

УЗБЕКИСТОН
ФАРМАЦЕВТИК
ХАБАРНОМАСИ

Узбекистон Республикаси

2007

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА
И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФАРМАКОЛОГИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФАРМАКОЛОГИЯ

Генеральный директор Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Г.Д. Бердимуратов в поздравительном слове отметила большой вклад Раисы Салмаганбетовны в становление фармакологии в Казахстане, ее высочайший профессионализм, эрудированность, талант ученого и руководителя, высокие человеческие и нравственные качества. Более 30 лет Раиса Салмаганбетовна возглавляла кафедру фармакологии Западно-Казахстанской государственной медицинской академии, под ее руководством выполнен цикл фундаментальных и прикладных исследований, она является автором ряда оригинальных отечественных препаратов, сотен научных публикаций. Ее ученики работают во всех регионах страны. Сегодня, возглавляя Фармакологический центр, Р.С. Кузденбаева вносит весомый вклад в становление в Казахстане системы обеспечения качества лекарственных средств. Крупный ученый, она пользуется огромным уважением коллег в нашей республике и за рубежом. Ее авторитет, по образному выражению Г.Д. Бердимуратовой, стоит на трех китах: труд, терпение, знания. Генеральный директор НЦ ЭЛС процитировала слова, сказанные о Раисе Салмаган-

бетовне академиком Т.Ш. Шармановым: «Она из породы людей с внутренним стержнем, которые своим принципам не изменяют ни при каких обстоятельствах».

Р.С. Кузденбаеву тепло поздравили члены Научного общества фармакологов РК, ученики и коллеги из Караганды, Актюбинска, Южного Казахстана, Алматы, Астаны, Москвы, Узбекистана, Кыргызстана, представители отечественной фармпромышленности, организаторы здравоохранения, члены Ассоциации представителей фармацевтических фирм в РК. В адрес юбиляра было сказано много теплых слов. Раисе Салмаганбетовне, встречающей юбилей на большом творческом подъеме, желали успешной реализации всех замыслов, благополучия, долголетия.

Бурными овациями зал приветствовал присуждение Р.С. Кузденбаевой высшей научной награды Российской Федерации - ордена Михаила Ломоносова. По поручению Правительства РФ его вручил известный российский фармаколог к.м.н., д.э.н. профессор лауреат Государственной премии СССР вице-президент Отделения стратегического развития Академии проблем безопасности, обороны и правопорядка РФ генерал-лейтенант А.Е. Панов.

УДК 615.074

М.И.Алиходжаева

ДИУРЕТИКЛАР ҚЎЛЛАНИЛИШИДА ЭХТИЁТКОРЛИК ҲАМДА УЛАРНИНГ ҚОНДАГИ КОНЦЕНТРАЦИЯСИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ КЕРАКЛИГИ ҲАҚИДА

О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ И НЕОБХОДИМОСТИ КОНТРОЛЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИХ В КРОВИ

Тошкент фармацевтика институти

Мақолада диуретик моддаларнинг одам организмига таъсири бўйича республикамизда ва чет элларда чоп этилган мақолалар жамланиб шарҳлаб берилган. Бунда асосан диуретик дори моддаларни турли касалликларни даволашда кузатишган ножўя таъсирлари ва захарланиш ҳолатлари баён этилган. Бошқа дори воситалари билан биргаликда истеъмол қилиш ва терапевтик дозани оширишдаги келиб чиқадиган муаммоларни ҳал қилишда дорининг қондаги концентрациясини аниқлаш эҳтиёткорлик чораларидан бири эканлиги кўрсатилган. Бу мақсадни амалга ошириш учун кўп қўлланиладиган диуретик моддаларни биологик суюқликларда аниқлаш шароитлари ва таҳлил усуллари келтирилган. Мақола амалиётда диуретикларни қўллайдиган клиник фармакологлар, шифокорлар, ҳамда суд-кимё экспертизасини бажарувчи эксперт-кимёгарлар учун мўлжалланган.

