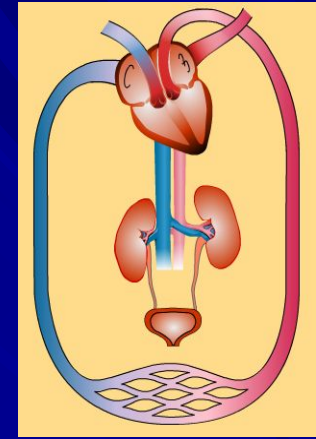


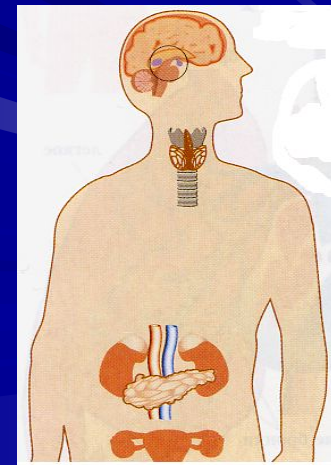


Запорожский государственный медицинский университет  
Кафедра фармакологии

# Тема 1: Побочное действие диуретических ЛС.



# Тема 2: Побочное действие противодиабетических и сахароснижающих ЛС



# МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

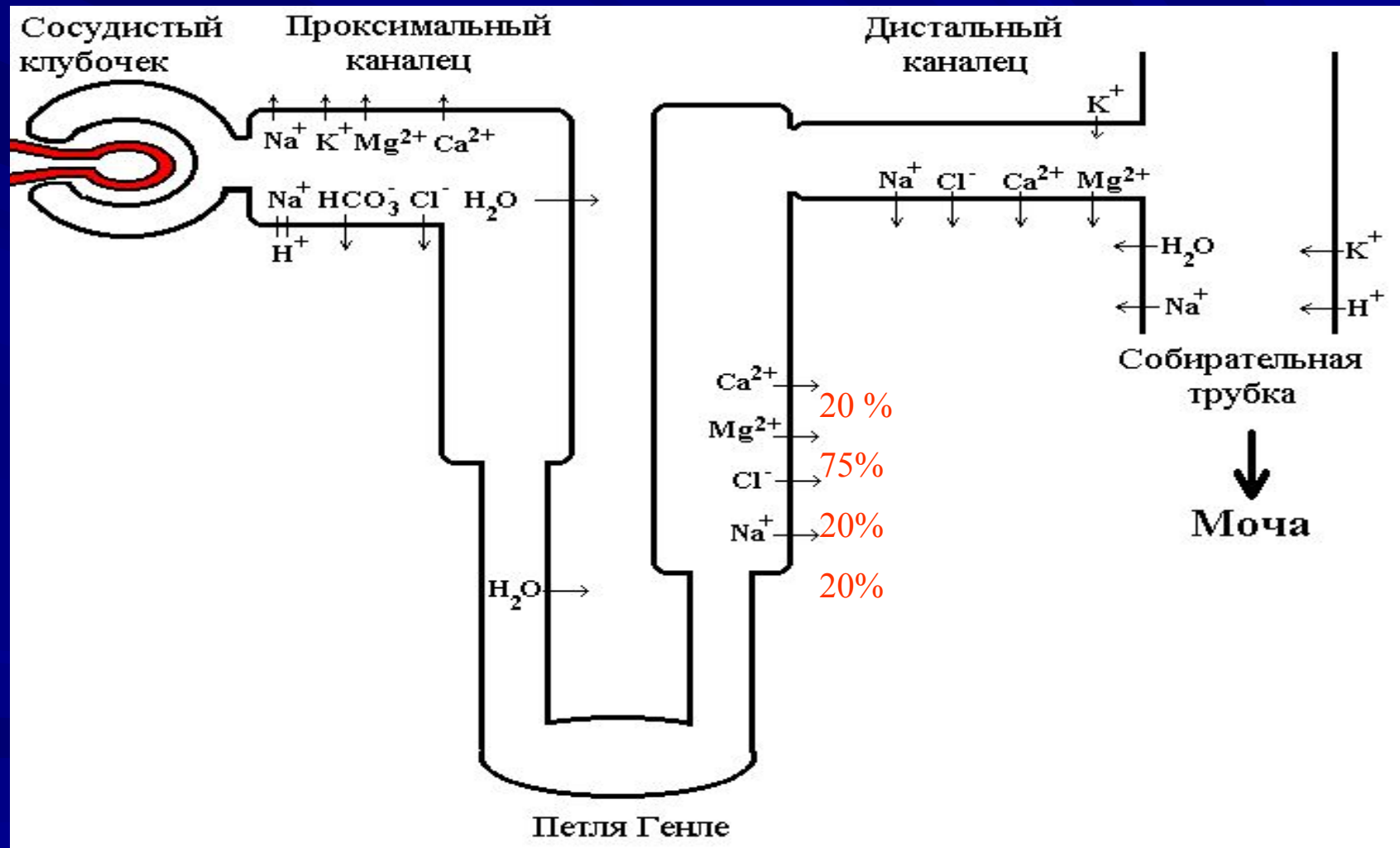
*(диуретики, натрийуретики, салуретики) –*

