

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

**МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА**

## Оглавление

<b>Введение.....</b>	<b>3</b>
<b>I. Развитие диуретиков в медицине.....</b>	<b>6</b>
1.1 История создания мочегонных средств.....	6
1.2 Классификация и фармакология диуретиков.....	7
1.3 Диуретики, применяемые при гипертонической болезни.....	9
1.4 Влияние диуретиков на организм.....	13
<b>II. Особенности и характеристики диуретиков при лечении гипертонии....</b>	<b>16</b>
2.1 Петлевые диуретики.....	16
2.2 Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.....	22
2.3 Калийсберегающие диуретики.....	29
2.4 Антагонисты альдостерона.....	32
<b>III. Гипертоническая болезнь и диуретики.....</b>	<b>35</b>
3.1 Необходимость применения диуретиков при гипертонии.....	35
3.2 Медикаментозная терапия.....	37
3.3 Противопоказания и побочные эффекты при лечении гипертонии.....	40
<b>IV. Практическая часть.....</b>	<b>44</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>48</b>
<b>Список используемой литературы.....</b>	<b>50</b>

## Введение

Сегодня гипертония приняла характер всемирной эпидемии, 40% населения России страдают ею, и даже при лечении этой болезни только у 17% женщин давление приходит в норму, а у мужчин — вообще 6%. Все потому, что лечение не начинается вовремя, на ранних стадиях заболевания. Проблема еще и в том, что обычно гипертония сочетается с другими болезнями типа сахарного диабета, ожирения. Одно влияет на другое, и привести давление в норму бывает сложно. При этом повышенное давление является пусковым механизмом для развития разных заболеваний и осложнений, некоторые из них могут быть опасными для жизни. Именно поэтому гипертонию нельзя запускать. Гипертоническая болезнь является самым распространенным заболеванием системы кровообращения во всем мире. Около 30% населения земного шара страдают этим недугом. В последние годы отмечается значительное «омоложение» заболевания — среди заболевших все больше людей молодого, среднего возраста.

Гипертония чревата тяжелыми, инвалидизирующими осложнениями, нередко приводит к смерти. В то же время при соблюдении ряда правил возникновение и развитие заболевания можно отсрочить на годы. Каждый человек должен быть знаком с факторами риска развития гипертонии, ее симптомами и принципами лечения. В лечении первичной гипертензии с успехом применяются немедикаментозные и медикаментозные методы, взаимодополняющие друг друга.

Для того чтобы утвердить человеку диагноз гипертоническая болезнь, нужно выявить стойкое повышение АД и исключить наличие других болезней, для которых характерен синдром артериальной гипертензии.

Повышение кровяного давления определяется с помощью обычного тонометра — АД измеряет врач или сам пациент. Непременным условием является соблюдение методики измерения АД — измерение производят после 3-5 минут отдыха в комфортной обстановке, сидя, в состоянии покоя, плечо и

сердце должны располагаться на одном уровне. Уровень АД выше или равный 140/90 мм рт. ст. говорит о подозрении на эссенциальную гипертензию. В диагностически сложных случаях применяется методика суточного мониторирования артериального давления. Кроме гипертонической болезни, существует еще целый ряд заболеваний, сопровождающихся повышением АД: патологии почек (хронический пиело-/гломерулонефрит), вазоренальная гипертензия (вызванная сужением почечной артерии), опухоль надпочечников — феохромоцитома, коарктация аорты (врожденный дефект сосуда), эндокринные нарушения (синдром Конна, болезнь Иценко-Кушинга). Чтобы исключить наличие этих патологий, врач назначает комплексное обследование. Дополнительное обследование направлено на обнаружение патологий органов-мишеней. Оно позволяет уточнить стадию гипертонической болезни, назначить соответствующее лечение. Для лечения гипертонической болезни широко используются так называемые диуретики (или мочегонные средства). [11]

Механизм гипотензивного действия мочегонных средств в основном связан с выделением ионов натрия и воды из организма и уменьшением объема циркулирующей крови. В данной работе рассматривается влияние и воздействие гипертонической болезни при лечении мочегонными средствами или диуретиками.

Целью данной работой является узнать , какую роль мочегонные средства выполняют на сегодняшний день при лечении гипертонической болезни.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

- изучить развитие мочегонных (диуретиков) в медицине;
- произвести их классификация и изучить фармакологию;
- рассмотреть диуретики которые необходимы при лечении гипертонической болезни;
- влияние данных мочегонных на организм;
- выявить их основные особенности и характеристики;
- рассмотреть вопросы противопоказаний и побочных эффектов при лечении мочегонными средствами;

- доказать целесообразность применения диуретиков при лечении гипертонической болезни.

# Глава I. Развитие диуретиков в медицине и их роль в лечении гипертонии.

## 1.1 История создания мочегонных средств

На протяжении всего существования человечества велись интенсивные поиски органических и неорганических веществ, которые могли бы быть эффективными при лечении отеков. К началу XX в. эти поиски были малоуспешными: в арсенале числились лишь очень слабые диуретики, такие как каломель, морской лук или близкие по строению к кофеину средства. С начала 20-х гг. прошлого столетия в качестве диуретиков начали применять соединения ртути. Это были первые высокоэффективные мочегонные средства, однако они обладали высокой токсичностью. С внедрением в медицинскую практику сульфаниламидов было обнаружено, что они способны увеличивать диурез и вызывать развитие метаболического ацидоза.[7] Как позже выяснилось, ацидоз был обусловлен значительным выведением из организма  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Na}^+$  вследствие ингибирования в почках фермента проксимальных канальцев нефрона — карбоангидразы. Дальнейшие исследования привели к созданию в 1951 г. ацетазоламида — первого диуретика из группы ингибиторов карбоангидразы. В 1956 и 1958 гг. были синтезированы первые тиазидные диуретики — хлортиазид и гидрохлоротиазид. Как и ацетазоламид, они по химической структуре были близки к сульфаниламидам, однако отличались от предшественника тем, что их мочегонный эффект был обусловлен выведением преимущественно  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  вследствие нарушения реабсорбции этих ионов в дистальных канальцах нефрона. Модификация структуры тиазидных диуретиков привела к созданию в начале 1960-х гг. более эффективных петлевых диуретиков — фуросемида и этакриновой кислоты. В то же время были синтезированы мочегонные средства с антикалийуретической активностью (калийсберегающие диуретики) — спиронолактон, триамтерен и амилорид. [7] В 1971 г. был открыт буметанид, в 1974 г. — индапамид, в конце 1980-х гг. — торасемид. Калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен,

спиронолактон) редко используются в качестве монотерапии для лечения гипертонической болезни, хотя есть данные, что спиронолактон обладает достаточно высокой антигипертензивной активностью. Калийсберегающие диуретики назначают, как правило, в комбинации с тиазидными и петлевыми диуретиками с целью уменьшения потери калия. Фуросемид и этакриновая кислота отличались от тиазидных диуретиков значительно более мощным натрий- и диуретическим действием, возможным благодаря тому, что они действуют на всем протяжении толстой части восходящего колена петли Генле. Фуросемид и этакриновая кислота используются главным образом при лечении сердечной недостаточности (как острой, так и хронической), а также гипертонических кризов. Антигипертензивный эффект петлевых диуретиков, в общем, менее выражен, чем таковой тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Поэтому до недавнего времени они не рассматривались в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда для длительной терапии гипертонической болезни. В качестве антигипертензивных препаратов петлевые диуретики рекомендовалось использовать лишь у больных с сопутствующей почечной недостаточностью, при которой тиазидные диуретики обычно неэффективны. [7]

Таким образом, в настоящее время при лечении гипертонической болезни используются три основные группы диуретических препаратов:

- тиазидные и тиазиподобные диуретики;
- петлевые диуретики;
- калийсберегающие диуретики.

## **1.2 Классификация и фармакология диуретиков**

Диуретические препараты можно классифицировать по-разному; например, по химической структуре, по механизму диуретического действия (салуретики и осмотические диуретики), по локализации действия в нефроне. Часто диуретики разделяют на три группы в зависимости от места приложения

их действия в нефроне, от которого зависит выраженность натрийуретического эффекта, выражаемого в процентах экскретируемого натрия от общего количества натрия, профильтровавшегося в почечных клубочках.

**Сильнодействующие диуретики** (т. е. вызывающие экскрецию более 15–20% профильтровавшегося натрия):

- органические соединения ртути (в настоящее время не применяются в клинической практике);
- производные сульфамонлантраниловой кислоты (фуросемид, буметанид, пиретанид, торасемид);
- производные феноксиуксусной кислоты, этакриновая кислота, индакринон.

**Диуретики с умеренно выраженным натрийуретическим действием** (т.е. вызывающие экскрецию 5–10% профильтровавшегося натрия):

- производные бензотиадиазина (тиазиды и гидротиазиды) – хлортиазид, гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид, циклотиазид и др.;
- сходные по механизму канальцевого действия с тиазидными диуретиками гетероциклические соединения – хлорталидон, метолазон, клопамид, индапамид, ксипамид и др.

**Слабодействующие диуретики** (т. е. вызывающие экскрецию менее 5% профильтровавшегося натрия):

- калийсберегающие диуретики – амилорид, триамтерен, спиронолактон;
- ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламид и др.; при лечении артериальной гипертензии не используются;
- осмотические диуретики – маннитол, мочевины, глицерин и др.; при лечении артериальной гипертензии не используются. [7]

По локализации и характеру действия в нефроне:

1. Ингибиторы карбоангидразы (действующие на проксимальный отдел канальцев): ацетазоламид, метазоламид.

2. Петлевые диуретики (действующие на восходящий отдел петли Генле): фуросемид, буметанид, торасемид.

3. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (действующие на начальную часть дистальных почечных канальцев): гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, хлорталидон, индапамид, ксипамид, метолазон.

4. Калийсберегающие диуретики (действующие на дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки): – блокаторы натриевых каналов: триамтерен, амилорид; – антагонисты альдостерона: спиронолактон, эплеренон.

5. Акваретики (действующие на собирательные трубочки): демеклоциклин (антагонист антидиуретического гормона).

6. Осмотические диуретики (действующие на проксимальный отдел канальцев, нисходящую часть петли Генле и собирательные трубочки): маннитол, мочеви́на, сорбитол. II. По силе, скорости наступления и продолжительности эффекта.[7] (Таблица 1)

**Таблица 1. Сравнительная характеристика диуретиков**

<b>ПОКАЗАТЕЛЬ</b>	<b>СИЛЬНЫЕ</b>	<b>СРЕДНЕЙ СИЛЫ</b>	<b>СЛАБЫЕ</b>
Экскреция Na + , %	20-25	5-10	1-2
Наступление эффекта	Через 10-30 мин	Через 1-2 часа	Через 3-4 часа
Максимальный эффект	Через 1-2 часа	Через 4-6 часов	Через 8-12 часов
Продолжительность эффекта, ч	3-6	8-12	24

### **1.3 Диуретики, применяемые при гипертонической болезни**

Применяемые при лечении гипертонической болезни тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики (Таблица 2) различают по месту приложения действия на уровне почечных канальцев. Так, тиазидные и тиазидоподобные

диуретики подавляют реабсорбцию ионов натрия на уровне той части толстого сегмента восходящего колена петли Генле, которая расположена в корковом слое почек, а также в начальной части дистальных канальцев. Петлевые диуретики, как было сказано, влияют на реабсорбцию ионов натрия в той части толстого сегмента восходящего колена петли Генле, которая расположена в мозговом слое почек.