Основной целью лекарственной политики Узбекистана является обеспечение населения доступными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами, их рациональное назначение и правильное использование.

В последние годы возникла важная проблема, связанная с самолечением, ростом числа

отравлений под влиянием принимаемых лекарств. Значение этой проблемы постоянно возрастает из-за непрерывного увеличения арсенала лекарственных препаратов и их потребления.

Диуретики - одна из наиболее часто применяемых фармакологических групп. Их назначают для лечения застойной сердечной недоста-

точности
ков разл
харный
входят в
рые наи
ления.

Кром
прежде в
жесткий
спорт).
щей эпи
чай сери
употреб
диурети
низма")
щью ди
ровать г
Расчет
мочи па
дователи
Необход
тинов за
ными ф
приказе
низации
троля в
в Росс
вещести
вещести
дон, эт
хлороти
лактон,
Зло
тами п
бескон
развити
ческим
ратаци
недомс
шения:
очень
ретиче
диурет
для до
тонин,
нико ч
предпр
мий м
мию,
ности

С
тельни
ных с
об ис
боте 1

точности, артериальной гипертензии (АГ), отеков различного происхождения, глаукома, сахарный диабет [1]. Большинство диуретиков входят в список лекарственных средств, которые наиболее часто вызывают острые отравления.

Кроме этого, эти препараты используются прежде всего в тех видах спорта, где необходим жесткий контроль веса (гимнастика, конный спорт). Применение диуретиков стало настоящей эпидемией. Неоднократно отмечались случаи серьезных заболеваний в результате злоупотребления этими средствами. 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 метаболитов, а следовательно, их становится труднее обнаружить. Необходимо отметить, что применение диуретиков запрещено МОК и различными спортивными федерациями. Например, это указано и в приказе от 20 октября 2003 г. № 837. «Об организации и проведении антидопингового контроля в области Физической культуры и Спорта в Российской Федерации». К запрещенным веществам класса D (Диуретики) относятся вещества: ацетазоламид, буметанид хлорталидон, этакриновая кислота, фуросемид, гидрохлортиазид, маннитол, мерсалил, спиронолактон, триамтерен [2].

Злоупотребление диуретическими препаратами приводит к тяжелым последствиям. При бесконтрольном лечении диуретиками может развиваться и гипонатриемия с тяжелыми Клиническими проявлениями, обусловленными дегидратацией: мышечной слабостью, сонливостью, недомоганием, тошнотой, психическими нарушениями, коматозным состоянием. Аритмии очень серьезно ограничивают длительную диуретическую терапию. Применение больших доз диуретиков преимущественно тиазидного ряда для длительной терапии артериальной гипертензии, по-видимому, способствовало увеличению числа внезапных коронарных смертей. К предрасполагающим факторам развития аритмий можно с уверенностью отнести гипокалиемию, приводящую к электрической нестабильности миокарда. [3]

С целью профилактики указанных отрицательных действий диуретических лекарственных средств необходимо всесторонняя оценка об использовании этих веществ. В данной работе мы старались обобщить данные о некото-

рых диуретиках, которые наиболее часто применяются в медицине.

Приказом МЗ РУз от 26 декабря 2003 г. к числу жизненно – важных необходимых лекарственных средств относится и диуретики: ацетозоламид, гидрохлортиазид, маннитол, спиронолактон, фуросемид, этакриновая кислота [4]. Добавляя к этому списку триамтерена и некоторых комбинированных препаратов, содержащих те диуретические препараты, посмотрим фармакологические свойства, применение при различных заболеваниях, а также их побочные эффекты.

Диуретики сегодня остаются средствами первого ряда в лечении сердечной недостаточности, независимо от ее тяжести. Нарушение водно-солевого обмена – один из важных механизмов развития хронической сердечной недостаточности, поэтому мочегонные средства показаны большинству таких больных. Диуретические препараты имеют различные точки приложения.

