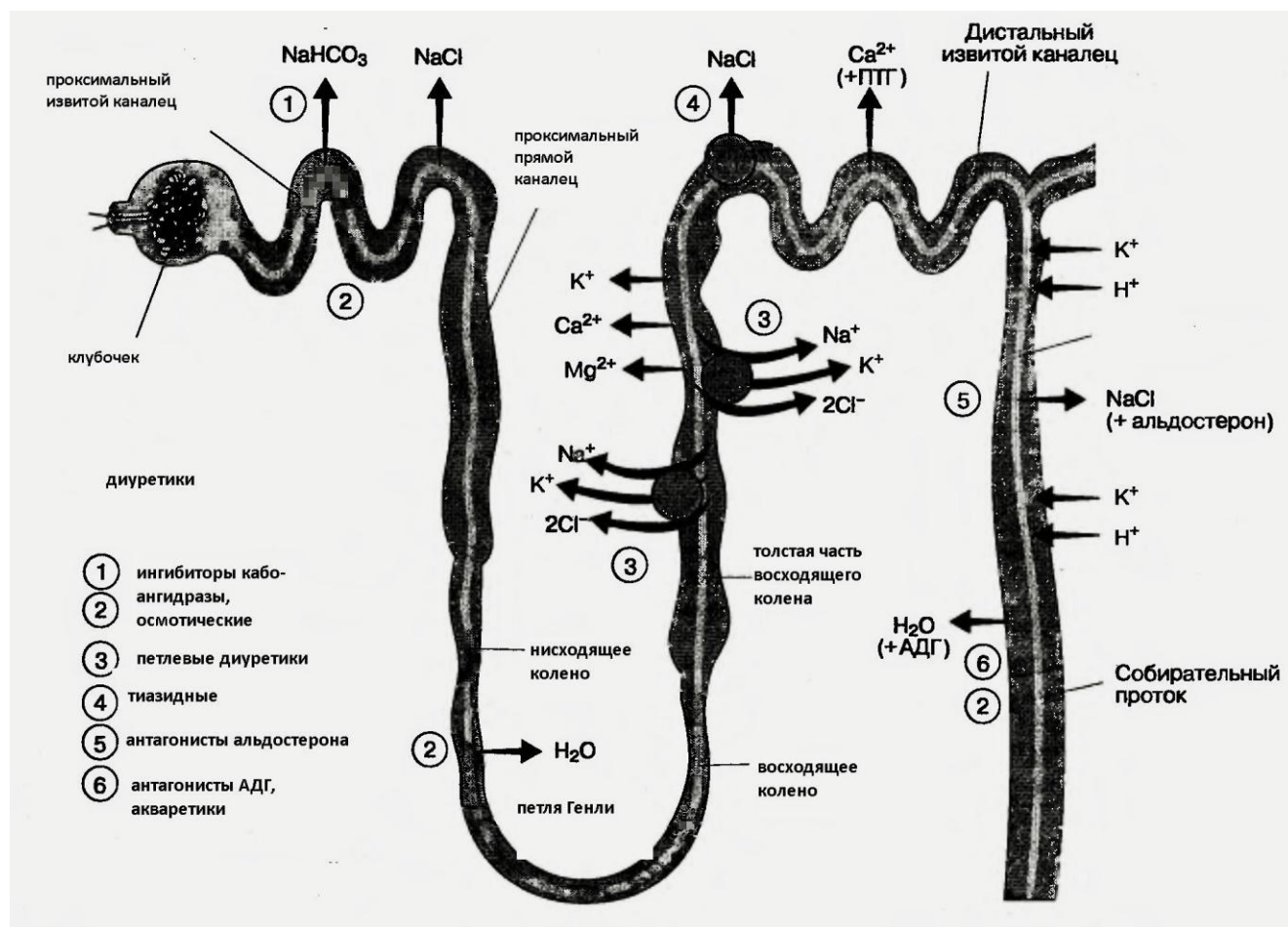


Рисунок Схема нефрона, особенности мочеобразования и точки приложения действия диуретиков

Совершенной классификации, которая бы учитывала все аспекты действия мочегонных средств, на сегодня нет. Мочегонные средства, имея разное химическое строение, отличаются по локализации, механизму, силе действия, скорости наступления эффекта, его длительности и побочным эффектам. В течение длительного времени классификация мочегонных средств основывалась

на их химическом строении. Сделаны попытки классифицировать диуретики по характеру их влияния на почки. Однако многим мочегонным средствам свойственно также и внепочечное действие. Попытки классифицировать мочегонные средства по их способности влиять на тот либо иной отдел нефрона также связаны с трудностями. Так как некоторые из этих средств (ксантины, фуросемид, кислота этакриновая, осмотические мочегонные) действуют на всем протяжении нефрона. Поэтому мочегонные средства наиболее рационально классифицировать на основе механизма их действия:

А: По преимущественной локализации и механизму действия в нефроне:

1. Калийсберегающие диуретики - триамтерен, амилорид. Препараты этой группы действуют на уровне апикальной мембраны клеток почечных канальцев (конечная часть дистального канальца и собирательные трубочки) оказывая прямое ингибирующее действие на транспорт натрия в эпителии нефрона, снижая процессы физиологической реабсорбции натрия и воды, сохраняя концентрацию калия в сыворотке крови, без блокады альдостерона.

Конкурентные антагонисты альдостерона – спиронолактон, калия капреноат, эплеренон, являясь блокаторами альдостерона в дистальном извитом канальце нефрона и собирательного канала почки, увеличивают выделение натрия и незначительно влияют на экскрецию калия.

2. Ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламид, дорзоламид, дихлорфенамид, метазоломид. Точкой приложения мочегонных средств этой группы является проксимальный отдел извитого канальца, в котором с помощью карбоангидразы осуществляется реабсорбция гидрогенкарбоната (HCO_3). Сила действия их незначительная, поскольку уменьшение реабсорбции в проксимальном канальце влечет компенсаторное увеличение ее в петле нефрона и дистальном канальце.

3. Петлевые диуретики (работают в восходящей части петли Генле) – фуросемид, кислота этакриновая, буметонид, торасемид, азосемид, музолимин, пиретанид. Блокируют $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортер в петле нефрона, что приводит к задержке натрия и облигатной задержке воды в нефроне. Блокада реабсорбции натрия вызывает наибольший натрийурез.

4. Тиазидные – гидрохлортиазид, циклометиазид, политиазид, бендрофлуметиазид и тиазидоподобные – оксодолин, клопамид, хлорталидон, индапамид, метолазон, ксипамид, гидрофлуметазид. Действуют на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефрона через блокирование белкового ко-

транспортера натрия и хлора, что ведет к осмотической задержке воды в нефроне и уменьшению объема циркулирующей плазмы в сосудистом русле.

5. Осмотически активные диуретики, действуют на всем протяжении нефрона увеличивают осмотическое давление в канальцах, препятствуя реабсорбции воды – маннит, мочеви́на, маннитол, глицерин, изосорбит.

6. Средства, увеличивающие кровообращение в почках (действуют на уровне клубочка) – теофиллин, аминофиллин, эуфиллин, допамин и др.

7. Акваретики: демоклоциклин, кониваптан, толваптан применяются при комплексной терапии хронической сердечной недостаточности.

8. Препараты лекарственных растений, обладающие диуретическим эффектом – трава хвоща полевого, листья толокнянки, березовые почки, листья брусники, ягоды земляники и др.

В: По силе действия:

1. Сильные мочегонные средства — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, клопамид, осмодиуретики (маннит, мочеви́на).

2. Средние мочегонные средства — тиазиды (гидрохлортиазид, циклометиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид).

3. Слабые мочегонные средства — спиронолактон, ацетазоламид, триамтерен, амилорид, эуфиллин, препараты лекарственных растений (листья толокнянки, листья ортосифона, березовые почки и др.).

С: По скорости наступления мочегонного эффекта:

1. Быстрого (экстренного) действия (30-40мин) — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, маннит, мочеви́на, триамтерен.

2. Среднего действия (2-4ч) — ацетазоламид, эуфиллин, амилорид, циклометиазид, клопамид, хлорталидон, индапамид, гидрохлортиазид.

3. Медленного действия (2-4сут) — спиронолактон, эплеренон.

Д: По продолжительности мочегонного эффекта:

1. Короткого действия (4-8ч) — фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, маннит, мочеви́на .

2. Средней длительности (8-14ч) — ацетазоламид, триамтерен, гидрохлортиазид, индапамид, клопамид, эуфиллин.

3. Продолжительного действия (до несколько суток) — хлорталидон, спиронолактон, эплеренон.

Калийсберегающие диуретики

Триамтерен является производным птеридина при приеме внутрь хорошо всасывается из кишечника, секретруется в мочу клетками проксимальных извитых канальцев и далее с током мочи поступает в собирательные трубочки, где блокирует поры белков-пермеаз, которые формируют натриевые каналы. В связи со схожестью молекулы триамтерена с гидратированным ионом натрия препарат взаимодействует по принципу конкуренции с белком-переносчиком, что уменьшает поступление натрия из просвета канальца внутрь клетки. Уменьшение внутриклеточного пула натрия отрицательно сказывается на активном транспорте его через базальную мембрану. Прекращается абсорбция ионов натрия и нейтрализуется избыточный отрицательный заряд мембраны клетки. В итоге, не возникает условий для секреции ионов калия и протонов водорода в мочу, поэтому выведение этих ионов понижается. Одновременно выводятся ионы хлора и мочевой кислоты, а концентрация калия в плазме крови не снижается. Препарат уменьшает экскрецию магния и кальция и не влияет на кислотно-основное равновесие. Его действие не зависит от содержания альдостерона в плазме крови. Эффект наступает через 15-20 мин, длится 6-8ч. Максимальная концентрация в крови определяется через 1,5-2ч. Выводится почками. Интенсивно секретруется в проксимальном отделе нефрона. Период полувыведения 45-70мин.

Основным показанием для применения служит предупреждение гиперкалиемии, связанной с приемом петлевых и тиазидных диуретиков. Принимают триамтерен 1 раз в день утром по 50мг, при необходимости доза может быть повышена до 200мг и разделена на несколько приемов. Побочные эффекты при лечении триамтереном бывают редко, хотя может отмечаться тошнота, головная боль, понижение артериального давления, гиперкалиемия, диарея, тошнота, судороги в нижних конечностях, иногда повышается содержание в крови мочевины. В связи с этим рекомендуется применять препарат не ежедневно, а через день, чередуя с приемом других диуретиков. Триамтерен несколько усиливает выделение мочевой кислоты, вызывает нарушения обмена фолиевой кислоты, что необходимо учитывать при назначении препарата беременным, детям раннего возраста.

Амилорид свое мочегонное действие главным образом оказывает на дистальную часть почечных канальцев (расположенных на периферии почки), усиливает выделение ионов натрия, хлора и уменьшает выделение ионов калия. Действие препарата начинается через 2ч после приема внутрь, продолжается до

24ч. Диуретический эффект амилорида менее сильный, чем у тиазидных диуретиков.

Основное показание медицинского применения препарата является артериальная гипертензия, при стойком повышении артериального давления и сердечной недостаточности. Обычно его применяют преимущественно в сочетании с другими диуретиками, так как препарат усиливает диуретическое действие, особенно тиазидных диуретиков и снижает опасность развития гипокалиемии.

Назначают внутрь по 2,5-5,0-20,0мг в день (не более 40мг в день). При его применении возможна тошнота, рвота, головная боль, понижение артериального давления. В этих случаях можно рекомендуется принимать амилорид не ежедневно, а через день и в меньших дозах.

Не применяется амилорид при гиперкалиемии, нарушениях функции почек, повышенной чувствительности к препарату.