это лекарственные средства, которые обладают способностью увеличивать количество мочи и изменять электролитный состав жидкостей организма путем

- **усиления фильтрации** (*образование первичной мочи*) и/или
- **торможения реабсорбции электролитов и воды,**

что, в конечном итоге, приводит к увеличению натрийуреза, диуреза, противоотечному и гипотензивному эффекту.

# Процесс образования мочи в нефроне



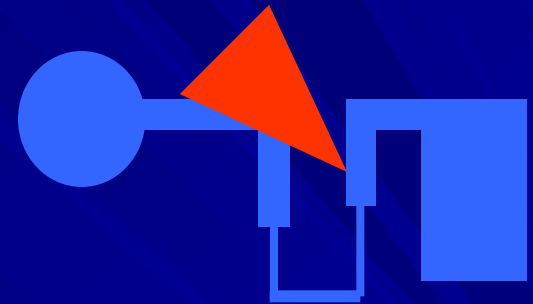
# «ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ»: фурасемид, кислота этакриновая.

## Механизм действия

Подавляют транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.

## Показания:

1. Отек легких
2. Отек мозга
3. При острых отравлениях
4. Артериальная гипертензия
5. Цирроз печени с портальной гипертензией
6. Хроническая и острая почечная недостаточность
7. Гиперкальциемия



# **«ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ»:** **фурасемид, кислота этакриновая.**

## **Нежелательные побочные действия:**

- 1) снижение слуха
- 2) гипотония
- 3) гипокалиемия
- 4) гипомагниемия
- 5) гипохлоремия
- 6) дислипидемия
- 7) обострения подагры и сахарного диабета
- 8) диспепсия

## **Противопоказания:**

- Терминальные стадии печеночной и почечной недостаточности.

# ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ (маннит, мочеви́на)

## Показания:

- 1) отек мозга
- 2) некардиогенный отек легких
- 3) резкое увеличение внутриглазного давления
- 4) острые отравления водорастворимыми ксенобиотиками
- 5) шок с явлениями гиповолемии

# ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ (маннит, мочеви́на)

## Нежелательные побочные действия:

- 1) дегидратация тканей
- 2) увеличение остаточного азота крови  
(мочевина)

## Противопоказания:

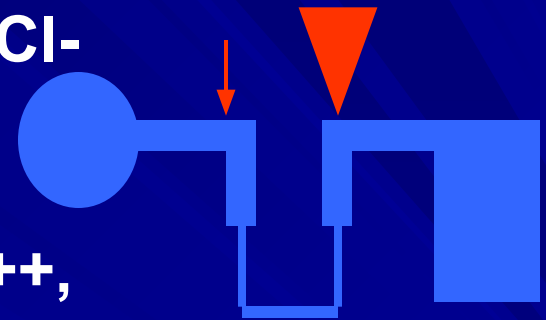
- 1) нарушение выделительной функции почек
- 2) выраженная сердечная недостаточность
- 3) гипертоническая болезнь

# ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ:

гидрохлортиазид, циклопентиазид

## Механизм действия:

- 1) Подавляют транспорт ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце.
- 2) Повышают реабсорбцию ионов  $\text{Ca}^{++}$ , что связано с понижением концентрации ионов  $\text{Na}^+$  в эпителиальных клетках канальца и активацией функции  $\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$ -АТФ-азы на базальной мембране.
- 3) Проявляют антикарбоангидразную активность и могут тормозить реабсорбцию гидрокарбонатного иона и ионов  $\text{K}^+$  в проксимальном канальце.





# ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ: гидрохлортиазид, циклопентиазид

## Показания:

- распространенные отеки при заболеваниях печени, почек и сердца
- 2) острое повышение внутриглазного давления при глаукоме
- 3) несахарный диабет

## Нежелательные побочные действия:

- 1) гипокалиемия
- 2) гипомагниемия
- 3) гипохлоремия (вплоть до гипохлоремического алкалоза)
- 4) дислипидемия (угнетает липолиз)
- 5) обострения подагры и сахарного диабета
- 6) диспепсия

# КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ: триамтерен и амилорид

## Механизм действия:

- 1) блокирует реабсорбцию натрия
- 2) блокирует реабсорбцию воды
- 3) задерживает калий в организме

## Показания:

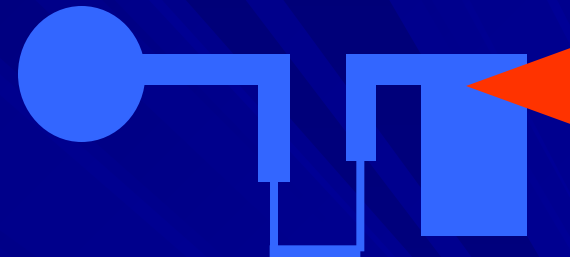
- 1) распространенные отеки
- 2) гипертоническая болезнь

## Нежелательные побочные действия:

- 1) гиперкалиемия
- 2) гиперазотемия
- 3) диспепсия
- 4) головная боль, головокружение
- 5) судороги в мышцах нижних конечностей

## Противопоказания :

Заболевания почек, сопровождающиеся гиперкалиемией.



# ТИПИЧНЫЕ ПД

**Со стороны ЦНС:** головная боль, слабость, сонливость, судорги, головокружение; шум в ушах (ототоксичность).

**Со стороны ССС:** артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, тромбоцитопения, лейкопения.

**Со стороны почек, водно-солевого и щелочного гомеостаза:** нарушение выделительной функции почек, гипокалиемия, гиперкалиемия (калийсберегающие диуретики), гипомагниемия.

**Со стороны обмена веществ, эндокринной и половой систем:** гиперхолестеринемия, атерогенная дислиппротеидемия, нарушение половой потенции.

# Механизм побочного действия

**Гипокалиемия, магниемия, кальциемия, фосфатемия** – усиление почечной экскреции соответствующих ионов.

**Гиперкальциемия** – результат снижения почечной экскреции Са и усиления действия паратгормона на кости; увеличение реабсорбции в области проксимальных канальцев.


**Гиперхолестеринемия** – повышение синтеза холестерина в печени и угнетение его катаболизма, накопление холестерина в атерогенных фракциях липопротеидов.

# Механизм побочного действия

(продолжение)

**Вестибулярные нарушения (обычно обратимые):**  
прямое влияние диуретиков на внутренне ухо  
– нарушение ионного баланса в эндолимфе.

**Снижение слуха** – угнетение активности  
натриевой и калиевой АТФ-аз в сосудистой  
зоне внутреннего уха

отек, ишемия и гибель клеток кортиева  
органа 

Нарушение реологических свойств крови –  
повышается вязкость из-за потери жидкости.  
Вследствие обезвоживания, диуретики  
вызывают *тромбозы*.

# Факторы, способствующие ПД

## Недопустимые сочетания:

**«Петлевые диуретики» + антибиотики** – усиление ототоксичности, потеря слуха.

**Алкоголь** - усиливает кардиотоксическое и гипотензивное действие диуретиков.

**Калийсберегающие диуретики + ацетазоламид** – развитие ацидоза.

**Калийсберегающие диуретики + ингибиторы АПФ** – гиперкалиемия.

**Триамтерен + тиазидные диуретики** – повышается риск интерстициального нефрита.

# •NB!!!

Категорически нельзя сочетать при лечении сердечной недостаточности петлевые диуретики (фуросемид) с сердечными гликозидами. Повышается токсичность последних

Приемлемая комбинация:

СГ+верошпирон (спиронолактон)