По характеру действия (увеличение диуреза и натрийуреза, уменьшение объема циркулирующей крови) они близки, но этот эффект достигается различными путями. Фуросемид и урегит оказывают действие на восходящую часть петли Генле, гипотиазид и бринальдикс – на кортикальный сегмент. Отдельно стоят калийсберегающие диуретики – спиронолактон (верошпирон), триамтерен. Они незаменимы при наличии признаков вторичного гиперальдостеронизма. На практике часто проводят сочетанную терапию – постоянное применение калийсберегающих диуретиков прерывается через день (а поддерживающей терапии раз в неделю) назначением гипотиозида или фуросемида.

При возникающем иногда больных хронической сердечной недостаточностью метаболическом алкалозе, связанном с уменьшением содержания калия и хлора, препараты, действующие на восходящую часть петли Генле, малоэффективны. В этих случаях предпочтительное назначение диакарба, диамокса, ингибирующих карбоангидразу. [5, 6]

Важную роль в патогенезе сердечной недостаточности играет вторичный гиперальдостеронизм, основными клиническими признаками которого являются выраженный отечный синдром и рефрактерность к петлевым диуретикам. По данным исследования CONSENSUS, при высоком уровне альдостерона смертность больных застойной сердечной недостаточностью в течение 6 мес достоверно повышается.

Одной из причин гиперальдостеронизма при сердечной недостаточности является активная диуретическая терапия, которая вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. [7]

Важной проблемой является рефрактерность к диуретикам, частота которой увеличивается по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Иногда даже значительное увеличение дозы петлевых диуретиков не позволяет добиться существенного мочегонного эффекта.

Это происходит: из-за отека слизистой желудка и кишечника диуретик плохо всасывается, из-за дис- и гипопротейнемии он недостаточно связывается с белками, из-за гипотонии и нарушения функции клубочков он плохо фильтруется. из-за длительного повторного применения самого диуретика развиваются электролитные, гормональные и кислотно-щелочные нарушения, при которых действие мочегонного препарата ослабевает.

В период действия петлевых диуретиков экскреция ионов натрия с мочой значительно возрастает, однако после прекращения диуретического эффекта препаратов скорость экскреции ионов натрия снижается до уровня ниже исходного. Иными словами, в течение одних суток переходящее повышение экскреции натрия из организма сменяется его задержкой. Это явление получило название "феномен рикошета (или отдачи)". [8]

Так, в свое время неожиданными оказались результаты вторичного анализа подгрупп исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), которые указывали на возможное повышение риска внезапной сердечной смерти на фоне применения высоких доз тиазидных диуретиков. У больных, получавших только не калийсберегающие диуретики, риск госпитализации или смерти от прогрессирования ХСН зался статистически значимо выше, чем у пациентов, не применявших никакие диуретики. [9]

Оптимальный принцип сочетанной диуретической терапии при рефрактерном отеком синдроме у больных с ХСН подразумевает сочетание высоких доз лазикса, вводимого внутривенно с тиазидным диуретиком и верошпиронном, а раз в 2 нед к терапии должен добавляться на 3-4 дня ингибитор карбоангидразы (диакарб).

Следует отметить, что даже подобные меры не всегда позволяют преодолеть устойчивость к дегидратационной терапии. Тогда приходится прибегать к механическому удалению избыточ-

ной жидкости из полостей (плевральная, перикардальная пункция и парацентез) или экстракорпоральным методам дегидратации (изолированная ультрафильтрация, гемодиализ). [10]

Отказ от применения диуретиков во многих случаях обусловлен опасениями по поводу развития побочных эффектов, включая обусловленные гипокалиемией нарушения ритма сердца. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, исследовании, включавшем 202 больных старше 65 лет, было показано, что отмена диуретиков приводит к быстрому возобновлению симптомов сердечной недостаточности и АГ. Эти данные свидетельствуют о том, что для поддержания стабильного состояния многие больные нуждаются в длительном применении диуретиков. [11]

Длительная мочегонная терапия нередко осложняется электролитными нарушениями, в частности гипокалиемией, для предупреждения которой некоторые исследователи рекомендуют комбинировать тиазиды и фуросемид с небольшими дозами калийсберегающих диуретиков.