Наконец, калийсберегающие диуретики (Таблица 2) подавляют реабсорбцию ионов натрия на уровне дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики характеризуются более умеренным натрийуретическим (и диуретическим) и более продолжительным действием, чем петлевые диуретики, что объясняется локализацией их действия в нефрон. Локализация почечных эффектов тиазидных диуретиков определяет и другие их особенности. Наибольший диуретический эффект достигается при назначении сравнительно низких доз тиазидных диуретиков, т.е. они имеют сравнительно низкий “потолок”. Сказанное относится не только к диуретическому, но и к антигипертензивному эффекту тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Так, сравнительно низкие дозы диуретиков (12,5 – 25 мг гидрохлортиазида в сутки или эквивалентные дозы других тиазидных диуретиков) вызывают значительное снижение артериального давления (АД). При дальнейшем увеличении дозы тиазидных диуретиков антигипертензивный эффект возрастает лишь в небольшой степени, зато значительно увеличивается частота гипокалиемии и других серьезных побочных реакций. Кроме того, диуретическое, а, следовательно, и антигипертензивное действие тиазидных диуретиков значительно ослабевает у больных с почечной недостаточностью (уровень креатинина в сыворотке выше 2,0 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). По этой причине тиазидные и тиазидоподобные диуретики не рекомендуется использовать для лечения артериальной гипертензии у больных с нарушенной функцией почек. [2]

**Таблица 2. Сравнительная характеристика диуретиков,  
применяемых при лечении гипертонической болезни**

Препараты	Биодоступность, % действия, ч	Длительность элиминации	Основной путь
<b>Тиазидные и тиазидоподобные диуретики</b>			
Гидрохлортиазид	60–80	6–18	Почки
Индапамид	...	12–24	Почки + печень
Ксипамид	90	12–24	то же
Метолазон	50–60	12–24	
Хлорталидон	65	24–72	Почки+печень
Хлортиазид	10	6–12	Почки
<b>Петлевые диуретики</b>			
Буметанид	60–90	2–5	Почки + печень
Торасемид	80–90	6–8	то же
Фуросемид	10–90	2–4	Почки
<b>Калийсберегающие диуретики</b>			
Амилорид	50	6–24	Почки
Триамтерен	50	8–12	Почки + печень
Спиронолактон	70	3–5 дней	Печень

Тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков позволяет назначать их для лечения артериальной гипертензии у больных с сопутствующим остеопорозом. (Таблица 3) Остеопороз, как известно, часто встречается у женщин после наступления менопаузы, а также у пожилых больных, ведущих малоподвижный образ жизни, и предрасполагает к переломам костей, в частности шейки бедренной кости. По некоторым наблюдениям, переломы костей у больных гипертонической болезнью, длительное время получающих тиазидные диуретики, наблюдаются реже, чем у больных, которые получают другие антигипертензивные препараты. Учитывая кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время их считают антигипертензивными препаратами первого ряда при лечении больных гипертонической болезнью в

сочетании с остеопорозом. (Таблица 3) Наряду с натрийуретическим действием все тиазидные диуретики увеличивают экскрецию с мочой ионов калия и магния и одновременно уменьшают экскрецию мочевой кислоты. Поэтому тиазидные, как, впрочем, и петлевые диуретики противопоказаны больным с гипокалиемией (нормальный уровень калия в сыворотке 3,5–5,0 ммоль/л), подагрой или гиперурикемией (нормальный уровень мочевой кислоты в крови у мужчин 3,6–8,5 мг/дл, у женщин – 2,3–6,6 мг/дл).

**Таблица 3. Диуретики, применяемые для длительной терапии гипертонической болезни [6]**

<b>Препараты</b>	<b>Средние дозы (мг/сут)</b>	<b>Характерные побочные эффекты</b>
<b>Тиазидные и тиазидоподобные диуретики</b>		
Гидрохлортизид	12,5-50	Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, импотенция, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз.
Индапамин	1,25-5	
Клопамин	10-20	
Ксипамид	10-40	
Металозон	2,5-5	
Хлорталидон	12,5-50	
<b>Петлевые диуретики</b>		
Буметанид	0,5-4	Гипотония, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипонатриемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипохлоремический алкалоз, гиперкальциурия, потеря слуха.
Торасемид	2,5-10	
Фуросимид	40-240	
Этакриновая кислота	25-100	
<b>Калийсберегающие диуретики</b>		
Амилорид	5-10	Гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперхлоремический ацидоз
Триамтерен	25-100	
Спиронолактон	25-100	

## 1.4 Влияние диуретиков на организм при лечении

Наиболее часто при использовании тиазидных диуретиков наблюдаются метаболические (биохимические) побочные реакции: гипокалиемия, гипомагниемия и гиперурикемия. Чрезмерной потерей ионов калия и магния при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков объясняют другие известные побочные явления – возникновение желудочковых аритмий и нарушения углеводного обмена.[11]

Появление или учащение желудочковой экстрасистолии при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков (без одновременного назначения калийсберегающих диуретиков или солей калия) наблюдалось в ряде контролируемых исследований. Предполагают, что повышенная частота случаев внезапной смерти больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка (по ЭКГ-критериям) связана с желудочковыми аритмиями, причиной которых является гипокалиемия, вызванная тиазидными или тиазидоподобными диуретиками. Чтобы предотвратить развитие гипокалиемии, в последние годы для лечения гипертонической болезни рекомендуется применять небольшие дозы тиазидных диуретиков (12,5–50 мг гидрохлортиазида в сутки или эквивалентные дозы других препаратов) в комбинации с калийсберегающим диуретиком (амилоридом, триамтереном или спиронолактоном) или солями калия (примерно 40–60 мэкв калия в сутки). Комбинирование ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) с тиазидными диуретиками также предотвращает развитие гипокалиемии.

Тиазидные диуретики могут нарушать углеводный обмен, что проявляется повышением концентраций глюкозы и инсулина в сыворотке. Гипергликемия при лечении тиазидными диуретиками редко достигает клинически значимого уровня. Гиперинсулинемия, как полагают, возникает в ответ на снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина и может предрасполагать к развитию атеросклероза. У больных сахарным диабетом применение тиазидных диуретиков может вызвать декомпенсацию заболевания

и, в очень редких случаях, в особенности у пожилых людей, спровоцировать развитие гиперосмолярной некетонемической диабетической комы. При лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками увеличивается содержание триглицеридов (на 10–20%) и общего холестерина (на 5–10%) в крови. Нарушения липидного состава крови более выражены при использовании средних или высоких доз тиазидных диуретиков (более 25 мг гидрохлортиазида в сутки). Тиазидные диуретики могут вызывать импотенцию. Частота импотенции значительно возрастает при длительном применении средних или высоких доз препаратов (более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки).

Описаны случаи развития панкреатита, внутрипеченочного холестаза, васкулита, пневмонита, интерстициального нефрита, лейкопении и тромбоцитопении на фоне лечения тиазидными диуретиками.

Среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков препаратом-прототипом считается гидрохлортиазид. Диуретический эффект хлортиазида более кратковременный, чем гидрохлортиазида, а политиазида, напротив, более продолжительный.

Более продолжительным, чем гидрохлортиазид, диуретическим действием характеризуются такие тиазидоподобные диуретики, как клопамид, хлорталидон, метолазони индапамид. Среди тиазидоподобных диуретиков выделяются три препарата – индапамид, ксипамид и метолазон. [4]

**Индапамид и ксипамид** по химической структуре относятся, как и клопамид, к производным хлорбензамида. Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что наряду с диуретическим эффектом он оказывает прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии. Сосудорасширяющее действие индапамида объясняют тем, что он является слабым антагонистом кальция. При такой же, как у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, антигипертензивной эффективности индапамид не оказывает существенного влияния на липидный состав крови и углеводный обмен. В отличие от других диуретиков индапамид, по-видимому,

не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

[5] При длительном применении у больных с умеренной гипертензией и нарушением функции почек индапамид увеличивал скорость клубочковой фильтрации, тогда как гидрохлортиазид уменьшал ее. [6] Частота гипокалиемии при лечении индапамидом, по-видимому, не ниже, чем при применении других тиазидных диуретиков.

Следовательно, среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков индапамид является препаратом выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с атерогенной дислипидемией, сахарным диабетом и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин).

Ксипамид по своим фармакодинамическим характеристикам больше напоминает петлевой, чем тиазидный диуретик. Во-первых, ксипамид оказывает значительное натрий- и диуретическое действие даже у больных с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). Во-вторых, в отличие от тиазидных и тиазидоподобных диуретиков ксипамид увеличивает экскрецию ионов кальция с мочой.

**Метолазон** также эффективен при нарушении функции почек. Кроме того, как показывают клинические исследования, он может усиливать диурез, вызываемый фуросемидом. Комбинация метолазона и фуросемида используется при лечении больных с рефрактерными отеками.

## Глава II. Особенности и характеристики диуретиков.

### 2.1 Петлевые диуретики

Петлевые диуретики — фуросемид (рисунок 1), торасемид (рисунок 2), буметанид (рисунок 3) — действуют на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, из-за чего и получили свое название. Примерно 65 % отфильтрованного  $\text{Na}^+$  реабсорбируется в проксимальных канальцах, но диуретики, которые подавляют его реабсорбцию только на этом уровне, малоэффективны: даже если в канальцевой жидкости останется много  $\text{Na}^+$ , то значительная его доля все равно будет реабсорбироваться в толстом сегменте восходящей части петли Генле [7] (способность этого сегмента к реабсорбции чрезвычайно велика). Малоэффективны и диуретики, действующие на уровне более дистальных отделов нефрона, т. к. до них доходит лишь небольшая доля отфильтрованного  $\text{Na}^+$  (около 5–10 %). В связи с этим лекарственные средства, действующие на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, являются одними из самых эффективных диуретических средств.