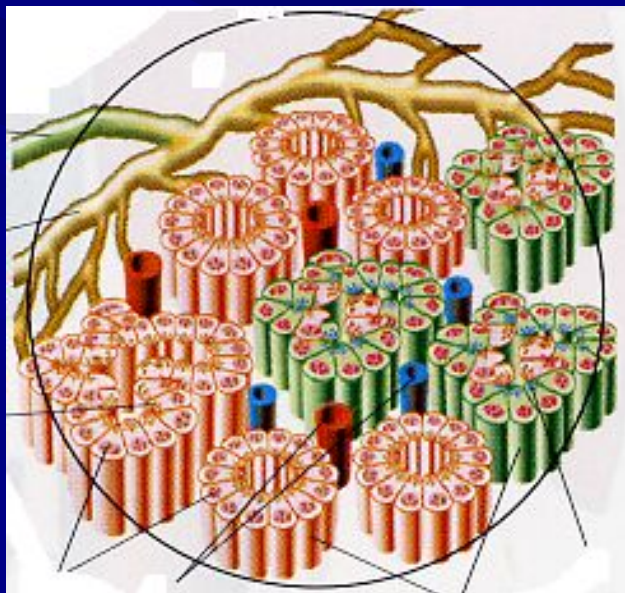
# ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ГИПОКАЛИЕМИИ

- 1) обогащенная калием диета (сухофрукты, курага, апельсины)
- 2) препараты калия (калия хлорид, аспаркам, панангин)
- 3) сочетание калийвыводящего диуретика с калийсберегающими диуретиками.



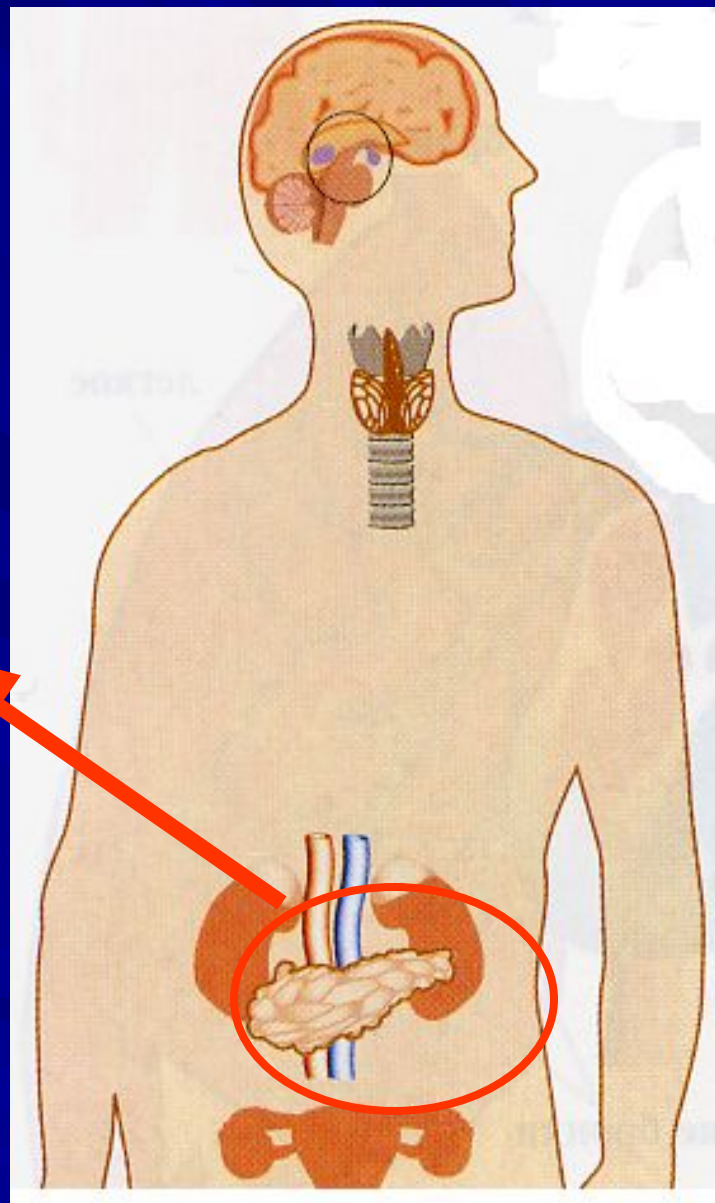
## Тема 2 Побочное действие противодиабетических и сахароснижающих ЛС

### Поджелудочная железа (pancreas)



#### ГОРМОНЫ ПЖ

- А- ( $\alpha$ ) клетки - глюкагон;
- В- ( $\beta$ ) клетки - инсулин (40ЕД/сут.) и амилин;
- Д- ( $\delta$ ) клетки - соматостатин;
- F-клетки - панкреатический полипептид.