Спиронолактон в химическом отношении подобен минералокортикоиду альдостерону. После приема внутрь хорошо всасывается в кишечнике. Мочегонное действие начинается через 2-3 дня и длится 2-4 суток. Быстро метаболизируется в печени, вследствие чего образуется активный метаболит канренон, который вносит основной вклад в реализацию фармакологической активности. Спиронолактон проникает внутрь клетки и связывается с минералокортикоидными рецепторами и не позволяет эндогенному альдостерону активировать рецепторы. Сам комплекс «спиронолактон-рецептор» является неактивным, поэтому в клетках канальцев прекращается синтез пермеазы и активация тех молекул пермеазы, которые были синтезированы ранее, снижается активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, что приводит к прекращению абсорбции натрия из мочи. Поскольку натрий не реабсорбируется, уменьшается величина избыточного отрицательного потенциала на внешней поверхности клетки и устраняется движущая сила для секреции ионов калия в мочу. Одновременно спиронолакт способен связываться с активным центром альдостерон-синтазы, и тем самым его блокирует, понижая уровень альдостерона. Влияние гормона на клетки собирательных трубочек уменьшается, что также способствует снижению абсорбции натрия и секреции калия.

Спиронолактон способен угнетать активность фермента 5 α -редуктазы, которая необходима для образования активных метаболитов альдостерона в клетках канальца. В связи с таким механизмом действия спиронолактон часто называют конкурентным антагонистом альдостерона, поскольку его действие

проявляется благодаря блокаде действия гормона, поэтому его мочегонное действие наступает только на 2-5-й день от начала приема

Биодоступность препарата при приеме внутрь 100%, интенсивно биотрансформируется в печени, связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови через 2,5-4ч, выводится в основном с мочой. Период полувыведения спиронолактона более суток. Может кумулироваться при недостаточной функции печени, а также у людей пожилого возраста. Как и триамтерен, спиронолактон практически не влияет на выделение из организма калия, магния, поэтому эффективен при ацидозе и алкалозе.

Применяется спиронолактон при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени с отечно-асцитическим синдромом. Наиболее эффективен в случаях гиперальдостеронизма, опухоли почек, хронической сердечной недостаточности. Антигипертензивная активность проявляется на 2-3-й недели лечения и обусловлена не только увеличением экскреции ионов натрия, но и уменьшением объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости. Применяется внутрь с приемом пищи лучше во время завтрака. Доза препарата устанавливается индивидуально, и обычно начинают с назначения 100мг, доза может быть увеличена до 400мг. Препарат хорошо комбинируется с тиазидными диуретиками и при этом его доза может быть сниженной до 50мг.

С осторожностью рекомендуется принимать спиронолактон с неполной АВ-блокадой, декомпенсаторном циррозе печени, на фоне приема глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов АПФ.

Среди побочных эффектов связанных с длительным приемом спиронолактона отмечают повышение мочевины, мочевой кислоты, нарушения кислотно-щелочного состояния крови, головокружение, сонливость, кожные высыпания, гиперкалиемия, гинекомастия. Иногда могут отмечаться боли в животе, нарушения перистальтики.

Калия канреноат выпускается в форме для инъекций по 200мг. В организме метаболизируется в канренон. Применяется по тем же показаниям, что и спиронолактон. Суточная доза, как правило, составляет 800мг одномоментно или за несколько введений. Препарат вводится медленно, так как вызывает раздражение или болезненность вен в месте вливания.

Эплеренон обладает относительной селективностью блокировать рецепторы минералокортикостероидов и, тем самым, препятствует активации системы ренин-ангитензин, вызывая стойкое увеличение уровней ренина и альдосте-

рона в крови, что приводит, по принципу обратной связи, к снижению секреции ренина. При приеме внутрь эплерон связывается с белками плазмы крови, период полувыведения около 3-5ч и до 5% от введенной дозы выводится с мочой и калом.

Назначается внутрь вне зависимости от приема пищи. Лечение начинают с дозы 25мг в сутки. Дальнейший подбор дозы осуществляется индивидуально, которая может быть увеличена до 50мг. Лечение продолжается до 1 месяца. После инфаркта миокарда терапию начинают через 1-2 недели. Обычная терапевтическая доза 50мг, но необходимо проводить постоянный контроль уровня калия. Наиболее целесообразно назначение препарата, как дополнительного средства, после недавно перенесенного инфаркта миокарда со стабильной дисфункцией левого желудочка (менее 40%) на фоне клинических признаков сердечной недостаточности. Как показали многоцентровые исследования, прием эплерона при данной патологии снижает риск общей смертности на 15% у пожилых пациентов.

Терапию эплероном надо проводить на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, нитратов, петлевых диуретиков. В тоже время избегать назначения нестероидных противовоспалительных средств, альфа-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, глюкокортикоидов, и баклофена. Необходимо проведение корректировки дозы при совместном применении кетоконазола, эритромицина, амиада-рона и дилтиазема. При одновременном применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, варфарина особое внимание обратить на концентрацию калия и функцию почек, особенно у пожилых людей.

Ингибиторы фермента карбоангидразы

Ацетазоламид ингибирует фермент карбоангидразу в проксимальном извитом канальце нефрона, которая в норме способствует соединению углекислого газа и воды с образованием угольной кислоты. Кислота диссоциирует на протон водорода и анион-гидрокарбоната. Протон водорода поступает в просвет канальцев, обмениваясь на реабсорбируемый ион натрия, и вместе с гидрокарбонат-анионом пополняет щелочной резерв крови. Снижение активности карбоангидразы приводит к снижению образования в клетках канальцев угольной кислоты, что снижает поступления в кровь гидрокарбонат-аниона, служащего для пополнения щелочного резерва крови. Поступивший в мочу ион водорода, обменивается на ион натрия и в результате увеличивается выведение натрия с мочой в виде гидрокарбонатов. Реабсорбция хлора почти не изменяется, что может привести к нарушениям кислотно-щелочное равновесия (метабо-

лический ацидоз). Компенсаторно повышается калийурез, что вызывает гипокалиемию.

Угнетение активности фермента карбоангидразы реснитчатого тела приводит к уменьшению секреции водянистой влаги и снижению внутриглазного давления. Подавление активности карбоангидразы в клетках эндотелия головного мозга обуславливает противосудорожную активность препарата, а при повышенном внутричерепном давлении снижение активности карбоангидразы в сплетениях желудочков головного мозга снижает продукцию спинномозговой жидкости. Препарат является мочегонным средством средней скорости и длительности действия, начало эффекта через 1-3ч, длительность мочегонного действия до 12ч. При внутривенном введении начало действия через 30-60мин, и длительность действия 3-4ч.

После приема внутрь ацетазоламид хорошо абсорбируется из ЖКТ. Связывается с белками плазмы в высокой степени. В организме распределяется главным образом в эритроцитах, почках, мышцах, тканях глазного яблока и ЦНС, проникает через плацентарный барьер. После приема ацетазоламида в дозе 500мг C_{max} активного вещества составляет 12-27мкг/мл, достигается через 1-3ч и сохраняется в течение 48ч после приема препарата. Ацетазоламид не подвергается биотрансформации и выводится почками неизмененном виде.. Около 90% принятой дозы выводится с мочой в течение 24ч.

Показаниями к назначению ацетазоламида: отечный синдром (слабой и умеренной степени выраженности, в сочетании с алкалозом); глаукома (первичная и вторичная, а также при остром ее приступе); эпилепсия (в составе комбинированной терапии); внутричерепная гипертензия; острая горная болезнь (препарат сокращает время акклиматизации, но его влияние на симптомы болезни выражены незначительно).

При отечном синдроме в начале лечения препарат назначают в дозе 250-375мг (1-1.5 таб.) 1 раз/сут утром. Максимальный диуретический эффект достигается при приеме препарата через день или 2 дня подряд, а затем однодневный перерыв. При применении ацетазоламида следует продолжать терапию недостаточности кровообращения, соблюдая диету с ограничением потребления соли и восполнять недостаток калия.

При первичной глаукоме препарат назначают в разовой дозе 250мг 1-4 раза/сут. Дозы, превышающие 1г, не увеличивают терапевтическую эффективность препарата. При вторичной глаукоме его назначают в разовой дозе 250мг каждые 4ч. У некоторых пациентов терапевтический эффект проявляется после

кратковременного приема препарата по 250мг 2 раза/сут. При острых приступах глаукомы препарат назначают по 250мг 4 раза/сут.

При эпилепсии взрослым назначают по 250-500мг/сут в один прием в течение 3 дней, на 4-й день перерыв. Детям в возрасте с 4 до 12мес 50 мг/сут в 1-2 приема; 2-3 года 50-125мг/сут в 1-2 приема; 4-18 лет по 125-250мг 1 раз/сут утром. При сочетанном применении ацетазоламида с другими противосудорожными препаратами в начале лечения применяют 250мг (1 таб.) 1 раз/сут, при необходимости постепенно увеличивают дозу. У детей не следует применять дозы, превышающие 750мг/сут. При пропуске приема не следует увеличивать дозу при очередном приеме.

При длительном приеме ацетазоламида со стороны центральной периферической нервной системы отмечаются судороги, парестезии, анорексия, шум в ушах. При очень длительном применении – дезориентация, нарушение осязания, сонливость. Описаны случаи возникновения гемолитической анемии, лейкопении, агранулоцитоза.

Длительный прием препарата может привести к гипокалиемии метаболическому ацидозу, а со стороны мочевыделительной системы в отдельных случаях к нефролитиазу, проходящей гематурии и глюкозурии. Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, поэтому ацетазоламид назначают с осторожностью при отеках печеночного или почечного генеза и при совместном применении с ацетилсалициловой кислотой.

При назначении препарата более 5 дней подряд повышается риск развития метаболического ацидоза. С осторожностью следует применять препарат у пожилых пациентов и/или больных с нарушениями функции почек из-за повышенного риска развития метаболического ацидоза. При совместном применении с противоэпилептическими препаратами ацетазоламид усиливает проявления остеомалации. При сочетанном применении ацетазоламида с другими диуретиками и теофиллином усиливается диуретический эффект. Препарат повышает риск проявления токсических эффектов салицилатов, карбамазепина, эфедрина, недеполяризующих миорелаксантов.

По силе мочегонного действия, по показаниям клинического применения ацетазоламид близок триамтерену, однако обладает антигипертензивным эффектом, поэтому используют как антигипертензивное средство (калийсберегающий препарат) самостоятельно или в комбинации с другими диуретическими лекарственными средствами.

Петлевые диуретики

Фуросемид содержит в своей структуре сульфонильную группу, поэтому относится к группе сольфонамидов. Фуросемид оказывает разностороннее действие на клетки почечных канальцев, снижая активность ряда ферментов, в связи с чем, энергетическое обеспечение натриевого насоса становится недостаточным. Фуросемид связывается с Cl⁻ участком Na⁺-K⁺-2Cl⁻-ко-транспортера и блокирует его и перенос ионов Na⁺, K⁺, и Cl⁻ прекращается. Нарушение транспорта ионов K⁺ в клетку вызывает понижение его концентрации в цитоплазме и выброс калия в мочу, что приводит к блокаде генерации избыточного положительного заряда, блокаде реабсорбции ионов кальция. Кроме того, фуросемид повышает активность ЦОГ-1 и увеличивает синтез PGE₂ и PGI₂ в эпителии почек и эндотелии почечных сосудов, что способствует их расширению, увеличению почечного кровотока и усилению мочегонного эффекта.

Фуросемид блокирует SH-группы ферментов окислительного фосфорилирования и аэробного гликолиза, нарушая синтез АТФ необходимого для работы ионных транспортеров не только в области петли Генле, но и в проксимальных извитых канальцах, что вызывает угнетение активной реабсорбции хлора и натрия в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Препарат увеличивает обратную проницаемость базальной мембраны клеток канальцев к Na⁺ и увеличивает пассивного потока Na⁺ из внеклеточной жидкости, увеличивая внутриклеточный пул ионов натрия. Фуросемид усиливает выделение калия, кальция, гидрокарбонатов, фосфатов, усиливает почечный кровоток. Препарат задерживает в организме мочевую кислоту.