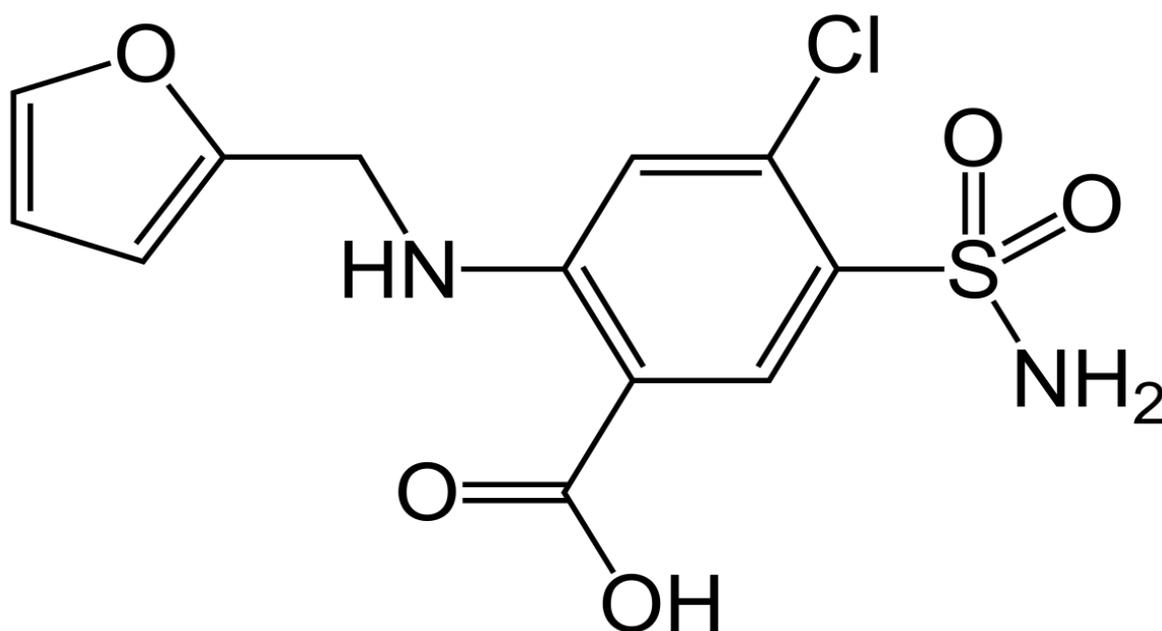


Рисунок 1 Фуросемид

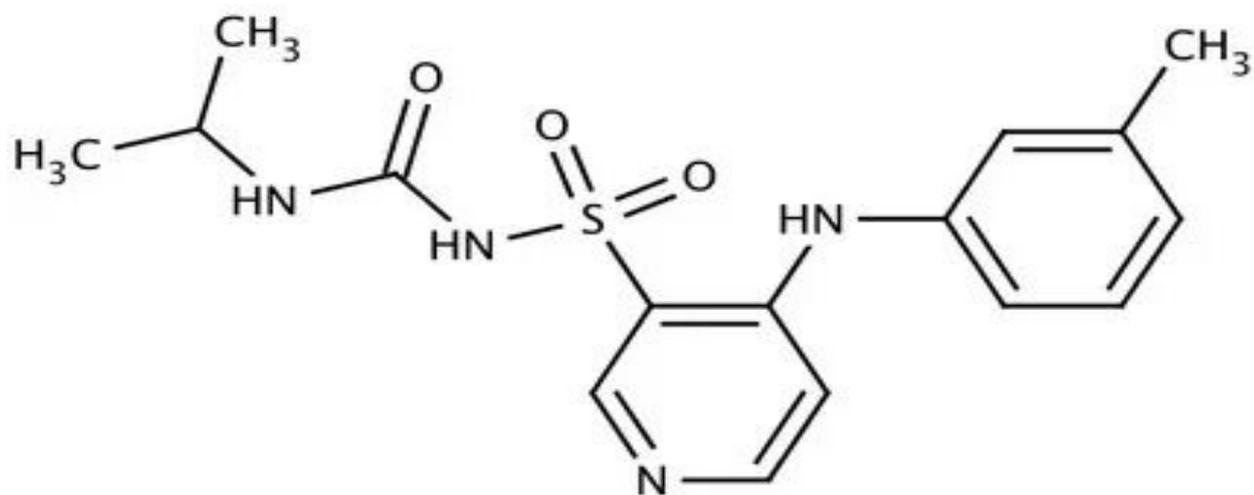
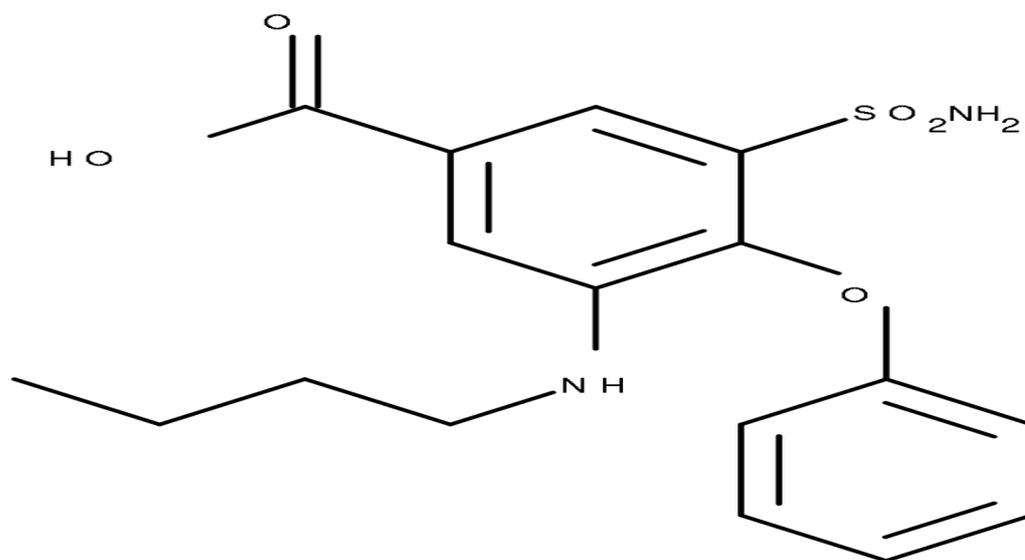


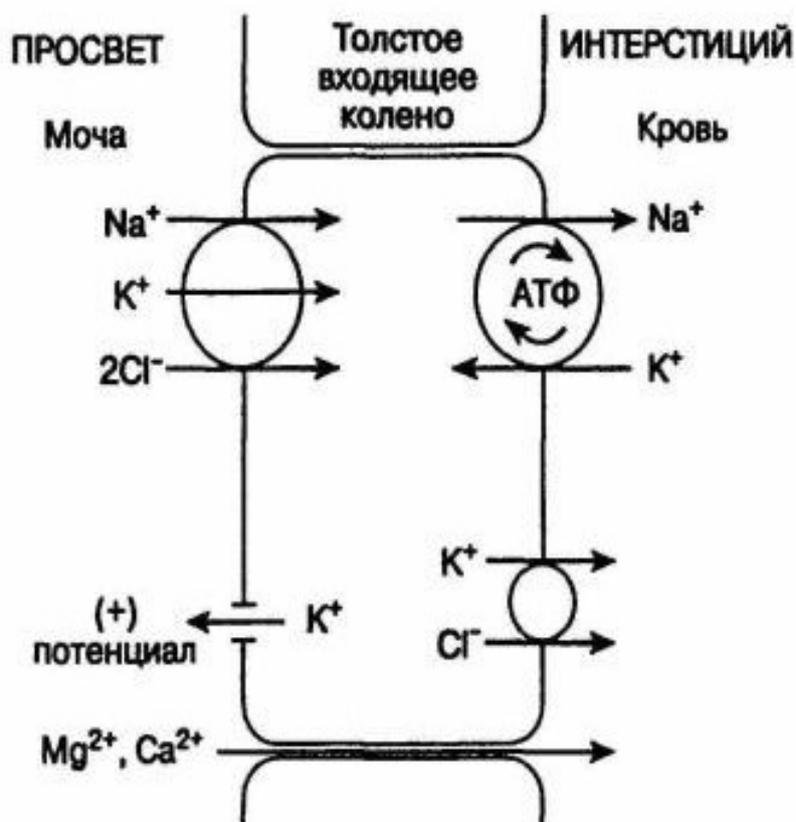
Рисунок 2 Торасемид



### Рисунок 3 Буметанид

В толстом сегменте восходящей части петли Генле ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  переносятся из просвета петли Генле в эпителиальные клетки посредством котранспорта  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ . Источником энергии служит электрохимический градиент для  $\text{Na}^+$ , создаваемый  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  Фазой базолатеральной мембраны. В результате  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  переносятся в клетку против их электрохимических градиентов. Оттуда  $\text{K}^+$  через АТФ-зависимые калиевые каналы апикальной мембраны возвращается в просвет канальца, а  $\text{Cl}^-$  через хлорные каналы базолатеральной мембраны выходит в интерстиций. В апикальной мембране эпителиальных клеток толстого сегмента восходящей части петли Генле имеются только калиевые каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал равен равновесному калиевому потенциалу. Напротив, в базолатеральной мембране есть и калиевые, и хлорные каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал меньше (за счет выхода  $\text{Cl}^-$ ). Таким образом, между мембранами возникает положительный (со стороны просвета канальца) трансэпителиальный потенциал. Он служит движущей силой для выхода катионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) через межклеточные контакты в интерстиций (рисунок 4). Петлевые диуретики связываются с переносчиком  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют его, подавляя реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в этом отделе нефрона. Кроме того, препятствуя возникновению положительного трансэпителиального потенциала, петлевые диуретики подавляют реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  в толстом сегменте восходящей части петли Генле.[7]

Рисунок 4 Механизм действия петлевых диуретиков



Ингибируя котранспорт  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ , петлевые диуретики значительно повышают почечную экскрецию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  (экскретируемая фракция  $\text{Na}^+$  достигает 25 % отфильтрованного  $\text{Na}^+$ ). Они препятствуют возникновению положительного трансэпителиального потенциала, из-за чего заметно возрастает экскреция  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Петлевые диуретики, имеющие сульфонамидную группу, являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, поэтому в незначительной степени могут усиливать почечную экскрецию  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Они повышают экскрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  (титруемых кислот), что отчасти обусловлено увеличением поступления  $\text{Na}^+$  в дистальные каналцы

и, как следствие, повышением секреции  $K^+$  и  $H^+$  (титруемых кислот).

Петлевые диуретики подавляют транспорт  $Na^+$  в клетки плотного пятна, и оно перестает улавливать изменения концентрации  $Na^+$  в просвете канальца. В результате тормозится канальцево-клубочковая обратная связь. Таким образом, в отличие от ингибиторов карбоангидразы, эти средства не снижают СКФ и почечный кровоток. Кроме того, они значительно усиливают секрецию ренина. При приеме внутрь петлевых диуретиков эффект наступает через 15–30 мин, достигает максимума спустя 1–2 ч и длится около 4–6 ч. При внутривенном введении диуретический эффект проявляется через 5–10 мин, пик — через 30 мин, продолжительность составляет 2–3 ч. Петлевые диуретики (особенно фуросемид) оказывают прямое вазодилатирующее действие на сосуды. Они быстро увеличивают емкость венозного русла и тем самым снижают преднагрузку левого желудочка. Показания к применению:

- отек легких;
- отек головного мозга;
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия, гипертонический криз;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- отечный синдром при печеночной недостаточности;
- гиперкальциемия;
- острые отравления лекарственными средствами, солями тяжелых металлов, галогенами и др. (форсированный диурез).