Проблема обеспечения безопасности длительного лечения диуретиками, в т. ч. калийсберегающими, сохраняет свою актуальность до настоящего времени, особенно у больных пожилого возраста, которые часто применяют препараты этой группы. [12]

В таблице 1 представлена основные побочные эффекты наиболее употребляемых диуретиков.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ диуретическими лекарственными средствами довольно часты, преимущественно это электролитные нарушения. Гипокалиемия. Впервые 2-3 недели приема мощных и умеренных диуретиков значительно снижается содержание калия в плазме крови, причем степень снижения пропорциональна дозе диуретика. Продолжение лечения, как правило, не вызывает дальнейшего усугубления гипокалиемии. Недостаток калия может проявляться судорогами икрожных мышц, полиурией, мышечной слабостью. Гипокалиемия снижает почечную экскрецию дигоксина и способствует возникновению серьезных нарушений ритма сердца у больных, получающих этот препарат. Для предупреждения гипокалиемии необходимо использовать минимальные эффективные дозы диуретиков, выбирать препараты средней длительности действия (12-18 часов), ограничить потребление поваренной соли до 4-6 граммов в день, увеличить потребление калия с пищей, использовать калийсберегающие препараты. [13]

Г
Ф
Э
К
С
Т
I
могу
тис
выве
дят
экс
пара
кре
пов
Тпа
шат
этом
щие
роп
ных
жа
тив
уме
осо
урс
леч
бол
наб
рет
мо
10
чес
мо
но
ре:
[1
пр
ти

Таблица 1

Терапевтические дозы и побочные эффекты диуретиков, применяемых для длительной терапии ГБ

Препарат	Средние дозы (мг/сут)	Характерные побочные эффекты
Гидрохлортиазид	12.5-50	Гипокалиемия, гипомagneзиемия, гиперурикемия, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипонатриемия, импотенция, гипохлоремический алкалоз
Фуросемид	20-200	Гипотония, гипокалиемия, гипомagneзиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипохлоремический алкалоз, гиперкальциурия, потеря слуха (этакриновая кислота обладает наибольшей ототоксичностью)
Этакриновая кислота	25-100	
Спиронолактон	25-100	Гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперхлоремический ацидоз, гинекомастия и импотенция у мужчин, гирсутизм и дисменорея у женщин
Триамтерен	50-100	То же плюс повреждение почек и кожные высыпания

Гипомagneзиемия, нарушение баланса Ca⁺⁺ могут развиваться при длительном приеме диуретиков. Калийсберегающие средства угнетают выведение магния. Петлевые диуретики приводят к увеличению выведения Mg⁺⁺ до 20% экскретируемого объема, причем это идет параллельно экскреции натрия и хлора. Экскрецию Ca⁺⁺ до 20-30% петлевые диуретики повышают, даже при однократном применении. Тиазидные препараты могут умеренно повышать или снижать экскрецию Ca⁺⁺ с мочой. При этом иногда наблюдается развитие гиперкальциемии.

Гиперкальциемия возможна при приеме верошпирона, триамтерена, амилорида. По данным обобщенных исследований, диуретики снижают массу ЛЖ на 11%, причем наиболее активно влияет на нее индапамид (до 22-28%). [14]

Гиперурикемия. При лечении мощными и умеренными диуретиками у трети больных, особенно страдающих ожирением, повышается уровень мочевой кислоты в крови. Длительное лечение вызывает гиперурикемию еще у трети больных с нормальным весом. Ее развитие чаще наблюдается при сочетании применения диуретиков и бета-адреноблокаторов. Если уровень мочевой кислоты в крови начинает превышать 10 мг/дкл, необходимо пользоваться урикозурическими средствами. [15]

Гипергликемия. Применение диуретиков может сопровождаться нарушением толерантности к глюкозе с развитием гипергликемии и реже - прогрессированием сахарного диабета. [16]

Нарушение липидного обмена возможно при применении больших доз тиазидных диуретиков. Лечение небольшими дозами не приводит

к неблагоприятным сдвигам уровня липидов или эти изменения спонтанно проходят.