Влияние фуросемида на извитые канальцы не связано с ингибированием фермента карбоангидразы или антиальдостероновой активностью. Блокада реабсорбции ионов хлора и натрия происходит на всем протяжении восходящего колена петли Генле, приводит к выраженному диуретическому, натрийуретическому, хлоруретическому действию, снижению артериального давления и чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам. В период действия фуросемида экскреция ионов натрия резко возрастает, однако после его прекращения скорость выведения ионов натрия снижается ниже исходного уровня (феномен «рикошета» или отдачи). Его появление связывают с резкой активацией ренин-ангиотензиновой системой, антинатрийуретической системы реагирующих на массивный диурез, что приводит к активации аргинин-вазопрессинной и симпатической систем, уменьшением натрийуретического фактора в плазме и вазоконстрикцию. Вследствие феномена «рикошета» однократный прием в сутки не оказывает существенного влияния на суточную экскрецию ионов натрия.

При приеме препарата внутрь начало диуретического эффекта наблюдается уже в течение первого часа, а максимум действия достигается в пределах 1-2ч после приема, длительность диуретического эффекта составляет 6-8ч. При в/в введении начало и диуретического эффекта отмечается через 5 мин и максимум эффекта через 30 минут, длительность действия около 2ч, а период полувыведения около 2ч. При в/в введении фуросемида вызывает расширение вен, быстро снижая преднагрузку, уменьшая давление заполнения левого желудочка и давление в легочной артерии. Препарат снижает системное артериальное давление. Биодоступность таблетированной формы фуросемида 64%. Величина максимальной концентрации препарата в плазме крови возрастает с увеличением дозы от 20мг до 800мг, хотя время достижения максимума эффекта не зависит от дозы и варьирует в широких пределах в зависимости от состояния пациента. Необходимо отметить, что после в/в фуросемида с мочой выделяется его значительно больше и выводится он быстрее, чем после приема внутрь. В плазме крови фуросемида основным связан альбумином: в диапазоне концентраций от 1 до 400нг/мл связь с белком у здоровых лиц составляет 91-99%. На долю свободной фракции приходится 2.5-4.1% терапевтической концентрации. Метаболизируется фуросемида в печени и выделяется почками путем фильтрации и секреции в клубочках. При почечной недостаточности период полувыведения значительно удлиняется (8-15ч). В процессе биотрансформации фуросемида выделяется в неизмененном виде в виде глюкуронида.

Эффективен при отеках синдромах различного генеза (хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадий), циррозе печени (синдром портальной гипертензии), нефротическом синдроме, почечной недостаточности, острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма, отек легких), отеке мозга, артериальной гипертензии, в том числе для купирования некоторых форм гипертонического криза, для форсированного диуреза.

Режим дозирования фуросемида устанавливается индивидуально с учетом выраженности нарушений водно-электролитного баланса, величины клубочковой фильтрации, тяжести состояния пациента. В процессе лечения режим дозирования корректируется в зависимости от величины диуретического ответа и динамики общего состояния. Внутрь фуросемида целесообразно принимать натощак. В/в фуросемида следует вводить не быстрее, чем за 1-2 мин.

При нетяжелом отеком синдроме начальная доза для взрослых составляет 20-80 мг при приеме внутрь и 20-40мг в/м или в/в. При упорных отеках доза такая же или увеличивающаяся на 20-40мг (на 20мг для парентерального введения). Доза должна назначаться повторно не ранее, чем через 4-6ч после при-

ема внутрь или через 2ч при парентеральном введении. Наивысшая эффективность достигается при приеме препарата 2-4 дня в неделю. В высоких дозах фуросемид вводят капельно со скоростью до 4мг в минуту.

Для детей начальная доза составляет 2мг/кг массы тела (1мг/кг при парентеральном введении). При неудовлетворительном эффекте она может быть увеличена на 1-2мг/кг (на 1мг/кг при парентеральном введении), но не ранее, чем через 6-8ч после предыдущего приема (для парентерального введения этот срок составляет не менее 2ч).

При артериальной гипертензии начальная доза до 80мг/сут (разделенная на два приема). При недостаточном эффекте следует добавить другие гипотензивные средства.

При отеке легких фуросемид обычно вводят в/в в дозе 40мг. Повторное введение препарата следует провести через 30-60мин в дозе от 20 до 40мг. При тяжелой почечной недостаточности доза может быть увеличена до 240-320 мг/сут. Максимальная разовая доза может быть до 1000мг. После уменьшения отеков дозу постепенно снижают до минимальной эффективной, интервалы между приемами увеличивают до 1-2 дней.

При назначении фуросемида в течение длительного времени либо при назначении высоких доз отмечаются: гипотензия, тромбоэмболия, гиповолемия, дегидратация, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, в отдельных случаях – гипокальциемия, нарушения КЩС. Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотония, нарушения сердечного ритма, снижение сердечного выброса. Со стороны ЖКТ: сухость во рту, реже - тошнота, рвота, диарея, в отдельных случаях панкреатит. Может отмечаться транзиторная гиперурикемия (с обострением подагры), повышение мочевины и креатинина, иногда – гипергликемия и изменения картины крови.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении фуросемида и аминогликозидов, салицилатов, кортикостероидов, гипогликемизирующих препаратов, поскольку это может потребовать коррекции дозы последних. Под влиянием фуросемида возрастает эффект ингибитор АПФ, антигистаминных средств, варфарина. При применении препарата нельзя исключать снижения внимания, что важно для лиц, управляющих транспортными средствами и работающих с механизмами.

В период беременности фуросемид может применяться только по строгим показаниям и короткое время, препарат попадать в грудное молоко поэтому его прием в период лактации следует прекратить.

Торасемид является производным сульфонилмочевины. Основной механизм его действия связан с обратимым связыванием с белковым ко-транспортером натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле. В результате снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию. Диуретический эффект торасемида намного выше и его действие более продолжительное в сравнении с фуросемидом, поэтому использование торасемида является наиболее обоснованным выбором для проведения длительной терапии диуретическими средствами.

После приема внутрь торасемид быстро и практически полно всасывается из ЖКТ с ограниченным эффектом первого прохождения через печень. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2ч после приема внутрь, и к этому сроку отмечается медленное наступление диуретического эффекта, которое достигает максимума через 3-6ч, продолжается от 8 до 10ч, а затем медленно исчезает. Благодаря этому торасемид не вызывает синдрома «рикошета», в меньшей степени способствует рефлекторной активации симпатической системы и ренин-ангиотензиновой системы. Длительный диуретический эффект позволяет использовать торасемид не только для купирования гипертонических кризов, но и для планового лечения артериальной гипертензии. По силе мочегонного действия он в 3 раза превосходит фуросемид. Установлено, что в дозе 2,5-5 мг/сут торасемид не оказывает диуретического эффекта, но обладает выраженным антигипертензивным действием. Диуретическое действие торасемида проявляется только в дозах более 5мг/сут.

Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию препарата. Нарушение функции почек, печени не влияют на всасывание препарата. Более 99% торасемида связывается с белками плазмы крови. Объем распределения как у практически здоровых так и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью от 12 до 15 литров. У пациентов с циррозом печени, объем распределения увеличивается вдвое, как и концентрация препарата в плазме крови. Торасемид не кумулирует, метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 цитохрома P450 с образованием трех метаболитов, один из которых фармакологически неактивен. Два других метаболита, образуются в незначительном количестве, обладают некоторой диуретической активностью, но их концентрации слишком мало, чтобы оказывать какое-либо значимое клиническое действие.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) торасемида у здоровых добровольцев составляет 4ч. Около 80% от принятой во внутрь дозы выводится почками в виде метаболитов и около 20% в неизменном виде.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации снижен печеночный и почечный клиренс препарата, который на 50% меньше, чем у здоровых добровольцев, что приводит к повышению периода полувыведения. У пациентов с почечной недостаточностью, почечный клиренс торасемида заметно снижен, но это не отражается на общем клиренсе препарата. Диуретический эффект при почечной недостаточности может быть достигнут применением больших доз препарата. Общий клиренс торасемида и $T_{1/2}$ остаются на том же уровне в случае сниженной функции почек за счет метаболизма в печени.

Фармакокинетический профиль торасемида у пожилых пациентов схож с таковым у молодых пациентов, за исключением тех случаев, когда снижется почечный клиренс.

Выпускаются таблетки торасемида, пролонгированного действия, которая обеспечивает постепенное высвобождение торасемида, снижая колебания его концентрации в крови, по сравнению с препаратами торасемида в лекарственной форме таблетки с обычным высвобождением

Основным показанием к назначению торасемида является отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких. Применяется для лечения артериальной гипертензии, так как снижает систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа и стоя.

Торасемид принимается внутрь, в любое удобное постоянное время, независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая жидкостью. Обычная начальная доза при отечном синдроме при хронической сердечной недостаточности составляет 10-20мг внутрь один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. При заболеваниях почек начальная доза составляет 20мг внутрь один раз в день, которая может быть увеличена вдвое. Отечный синдром при заболевании печени препарат назначают в начальной дозе 5-10мг один раз в день вместе с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза препарата может быть увеличена вдвое. При лечении отеков торасемид назначают длительный период или до момента исчезновения отеков, хотя есть указания, не рекомендуемые превышать суточную дозу более 40мг.

При артериальной гипертензии лечение начинают с дозы 2,5-5мг один раз в день. При отсутствии снижения артериального давления в течение 4-6 недель дозу можно увеличить до 10мг один раз в день. Препарат можно сочетать с другими гипотензивными средствами из других групп. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется. В случае пропуска очередной дозы нельзя принимать двойную дозу, следует сразу же принять забытую дозу. Следующую дозу принимают в обычное время на следующий день.

Противопоказаниями к назначению торасемида являются: печеночная кома и прекома, рефрактерная гипокалиемия и гипонатриемия, резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии, острый гломерулонефрит, синоатриальная и АВ блокада II-III степени, возраст до 18 лет, беременность и повышенная чувствительность к торасемиду. Быть внимательным при назначении препарата пациентам, в которых в анамнезе доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз, желудочковая аритмия, острый инфаркт миокарда, подагра. С осторожностью назначать в период беременности и кормления грудью, совместно с применением аминогликозидов, цефалоспоринов, кортикостероидов, препаратов платины.

Торасемид усиливает действие гипотензивных препаратов. Так прием торасемида с ингибиторами АПФ может приводить к кратковременному падению артериального давления. Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают мочегонное и гипотензивное действие торасемида. Биодоступность снижает препарат колестирамин.

Среди побочных эффектов связанных с применением торасемида отмечается головокружение, головная боль, сонливость, диарея, резкое снижение артериального давления, увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Может развиваться метаболический алкалоз, тромбоцитопения, лейкопения.

При передозировке торасемидом отмечается чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением объема циркулирующей крови и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением артериального давления, сонливостью и спутанностью сознания, коллапсом. Могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства.

В период лечения следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Этакриновая кислота имеет высокую диуретическую активность, действует на уровне базальных мембран клеток канальцевого эпителия, преимуще-

ственно в восходящей части петли Генле. Препарат блокирует активность ферментов, участвующих в образовании энергии, необходимой для работы насосов, особенно того, который обеспечивает реабсорбцию ионов натрия и хлора на базальной мембране. Кислота этакриновая уменьшает чувствительность почек к вазопрессину. При длительном применении снижает артериальное давление, увеличивает выделение из организма хлоридов, бромидов, йодидов, что важно помнить при их отравлении. Механизм действия близок к фуросемиду, но этакриновая кислота существенно не нарушает электролитного (ионного) состава крови. Кроме того, этакриновая кислота является слабым антагонистом вазопрессиновых V2-рецепторов, которые расположены в собирательных трубочках нефрона, что нарушает реабсорбцию воды, и, следовательно, препарат обладает салуретическим и диуретическим действием.