Почти все побочные эффекты петлевых диуретиков связаны с водно-электролитными нарушениями. Гипонатриемия и уменьшение объема внеклеточной жидкости могут привести к артериальной гипотонии вплоть до шока, снижению СКФ, тромбоэмболии, а при сопутствующем поражении печени — печеночной энцефалопатии. Увеличение поступления  $Na^+$  в дистальные канальцы приводит к усилению почечной экскреции  $K^+$  (гипокалиемия — причина аритмий),  $Cl^-$  и  $H^+$  (гипохлоремический алкалоз). Из-за усиленной экскреции  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  возможны дефицит магния

(повышает риск аритмий) и гипокальциемия (судороги, кровотечения). Все средства данной группы могут вызывать изменения электролитного состава эндолимфы внутреннего уха. Это является причиной ототоксичности, которая проявляется шумом в ушах, снижением слуха вплоть до глухоты, головокружением, чувством заложенности в ухе. Снижение слуха в большинстве случаев обратимо. Ототоксичность чаще возникает при быстром внутривенном введении, реже при приеме внутрь. При длительном приеме петлевых диуретиков почечная экскреция мочевой кислоты снижается. Это обусловлено усилением транспорта ионов и молекул в проксимальных канальцах вследствие гиповолемии, что приводит к увеличению реабсорбции мочевой кислоты. Кроме гиперурикемии (подагра), петлевые диуретики могут вызывать гипергликемию (сахарный диабет) и гиперлипидемию (повышение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности). К другим побочным эффектам относят аллергические реакции, угнетение кроветворения, нефротоксичность (обусловленные наличием сульфонамидной группы в молекуле диуретиков), расстройства желудочно-кишечного тракта.

Недавние исследования показали, что петлевой диуретик длительного действия торасемид, назначаемый в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки, не вызывая значительного диуреза, приводит к столь же существенному снижению АД, как и гидрохлортиазид, хлорталидон и индапамид.[7]

Вторая особенность петлевых диуретиков заключается в том, что их диуретический эффект значительно усиливается по мере повышения дозы, т.е. в отличие от тиазидных диуретиков петлевые препараты имеют высокий “потолок” эффективных доз.

В-третьих, петлевые диуретики сохраняют свою эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, что позволяет использовать их для лечения артериальной гипертензии у больных с почечной недостаточностью.

Наконец, петлевые диуретики (в первую очередь фуросемид) можно вводить

внутривенно. Поэтому они широко используются при лечении гипертонических кризов.[9]

Побочные реакции при использовании петлевых диуретиков в общем такие же, как и на фоне лечения тиазидными и тиазидоподобными препаратами. Петлевые диуретики, как и тиазидные препараты, противопоказаны больным с гипокалиемией, подагрой и гиперурикемией.

## 2.2 Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Все ингибиторы котранспорта  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  в дистальных извитых канальцах — гидрохлортиазид (рисунок 5), бендрофлуметиазид (рисунок 6), хлорталидон (рисунок 7), метолазон (рисунок 8), ксипамид (рисунок 9), индапамид (рисунок 10) — содержат сульфонамидную группу. Многие из них — тиазидные диуретики — являются аналогами 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида. Не относящиеся к тиазидам, но сходные с ними по химической структуре и фармакологическим свойствам средства называются тиазидоподобными диуретиками.[7]

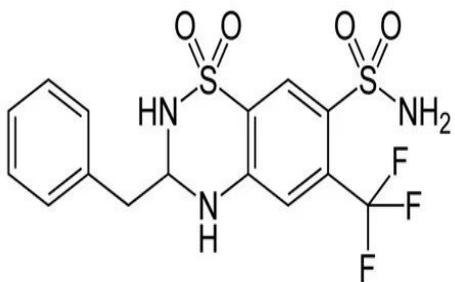


Рисунок 6 Бендрофлуметиазид

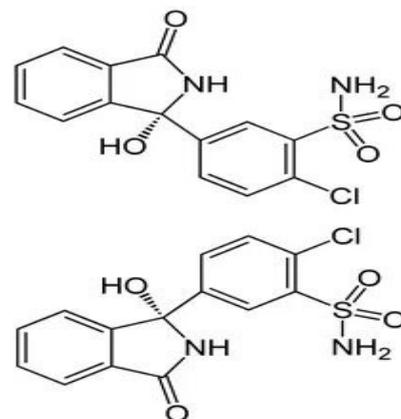


Рисунок 7 Хлорталидон

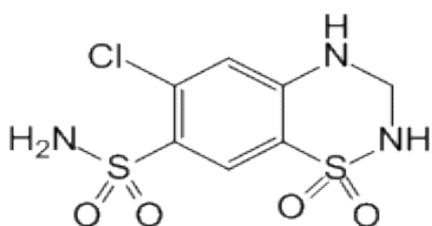


Рисунок 5 Гидрохлоротиазид

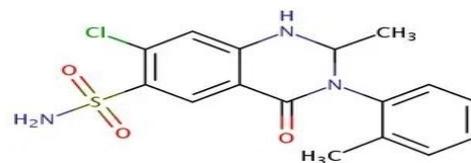


Рисунок 8 Метолазон

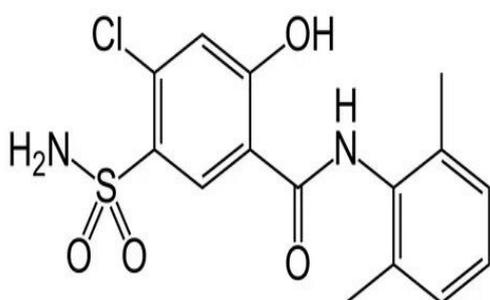


Рисунок 9 Ксипамид

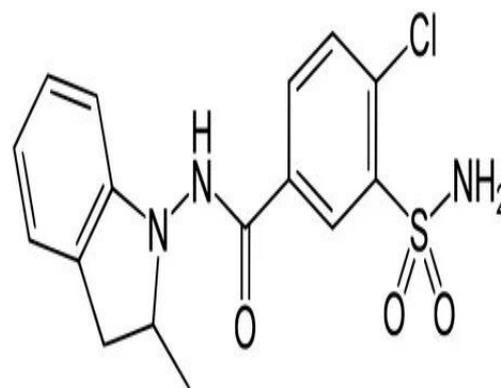
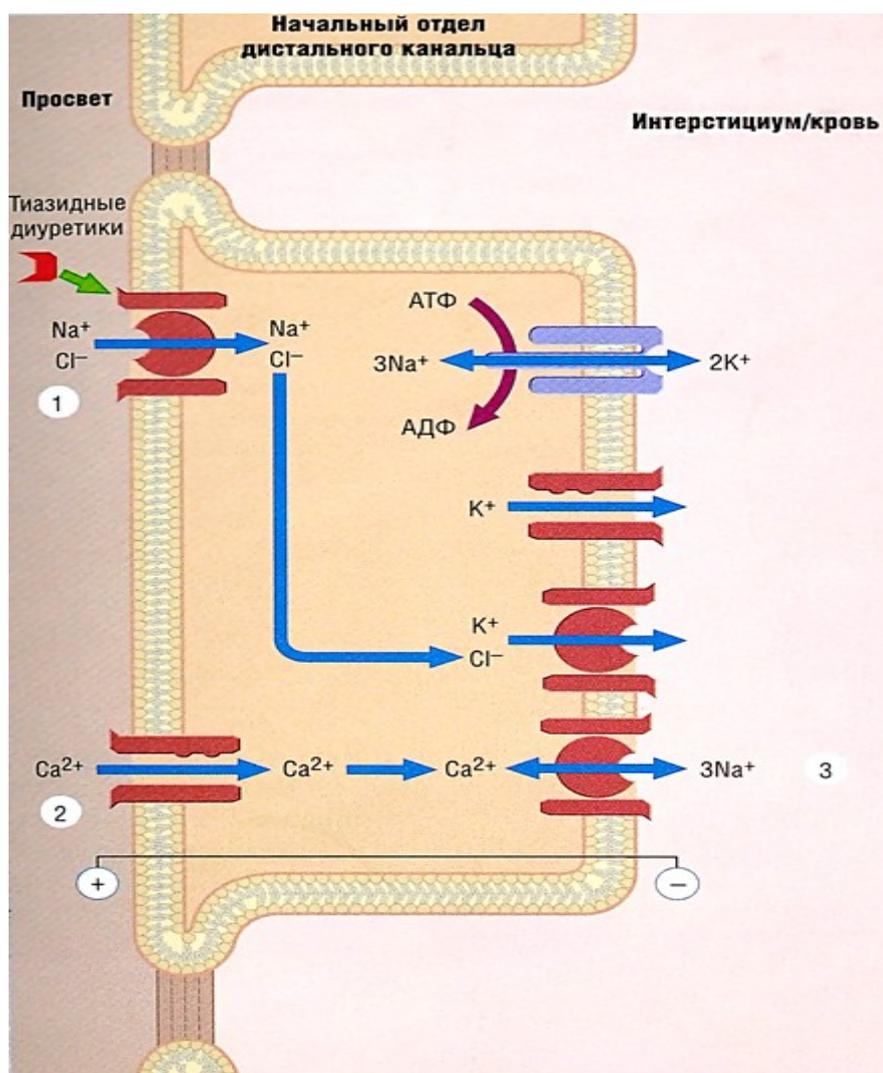


Рисунок 10 Индапамид

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики блокируют транспорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  – в дистальных извитых канальцах.  $\text{Na}^+$  - $\text{K}^+$  -АТФаза базолатеральной мембраны, как и в других отделах нефрона, создает электрохимический градиент для  $\text{Na}^+$ . и его энергия используется для котранспорта  $\text{Cl}^-$  – против градиента через апикальную мембрану в клетки. Тиазидные диуретики ингибируют  $\text{Na}^+$  - $\text{Cl}^-$  -переносчик. (Рисунок 11). Ингибируя котранспорт  $\text{Na}^+$  - $\text{Cl}^-$  , тиазидные и тиазидоподобные диуретики повышают экскрецию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  . Однако их эффект довольно умеренный (экскретируемая фракция  $\text{Na}^+$  достигает не более 5–10 %), т. к. примерно 90 %  $\text{Na}^+$  реабсорбируется еще до попадания в дистальные извитые канальцы. Некоторые тиазидные диуретики являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, из-за чего незначительно возрастает экскреция  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  . Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как и петлевые, повышают экскрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  (титруемых кислот), увеличивая поступление  $\text{Na}^+$  в дистальные канальцы. При длительном приеме

тиазидных диуретиков экскреция  $\text{Ca}^{2+}$  снижается, что может быть обусловлено увеличением чувствительности рецепторов к ПТГ. В отличие от петлевых, тиазидные и тиазидоподобные диуретики неэффективны при СКФ менее 30–40 мл/мин (исключение составляют метолазон и индапамид). [7] При длительном применении тиазидные и тиазидоподобные диуретики (особенно индапамид) снижают чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, что обусловлено уменьшением содержания  $\text{Na}^+$  в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимулируют синтез простагландинов (ПГЕ2) и таким образом уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов.