# 1. Сахарный диабет I типа

(деструкция  $\beta$ -клеток с дефицитом инсулина)

А. Иммуно-опосредованный диабет (ADA) или аутоиммунный

Б. Идиопатический

# 2. Сахарный диабет II типа

(резистентность тканей к инсулину)

# 3. Другие специфические типы диабета

Генетические дефекты  $\beta$ -клеток

Генетические дефекты в действии инсулина

Болезни экзокринной части поджелудочной железы

Эндокринопатии

Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями

Инфекции

Необычные формы иммуно-опосредованного диабета

Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

# 4. Гестационный сахарный диабет

# ЛС поджелудочной железы (противодиабетические ЛС)

## 1. Применяемые при СД I типа:

- **Инсулин** - 20-100 МЕ (40-100 МЕ/мл)

## 2. Применяемые при СД II типа:

- **Синтетические ПДС**
- **Инсулин**

# Классификация инсулинов

## **1. Быстрого действия (6-8 часов)**

Инсулин для инъекций, Актрапид, Актрапид НМ

## **2. Среднего действия (12-16 часов)**

Инсулин-семилонг СМК, Инсулин-семиленте, Изофан НМ.

## **3. Длительного действия (18-28 часов)**

Инсулин-ленте, Монотард НМ

## **4. Сверхдлительного действия (28-36 часов)**

Инсулин-ультраленте, Илетин-ультраленте, Ультратард НМ.

## По источникам получения:

Свиной  
Говяжий  
Смешанный

-максимум ПЭ

Китовый и рыбий - не используются

Человеческий (рекомбинантный)

-минимум ПЭ

## По степени очистки:

**Обычный** (очистка кристаллизацией).

**Монопиковый** или высокоочищенный (с помощью гелевой хроматографии).

**Монокомпонентный** (очистка с помощью ионнообменной хроматографии).

# ТИПИЧНЫЕ ПЭ ИНСУЛИНА

Инсулиновые отеки, аллергические реакции (кожная сыпь, отек Квинке, анафилактический шок), суставной синдром, липодистрофия при длительном применении, повышение титра антиинсулиновых АТ, нарушение рефракции глаза, «инсулиновые отеки, ожирение, зуд в месте инъекции препарата.

# Механизм ПЭ

- **Инсулиновые отеки** (отек мозга, легких, подкожной клетчатки) – результат быстрого снижения уровня внутриклеточной глюкозы при сохранении повышенной конц. глюкозы в клетке.
- **Липодистрофия** – результат стимуляции инсулином липогенеза и угнетение липолиза, происходит за счет увеличения активности фруктозо-2,6-дифосфата, который способствует утилизации глюкозы в крови и образование из нее жиров.
- **Аллергические реакции** – результат антигенных свойств инсулина (!!!особенно животного происхождения).

# Факторы, способствующие ПД

- **Гипогликемический эффект инсулина усиливают** ингибиторы МАО, адреноблокаторы, анаболические стероиды, тетрациклины, салицилаты, сульфаниламиды, этанол.
- **Гипогликемический эффект снижают**
  - глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, пероральные контрацептивы, тиазидные диуретики, гепарин, кислота никотиновая, симпатомиметики.



## Передозировка инсулина:

чувство голода, потливость, обморок, тахикардия – переходит в гипоклимический шок с потерей сознания и судорогами.

Первая помощь: в/в введение глюкозы, п/к – эпинефрин. Больному дают сладкий чай.

Тяжелая гипергликемия: в/м – глюкогон, в/в – 40% раствор глюкозы



# •NB!!!

Инсулины короткого действия –  
быстро вызывают  
гипогликемию;

Инсулины длительного действия –  
постепенно и гипогликемия  
носит затяжной характер, чаще  
наблюдается ночью.

ВСЕ препараты инсулина  
применяются при условии  
обязательного соблюдения  
диеты.