По своей активности этакриновая кислота на 30% уступает фуросемиду. При приеме внутрь хорошо всасывается в кишечнике, в крови связывается с белками. Диуретическое действие наступает через 20-40 мин после приема препарата, максимальный эффект отмечается через 1-2ч и продолжается 4-8ч. После внутривенного введения мочегонный эффект наступает через 5-15мин, максимальный через 15-30мин и длится 2-3ч. Метаболизируется препарат в печени выводится главным образом почками, около 30% с желчью, 20% в неизменном виде, около 40 % в виде метаболитов. В мочу препарат попадает благодаря фильтрации в клубочках и секреции в проксимальных канальцах. Период полувыведения 0,5-1ч. Этакриновая кислота не содержит сульфаниламидные группы и ее можно назначать пациентам с аллергией на сульфаниламидные препараты или пероральные сахаропонижающие средства.

Используют этакриновую кислоту при отеках связанных с недостаточностью кровообращения, при отеках почечного происхождения, особенно устойчивых к действию других диуретиков, при остром отеке легких, отеке головного мозга, артериальной гипертензии, острых отравлениях, циррозе печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности.

При артериальной гипертензии этакриновая кислота оказывает умеренное антигипертензивное действие, хорошо сочетается с антигипертензивными средствами других групп. При артериальной гипертензии принимается вся доза препарата утром (после еды), начальная доза составляет 50мг. Можно повысить суточную дозу препарата до 0,1-0,2г. Диуретический эффект часто более выражен, если препарат принимают не ежедневно, а в интермитирующем режиме, а с перерывом в 1-2 дня. Внутривенно 50мг вводят в случаях, когда требуется

быстрый мочегонный эффект. Лечение следует проводить на фоне диеты, богатой калием, или назначать препараты калия.

При длительном применении возможна гипокалиемия, гипوماгнемия вследствие усиленного выделения ионов калия и магния, а также гипохлоремический алкалоз, снижается выделение мочевой кислоты, обратимая ототоксичная гипергликемия. В случае длительного лечения необходимо назначать диеты богатой калием и магнием. Возможны диспепсические явления, боль в пищеводе и толстой кишке (результат раздражающего действия препарата). После внутривенного введения может возникнуть боль по ходу вены, возможно развитие флебита, поэтому препарат следует разводить в изотоническом растворе натрия хлорида и вводить медленно. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков усиливает диуретическое действие препарата и уменьшает гипокалиемию и алкалоз. Необходимо отметить, что этакриновая кислота хуже переносится пациентами, чем фуросемид, особенно при почечной недостаточности.

Препарат не рекомендуется назначать при анурии и беременным. Детям раннего возраста назначают лишь в исключительных случаях при резистентности (устойчивости) к другим диуретикам.

Буметанид угнетает реабсорбцию натрия и активный транспорт хлора в восходящей части петли Генли и проксимальном канальце, выводит из организма натрий, калий, кальций и магний, но задерживает мочевую кислоту. Независимо от способа введения быстро и почти полностью всасывается из кишечника, попадая в системный кровоток. Мочегонный эффект наступает через 20-40 мин, максимальный через 1-1,5 ч и длится 4-6 ч. После внутреннего введения мочегонный эффект наступает через 2-5 мин, максимальный через 10-20 мин и длится 1-3 ч. Более 45% препарата выводится с мочой в неизменном виде с периодом полувыведения 60-90 мин.

Буметанид реже, чем фуросемид, вызывает метаболические нарушения, поэтому его рекомендуют использовать при отеке легких и мозга, хронической сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени. Иногда препарат применяется при поздних токсикозах беременности. Основное отличие буметанида является то, что его действие начинается быстрее и более сильное, но длится кратковременно. Согласно данным некоторых авторов, он в 20-50 раз активнее фуросемида. В меньшей степени, чем фуросемид, увеличивает почечную экскрецию калия, поскольку меньше блокирует карбоангидразу.

Обычно назначается внутрь однократно натощак по 1 мг в течение 3-5 дней, затем препарат назначается еще 2-3 дня по 1-2 мг.

Противопоказано назначать буметанид при острой почечной недостаточности, почечной коме, декомпенсированном сахарном диабете и при подагре. После приема может отмечаться сухость во рту, тошнота, мышечные боли и мышечная слабость. С осторожностью назначать на фоне приема аминогликозидов, препаратов лития, и индометацина.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно условно разделить на два поколения:

1-е поколение – гидрохлортиазид, бендрофлюметазид, политиазид, хлорталидон;

2-е поколение – индапамид, ксипамид, метолазон – оказывают значительное натрий и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности.

Мочегонное действие тиазидных диуретиков осуществляется в отличие от ацетазоламида за счет не только частичного связывания карбоангидразы, но и угнетения активности белка ко-транспортера, ферментов АТФ-азы и сукцинатдегидрогеназы, ферментов окисления неэстерифицированных жирных кислот. Нарушения обеспечения энергией натриевого насоса и уменьшение реабсорбции ионов натрия способствует увеличению натрийуреза и диуреза. Одновременно повышается выделение калия, хлоридов, гидрогенкарбонатов, ионов магния, фосфатов. Тиазиды в обычных дозах существенно не нарушают кислотно-основное равновесие. При длительном введении тиазиды уменьшают выведение мочевой кислоты, солей кальция из организма, поэтому могут использоваться как средства профилактики остеопороза.

Для всех тиазидных и тиазидоподобных диуретиков характерен антигипертензивный эффект, механизм действия, которого, связан не только с уменьшением объема циркулирующей крови, снижением содержания натрия и воды в стенке сосудов, ее утончению и увеличению просвета, но и снижением чувствительности адренорецепторов сосудов к катехоламинам, влиянием на синтез вазопрессорных факторов.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при длительном применении вызывают гипокалиемию, поэтому следует увеличивать прием препаратов калия. Секретируясь почками, по принципу конкуренции, тиазиды уменьшают выделение других веществ, в частности мочевой кислоты, поэтому прием тиазидов больными с подагрой приводит к обострению болезни. В больших дозах тиазиды способны вызвать гипохлоремический алкалоз. У людей пожилого

возраста тиазиды провоцируют скрытый сахарный диабет, вызывая гипергликемию. Иногда при их приеме может отмечаться нарушения липидного обмена. Прием на фоне применения тиазидных и тиазодоподобных диуретиков глюкокортикоидов, амфотерицина В и слабительных средств повышает риск развития гипокалиемии, а применение с препаратами кальция и метформином может усугубить молочнокислый ацидоз. Астемизол, эритромицин, пентамидин, сультоприд, терфенадин, винкамин, антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, бретилийум, соталол) могут привести к развитию аритмии по типу "torsades de pointes", прием производных сульфонамидов может обострять течение системной красной волчанки.

Гидрохлортиазид повышает диурез за счет блокады реабсорбции ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Этим он повышает экскрецию натрия и хлора и, следовательно, воды. Связывают действие гидрохлортиазида, как и других тиазидных диуретиков, с их выделением в мочу клетками проксимального извитого канальца путем секреции. Далее они с током мочи поступают к месту своего действия в дистальный каналец и блокируют белковый Na^+/Cl^- -ко-транспортер, и абсорбция ионов натрия и хлора прекращается. Поскольку абсорбция ионов натрия прекращается, его концентрация внутри клеток канальца снижается. Это компенсаторно увеличивает синтез кальбидина, стимулирует работу $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортера, в результате чего ионы кальция активно реабсорбируются в кровь.

Экскреция других электролитов, а именно, калия и магния, также увеличивается. Гидрохлортиазид снижает активность карбоангидразы путем усиления выведения бикарбонат иона, но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи. Гидрохлортиазид неполно, но однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь дозы в 100мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2,5ч. На максимуме диуретической активности (примерно через 4ч после приема и сохраняется до 6-12ч) концентрация гидрохлортиазида в плазме крови составляет 2мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40%. Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизменном виде. Период полувыведения для пациентов с нормальной почечной функцией составляет 6,4 часа, для пациентов с умеренной почечной недостаточностью 11,5 часов, а для пациентов с клиренсом креатинина менее 30мл/мин. 20,7ч. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер, поэтому противопоказано использование препарата в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах беременности препарат может назначаться только в случае острой

необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Существует опасность желтухи плода или новорожденных, тромбоцитопении и других последствий. Гидрохлортиазид проникает в материнское молоко, поэтому, если применение препарата является абсолютно необходимым, то кормление грудью следует прекратить.

Гидрохлортиазид обладает гипотензивными свойствами. На нормальное артериальное давление гидрохлортиазид влияния не оказывает, поэтому основными показаниями: артериальная гипертензия (используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами); отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, предменструальный синдром, острый гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, портальная гипертензия, лечение кортикостероидами); контроль полиурии, преимущественно при нефрогенном несахарном диабете; профилактика образования камней в мочеполовом тракте у предрасположенных пациентов (уменьшение гиперкальциурии).

Дозировка гидрохлортиазида должна быть подобрана индивидуально. При постоянном врачебном контроле устанавливается минимально эффективная доза. В связи с усиленной потерей ионов калия и магния в процессе лечения (уровень калия в сыворотке может опускаться ниже 3,0 ммоль/л), возникает необходимость в замещении калия и магния.

В качестве антигипертензивного средства начальная суточная доза гидрохлортиазид составляет 25-50мг однократно внутрь утром до приема пищи, в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Некоторым больным достаточно начальной дозы в 12,5мг как в виде монотерапии, так и в комбинации. Необходимо применять минимально эффективную дозу, но не превышающую 100мг в сутки. Если гипотиазид комбинируется с другими гипотензивными препаратами, может возникнуть необходимость снизить дозу другого препарата с тем, чтобы предупредить чрезмерное снижение артериального давления. Гипотензивное действие проявляется в течение 3-4 дней, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться до 3-4 недель. После окончания лечения гипотензивный эффект сохраняется в течение одной недели.

Лицам пожилого возраста с церебральными формами гипертонической болезни (стойким подъемом артериального давления центрального происхождения) рекомендуют принимать меньшие дозы 12,5мг 1-2 раза в день. Больным глаукомой назначают по 25мг в день.

При отежном синдроме различного генеза начальной дозой является 25-100мг препарата 1 раз в сутки или 1 раз в два дня. В зависимости от клинической реакции доза может быть снижена до 25-50мг 1 раз в сутки или 1 раз в два дня. В некоторых тяжелых случаях, в начале лечения, могут потребоваться дозы до 200мг в сутки. При нефрогенном несахарном диабете рекомендуется обычная суточная доза 50-150мг (в несколько приемов).

Противопоказаниями к назначению гидрохлортиазида являются: повышенная чувствительность к препарату или к другим сульфонидами; анурия; тяжелая почечная (клиренс креатинина ниже 30мл/мин), печеночная недостаточность; трудноконтролируемый сахарный диабет; болезнь Аддисона; детский возраст до 3-х лет (твердая лекарственная форма).

С осторожностью применять препарат при гипокалиемии, гипонатриемии, гиперкальциемии, у больных ишемической болезнью сердца, циррозом печени, подагрой и у лиц пожилого возраста,

Среди побочных эффектов, вызываемых препаратом: гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз, который может вызывать печеночную энцефалопатию или печеночную кому. Иногда может развиваться гиперурикемия с развитием приступа подагры, сухость во рту, жажда, нерегулярный ритм сердца, изменения в настроении или психике, судороги и боли в мышцах, тошнота, рвота, слабость.

В связи тем, что гидрохлортиазид часто назначается совместно с другими лекарственными средствами, следует избегать проявлений лекарственной несовместимости с солями лития, амиодароном (может вести к повышению риска аритмий, связанных с гипокалиемией), нестероидными противовоспалительными препаратами (ослабляют диуретическое и гипотензивное действие тиазидов), кортикостероидами, кальцитонином, колестирамином, этанолом, барбитуратами и наркотическими средствами, которые усиливают эффект ортостатической гипотензии. При назначении антигипертензивных препаратов из других групп необходимо проводить коррекцию их дозы.

Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам второго поколения являясь производным сульфонидами и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что сопровождается усилением диуреза. Индапамид оказывает антигипертензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом. Более того, индапамид эффективен у пациентов, имеющих одну почку.

Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность составляет 93%, максимальная концентрация в крови отмечена через 1-2ч после однократного перорального приема в дозе 2,5мг. Прием пищи одновременно с препаратом замедляет скорость всасывания, но не изменяет содержание абсорбированного вещества. При повторных приемах колебания концентрации индапамида в плазме крови в интервале между приемами двух доз уменьшаются. Равновесная концентрация устанавливается через 7 дней регулярного приема, сохраняется в течение длительного времени, что указывает на то, что повторный прием препарата не сопровождается накоплением индапамида в организме. Период полувыведения около 18ч, связь с белками плазмы крови достигает 79%. Препарат метаболизируется печенью, выводится медленно, преимущественно почками, в виде метаболитов (около 70%), примерно 8% индапамида выводится из организма в неизмененном виде. У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические свойства индапамида не изменяются. Имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный) и проникает в грудное молоко..

Индапамид, являясь умеренным диуретиком, ингибирующим реабсорбцию Na^+ , Cl^- , H^+ и, в меньшей степени, K^+ и Mg^{2+} в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона, но в отличие от других тиазидов, оказывает прямое сосудорасширяющее действие. Сосудорасширяющее действие связывают с тем, что высоколипофильные молекулы индапамида избирательно накапливаются в стенке сосудов, связываются с эластином гладких мышц сосудистой стенки устраняют избыточное содержание ионов натрия в сосудистой стенке (вследствие его высокой липофильности), повышают синтез в эндотелии сосудов простагландина E_2 и простациклина I_2 , обладающих вазодилатационной активностью. Индапамид угнетает приток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, что нарушает поступление кальция в клетку, вызывая их дилатацию, снижает чувствительность рецепторов сосудов к прессорным агентам (катехоламинам, тромбосану). Препарат снижает возбудимость клетки и ее реакции на сосудосуживающие стимулы, активизирует K^+ -каналы клетки и вызывает утечку K^+ из гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к снижению мембранного потенциала.

Суммарный гемодинамический эффект индапамидов проявляется в виде вазодилатирующего действия, уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, снижения системного артериального давления, изменения вязкостных свойств крови за счет ингибирования агрегационной активности тромбоцитов.

Из-за особенностей механизма действия индапамида снижение артериального давления происходит без существенного влияния на объем мочеиспускания. Точка приложения действия индапамида – сосуды и почечная ткань. За счет высокой липофильности индапамид изменяет проницаемость мембран для кальция, следствием чего является уменьшение сократительной способности гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Так же препарат стимулирует образование вазодилататоров и блокаторов агрегации тромбоцитов: простаглицлина PgI₂ и простаглицлина PgE₂. В результате действия препарата наблюдается снижение общей предсердечной нагрузки, расширение артериол и уменьшение артериального давления. В почечной ткани на уровне кортикального слоя препарат снижает способность реабсорбировать натрий, повышает выделение магния, калия и хлора с мочой, за счет чего увеличивается объем выделенной жидкости. Влияние на выделение магния и калия незначительно. Антигипертензивный эффект индапамида можно связать не только с воздействием на почечную продукцию и высвобождением простаглицлина E₂, но и ингибированием образования сосудистого вазоконстриктора тромбоксана, содержание которого возрастает при повышенном АД.

Гипотензивный эффект индапамида заметен в дозировках, которые не вызывают значительного увеличения диуреза. Поэтому прием препарата в терапевтических дозах вызывает только гипотензивный эффект без существенного увеличения объема выделенной мочи. Снижение АД индапамидом отмечается уже после приема дозы 1-2,5мг. При повышении суточной дозы диуретический эффект становится доминирующим.

Индапамид, уменьшает гипертрофию левого желудочка, не влияет на обмен липидов и углеводов. Более того, на фоне кратковременного, средней продолжительности и долгосрочного курсов терапии индапамидом не изменяются показатели липидного обмена, в том числе уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, не изменяются показатели обмена углеводов, в том числе у лиц с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Назначается утром натощак по 1 таблетке в день перорально, рекомендуется препарат проглатывать целиком не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. При лечении артериальной гипертензией доза препарата не должна превышать 2.5мг/сутки (увеличение риска побочного действия без усиления антигипертензивного эффекта), хотя увеличение дозы до 40мг (16 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия, однако повышает мочегонный эффект. Если через 4-8 недель лечения не достигнут жела-

емый терапевтический эффект, дозу препарата повышать не рекомендуется (увеличение риска побочных действий без усиления антигипертензивного эффекта). Вместо этого в схему медикаментозного лечения рекомендуется включить другой антигипертензивный препарат, не являющийся диуретиком. В случаях, когда лечение необходимо начинать с приема двух препаратов, то доза индапамида остается равной 2,5 мг утром однократно в сутки.

Таблетки индапамида пролонгированного (ретард) действия обеспечивают равномерное высвобождение индапамида и постоянную концентрацию препарата в крови при приеме активного вещества в дозе 1,5 мг, что заметно улучшает эффективность суточного контроля уровня артериального давления. Пролонгированная форма индапамида позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм больного, получить идентичный эффект, в сравнении со стандартной формой препарата.

Терапевтическая эффективность препаратов индапамида продемонстрирована в ряде крупных рандомизированных исследований. Отмечена их способность профилактировать развитие ИБС за счет снижения массы миокарда при АГ. Это свойство, нетипичное для других классов диуретиков, делает индапамид уникальным препаратом с кардиопротекторным действием, выраженность которого не уступает бета-адреноблокаторам и ингибиторам АПФ.

Особое внимание привлекает тот факт, что индапамид не вызывает синдромом «отмены», не вызывает побочных метаболических нарушений в обмене глюкозы, не влияет на уровень липидов крови. В исследованиях показано, что индапамид способствует нормализации обмена углеводов при сахарном диабете 2 типа, профилактируя диабетическую нефропатию. Аналогичная закономерность отмечена при исследовании обмена холестерина и триглицеридов у пациентов с дислипотеинемией. Индапамид снижает уровень атерогенного холестерина низкой плотности и триглицеридов, одновременно увеличивая концентрацию липопротеидов высокой плотности.

Противопоказаниями к назначению индапамида является: повышенная чувствительность, тяжелая форма почечной недостаточности и печеночная энцефалопатия, гипокалиемия. Следует избегать одновременного применения индапамида и препаратов, удлиняющих интервал QT. Не принимать в период беременности и кормления грудью, так как препарат может вызвать фетоплацентарную ишемию. Не рекомендуется использовать у детей до 18 лет. Длительный прием индапамида иногда может вызывать гипокалиемию, гипонатриемию, ортостатическую гипотензию. Может отмечаться лейкопения, тромбоци-

топления, головокружение, головная боль, возможны реакции гиперчувствительности (макулопапулезная сыпь).

Таким образом, индапамид, сочетая в себе все положительные фармакодинамические, фармакокинетические и экономические достоинства, при отсутствии побочных эффектов, характерных других диуретиков, является препаратом выбора в терапевтической тактике у больных АГ и хронической сердечной недостаточностью. Снижая уровень внутриклеточного кальция, индапамид сохраняет уровень магния, тем самым снижая ригидность сосудистой стенки, что способствует более эффективной релаксации кардиомиоцита в диастолу и уменьшения постнагрузки для левого желудочка.

Индапамид, улучшая микроциркуляцию в почке, устраняет микроальбуминурию, поэтому его целесообразно использовать при лечении артериальной гипертензии и ХСН. Низкая дозировка действующего начала в пролонгированной форме позволило сделать фармакотерапию более безопасной, что нашло подтверждение в различных клинических исследованиях, в которых доказано, что препарат достаточно эффективен в отношении важнейших факторов кардиоваскулярного риска. В частности, в исследовании LIVE, индапамид ретард сравнивали с эналаприлом в дозе 20 мг в сутки. Оказалось, что при одинаковом снижении АД в обеих группах уменьшение индекса массы миокарда было достоверным и более значительным у пациентов в группе получавших индапамид.

Имея оптимальное соотношение эффективности и стоимости, тиазидные и тиазодоподобные диуретики с позиции доказательной медицины должны оставаться основными препаратами при лечении больных с АГ, обязательным компонентом комбинированной терапии. С точки зрения доказательной медицины предпочтение следует отдавать низкодозовым диуретикам, представителем которых и является индапамид в различных лекарственных формах.

Циклометиазид по химическому строению близок к гидрохлортиазиду. Препарат хорошо абсорбируется в пищевом канале. Мочегонный эффект наступает через 2-4ч, максимум через 3-6ч и длится до 10-12ч. По сравнению с гидрохлортиазидом, приблизительно в 50 раз более активен, но менее эффективен по величине диуретического эффекта на 15-20%, хотя антигипертензивная эффективность препаратов приблизительно одинакова. Выводится почками путем секреции в канальцах. Циклометиазид оказывает более выраженное влияние на АД, чем гидрохлортиазид и более длительно действует. Применяют по тем же показаниям, что и гидрохлортиазид в дозах 0,25-1,0мг/сут в 1-2 приема.

Иногда при артериальной гипертензии циклометазид назначают по 0,5мг 2-3 раза в неделю при сочетании и приемом других антигипертензивных средств.

Клопамид относится к тиазидоподобным диуретикам с натрийуретическим и калийуретическим действием. При приеме внутрь хорошо абсорбируется. После всасывания из желудочно-кишечного тракта мочегонный эффект наступает быстро через 1-2-4ч, сохраняется до одних суток (18-20ч). Выводится препарат почками и кишечником. Как и другие тиазидоподобные диуретики, клопамид уменьшает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах, частично в проксимальных, увеличивает выведение ионов калия, магния.

Назначается для лечения застойных явлений, связанных с сердечной недостаточностью, циррозов печени с отечноасцитическим синдромом, гломерулонефритов, артериальной гипертензии в период стабилизации артериального давления, поздних токсикозов беременных и при отеках у беременных. Часто входит в состав комплексных препаратов применяемых для лечения артериальной гипертензии.

Принимается внутрь утром натощак. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и оказываемого эффекта. Начинают с назначения разовой дозы 1мг. При отсутствии эффекта дозу увеличивают до 2 мг. Высшая суточная доза 3мг. Принимать таблетки лучше в 2 приема с интервалом в 2-4ч. В процессе лечения необходим контроль за уровнем мочеотделения, концентрацией натрия и калия в плазме крови.

При выраженном отежном синдроме назначают по 1мг в течение 3-5 дней, затем принимают по 1-2мг 1 раз в 2-3 дня.

Внутривенно и внутримышечно клопамид применяют в условиях стационара при необходимости получить быстрый мочегонный эффект (при отеке легких, мозга), а также при затруднении глотания и нарушении всасывания. Оптимальная разовая доза при парентеральном введении составляет 0,5-1мг, которую вводят в вену медленно (в течение 2-3мин). При необходимости повторяют инъекцию через 4-8ч.

При приеме клопамида отмечается гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз, слабость, жажда и сухость во рту. В редких случаях – диспепсические расстройства. Противопоказано назначать клопамид при острой печеночной недостаточности, печеночной коме, декомпенсированной форме сахарного диабета и подагре, гипокалиемии и в первой половине беременности.

Хлорталидон относится к группе сульфаниламидов, являясь мочегонным средством пролонгированного действия. Является не тиазидным, а тиазидоподобным диуретиком обладает теми же свойствами и эффектами, что и гидро-

хлоротиазид, но имеет ряд отличительных особенностей. Подавляет активную реабсорбцию ионов натрия, главным образом в дистальных канальцах, увеличивая выделение ионов натрия, хлора и воды. Выведение ионов калия и ионов магния через почки увеличивается, в то время как выведение ионов кальция снижается. Достаточно интенсивно выводит бикарбонат-ионы, являясь сильным ингибитором карбоангидразы.