## Рисунок 11 Механизм действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность, предменструальный синдром);
- нефрогенный несахарный диабет (тиазидные и тиазидоподобные диуретики увеличивают чувствительность рецепторов к АДГ);
- профилактика образования камней в мочевыводящей системе у предрасположенных лиц (за счет уменьшения гиперкальциурии);
- отравление галогенами.

Побочные эффекты. Основные побочные эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, как и петлевых, связаны с водно-электролитными нарушениями. К ним относятся: уменьшение объема внеклеточной жидкости, артериальная гипотония, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, гиперкальциемия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают толерантность к глюкозе (уменьшают секрецию инсулина и нарушают метаболизм глюкозы), и, как следствие, развивается гипергликемия (сахарный диабет). Они могут вызывать гиперлипидемию (повышать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов), а также гиперурикемию, как и петлевые диуретики. При приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

могут возникать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, ксантопсия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, понос, запор, холецистит, панкреатит), почек (интерстициальный нефрит), системы кроветворения (анемия, нейтропения), а также аллергические реакции (в том числе перекрестные). Наряду с адреноблокаторами тиазидные диуретики считаются антигипертензивными препаратами первого ряда для длительной терапии больных гипертонической болезнью. [7] Это мнение основывается на результатах многочисленных контролируемых исследований, в которых установлено, что тиазидные диуретики не только снижают АД, но и достоверно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью.

Недавно В. Psaty и соавт., [6] опубликовали результаты метаанализа 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивалась антигипертензивная эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. (Таблица 4). Метаанализ показал, что тиазидные диуретики значительно уменьшают вероятность возникновения мозгового инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), а также снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипертонической болезнью. Вероятность развития мозгового инсульта и застойной сердечной недостаточности наиболее значительно снижается при длительном применении сравнимых доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (не менее 50 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки). Риск развития ИБС достоверно снижается у больных гипертонической болезнью лишь при использовании низких доз тиазидных диуретиков.

До недавнего времени тиазидные диуретики не рекомендовалось применять для длительной монотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Это основывалось не только на наличии диабетогенных побочных реакций при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, но и на сообщениях о более высокой смертности больных сахарным диабетом,

получавших диуретики по поводу артериальной гипертензии. Так, J. Warram и соавт., [5] обнаружили, что общая смертность больных сахарным диабетом в 5,1 раза выше среди тех, кто получает диуретики в связи с артериальной гипертензией. Интересно, что смертность больных сахарным диабетом, не получавших антигипертензивной терапии, была всего в 1,6 раза выше, чем больных с нормальным АД.

Что касается применения тиазидных диуретиков для лечения артериальной гипертензии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД), то оно вполне оправдано при условии назначения небольших доз препаратов (не более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки). Эти рекомендации основываются на результатах рандомизированного исследования по лечению систолической гипертензии у пожилых больных. В этом исследовании было показано, что тиазидоподобный диуретик хлорталидон (12,5–25 мг/сут) в одинаковой степени снижает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией независимо от наличия или отсутствия ИНЗСД. У больных с сопутствующим сахарным диабетом диуретик в значительно большей степени уменьшал вероятность развития клинически значимых проявлений ИБС (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть и др.), чем у больных без сахарного диабета (на 56% против 19%). Как и другие эффективные антигипертензивные препараты, способны вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Поэтому нет оснований отказываться от применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных с гипертоническим сердцем, как это рекомендовалось до недавнего времени. Скорость клубочковой фильтрации не изменяется или снижается при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, в связи с чем эти диуретики (за исключением индапамида) не рекомендуется использовать в качестве монотерапии у больных с артериальной гипертензией и умеренно нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации от 50 до 80 мл/мин).[10]

**Таблица 4. Влияние диуретиков на основные исходы артериальной гипертензии: метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований**

Исход	Относительный риск события в зависимости от дозы диуретиков	
	высокая	низкая
Мозговой инсульт	0,49 (0,39–0,62)	0,66 (0,55–0,78)
Ишемическая болезнь сердца	0,99 (0,83–1,18)	0,72 (0,61–0,85)
Застойная сердечная недостаточность	0,17 (0,07–0,41)	0,58 (0,44–0,76)
Сердечно-сосудистая смертность	0,78 (0,62–0,97)	0,76 (0,65–0,89)
Общая смертность	0,88 (0,75–1,03)	0,90 (0,81–0,99)
<p><b>Примечание.</b> Высокими считали дозы гидрохлортиазида не менее 50 мг/сут, бендрофлюметиазида – не менее 500 мг/сут, метиклотиазида – не менее 5 мг/сут, трихлорметиазида – не менее 5 мг/сут. В скобках — крайние значения.</p>		

В качестве монотерапии тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах, рекомендуемых в последние годы для лечения гипертонической болезни, эффективны примерно у 25–65% больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии. [3,4] С увеличением дозы диуретика его

антигипертензивная эффективность возрастает, но в значительно большей мере увеличивается частота побочных эффектов. Поэтому при недостаточной эффективности сравнительно низких доз тиазидных диуретиков (25–50 мг гидрохлортиазида или эквивалентные дозы других препаратов в сутки) прибегают к комбинированной терапии. Известно, что диуретики потенцируют антигипертензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АКФ, блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов и др. (за исключением, возможно, лишь антагонистов кальция). Выпускаются комбинированные антигипертензивные препараты, в состав которых входят диуретик и адреноблокатор (атенолол + хлорталидон), диуретик и ингибитор АКФ (каптоприл + гидрохлортиазид), диуретик + блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов (лозартан + гидрохлортиазид) и т.д.

Комбинирование с другими антигипертензивными препаратами увеличивает антигипертензивную эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков и снижает риск развития побочных эффектов, наблюдающихся преимущественно при использовании высоких доз диуретиков.[9]

Таким образом, в настоящее время тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики относятся к антигипертензивным препаратам первого ряда, поскольку они не только вызывают значительное снижение АД, но и предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью. [7]

### **2.3 Калийсберегающие диуретики**

Препараты этой группы слабо повышают экскрецию Na<sup>+</sup>, обычно их назначают для того, чтобы уменьшить почечные потери K<sup>+</sup>, вызываемые другими диуретиками. Благодаря этому триамтерен, амилорид, спиронолактон и эплеренон часто называют калийсберегающими диуретиками. Амилорид (рисунок 12) — производное пиразиноилгуанидина, а триамтерен (рисунок 13) — птеридина. Оба средства представляют собой органические основания. Они секретруются в проксимальных канальцах, как и другие органические катионы, и действуют сходным образом. [7]

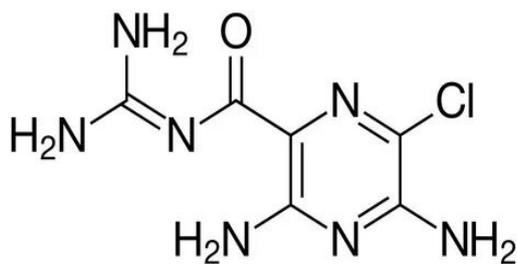


Рисунок 12 Амилорид

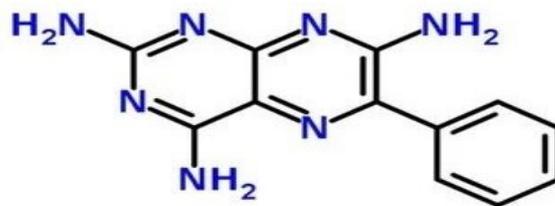


Рисунок 13 Триамтерен

В апикальной мембране главных клеток конечных отделов дистальных канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются натриевые каналы. [9] Через них по электрохимическому градиенту, создаваемому  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азой базолатеральной мембраны, входит  $\text{Na}^+$ . В результате апикальная мембрана деполяризуется, а потенциал базолатеральной мембраны остается прежним — возникает отрицательный трансэпителиальный потенциал. Он, в свою очередь, служит движущей силой для выхода  $\text{K}^+$  через АТФ-зависимые калиевые каналы апикальной мембраны в просвет канальца. Ингибиторы карбоангидразы, петлевые и тиазидные диуретики увеличивают поступление  $\text{Na}^+$  в дистальные канальцы и начальные отделы собирательных трубочек, что часто сопровождается усилением экскреции  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Механизм этого эффекта следующий: повышение концентрации  $\text{Na}^+$  в просвете дистальных извитых канальцев способствует деполяризации апикальной мембраны, при этом трансэпителиальный потенциал становится еще более отрицательным и экскреция  $\text{K}^+$  повышается. Помимо главных клеток в начальных отделах собирательных трубочек есть вставочные клетки, отвечающие за секрецию  $\text{H}^+$ . Ее осуществляет  $\text{H}^+ - \text{ATP}$ аза апикальной мембраны, работа которой облегчается благодаря отрицательному трансэпителиальному потенциалу. Триамтерен и амилорид блокируют натриевые каналы апикальной мембраны главных клеток в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек. (Рисунок 14)

Блокада натриевых каналов в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек приводит к

повышению экскреции  $\text{Na}^+$  (экскретируемая фракция  $\text{Na}^+$  достигает лишь 1–2 %, т. к. интенсивность его реабсорбции в данных отделах невелика). Из-за уменьшения поступления  $\text{Na}^+$  в клетку апикальная мембрана гиперполяризуется, что приводит к уменьшению отрицательного трансэпителиального потенциала и снижению секреции  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Амилорид и триамтерен почти не влияют на почечный кровоток, СКФ и канальцево- клубочковую обратную связь. Амилорид и триамтерен вызывают лишь слабый натрийурез, из-за чего при артериальной гипертонии или отеках их редко назначают в виде монотерапии. Обычно их сочетают с другими диуретиками, т. к. они усиливают мочегонное и гипотензивное действие тиазидных и петлевых диуретиков. Кроме того, способность амилорида и триамтерена уменьшать экскрецию  $\text{K}^+$  помогает свести к минимуму его потери при приеме тиазидных и петлевых диуретиков. В итоге уровень  $\text{K}^+$  в плазме остается нормальным.