Метаболический алкалоз. Мощные (фуросемид, этакриновая кислота) и умеренные тиазидные диуретики при длительном приеме способны вызывать метаболический алкалоз, для коррекции которого назначают хлорид калия. [17]

Развитие глухоты возможно при приеме фуросемида и этакриновой кислоты. После отмены препаратов слух нормализуется.

Гиперкалиемия и метаболический ацидоз - общий побочный эффект калийсберегающих препаратов.

Гинекомастией осложняется длительное применение спиронолактона, что объясняется стероидной структурой препарата.

Азотемия могут вызывать триамтерен и амилорид, поэтому при почечной недостаточности их применять не следует.

Кардиоваскулярные побочные эффекты (помимо аритмий) - артериальная гипотензия, импотенция (до 22%). [18]

Один из самых сложных проблем современной терапии - проблема правильного подбора различных комбинаций лекарственных препаратов с учетом побочных эффектов каждого из них. Организм каждого человека достаточно индивидуально реагирует на лекарственные вещества, метаболизируя их с разной скоростью, поэтому комбинация препаратов, безопасная для одного пациента, может дать серьезные побочные эффекты при лечении другого. [19]

Взаимодействие с другими лекарствами: Применение дигиталиса в сочетании с диуретиками, выводящими калий, обычно приводит к увеличению частоты аритмий, иногда даже с летальным исходом.

Калийсберегающие диуретики спиронолактон и триамтерен могут увеличить концентрацию дигоксина в плазме крови и период его полувыведения, из-за чего возрастает риск развития побочных эффектов, включая аритмии. При одновременном применении дигоксина со спиронолактоном или триамтереном рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Назначая Калийсберегающие диуретики, необходимо учитывать риск гиперкалиемии, особенно при почечной недостаточности. Эти диуретики нельзя сочетать с препаратами, содержащими калий, не следует также назначать диету, богатую солями калия.

Лекарственные средства, способные увеличивать содержание глюкозы в крови (диазоксид, фенилбутазон), гормоны, активизирующие аденيلاتциклазу (глюкокортикоиды, АКГГ, тироксин, адреналин, тиреотропный и соматотропный гормоны, андрогены), усиливают гипергликемическое действие диуретических средств. У больных, получающих диуретики в сочетании с этими препаратами, необходимо контролировать содержание глюкозы в крови, особенно при сахарном диабете и нарушенной толерантности к углеводам.

Средства, способствующие выведению мочевой кислоты (аллопуринол), на фоне терапии диуретиками оказывают недостаточный эффект, и приходится увеличивать их дозу или заменять тиазиды спиронолактоном.

Некоторые цефалоспорины (цефалоридин, цефалотин, цефалексин) обладают нефроток-

сическим действием, усиливающимся при одновременном применении петлевых диуретиков. Частота нефротоксических осложнений возрастает и при сочетании петлевых диуретиков с антибиотиками аминогликозидного ряда (канамицин, гентамицин, стрептомицин). В случае одновременного применения этих средств необходимо следить за функцией почек. Аминогликозиды и петлевые диуретики обладают ототоксическими свойствами. Их сочетание повышает риск поражения вестибулярного и слухового аппаратов. Эти препараты надо применять в минимальных эффективных дозах и регулярно проводить аудиометрический контроль.

Экскреторный эффект диуретиков уменьшается при добавлении к ним нестероидных противовоспалительных средств.