# Синтетические противодиабетические средства

**1. Пр. Сульфонилмочевины** (↑ секрецию инсулина)

I - Толбутамид, Хлорпропамид (1 р/день)

II - Глибенкламид, Глипизид, Гликлазид МВ

**2. Производные аминокислот** (↑ секрецию инсулина)

Репаглинид, Натеглимид (действуют 30 минут - до еды)

**3. Бигуаниды** (↓ глюконеогенез, ↑ чувствительность тканей - полным)

Метформин

**4. Тиазолидиндионы** (↑ секрецию, ↑ чувствительность - при резист.)

Пиоглитазон

**5. Ингибиторы α-глюкозидазы** (↓ всасывание глюкозы в ЖКТ)

Акарбоза

## СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

теряют эффективность через 10-12 лет  
(требуется временная инсулинотерапия)

ГЛИБЕНКЛАМИД - наиболее часто используемый СА, с наиболее выраженным сахароснижающим действием (на 7-й день приема).

ГЛИКЛАЗИД - помимо сахароснижающего эффекта положительно влияет на микроциркуляцию и систему гемостаза.

ГЛИКВИДОН - единственный препарат, 95% которого выводится через ЖКТ- применяется у больных с заболеваниями почек, диабетической нефропатией.

# СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ** - эффект СА **усиливается**:  
при вытеснении из связи с белками плазмы (НПВС, Клофибрат)

при ↓ метаболизма в печени (ингибиторы MAO)

при ↓ эвакуации с мочой (Аллопуринол, НПВС)

препаратами с самостоятельным сахароснижающим действием (алкоголь, бета-блокаторы, резерпин, клофелин, салицилаты, ингибиторы MAO)

**Снижают действие СА** - диуретики, глюкокортикоиды, симпатомиметики, никотиновая и налидиксовая кислота, оральные контрацептивы.

# БИГУАНИДЫ

## МЕТФОРМИН

### Фармакодинамика:

Задерживает всасывание углеводов в кишечнике

Тормозит выброс глюкозы из печени

Усиливает утилизацию глюкозы мышцами

Повышает чувствительность тканей организма к инсулину.

Снижает содержание ТГ и ХС в сыворотке крови.

### Способ применения и дозы:

Внутри, в первые 3 дня назначают в дозе по 0,5 г 3 раза в сутки во время или после еды.

Для поддерживающего лечения обычно применяют в дозе по 0,1-0,2 г в день.

**БИГУАНИДЫ** применяют в виде монотерапии и в комбинации с СА и препаратами инсулина.

**Показание к монотерапии:** среднетяжелый СД 2 типа при массе тела  $> 120$  % от идеальной, без кетоацидоза.

**В комбинации с СА и препаратами инсулина** бигуаниды применяют чаще, чем в виде монотерапии - если монотерапия препаратами той или иной группы не обеспечивает компенсации или для этого требуются их очень высокие дозы.

**Побочные эффекты** - диспепсия (обычно начинается с металлического привкуса во рту, поташнивания), боль в животе.

- **NB!!!**

**Перед едой** – карбутамид, глибенкламид, глимепирид, репаглинид;

**Во время и после еды** – метформин, акарбоза;

**Во время еды** – гликвидон, гиказид.

При лечении **глибенкламидом** часто развивается гипокликемия. В начале лечения – замедление скорости психомоторных реакций.

**Гликвидон, гиказид** – хорошо переносится, назначают больным с заболеваниями печени

**Глимепирид** – нарушение психомоторных реакций



# Принципы ДИЕТОТЕРАПИИ СД

1. Исключают легкоусвояемые (рафинированные) углеводы.
2. Ограничивают употребление животных жиров и алкоголя.

90% больных - только диета, 9% - только СА и БГ, 1% - инсулин.

## Заменители сахара

«Хорошие» (неограничено): Аминокислотные препараты - **Сластилин (Аспартам), Сладекс, Нутривит**. В 100 и более раз слаще сахара, обладают минимальной калорийностью, не влияют на развитие осложнений СД, не разлагаются при кипячении, практически не имеют побочных эффектов.

«Плохие» (до 15-20 г/сут): **Ксилит, Сорбит** - обладают холекинетическим действием, осмотической активностью (вызывают диарею), их энергетическая ценность близка к сахарозе. Они метаболизируются через полиоловый шунт и могут способствовать развитию нейропатий и катаракт.