При повышенном артериальном давлении оказывает гипотензивное действие, которое проявляется в полной мере через 2-4ч, диуретический эффект начинается через 4-6ч и сохраняется 24-72ч. При приеме внутрь из ЖКТ хлорталидон хорошо абсорбируется, связывается с белками плазмы и эритроцитами на 50% в течение 2,6ч. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12ч. Биодоступность – 64%. Период полувыведения – 40-50ч.

Применяется хлорталидон в качестве мочегонного средства при застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения; циррозе печени с портальной гипертензией, нефрозах и нефритах за исключением тяжелых прогрессирующих форм с уменьшенной скоростью клубочковой фильтрации, токсикозе беременных, в том числе и при нефропатии и эклампсии, несахарном мочеизнурении, диспротеинемических и ожирении и взрослых. Используется для лечения артериальной гипертензии в дозе 25-30мг/сут в 1 прием. Его прием позволяет добиться в 2 раза более мощного диуретического эффекта по сравнению с гидрохлортиазидом. Хорошо комбинируется с петлевыми и калийсберегающими препаратами.

Назначают хлорталидон внутрь утром до приема пищи. Дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и оказываемого эффекта. В качестве мочегонного средства разовая доза колеблется от 0,025 до 0,1г. При легкой степени артериальной гипертензии – 25мг 1 раз в день или по 50мг 3 раза в неделю. При необходимости возможно повышение дозы до 50 мг/сут. При отежном синдроме начальная доза 100-120мг через день; в тяжелых случаях 100-120мг/сут в течение первых нескольких дней, затем необходимо перейти на поддерживающую дозу 100-50-25мг/сут 3 раза в неделю. Несахарный почечный диабет: начальная доза 100мг 2 раза в день, поддерживающая доза 50мг в день. При его применении целесообразно назначить препараты калия.

В процессе лечения хлорталидоном необходимо контролировать уровень мочеотделения, ионный состав крови и артериальное давление. Не назначать хлорталидон при гиперчувствительности, гипокалиемии, острой почечной недостаточности, печеночной коме, остром гепатите, сахарном диабете, подагре и в период лактации.

Осмотические диуретики

Мочевина проявляет свое мочегонное и обезвоживающее действие в связи со строением молекулы мочевины. После приема внутрь препарат в организме не подвергается обменным процессам, фильтруется через клубочки без обратного всасывания. Образующееся высокое осмотическое давление, создаваемое в канальцах приводит к сильному водному диурезу.

Снижение артериального давления под действием мочевины происходит не только в результате усиление диуреза, но и в результате ее воздействия на рецепторы гипоталамуса. Применение мочевины предупреждает и уменьшает отек мозга, токсический отек легких, понижает внутриглазное давление.

Назначают мочевину на ранних стадиях отека мозга, в офтальмологии при глаукоме, особенно во время острых приступов. Раствор мочевины для внутривенного введения готовят непосредственно перед введением. Обычно используют 30% раствор, приготовленный на 10% растворе глюкозы. Вводят раствор капельно со скоростью 40-60-80 капель в минуту. Только при необходимости получить быстрый и максимальный эффект увеличивают скорость введения до 80-120 капель в минуту. Общая доза - 0,5-1,5г (в среднем 1г) мочевины на 1кг массы тела. Эффект наступает обычно через 15-30мин, достигает максимума через 1-1 1/2ч от начала введения раствора и длится 5-6ч и более (до 14ч). При необходимости можно вводить повторно (не более 2-3 раз) с промежутком 12-24ч. При отеке мозга отмечают снижение внутричерепного давления, уменьшение напряжения твердой мозговой оболочки, появление пульсации; при глаукоме – снижение внутриглазного давления.

При глаукоме мочевину назначают внутрь в виде 50% или 30% раствора в сахарном сиропе в дозе 0,75-1,5г/кг. Снижение внутриглазного давления после перорального применения мочевины наступает через 30-45мин, однако дегидратирующее влияние на мозговую ткань проявляется только при пероральном введении. При вливании раствора мочевины больным, находящимся в бессознательном состоянии или под наркозом, для отведения мочи следует ввести в мочевого пузырь катетер и не допускать попадания раствора под кожу во избежание раздражения и некроза тканей. Для очистки гнойных ран от некротических масс (омертвевших участков ткани) в виде орошений и влажных повязок используют 10% раствор мочевины.

В связи с обезвоживанием организма пациенты испытывают жажду и сухость во рту, Отмечается изжога, анорексия, и воспаление вен в месте введения. изжога, анорексия (отсутствие аппетита), тромбоз (нарушение проходимости) вен, флебит (воспаление вен) в месте введения. Противопоказанием для введе-

ния мочевины служит резко выраженная сердечно-сосудистая недостаточность. Недопустимо назначение мочевины с другими мочегонными средствами.

Маннитол – осмотический диуретик, который за счет повышения осмотического давления плазмы крови и фильтрации в почечных клубочках без последующей канальцевой реабсорбции (маннит мало подвергается обратному всасыванию) приводит к удерживанию воды в канальцах почек и увеличению объема мочи. В химическом отношении является шестиатомным спиртом, почти не метаболизируется, свободно фильтруется в почечных клубочках в мочу, хотя может подвергаться незначительному метаболизму в печени с образованием гликогена. Действует маннитол, в основном, в проксимальных канальцах, хотя эффект в незначительной степени сохраняется в нисходящей петле нефрона и в собирательных трубочках, резко повышая осмотическое давление мочи. Как только осмотическое давление превысит давление в окружающих тканях – исчезает осмотический градиент, прекращается реабсорбция воды, и объем мочи увеличивается.

Препарат не проникает через клеточные и тканевые барьеры, не повышает содержание остаточного азота в крови. Повышая осмолярность плазмы крови, вызывает перемещение жидкости из тканей (в частности, глазного яблока, головного мозга) в сосудистое русло. Диурез сопровождается умеренным увеличением натрийуреза без существенного влияния на выведение калия. Диуретический эффект тем выше, чем больше концентрация (доза), однако он не эффективен при нарушении фильтрационной функции почек, а также при азотемии у больных с циррозом печени и с асцитом.

Маннитол вводят внутривенно. Объем распределения маннитола соответствует объему экстрацеллюлярной жидкости, поскольку он распределяется только во внеклеточном секторе. Период полувыведения маннитола составляет около 100мин. Выведение маннитола регулируется клубочковой фильтрацией, без существенного участия канальцевой реабсорбции и секреции. Если ввести внутривенно 100г маннитола, то 80% его определяется в моче в течение 3ч. У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения маннитола может увеличиваться до 36ч.

Основными показаниями к назначению маннитола: отек мозга, внутричерепная гипертензия (при почечной или почечно-печеночной недостаточности), олигурия при острой почечной или почечно-печеночной недостаточности с сохраненной фильтрационной способностью почек (в составе комбинированной терапии), посттрансфузионные осложнения после введения несовместимой крови. Следует помнить, что маннитол применяют только при угрозе развития

почечной недостаточности, но при ее возникновении маннитол категорически противопоказан, так как будет повышаться ОЦК, что будет способствовать развитию острой сердечной недостаточности.

Показано назначение маннитола для лечения острого приступа глаукомы или при подготовке пациентов с глаукомой к оперативному вмешательству, при отеке мозга (за исключением отека, обусловленного повреждением гематоэнцефалического барьера или внутричерепным кровотечением).

Часто используется препарат для лечения отравлений, как элемент форсированного диуреза при отравлении барбитуратами, салицилатами. В качестве профилактического средства для предупреждения гемолиза при оперативных вмешательствах с использованием экстракорпорального кровообращения, с целью предупреждения ишемии почек и связанной с ней острой почечной недостаточности.

Вводится маннитол внутривенно (медленно струйно или капельно), но перед введением его следует подогреть до температуры 37°C. Профилактическая доза составляет 0,5г/кг массы тела, лечебная 1,0-1,5г/кг массы тела. Суточная доза маннитола не должна превышать 140-180г. (можно на водяной бане). При операциях с искусственным кровообращением препарат вводят в аппарат в дозе 20-40г непосредственно перед началом перфузии. Пациентам с олигурией следует предварительно ввести внутривенно капельно пробную дозу (200мг/кг) в течение 3-5мин. Если после этого в течение 2-3ч не будет отмечено повышения скорости диуреза до 30-50мл/ч, от дальнейшего введения препарата следует отказаться.

При левожелудочковой недостаточности (в связи с риском развития отека легких) нужно сочетать маннитол с быстродействующими петлевыми диуретиками. и при этом необходим контроль уровня артериального давления, диуреза и концентрацию калия и натрия сыворотке крови (калий, натрий). В случае появления при введении препарата головной боли, рвоты, головокружения, нарушения зрения следует прекратить введение и исключить развитие такого осложнения, как субдуральное и субарахноидальное кровотечение. При появлении признаков обезвоживания необходимо введение в организм жидкости. Возможно применение при сердечной недостаточности (только в комбинации с петлевыми диуретиками) и при гипертоническом кризе с энцефалопатией. Повторное введение маннитола должно проводиться под контролем показателей водно-электролитного баланса крови. Введение маннитола при анурии, вызванной органическими заболеваниями почек, может привести к развитию отека легких.

ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда, а также сердечной и почечной недостаточности. Распространенность АГ составляет 20-40% у взрослого населения многих развитых стран мира, а среди лиц пожилого возраста ее частота превышает 50%. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной пожизненной медикаментозной терапии АГ. При снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст. риск развития мозгового инсульта снижается в среднем на 40%, а инфаркта миокарда – на 16%

Среди различных классов антигипертензивных средств используются диуретики. Опыт применения тиазидных диуретиков в лечении АГ гораздо более обширен, чем других препаратов, история их использования начинается с конца 50-х годов прошлого века

В самом начале истории применения тиазидных диуретиков при лечении АГ применялись высокие дозы (50-200 мг гидрохлоротиазида и хлорталидона в день или эквивалентные дозы других диуретиков). Эти дозы могли индуцировать нарушения водно-электролитного баланса, а также пуринового, углеводного и липидного обмена. В силу указанных причин, до 90-х годов прошлого века считалось, что тиазидные диуретики не подходят для монотерапии АГ, особенно у больных сахарным диабетом или атерогенной дислипидемией.

В 90-е годы коренным образом изменилось отношение к тиазидным диуретикам как к антигипертензивным препаратам. Установлено, что хорошего антигипертензивного эффекта можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков (менее 50 мг гидрохлоротиазида или хлорталидона в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов.

Согласно алгоритму Британского гипертонического общества выбор препарата зависит от возраста и расовой принадлежности пациента. У пациентов менее 55 лет белой расы лечение АГ начинают с ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II или β -адреноблокаторов. Пациентам 55 лет и старше рекомендуется, а также лицам негроидной расы – терапия блокаторами медленных кальциевых каналов или диуретиками.

Наиболее часто используемыми и, следовательно, наиболее изученными, представителями диуретиков в клинических исследованиях являются хлорталидон, гидрохлоротиазид и индапамид (в том числе в форме индапамида-

ретард. Наиболее популярными диуретиками, используемыми для лечения АГ являются гидрохлоротиазид и индапамид (индапамид-ретард). Хлорталидон присутствует в составе комбинированного препарата с атенололом.

Мета-анализ, специально посвященный сравнению результатов исследований с использованием хлорталадиона не выявил существенных различий по влиянию хлорталидона и других тиазидных диуретиков на клинические исходы. Таким образом, в настоящее время не существует сильных доказательств в поддержку применения хлорталидона вместо гидрохлортиазида.