Диуретическое действие спиронолактона уменьшается, если его применять в сочетании с индометацином. Предполагают, что нестероидные противовоспалительные средства могут укорачивать диуретическое действие, вызванное петлевыми диуретиками. Индометацин уменьшает острое натрийуретическое действие фуросемида. [20,21]

Известно, лекарственное вещество (метаболит) начинает оказывать терапевтическое действие при определенной для него концентрации в крови, а при сверхпороговой – эффект увеличивается. Однако нарастание эффекта имеет свой предел и ему соответствует определенная концентрация вещества в крови, превышение которой обуславливает возникновение побочных и токсических реакций.

Таблица 2

Фармакокинетические параметры некоторых диуретиков

Препарат	Биодоступность (%)	T1/2 (ч)	Основной путь элиминации
Гидрохлортиазид	60-80	10-12 (2,5)	Почки
Фуросемид	10-90	0,3-3,4	Почки + печень (40%)
Этакриновая кислота	30-35	12	Почки + печень
Спиронолактон	60-90	14 (1,5)	Печень + почки (20%)
Триамтерен	50	3-5	Почки + печень
Ацетазоламид	80	1,5	Почки (80%)

Примечание: T1/2 – период полужизни в плазме крови; в скобках - иные значения T1/2, если они резко отличаются от приведенных.

С изменением уровня концентрации лекарственных веществ в крови меняется не только степень определенного эффекта, но и его характер, иногда в противоположном направлении. В данной ситуации повышается актуаль-

ность методов раннего выявления лекарственных препаратов в биологических жидкостях.

Для анализа лекарственных веществ в крови и других жидкостях необходима полная информация о физико-химических свойствах, а

также условиях экстракции препарата из водных растворов.

Гидрохлортиазид – производный бензотиадиазина, очень мало растворим в воде, мало в спирте, легко – в растворах едких щелочей. Для экстракции гидрохлортиазида из биологических жидкостей рекомендуется экстрагировать этилацетатом в кислой среде. [22]

Фуросемид – производный сульфамонлантириновой кислоты, белый кристаллический порошок, нерастворим в воде. Для экстракции фуросемида из водных растворов лучше использовать диэтиловый эфир в сильно кислой среде. [23]

Этакриновая кислота – производный дихлорфеноксисукусной кислоты, белый кристаллический порошок, нерастворим в воде. Препарат лучше экстрагируется из водных растворов диэтиловым эфиром в сильно кислой среде. [24]

Спиронолактон – стероидный препарат, белый кристаллический порошок, нерастворим в воде. Для изолирования из биологических жидкостей рекомендуется использовать в качестве экстрагента хлороформ.

Триамтерен – производный фенилптеридина, желтый кристаллический порошок, мало растворим в воде. При определении триамтерена из биологических жидкостей лучшим экстрагентом является хлороформ.

Ацетозоламид – производный тиадиазола, белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде и спирте. Препарат лучше экстрагируется из водных растворов этилацетатом в кислой среде. [25]

Для определения диуретических лекарственных веществ и их активных метаболитов в крови и других биожидкостях используется разнообразие современных высокочувствительные методы: спектрофотометрическое, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, денситометрическое флуориметрическое определение и др. [26, 27, 28]

Например, в фармакокинетических исследованиях фуросемида использован метод ТСХ с последующим денситометрическим определением флуоресценции препарата. [29] При определении гидрохлортиазида в плазме и кровяных тельцах методом ГЖХ применяли хроматограф с электрон-улавливающим детектором, при анализе в моче – пламенно-ионизационный детектор. [30]

При определении диуретиков методом ГЖХ используется колонка, содержащая Apieson L и 10% КОН в Chromosorb W. [31]

Применена жидкостная хроматография на обращено-фазовой колонке Lichrosorb RP-8, RP-18 для разделения диуретиков. [32] Для определения фуросемида и его метаболита 4-хлор-5-сульфамонлантириновую кислоту в моче и сыворотке крови здоровых людей предложен метод жидкостной хроматографии высокого давления. При этом этом была использована колонка Microbondpack C-18 и УФ-детектор. Растворитель: метанол-0,01М фосфорная кислота-уксусная кислота (54:44:2). Метаболит определялся после перевода его в диазопроизводное. [33]