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (в комплексной терапии);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность). [7]

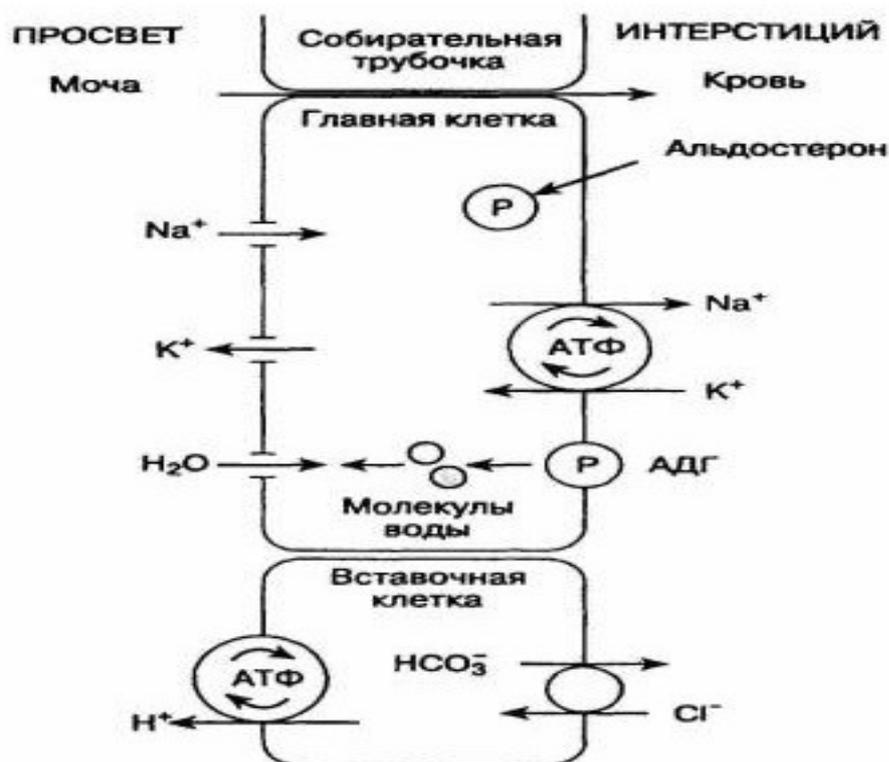


Рисунок 14 Механизм действия калийсберегающих диуретиков

Побочные эффекты. Самые значительные побочные эффекты — гиперкалиемия и метаболический ацидоз.[8] Амилорид и триамтерен могут вызывать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, запор), опорно-двигательной системы (болезненные спазмы икроножных мышц), системы кроветворения. Возможно возникновение аллергических реакций.

Триамтерен — слабый антагонист фолиевой кислоты — может способствовать развитию мегалобластной анемии, а также вызывать интерстициальный нефрит и камнеобразование в почках.

#### 2.4. Антагонисты альдостерона

Минералокортикоиды (альдостерон) задерживают в организме  $\text{Na}^+$  и воду и увеличивают экскрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Спиронолактон (рисунок 15) и эплеренон (рисунок 16) — избирательные блокаторы минералокортикоидных рецепторов. В эпителиальных клетках конечных отделов дистальных извитых

канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы, обладающие высоким сродством к альдостерону. Альдостерон через базолатеральную мембрану проникает в эпителиальную клетку и связывается с этими рецепторами. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и взаимодействует с особыми участками ДНК. В результате повышается синтез так называемых альдостерон-индуцируемых белков, которые активируют натриевые каналы и  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазу}$  в клеточной мембране, а также усиливают их синтез и ускоряют встраивание в мембрану. Все это ведет к повышению проницаемости апикальной мембраны для  $\text{Na}^+$ , а также увеличению активности  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазы}$  базолатеральной мембраны. Как следствие, усиливается реабсорбция  $\text{Na}^+$  и возрастает отрицательный трансэпителиальный потенциал, способствующий секреции

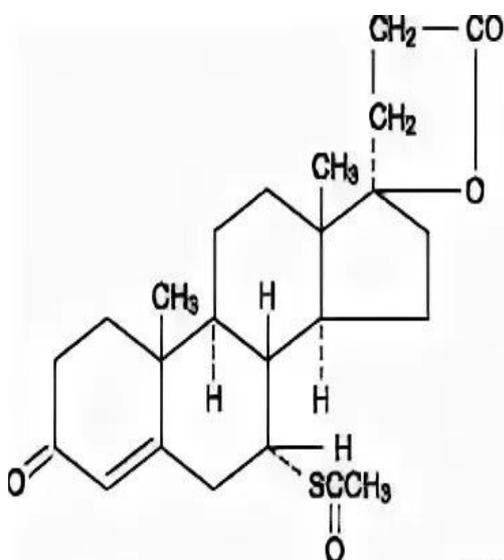


Рисунок 15 Спиринолактон

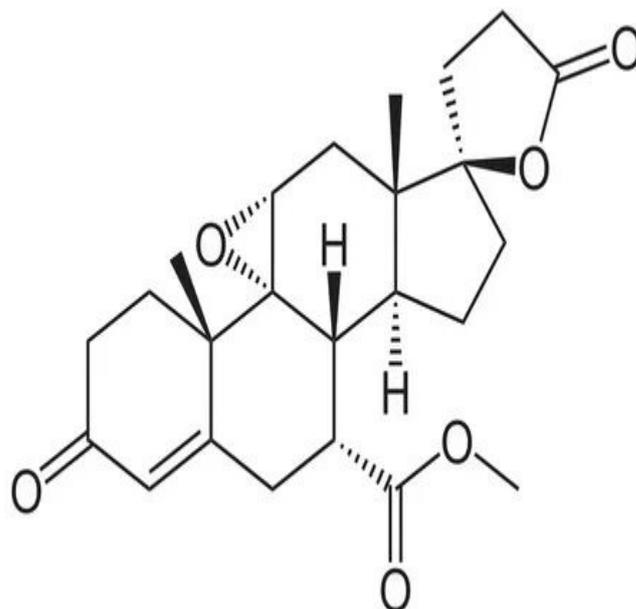


Рисунок 16 Эплеренон

$\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Спиринолактон и эплеренон конкурируют с альдостероном за минералокортикоидные рецепторы (блокируют их). Комплекс «рецептор – антагонист альдостерона» не способен усиливать синтез альдостерон-индуцируемых белков. Следовательно, спинолактон и эплеренон блокируют

биологические эффекты альдостерона, из-за чего их называют антагонистами альдостерона. Для действия блокаторов минералокортикоидных рецепторов, в отличие от всех других диуретиков, не требуется попадание в канальцевую жидкость. Спиринолактон и эплеренон по влиянию на экскрецию ионов очень сходны с блокаторами натриевых каналов — амилоридом и триамтереном: они повышают экскрецию  $\text{Na}^+$  и снижают секрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Их клиническая эффективность пропорциональна уровню альдостерона в организме: чем он выше, тем сильнее спинолактон и эплеренон влияют на почечную экскрецию. Антагонисты альдостерона практически не влияют на СКФ, почечный кровоток и канальцево-клубочковую обратную связь.[7]

Показания к применению: – первичный (аденома или гиперплазия надпочечников, эктопическая продукция адренокортикотропного гормона) и вторичный гиперальдостеронизм (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность); – артериальная гипертензия (антагонисты альдостерона используются в комбинации с тиазидными и тиазидоподобными или петлевыми диуретиками). [8]

Побочные эффекты. Как и блокаторы натриевых каналов, антагонисты альдостерона могут вызывать гиперкалиемию и метаболический ацидоз. Молекулы спинолактона и эплеренона содержат стероидное ядро, из-за чего лекарственные средства могут вызывать гинекомастию, импотенцию, снижение полового влечения у мужчин, гирсутизм, огрубение голоса, нарушения менструального цикла у женщин. Кроме того, при приеме антагонистов альдостерона возникают расстройства со стороны ЖКТ (понос, гастрит, желудочное кровотечение, язва желудка) и ЦНС (сонливость, заторможенность, атаксия, спутанность сознания, головная боль), аллергические реакции.

### **III. Гипертоническая болезнь и диуретики.**

#### **3.1 Необходимость применения диуретиков при гипертонии**

Гипертоническая болезнь или артериальная гипертензия (синоним: эссенциальная гипертензия, первичная гипертензия) — хронически протекающее, склонное к прогрессированию заболевание, в клинической картине которого ведущим симптомом является стойкое, продолжительное повышение артериального давления (т.е. синдром артериальной гипертензии). Критериями артериальной гипертензии принято считать систолическое артериальное давление (АД) свыше или равное 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД, превышающее 90 мм рт. ст. Гипертоническая болезнь считается идиопатическим заболеванием, непосредственные причины ее возникновения не установлены.[11]

Среди многочисленных теорий возникновения и развития первичной гипертензии наибольшее распространение получила классическая нейрогенная теория, разработанная отечественными учеными А.Л. Мясниковым и Г.Ф.

Лангом. Данная концепция расценивает гипертоническую болезнь как невротическое состояние высшей нервной деятельности. Пусковым механизмом считается нервное перенапряжение (острое или длительное, хроническое), которое вызывает нарушение трофики структур головного мозга, отвечающих за регуляцию АД. Особое значение имеют эмоции, не получившие реализации в двигательной сфере, так называемые «неотреагированные эмоции».

В возникновении первичной гипертензии прослеживается генетическая предрасположенность. У 35-50% людей, страдающих гипертонией, отмечается семейный характер заболевания. Конкретный ген, дефект которого приводил бы к стойкому повышению АД, не выявлен. Вероятно, заболевание имеет полигенный тип наследования.

Гипертония представляет собой хроническое заболевание, вызывающее повышение артериального давления у взрослого человека. Она не поддается полному излечению, но врачи научились купировать ее симптомы и держать АД на определенном уровне. Для этого чаще всего используют комплексную медикаментозную терапию. Гипертоническую болезнь часто выявляют по случайному стечению обстоятельств, например, во время прохождения потенциальным пациентом стандартного медицинского обследования. Диуретики при гипертонии обязательны.

#### **К провоцирующим факторам относят:**

1. **генетическую предрасположенность.** Если у родителей имеется этот диагноз, то у детей риск возникновения гипертонии в несколько раз больше, чем у отпрысков, чьи предки здоровы;
2. **влияние вредных зависимостей.** Курение и алкоголизм провоцируют развитие многих серьезных недугов;
3. **половая принадлежность.** Мужчины подвержены хроническому повышению артериального давления больше, чем женщины;
4. **возраст.** Чем старше человек, тем выше вероятность появления у него гипертонии;

## **5. заболевания мочеполовой системы.**

Но повышение АД не единственный признак хронической патологии, помимо него выделяют трудности с координацией в пространстве, слабость, недомогание, «мушки» перед глазами и головную боль. При отсутствии своевременного лечения гипертония вызывает серьезные осложнения, среди них проблемы со зрением, почечная недостаточность, поражение сердечно-сосудистой системы, инфаркт и инсульт. При возникновении первых симптомов больному следует пройти полное обследование и начать эффективную терапию.

Диуретики, также как и препараты других групп, обязательно входят в схему лечения. Комплексный подход при проведении терапевтических действий наиболее эффективен.

Не стоит игнорировать назначений лечащего врача, так как влияние гипертонической болезни не ограничивается общим недомоганием. Данная патология представляет несомненную угрозу для жизни и здоровья человека.

Каждый пациент индивидуален, поэтому подбирать лекарственные средства следует с учетом многих нюансов. В расчет принимается стадия заболевания, сопутствующие патологии и особенности организма, например, наличие аллергической реакции на компоненты медикаментозных препаратов.

Мочегонные при гипертонии очищают организм человека от излишнего количества жидкости и соли. Избыток выходит вместе с мочой. Прием лекарственных средств запускает механизм естественного вывода ненужной воды.