Гидрохлортиазид – один из наиболее изученных диуретиков, входит в большинство фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и в настоящее время остается одним из наиболее важных препаратов для снижения АД, достоверно уменьшая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и снижая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Различают две фазы в изменениях гемодинамики у пациентов с АГ при лечении тиазидными диуретиками. В первые 4-6 недель терапии диуретиками АД снижается преимущественно за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости на 10–15%. Сердечный выброс в это время уменьшается, так как гиповолемия ведет к уменьшению венозного возврата к сердцу. Общее периферическое сосудистое сопротивление не изменяется или несколько повышается. Масса тела уменьшается в начале терапии диуретиками примерно на 1-1,5кг. Плазменная активность ренина возрастает.

Лечение относительно высокими дозами гидрохлортиазида (50мг и более) в течение первого года может сопровождаться повышением уровня общего ХС, ХС ЛПНП на 5–7% без существенного влияния на ХС ЛПВП. При этом ни в одном из длительных исследований не выявлено повышения уровня сыровоточного ХС на фоне терапии гидрохлортиазидом в малых дозах по сравнению с плацебо. Таким образом, рекомендуемая доза препарата в лечении АГ – 12,5-25мг ежедневно утром натощак обладает достаточным антигипертензивным эффектом и не влияет на показатели липидного обмена.

Высокие дозы гидрохлортиазида могут повышать сыровоточные уровни мочевой кислоты (в среднем на 0,8–1,5 мг/дл) и вызывают развитие приступа подагры у 3% больных, в то время как при использовании тиазидных диуретиков в рекомендуемых в настоящее время низких дозах (12,5–25 мг гидрохлортиазида) повышение уровней мочевой кислоты (в среднем на 0,3–0,6 мг/дл) и частота подагры намного меньше. Диуретики обычно противопоказаны больным с подагрой или выраженной бессимптомной гиперурикемией (более 10 мг/дл). Если у таких больных требуется использование тиазидных диуретиков,

то одновременно следует назначить аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут для снижения уровня мочевой кислоты и предотвращения приступа подагры.

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальцийурическое) действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом.. Учитывая кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время они считаются антигипертензивными препаратами первого ряда у больных АГ в сочетании с остеопорозом.

Антигипертензивный эффект индапамида, по-видимому, более выражен, чем у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В дозе 2,5 мг/сут индапамид снижает систолическое АД в среднем на 9–53 мм рт. ст. и диастолическое АД на 3–43 мм рт. ст. У больных с мягкой и умеренной формами АГ монотерапия индапамидом позволяет получить хороший антигипертензивный эффект примерно в 70%, что выше, чем эффективность других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Более чем у 60% больных высокая эффективность индапамида сохраняется при его длительном назначении.

Начальная доза индапамида составляет 1,25 мг/сут. После 4 нед терапии дозу препарата при необходимости повышают до 2,5 мг/сут. Антигипертензивный эффект индапамида проявляется после нескольких дней терапии и постепенно нарастает. Для полного проявления антигипертензивного действия препарата требуется не менее 16 нед.

В отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек. Наряду с антигипертензивным действием индапамид вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ.

Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание калия, мочевой кислоты и глюкозы в крови и на липидный состав крови. Индапамид не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина, поэтому он является наиболее безопасным диуретиком для лечения АГ у больных с сахарным диабетом. Индапамид более пригоден, чем другие диуретики, для начальной терапии АГ у больных не только с сахарным диабетом, но и с недиабетическими заболеваниями почек.

В отличие от тиазидных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов. Как и другие тиазидные и тиазидоподобные диуретики, индапамид обладает кальцийсберегающим

действием, поскольку уменьшает экскрецию кальция с мочой. Это делает перспективным его применение при лечении АГ у больных с выраженным остеопорозом и нефролитиазом.

В дозе 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут.

Индапамид отличается от других диуретиков лучшей переносимостью. В 1-2% случаев индапамид приходится отменять из-за побочных эффектов, хотя в связи с развитием гипокалиемии у 5–10% больных АГ его приходится комбинировать с калийсберегающими диуретиками. Гипокалиемия реже развивается при лечении ретардной формой индапамида по сравнению с обычной лекарственной формой препарата.

Индапамид-ретард применяется однократно в дозе 1,5 мг. После полного и быстрого всасывания из ЖКТ его концентрация в плазме достигает максимального уровня уже через 1-2 часа. Однако благодаря разработке нового матрикса препарата его концентрация уменьшается постепенно, равномерно и длительно в течение 24 часов, лишь незначительно колеблясь в пределах максимального уровня даже после 16 часов. Более того, однородный антигипертензивный эффект после его приема сохраняется до 32 часов после приема препарата. Время антигипертензивного действия также важно в ситуации, когда больной по разным причинам пропускает очередной прием препарата, что происходит довольно часто, у 35% больных.

Степень снижения АД при лечении индапамид-ретардом в дозе 1,5 мг соответствует эффективности 20 мг эналаприла в сутки и 5 мг амлодипина в сутки. Индапамид-ретард в этой дозе более эффективен в снижении АД, чем гидрохлортиазид в дозе 25 мг. Индапамид-ретард у больных с АГ и сахарным диабетом приводит к снижению микроальбуминурии на 35%.

Доказано, что на фоне приема индапамида-ретарда (1,5 мг) у лиц старше 80 лет наблюдалось снижение риска развития фатального и нефатального инсульта на 30%, смерти от всех причин на 21%, смерти от сердечно-сосудистых причин на 23%, развития сердечной недостаточности на 64%.

Диуретики – самый недорогой класс из антигипертензивных препаратов. Конечно, стоимость препарата никогда не должна быть основным критерием выбора того или иного лечения. Однако, если эффективность двух способов лечения одинакова, логично выбрать менее дорогостоящий препарат.

В качестве монотерапии у женщин диуретики, по-видимому, более эффективны, чем у мужчин, более эффективны при низкорениновой объем-зависимой АГ, которая встречается у лиц пожилого и старческого возраста и пациентов с сахарным диабетом или ожирением.

В многочисленных контролируемых исследованиях показано, что эти диуретики не только эффективно снижают АД, но и достоверно уменьшают риск развития мозгового инсульта больных АГ в среднем на 34–51% и застойной сердечной недостаточности на 42–73%, а также смертность от сердечно-сосудистых причин на 22–24%.

Все случаи резистентной АГ – несомненное показание к применению тиазидовых диуретиков в комбинированном лечении, так как самой частой причиной резистентности АГ к лечению является увеличение ОЦК на фоне антигипертензивного лечения.

Диуретики усиливают эффективность антигипертензивных препаратов, относящихся к четырем другим основным классам, возможно, за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Наиболее рациональными являются комбинации диуретиков с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов. В таких комбинациях диуретики способны контролировать АД у 70–80% больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни.

Комбинация диуретика с ингибиторами АПФ воздействующей на два краеугольных камня патофизиологии АГ. Цепь событий такова: уменьшение объема — активация РААС (возможная причина ускользания гипотензивного эффекта при монотерапии диуретиками).

Необходимо упомянуть о наиболее распространенных ошибках, которые могут привести и приводят к недооценке клинической ценности диуретиков: преждевременная смена тактики терапии; назначение диуретиков после или вместе с антагонистами кальция; назначение двух диуретиков с одинаковым механизмом действия; назначение тиазидных или калийсберегающих диуретиков при сниженной функции почек; назначение тиазидов при низком сердечном выбросе; сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой, стероидными гормонами, антиаритмиками 1- и 3-го классов, теофиллином или β_2 -адреномиметиками.

Противопоказаниями для длительного применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных АГ являются гипокалиемия, подагра, бессимптомная гиперурикемия, декомпенсированный цирроз печени, непереносимость сульфаниламидных производных (диуретиков, сахароснижающих и ан-

тибактериальных препаратов). В высоких дозах тиазидные диуретики противопоказаны при сахарном диабете, особенно 1 типа. С большой осторожностью следует назначать диуретики больным с желудочковыми аритмиями или получающим сердечные гликозиды или соли лития.

В соответствии с международными и национальными рекомендациями (2010г) тиазидные и тиазидоподобные диуретики рекомендованы у лиц с систолической АГ (у пожилых) и про ХСН; петлевые диуретики (фуросемид) при сочетании АГ с ХСН или почечной недостаточностью; антагонисты альдостерона после перенесенного инфаркта миокарда и при ХСН.

При неосложнённом гипертоническом кризе рекомендован приём фуросемида в дозе 20-40мг внутрь у лиц с изолированной систолической АГ, АГ в сочетании с ХСН и у пожилых. При осложнённом гипертоническом кризе фуросемид назначается в/вено в дозе 20-100мг предпочтительно при сопутствующей острой левожелудочковой недостаточности.

ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

При использовании диуретической терапии наблюдается уменьшение одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке. Дозы петлевых и тиазидных диуретиков и регулярность их назначения подбираются индивидуально в зависимости от выраженности задержки жидкости.

Лечение мочегонными начинается с применения менее активных препаратов. Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению петлевых диуретиков.

Гипотиазид – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется у больных с умеренной ХСН (II ФК) в дозах 25-100мг. При более высоких дозах диуретический эффект увеличивается незначительно, а риск побочных эффектов заметно возрастает.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, также может быть использован у пациентов с начальными стадиями ХСН в суточной дозе 1,5-4,5мг.

Основой лечения отёчного синдрома при ХСН являются петлевые диуретики, которые эффективны даже при явлениях почечной недостаточности. Наиболее востребованным представителем этого класса является фуросемид,

который применяют внутривенно при обострении ХСН и в таблетированной форме для длительной поддерживающей терапии. Диапазон доз от 20-40 до 500 и более мг в сутки.

Этакриновая кислота по диуретическим свойствам близка к фуросемиду, но существенно отличается по химической структуре. Поэтому при развитии толерантности к фуросемиду её назначение может быть эффективно. Назначают по 25-50 до 250мг в сутки.

Фуросемид и этакриновая кислота, введенные внутривенно, снижают давление в легочной артерии и давление заполнения левого желудочка, вызывают вено- и артериолодилатацию, с чем связано улучшение сократительной способности миокарда.

Буметанид сильный петлевой диуретик. Обычно используется в дозах 0,5-2мг (максимальная доза 10мг/сут). Можно использовать вместо фуросемида или этакриновую кислоту и применять в комбинации с ними у больных с упорным отечным синдромом при ХСН III – IV ФК.

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик. Его применяют в суточных дозах от 2,5-5мг до 100-200мг. Торасемид имеет значительно меньшее по сравнению с другими диуретиками влияние на экскрецию калия с мочой. Главным положительным свойством и отличием торасемида от других петлевых диуретиков является его тормозящее влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Он не усугубляет нежелательную у пациентов с ХСН гиперактивацию симпатической нервной системы. Кроме того известно, что торасемид, благодаря антиальдостероновому эффекту, способен уменьшать развитие фиброзных изменений в миокарде и благоприятно влиять на диастолическую функцию сердца.

Минимальный риск возникновения гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы и его способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования объясняют положительный долгосрочный прогноз больных с ХСН.

Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы – активную и поддерживающую. В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1-2 литра в сутки. Чрезмерно интенсивная дегидратация может вызывать гиперактивацию нейрогуморальных систем и «рикошетную» задержку жидкости в организме.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных средств. Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков: попытка «ударно-

го» диуреза – один раз в несколько дней. Следует использовать минимальные эффективные дозы диуретиков. В период поддерживающей терапии при определении дозы диуретиков важное значение имеет регулярное взвешивание больного.

Тактика диуретической терапии в зависимости от функционального класса ХСН

I ФК – не лечить мочегонными;

II ФК (без застоя) – не лечить мочегонными;

II ФК (застой) – тиазидные, при неэффективности – петлевые диуретики;

III ФК (декомпенсация) – петлевые (тиазидные) + спиронолактон;

III ФК (поддерживающее лечение) – тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (по 0,25-0,5 х 2-3 раза / сут в течение 3-4 дней раз в 2-3 недели);

IV ФК – петлевые + тиазидные (иногда сочетание двух петлевых диуретиков) + спиронолактон + ингибиторы карбоангидразы.