Введение в лечебную практику анализа диуретических лекарственных веществ и их активных метаболитов в крови и других биожидкостях, может предотвратить появление побочных, отрицательных реакций у больных. Как видно из приведенных сведений, необходимо контролировать концентрации диуретиков в крови при заболеваниях печени и почек, лечении беременных, детей и пожилых людей. Правильное применение диуретиков является залогом эффективности других препаратов, используемых в лечении сердечной недостаточности.

Использование современных высокочувствительных методов определения диуретических веществ и их метаболитов в диагностике отравлений позволяет оказать своевременную, необходимую медицинскую помощь и контролировать детоксикации. Всесторонний подход позволит разработать оптимальную стратегию применения диуретических лекарств и свести к минимуму их побочное действие.

Выводы:

1. Злоупотребление диуретическими лекарственными препаратами приводит к тяжелым последствиям. Для обеспечения безопасности длительного лечения диуретиками следует учитывать данные фармакокинетики, о действующих и токсических дозах, и их побочных эффектах.

2. В терапии диуретиками необходимо контролировать концентрацию их в крови.

3. Анализ диуретических лекарственных веществ и их активных метаболитов в биологических жидкостях можно использовать при диагностике лекарственных отравлений и контроле детоксикации.

Данная обзорная статья предназначена фармакологам, клиницистам, врачам при использовании в своей практике синтетических диуретических лекарственных средств, а также химикам-экспертам для решения вопросов судебно-химической экспертизы.

Литература

1. Лебедев А.А. Диуретики и кровообращение, Москва, М., -1984.
2. Приказ от 20 октября 2003 г. № 837. «Об организации и проведении антидопингового контроля в области Физической культуры и Спорта в Российской Федерации».
3. Замотаев И.П., Кабаков А.И. Сравнительная оценка эффективности диуретиков // Кардиология. - 1976, Т.16. -№8. -С.49-53.
4. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2003, 26 декабрдаги 570-сонли буйруғи. 18-33 б // «Фармацевтика журналы». -2004, 1-сон.
5. Монсеев В.С. и др. Диуретики - основа лечения сердечной недостаточности /Клиническая фармакология и терапия, Москва. -1993. -№ 4, -С. 9-10.
6. Бобров Л.Л., Гайворонская В.В., Щербак Ю.А., Куликов А.Н., Обрезан А.Г., Филиппов А.Е. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней (методическое пособие), С-Петербург. -2000. -365 с.
7. Weber K., Villarreal D. Aldosterone and anti-aldosterone therapy in congestive heart failure.//Am.J.Cardiol. -1993, 71, 3A-11A.
8. Мареев В.Ю. Диуретики в терапии сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность - 2001.- Т-2, №1, -С.11-20.
9. Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy. Am.J.Cardiol., -1993, 71, 34-39A.
10. Руда М.Я. Острая недостаточность кровообращения у больных инфарктом миокарда и ее лечение. /Клиническая фармакология и терапия, Москва. -1993, -№ 4, -С. 40-46.
11. Navar G.L Renal hemodynamic effects of diuretics // Diuretic agents, clinical physiology and pharmacology / Eds. D. Seldin, G. Giebisch. - San Diego: Academ. Press, 1997. -Ch. III с. -P. 135-169.
12. Anand I.S., Florea V.G. Diuretics in chronic heart failure-benefits and hazards // Europ. Heart J. -2001. -Vol. 3 (Suppl. G). -P. 8-18.
13. Дюкс М.Н.Г. Побочные действия лекарственных средств: Пер. с англ. - М.: Медицина. -1983. -С.237-242.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности // Кардиология. -2000. -№ 3. -С.52-60.
15. Ермоленко В.М., Балкаров И.М., Случай вторичной подагры, связанной с длительным приемом диуретиков, //Клиническая медицина, М, М. -1985, -№2.
16. Шатунов А.А., Волков Р.Ю. О так называемом «диабетогенном» побочном действии гипотиазида. //Актуальные вопросы клинической фармакологии, М., -1982, -С. 54.
17. Замотаев И.П., Сомов М.А. К вопросу о происхождении метаболического алкалоза у больных с хронической сердечной недостаточностью.// Терапевтический архив. -1977, -№4, -С. 99-104.
18. Глезер Г.А., Левинзон А.М., Курилова Л.П., Побочные эффекты терапии гипотиазидом при артериальной гипертензии, // Клиническая медицина, М, М. -1985, -№2.
19. Плетенева В.М. Токсикологическая химия, Москва. -2005.
20. Каркищенко Н.Н., Поддубная Л.В., Совместимость химиотерапевтических препаратов и других лекарственных средств, Основы клинической фармакологии. Химиотерапевтические средства, -1980. -С. 93.
21. Наджимутдинов К.Н. Краковский М.Э. Особенности фармакокинетики лекарственных веществ при почечной недостаточности // Фармак. И токсикология. -1985, -№5, -С.109-113.
22. Алиходжаева М.И., Алиев А., Таджиев М.А. Определение гидрохлортиазида в биологических жидкостях. Ўзбекистонда суд экспертизасининг ривожланиш истиқболлари. Илмий-амалий конференция материаллари, Тошкент, 2006, -С.164-166.
23. Алиходжаева М.И., Икрамов Л.Т. Экстракция фуросемида из водных растворов в зависимости от рН среды и природы органического растворителя //Фармация, -1991, -№1, -С.80-81.
24. Алиходжаева М.И., Рихсибоева М.О. Этакрил кислотани биологик объектларда аниқлаш. Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья». Ташкент, 2006, С.64
25. Алиходжаева М.И., Рахметбаева К. Ацетазоламидни сувли эритмаларидан экстракция жараёнига рН мухити ва органик эритувчи табиатининг таъсири. Материалы Республиканской научно-