Благодаря этому происходит понижение артериального давления, которое сохраняется даже при наличии ослабленного сопротивления кровотока. У каждого диуретика свои показания к применению и побочные эффекты. Серьезные последствия в большинстве случаев устраняются с помощью петлевых лекарственных средств. Они довольно эффективны при купировании

гипертонического криза. Какие препараты подойдут при гипертензии (список обширный) решает только лечащий врач. При отсутствии ожидаемого эффекта они заменяются.

### **3.2 Медикаментозная терапия**

Гипертония и артериальная гипертензия, возникающая следом, лечатся не только с помощью диуретиков. В комплексе помимо них присутствуют АПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), бета-адреноблокаторы и блокаторы кальция.

Несмотря на принадлежность к разным группам лекарственных препаратов, правила приема у них схожи. Дозировку, назначенную лечащим врачом, нарушать категорически запрещено.

Сложность в том, что даже лучшие средства от гипертонической болезни вызывают привыкание, из-за этого их приходится регулярно менять.

Лечение при артериальной гипертензии подразумевает устранение симптомов не только основной патологии, но и вторичных заболеваний. К подобным осложнениям относят нефропатию, диабет, нарушения кровоснабжения головного мозга, ретинопатию и ишемическую болезнь сердца.

При подборе лекарственных средств обязательно учитывают побочные эффекты. Врачи отмечают, что употребление диуретиков провоцирует вымывание необходимых микроэлементов, среди них К, Mg, Ca. Для того, чтобы уменьшить риск, проводят подробную диагностику возможных последствий перед назначением медикаментозных препаратов.

Гипертоническая болезнь требует терапии, которая способна принести существенный вред. Например, применение «Клофелина» и ганглиоблокаторов, относящихся к вазодилататорам, для расширения периферических кровеносных сосудов способствует угнетению клеток головного мозга.

Употребление диуретических лекарственных средств характеризуется необходимостью в длительном приеме. Суточная доза остается неизменной на протяжении всего курса.

Если эффект от принятия препарата уменьшился или исчез совсем, необходимо обратиться к лечащему врачу. Самовольное превышение назначенной нормы приведет к ухудшению самочувствия, но не увеличит воздействия от приема медикамента, относящегося к мочегонным средствам.

Слишком большая доза диуретика при лечении гипертонического криза и сердечной недостаточности влечет за собой сахарный диабет и повышение холестерина.

Пациентам, страдающим от этих патологий, обычно не назначают диуретики, исключением являются «Индапамид» и «Торасемид». Подобный выбор обуславливается минимумом побочных эффектов. Включение мочегонных препаратов в терапевтическую схему происходит сразу. Отсутствие эффекта от лечения диуретиками возможно в случае недостаточности силы их воздействия на источник недомогания.

Для усиления эффекта их рекомендуют совмещать с другими лекарственными средствами.

К примеру, медикаменты из группы тиазидных диуретиков для понижения артериального давления хорошо действуют в комплексе с антагонистами кальция и АПФ. [10]

Для больных гипертонией и сердечной недостаточностью, имеющих в своем анамнезе сахарный диабет, диуретики часто заменяют ингибиторами АПФ. Мочегонные прописывают в небольших дозах во избежание вымывания полезных веществ из организма.

Это может вызвать сердечную аритмию; обезвоживание организма; потерю ориентации в пространстве; безосновательную тревогу; мышечные судороги; высыпания на кожных покровах; спутанность сознания; тошноту; рвоту и чрезмерное выделение пота.

Чтобы купировать гипертонию у пациентов в пожилом возрасте, назначают «Амлодипин», «Гидрохлортиазид» и «Индапамид-ретард». Соблюдение дозировок и схемы приема указанных препаратов предохраняют от дисбаланса пуринов, жиров и углеводов.

Диуретики категорически запрещено принимать при наличии подагры, проблем с усвоением глюкозы, метаболического синдрома. Также препараты данной группы нельзя употреблять беременным женщинам.

Мочегонные средства не считаются панацеей от артериальной гипертензии, поэтому их включают в комплекс с другими медикаментами. Они провоцируют уменьшение жидкости в организме, вследствие чего снижается объем крови. В результате вероятность возникновения сердечной недостаточности существенно уменьшается.

К наиболее популярным диуретикам относят «Эзидрекс», «Лазикс», «Хлорталидон», «Пиретанид», «Триамтерен», «Амилорид». Они способны помочь даже при гипертоническом кризе. Лучший вариант: совмещение тиазидных диуретиков с препаратами АПФ или «Индапамида» и «Периндола». Последние усиливают действия друг друга, а благодаря нефрозащитному эффекту почки находятся под защитой.

### **3.3 Противопоказания и побочные эффекты при лечении гипертонии**

Гипертоническая болезнь традиционно лечится тиазидами, тиазидоподобными препаратами. Они позволяют на половину снизить риск инфарктов, инсультов, кризовых ситуаций. Препараты этой группы обладают кумулятивным (накопительным) эффектом, поэтому действуют отсрочено, зато являются средствами, обладающими минимальными побочными эффектами. Небольшая терапевтическая результативность диуретиков подобного типа заставляет врачей комбинировать их с петлевыми, калийсберегающими средствами.

Фуросемид, например, считается одним из наиболее эффективных петлевых диуретиков. Он активно выводит излишки солей, жидкости, но одновременно – полезные минералы, что может быть опасным для здоровья. Поэтому комбинация с лекарственным средством всегда проводится под наблюдением врача.

Калийсберегающая группа типа Спиринолактона самая безопасная, но проявляет минимальную эффективность, поэтому редко назначается самостоятельно, а лишь как усилитель другого мочегонного.

У каждой группы диуретиков при высоком артериальном давлении свои показания, которые мы рассмотрели выше.

Диуретики при гипертонии назначаются под контролем содержания микроэлементов в плазме крови, учитывая состояние почек, печени, билиарной системы. [11]

### **Противопоказания**

Ограничения к приему мочегонных средств связаны с риском передозировки, развитием побочных эффектов:

- судороги;
- высыпания на коже;
- аритмия;
- угнетение либидо;
- обострение хронических патологий;
- диспепсия;
- сонливость, утомляемость;
- сухость во рту.

Перед приемом препаратов обязательна консультация врача для подтверждения отсутствия противопоказаний. Основные из них: индивидуальная непереносимость, беременность, нарушение функции печени, почек. Однако у каждой группы – свои ограничения.

Растительные мочегонные практически не имеют противопоказаний

### **Побочные эффекты**

Все побочные эффекты от приема диуретиков при лечении гипертонии, осложненной или неосложненной недостаточности сердца объединяют в несколько групп:

- основная – нарушения водно-электролитного баланса: обезвоживание, резкое снижение концентрации основных микроэлементов в кровотоке, которые проявляются тахикардией, аритмией, сухостью во рту, головными болями, чувством сонливости;
- дегидратация сопровождается обменными нарушениями: гиперурикемия, гипергликемия, гипофосфатемия, которые дают симптомы парестезий, тремора, нарушения сократительной способности сердечной мышцы, суставных болей, иногда – патологических переломов, в это время может дебютировать сахарный диабет, появляться первые атеросклеротические бляшки;
- метаболические нарушения проявляются алкалозом (преобладание вывода из организма ионов хлора) или ацидозом (блокировка реабсорбции бикарбоната);
- аллергия заявляет о себе кожными сыпями, крапивницей, зудом, присоединением вторичной инфекции к расчесам, иногда – отеком Квинке, требующим госпитализации;
- эндокринные расстройства случаются на фоне конкурентного взаимодействия калийсберегающих препаратов не только с рецепторами альдостерона, но и с прогестероновыми, андрогенными рецепторами, в результате – снижается половое влечение к противоположному полу, возникают дисменорея, аменорея, гиперменорея, нарушается эректильная функция. Мужчина становится женоподобным, дебютирует аденома. [11]

Помимо этого, петлевые средства обладают способностью провоцировать ослабление слуха, нарушают работу вестибулярного аппарата. Все группы могут вызывать диспепсию, нарушать работу почек, печени. Диуретики вызывают сонливость, чувство хронической усталости, мигрень, васкулиты. Они провоцируют ортостатическую гипотонию.

Самыми безопасными по праву считаются растительные мочегонные, они натуральны, практически не имеют противопоказаний к приему. Но и эффективность демонстрируют незначительную, поэтому используются больше, как вспомогательные средства в лечении сердечно-сосудистых патологий.

Наиболее популярным является растительный сбор из брусничного листа, череды, шиповника, зверобоя – Бруснивер. Он выпускается и в улучшенном варианте с добавлением толокнянки, которая привносит свойства антисептика, демонстрирует противовоспалительный, антимикробный эффект – это Бруснивер-Т. Заваривают сбор как обычный чай, настаивают полчаса, делят на три приема (перед употреблением лучше подогреть до 30°C). Курс – 21 день с повтором через 10 дней.

На втором месте Канефрон. Он состоит из листьев розмарина, золототысячника, любистока. Препарат расслабляет мышечные волокна мочевыделительной системы, снимает спазм, пастозность, воспаление. Прием – трижды/день, дозировку устанавливает врач. Единственным ограничением выступает язвенная болезнь, период новорожденности.

При приеме диуретиков необходимо соблюдать следующие правила:

- Употреблять в пищу богатые калием продукты;
- Придерживаться рекомендованной лечащим врачом диеты;
- Отказаться от алкоголя или не злоупотреблять им;
- Не совмещать употребление мочегонных и снотворных средств.

Терапия может быть эффективной только при строгом соблюдении указанных правил и указаний лечащего врача. Очень важную роль играет составление специальной диеты. Большая потеря жидкости способствует потере полезных веществ, которые в итоге необходимо восполнить.

Обычные медикаменты не всегда оказываются эффективными. В некоторых случаях врачи проводят лечение, используя народные средства. Это, конечно, не означает, что стоит прерывать курс, в случае отсутствия

облегчения через несколько дней приёма медикаментов и пациент считает, что они не работают.

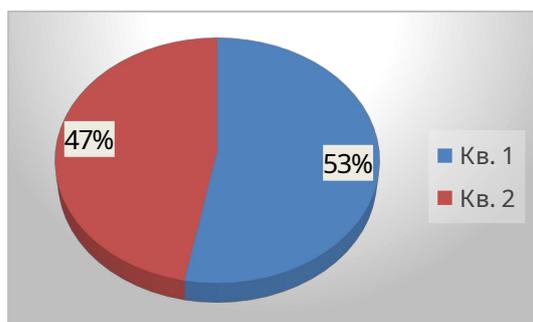
Болезнь развивалась долгое время. Для достижения эффективности терапии придётся приложить соответствующие усилия.

В терапии широкого спектра заболеваний лекарственные травы используются длительное время. Они менее эффективны, чем медикаменты. Вместе с тем лечение с их помощью нанесет организму наименьший вред, за счёт натуральности принимаемых компонентов. [11]

#### IV. Практическая часть

Анализ группы лекарственных препаратов, обладающих мочегонным действием (диуретиков), представленных на российском фармацевтическом рынке.