Спиронолактон обладает диуретическим эффектом, зависящим от уровня альдостерона в плазме крови. Основной особенностью действия препарата считается нейрогуморальная модуляция активированной РААС. Его включение в комплекс терапии вместе с активными диуретиками сопровождается увеличением диуреза в пределах 20%, что позволяет снизить дозы петлевых и (или) тиазидных диуретиков.

Спиронолактон целесообразнее использовать после того, как диуретический эффект более активных тиазидных или петлевых диуретиков через 1-2 недели терапии ослабевает. Назначают препарат по 25-50-100мг/сут в 1-2 приёма. Показателем эффективности и успешности терапии спиронолактоном является исчезновение чувства жажды, сухости во рту и исчезновения специфического "печеночного запаха" изо рта, параллельно с положительным диурезом и снижением массы тела больного. У тяжелых больных с ХСН III – IV ФК дополнительное к ингибиторам АПФ назначение малых доз верошпирона (25мг/сут) может положительно влиять на прогноз.

Триамтерен в качестве калийсберегающего средства применяется по 25-100мг/сут, с дальнейшим индивидуальным подбором дозы (но не более 300мг/сут в 2 приема). При ХСН используют и комбинированный с гидрохлортиазидом препарат (гидрохлортиазид+триамтерен по 1-2 таблетке на прием 1-2 раза в сутки). При назначении любого калийсберегающего диуретика возрастает риск развития гиперкалиемии и гипонатриемии, поэтому необходимо в начале лечения каждые 5-7 дней определять уровни калия и креатинина в

сыворотке крови до их стабилизации, затем эти исследования повторяют через каждые 3-6 месяцев или по клинической необходимости.

Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид подкисляют **среду**, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых развивается метаболический алкалоз.

Рефрактерность к мочегонным средствам бывает ранняя и поздняя. Причинами резистентности к действию диуретиков являются: гипонатриемия разведения, гиперальдостеронизм, активный воспалительный процесс, гипопротеинемия, полицитемия, артериальная гипотония, гипоксия. Пациенты могут стать невосприимчивы к высоким дозам диуретиков, если они потребляют большие количества натрия с пищей, принимают средства, которые могут блокировать эффекты диуретиков (например, НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2) или имеют существенное ухудшение функции или перфузии почек.

Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после назначения мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогуморальных систем и тем сильнее, чем активнее дегидратация. При превышении количества выделяемой мочи над объёмом выпитой жидкости на 2,5 литра и более рефрактерность развивается практически всегда.

Преодолевается она адекватным (не чрезмерным) диурезом и обязательным совместным применением ингибиторов АПФ (даже в минимальных дозах) и спиронолактона.

Поздняя рефрактерность развивается спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, где и осуществляется действие диуретиков.

Преодолевать этот вид рефрактерности значительно труднее. Требуется строгое ограничение приема соли, периодическая (раз в 3–4 недели) смена диуретика и их комбинация с ингибиторами АПФ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида. Преодоление поздней устойчивости к мочегонным средствам достигается также введением вдвое большей, чем предыдущая неэффективная, дозы диуретика и только внутривенно. Фуросемид должен вводиться дважды в сутки либо постоянно капельно.

В особо тяжёлых случаях необходимо использовать максимальные дозы диуретиков, например, фуросемида до 2000мг в сутки, комбинируя препараты с разным механизмом действия. При САД более 100 мм рт. ст. – эуфиллин (5-10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно с последующим внутривенным введением фуросемида) или сердечные гликозиды, при более низком АД – допамин (2–5мкг/мин) внутривенно. При необходимости – использование стероидных

гормонов (преднизолон внутривенно до 180-240мг и перорально до 30мг). Особенно важно назначать диуретики с введением альбумина или плазмы при гипопротеемии, но данная комбинация эффективна и у пациентов с нормальным уровнем белка.

При усилении явлений декомпенсации применяют спиронолактон в высоких дозах (100-300мг), назначаемых однократно утром или в два приема утром и днём 1-3 недели до достижения компенсации. После этого доза препарата должна быть уменьшена до поддерживающей (25-50мг в сутки).

В последнее время при лечении ХСН находит применение современный тиазидный диуретик метолазон (дозы от 2,5 до 10мг в сутки), который в США рассматривается как основное дополнение к петлевым диуретикам при рефрактерном отеком синдроме. Метолазон легко растворяется в жирах благодаря этому легко проникает в эпителиальные клетки кортикального сегмента восходящей части петли Генле, несмотря на выраженные явления почечной и сердечной недостаточности. Это отличает его от остальных тиазидных диуретиков. Другим преимуществом метолазона является его длительный (до 24 ч) эффект. Считается, что метолазон в сочетании с петлевыми диуретиками является одной из наиболее эффективных комбинаций в лечении ХСН. Диуретики не следует применять в качестве монотерапии, даже в случае умеренно выраженной ХСН, из-за усиления нейрогуморальной активации.

Основными недостатками диуретических средств являются гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящая к рикошетной задержке жидкости, электролитные расстройства (гипокалиемия и гипомагниемия), метаболические нарушения, за счет уменьшения объема циркулирующей крови (повышение уровня глюкозы и холестерина). Поэтому применение тиазидных и петлевых диуретиков должно сочетаться с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и калийсберегающими препаратами. Пациенты с умеренной ХСН отвечают благоприятно на низкие дозы препаратов. Прогрессирование ХСН характеризуется потребностью в увеличении доз. Критериями положительного действия мочегонных препаратов при ХСН являются: улучшение клинического состояния (уменьшение отеков, снижение массы тела, одышки, увеличение и т.д.), стойкое снижение давления наполнения желудочков в покое и при физической нагрузке, уменьшение частоты внезапной смерти, развития острых сосудистых катастроф, увеличение продолжительности жизни.

ДИУРЕТИКИ В СПОРТЕ

Лекарственные средства из группы диуретиков иногда используются в тех видах спорта, где необходим жесткий контроль веса (гимнастика, борьба, бокс, конный спорт). В культуризме диуретики используются для удаления из организма "излишней" воды. Кроме того, с помощью диуретиков спортсмены пытаются маскировать прием других запрещенных препаратов. Расчет здесь простой: при увеличении объема мочи падает концентрация веществ из запрещенного списка и их метаболитов, а следовательно, становится труднее обнаружить и идентифицировать. Быстрее выводятся из организма «запрещенные препараты» попавшие в системный кровоток.

Неумеренное и неправильное применение диуретиков в спорте может привести к нарушениям солевого баланса и, в частности, потеря калия, опасна тем, что нарушается работа калиево-натриевого насоса, обеспечивающего процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, в сердечной мышце, поперечнополосатой мускулатуре. В результате могут возникнуть помрачение сознания, нарушение сердечного ритма, потеря спортивной формы и многие другие неприятные последствия (слабость, головокружение, головная боль, тошнота и т.д.).

Все диуретики, используемые в медицинской практике включены в список запрещенных веществ 2010-2012 гг. в группу S5. Диуретики и другие маскирующие агенты. В данный список включает следующие препараты: ацетазоламид, амилорид, буметанид, канреон, хлорталидон, этакриновая кислоты, фуросемид, индапамид, метолазон, спиролактон, бендрофлуметиазид, хлортиазид, гидрохлортиазид, триамтерен. Современные методы обнаружения диуретиков с использованием жидкостной и газовой хроматографии и масс-спектрометрии настолько чувствительны, что позволяют определять менее 200 нг/мл мочи любого из данного списка.

При назначении диуретических лекарственных средств, врачами спортивных команд в соревновательном или внесоревновательном периоде необходимо составить и предоставить особое Терапевтическое использование для диуретика. Без донного протокола умышленное или непреднамеренное использование диуретиков в спорте может привести к дисквалификации спортсмена до 2 лет. Основными показаниями применения диуретиков в спорте является устранение отеков после неадекватной карбогидратной загрузки в соревновательном периоде (1 г углеводов задерживает в организме 4 г воды); и для наиболее быстрого выведения избыточного количества натрия (при форсированной натриевой разгрузке).

Список литературы

Евсиков Е.М. Индапамид современный гипотензивный препарат с сочетанием механизмов действия. Индап. Москва. 2000. 26.

Кардиология: Национальное руководство, Беленков Ю.Н., ГЭОТАР-Медиа, 2008 г

Клиническая фармакология: Национальное руководство, Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, ГЭОТАР-Медиа, 2009 г

Куимов А.Д., Ложкина Н.Е., Казина Н.П. Лечение больных ХСН с синдромом АГ индапамидом в капсулированной форме и эналаприлом. Индап. Москва. 2000. –77 с.

Машковский М.Д. Лекарственные средства 16-е изд., перераб., испр. и дополненное. – М.: Новая волна. – 2010, -1216с.

Преображенский Д.В, Сидоренко Б.А. Дифференциальная медикаментозная терапия при артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2001. Т 3, 10, - 83 с.

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И. М., Марьенич А.В. Место диуретиков в лечении АГ. Индап. Москва, 2000.

Фармакология спорта поб общ. ред. С.А.Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д.Сейфуллы К., Олимп. ли-ра, 2010, -640с

Шилов А.М., Князева С.А., Ушакова М.В. Бетаблокаторы в лечении АГ. Российские медицинские вести. 2001, том 6, № 4, стр. 31-35.

Ali SS, Sharma PK, Garg VK, Singh AK, Mondal SC. The target-specific transporter and current status of diuretics as antihypertensiveFundam Clin Pharmacol. 2011 Dec 7. doi: 10.1111/j.1472-8206.

Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. // Amer. J. Cardiol. 1996, 77, 128, - 168-178.

Chobanian AV, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. New England Journal of Medicine. 2003, V.289, p. 2560-2563.

Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goalsClin Drug Investig. 2008, V. 28, N11. P. 713-734.

Flynn JT. Treatment of high blood pressure: Drug therapy. In: Kaplan NM, et al. Kaplan's Clinical Hypertension. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2010, -192p.

Gbeassor F.M., Grose J.H., Le Bel M. Influence of diuretics on prostaglandin and thromboxane synthesis. // Clin. and Invest. Med., 1982, N5. 26-31.

Grantham J.J., Chonko A.M. The physiological basis and clinical use of diuretics. Sodium and Water Homeostasis. New York, 1978, -179 p.

Hendrik Schäfer H, Sudano I, Theus GR, Noll G, Burnier M Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. Blood Press. 2012 Feb 17

High blood pressure: Medicines to help you. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forwomen/ucm118594.htm>. Accessed Sept. 30, 2010.

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. // Arch. Intern. Med. 1997, V 157, -213-218.

Kaplan N.M. Clinical hypertension. 7 edition. Baltimore, 1998

Kaplan NM, et al. Indications and contraindications to the use of specific antihypertensive drugs. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed Sept. 30, 2010.

MRPLs for detection of Non-Threshold Prohibited Substances in human urine// WADA Technical Document – TD2013MRPL.

Ogilvie R.I. Diuretic treatment in essential hypertension. // Current Medical Research and Opinion. 1983, N8, 53-61.

Opie L.H. Drugs for the heart. 4edition. Philadelphia, 1995.

Passeron J., Panly N., Despart J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension. Postgrad. // Med. J., 1981, V 57, 53-56.

Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. and all. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as firstline agents. A systematic review and metaanalysis. JAMA, 1997, V.277, 739-742.

Smith T.W., Brannwald E. The management of heart failure // Heart Disease. 1984. - 587 p.

Stimpel M. Arterial hypertension. Berlin, New York, 1996, 8.

Types of blood pressure medications. American Heart Association. <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Types-of-Blood-Pressure-Medications> UCM_303247 Article.jsp. Accessed Sept. 30, 2010.

Учебное издание

Хоменко Александр Игнатьевич
Подобед Валентин Михайлович
Одинец Владимир Савельевич

Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия:
ДИУРЕТИКИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. М. Подобед

Подписано в печать 12. 12. 2012. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 2,48. Тираж 100 экз. Заказ 296.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.