практи
средств
26. Cla
27. De
phases
Chrom
28. Co
perform
29. We
sulfam
30. Lin
plasma
31. Do
// Arzn
32. Fal
J.Chro
Andrea
excreti

практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья». Ташкент, -2006, -С.98.

26. Clarke E.G.C. Isolation and identification of Drugs, London. The pharm press. -1971, -P.870.

27. De Croo F., Van Den Bosseheuw, De Moerloose P. Influence of the chain length of chemically bonded phases on the behaviour of several thiazide, potassium-sparing and loop diuretics in HPLC.// Chromatographia., -1985, 20. -№8, -P. 477-481.

28. Cooper S.F., Masse R., Dugal R., Comprehensive screening procedure for diuretics in urine by high-performance liquid chromatography, //J.Chromatogr., Biomed., App 1., -1989, 81, -P.65-88.

29. Wesley-Hadzija B., Mattocks. Thin-Layer chromatography determination of furosemide and 4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid in plasma and urine // J. Chromatogr. - 1982.-v.229. 425-432.

30. Lindstrom B., Molander M., Grosenchinsky M. Determination of hydrochlorothiaside concentrations in plasma and urine using gas chromatography.// J.Chromatogr., -1975, v.114, 459-462.

31. Dolbeke F.G., Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of doping agents // Arzneimitt.-Forsch. Drug Res.-1986. V.36 (1), -№1. -P.134-137.

32. Fallinshaw R.O., Bury R.W., Moulds R.F.W., Liquid chromatographic screening of diuretics in urine.// J.Chromatogr., Biomed., App 1., -1987, 59, 347-356.

Andreasen F., Christensen C.K., Jakobsen F.K. The use of HPLC to elucidate the metabolism and urinary excretion furocemide and its metabolic products.// Acts Pharmacol. Toxicol.-1981.-v.49, № 3. -P.223-229.