1. Анализ диуретиков по группам: отечественные и импортные ЛП, представленные на фармацевтическом рынке России.

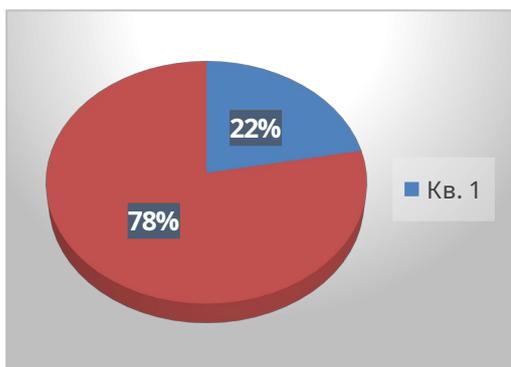


Кв.1 Отечественные производители

Кв2 Зарубежные производители

## 2. Анализ диуретиков по источнику происхождения.

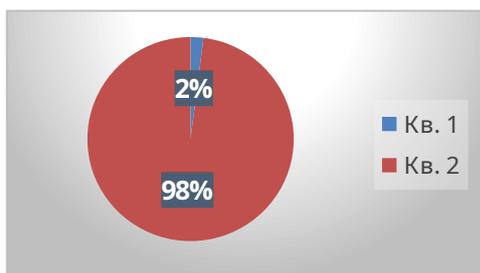
Распределение отечественных мочегонных по источнику получения (в процентах).



Кв.1 (78%) Синтетического происхождения.

Кв. 2 (22%) Растительного происхождения.

При анализе импортных препаратов, было выявлено, что доля синтетических диуретиков (98 %) значительно превышает препараты, растительного происхождения (2 %).

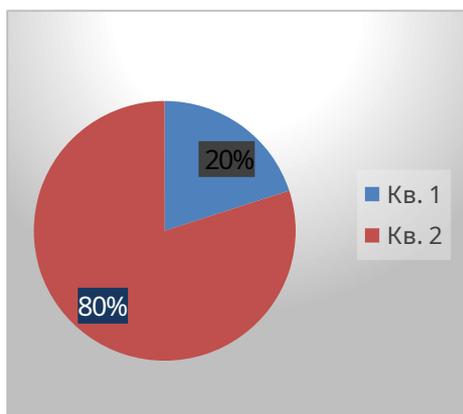


Кв.1 (2%) Растительного происхождения.

Кв.2 (98%) Синтетического

происхождения

3. Далее проводился анализ мочегонных препаратов, включенных в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

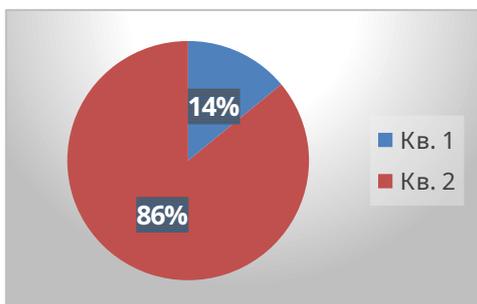


ЖНВЛП.

Кв. 1 (20%) Не входит в список ЖНВЛП.

Кв. 2 (80%) Входит в список

4. Анализ по видам ЛФ показал, что твердые ЛФ занимают 86 %, жидкие-14 %.



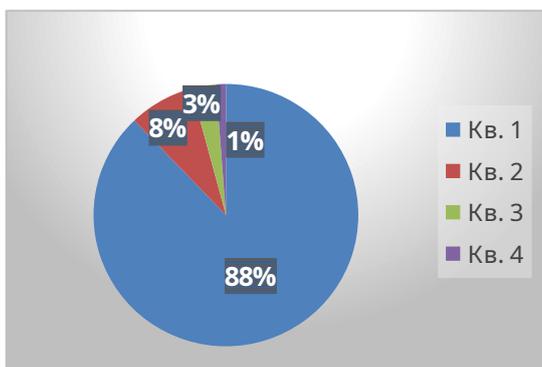
Кв. 1 (14%) Твердые

Кв. 2 (86%) Жидкие.

5. Анализ по видам диуретиков (в процентах).

Среди жидких ЛФ доминируют раствор для инъекций (88 %) и растворы для внутреннего применения (8 %), жидких экстрактов 3 %, сиропов 1 %.

Кв. 1(88%) Раствор для инъекций.

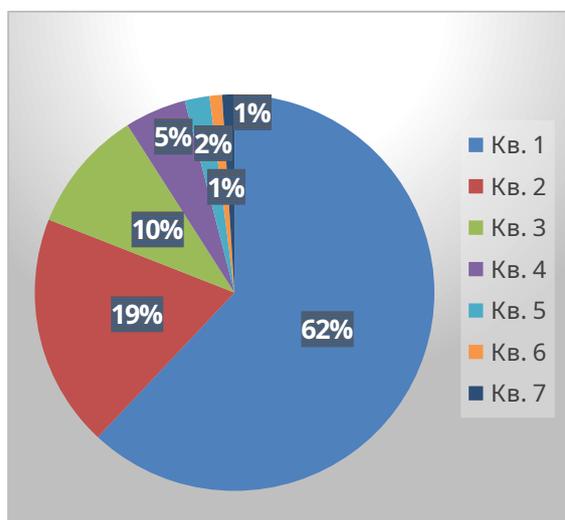


Кв.2 (8%) Раствор для приема  
внутри.

Кв. 3 (3%) Экстракт.

Кв. 4 (1%) Сироп.

Среди твердых ЛФ большую половину занимают таблетки (62 %), измельченного сырья 19 %, порошков-10 %, цельного сырья -5 %, доля такой ЛФ, как капсулы составила 2 %, самую меньшую долю составляет экстракт сухой (1 %) и драже (1 %).



Кв. 1 (62%) Таблетки.

Кв. 2 (19%) Измельченное сырье.

Кв. 3 (10%) Порошок.

Кв. 4 (5%) Цельное сырье.

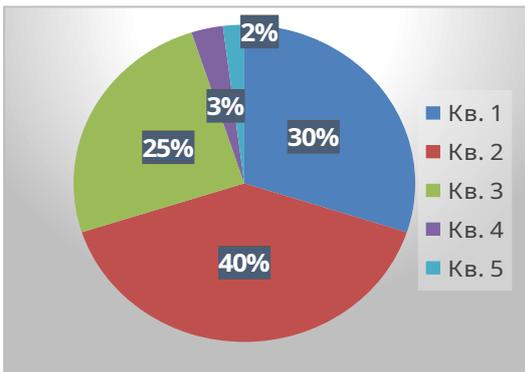
Кв. 5 (2%) Капсулы.

Кв. 6 (1%) Экстракт сухой.

Кв. 7 (1%) Драже.

6. Для проведения анализа ЛП по ценовым показателям, все препараты, представленные на фармацевтическом рынке, были разбиты на 5 ценовых диапазонов.

Первый диапазон включал в себя ЛП стоимостью до 100 рублей (30 %), во второй диапазон вошли ЛП стоимость от 100 до 200 рублей (40 %), в третий — стоимостью от 200 до 300 рублей (25 %), в четвертый — от 300 до 1000 (3 %), в пятый диапазон вошли ЛП стоимостью свыше 1000 рублей (2 %).



Кв. 1 (30%) До 100 рублей.

Кв. 2 (40%) От 100 до 200 рублей.

Кв. 3 (25%) От 200 до 300 рублей.

Кв. 4 (3%) От 300 до 1000 рублей.

Кв. 5 (2%) свыше 1000 рублей.

## Заключение

Подробно рассмотрев различные виды мочегонных препаратов, ознакомившись с особенностями их применения и действия на организм,

можно заключить, что диуретики являются хорошим подспорьем в борьбе с болезнями сердца и гипертонической болезнью. Но не следует забывать, что препараты этого типа имеют серьёзные побочные эффекты, поэтому их можно применять только по назначению лечащего врача, строго соблюдая его рекомендации. Диуретики при гипертонии и сердечной недостаточности являются необходимым компонентом проводимой терапии. Применение медикаментов с мочегонным эффектом позволяет вывести из организма излишки жидкости, убрать отечность и уменьшить нагрузку на миокард. Фармакологами разработано несколько видов диуретических средств, обладающих различным механизмом действия. По статистике в кардиологии для лечения артериальной гипертензии чаще применяют петлевые и тиазидные диуретики. А исходя из практической части, важнейшим преимуществом тиазидных диуретиков перед другими классами антигипертензивных препаратов – их низкая стоимость, которая делает возможным широкое использование диуретиков в качестве начальной терапии АГ у больных с низкими доходами.

Высокое артериальное давление нередко затрудняет работу почек, провоцируя уменьшение диуреза и задержку жидкости в организме. Излишки воды скапливаются в тканях, вызывая отечность.

Применяемый для лечения диуретик помогает:

- нормализовать АД;
- вывести излишки жидкости;
- устранить отеки

Мочегонные средства способствуют уменьшению общего объема циркулирующей крови и препятствуют развитию кризов. Но, несмотря на пользу для здоровья, врачи с осторожностью назначают синтетические диуретики из-за высокого риска возникновения побочных эффектов. Если есть возможность, то при отеках и давлении рекомендуются травы.

Настои и отвары обладают слабым мочегонным действием, и при выраженных отеках или кризе пользы от них будет немного, ведь они действуют медленно. А вот для профилактики отеков или для постепенного выведения излишков жидкости использование растений только приветствуется. Травяные настои почти не имеют побочных эффектов и менее вредны для организма.

Цель достигнута, задачи выполнены.

**Список использованной литературы:**

1. Warram JH. Zaffel ZMB. Valsania P «Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus» 2015
2. Kaplan N.M. «Clinical hypertension» Baltimor 2017
3. Materson B.J. Reola D.J. Cushman W.C. «Department of Veterans Affairs single-clang therapy of hypertension study» 2016
4. Neaton JD. Yrimm RH. «Treatment of mild hypertension study». JAMA 2016
5. Opie Z.H «Drugs for the heard 4<sup>th</sup> ed.» Philadelphia 2017
6. Psaty B.M. Smith N.Z. Siskovick D.S. «Health outcomes associated with antihypertensive agents» JAMA 2018
7. Учебно-методическое пособие. Н. А. Бизунок, А.В. Гайдук. «Мочегонные средства». Минск 2018
8. «Фармацевтическая химия» Раменская Г.В., 2021
9. «Фармакология» Свистунова А.А., Тарасова В.В., 2021
10. [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/FARMAKOTERAPIYa\\_GIPERTONICHESKOY\\_BOLEZNI\\_ChASTY\\_2\\_DIURETIKI\\_KAK\\_ANTIGIPERTENZIVNYE\\_PREPARATY/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/FARMAKOTERAPIYa_GIPERTONICHESKOY_BOLEZNI_ChASTY_2_DIURETIKI_KAK_ANTIGIPERTENZIVNYE_PREPARATY/)
11. <https://cardiograf.com/terapiya/medikamentoznoe/diuretiki-pri-gipertonii-i-serdechnoj-nedostatochnosti.html>