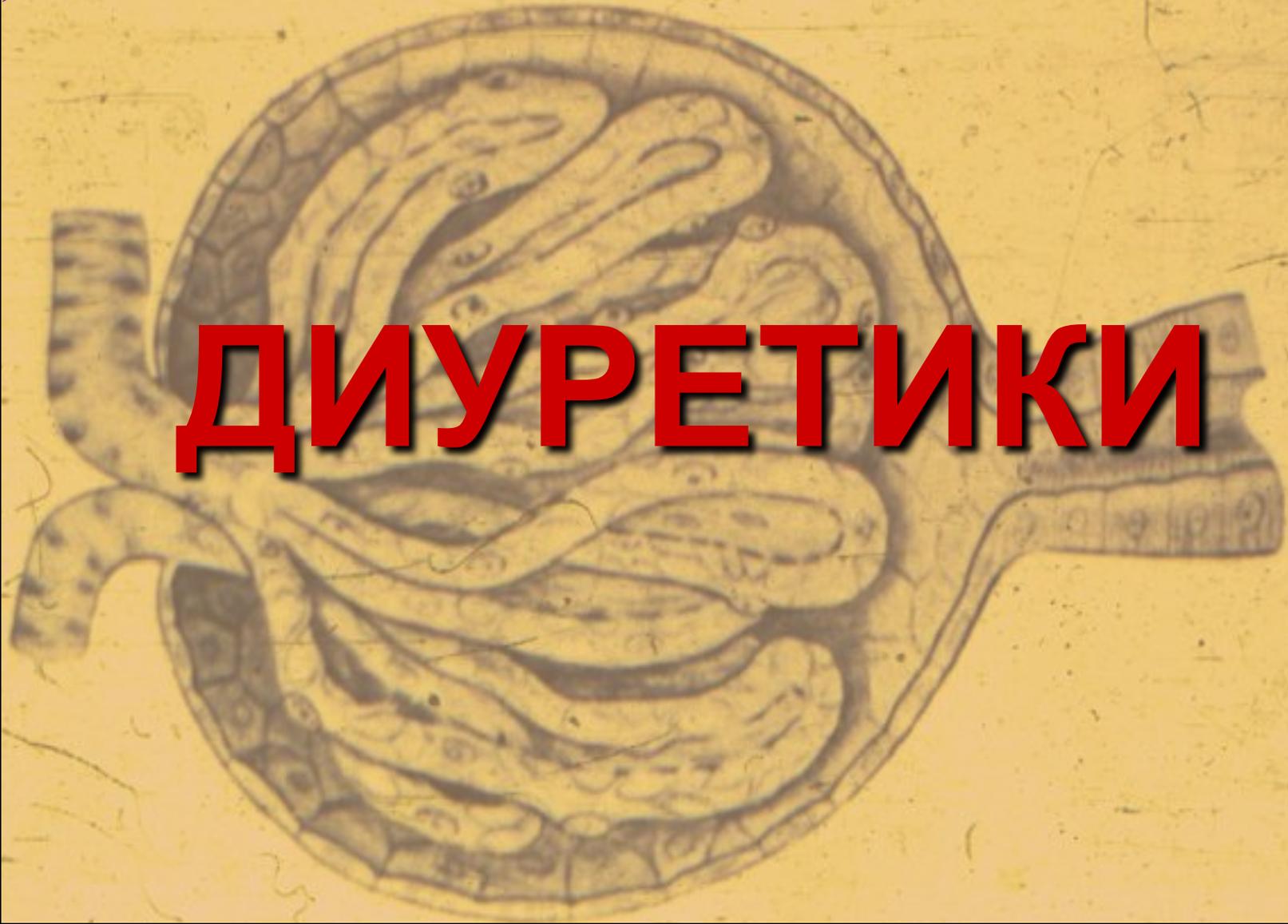




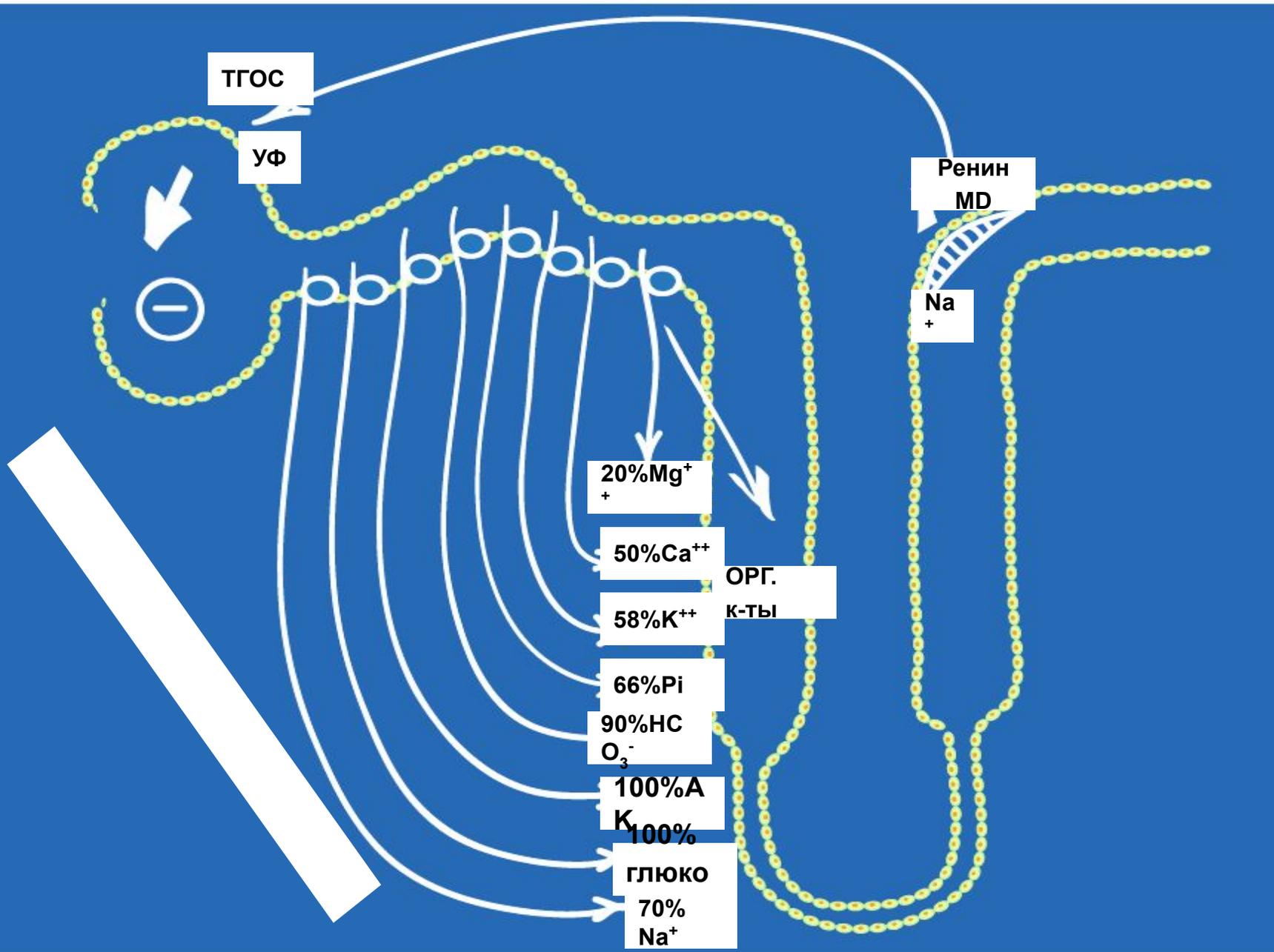
ДИУРЕТИКИ





**Лечение отеков до
появления
диуретиков**







ДИУРЕТИКИ

ДИУРЕТИКИ — группа лекарственных препаратов, повышающих выделение **натрия** и **ВОДЫ** почками.

*Т.к. препараты выводят соли (натрий, калий и др) их называют еще **САЛУРЕТИКАМИ***

АКВАРЕТИКИ - препараты, повышающие, главным образом, экскрецию **воды** (эуфиллин, теофиллин, литий)



Акваретики

Литий
Деклоциклин
(7-хлор=6=диметил=тетрациклин)

Повышают клиренс свободной воды, ингибируя действие АДГ (вазопрессина) на собирательные протоки

Клиническое применение:

- 1. Синдромы, связанные с задержкой жидкости и гипонатиемией*
 - Синдром непропорциональной секрецией АДГ*
 - Портальный цирроз печени*
 - Психогенная полидипсия*
- 2. Определение проксимальной реабсорбции Na (по клиренсу лития)*



Диуретики

Около 70- 80% общего профильтовавшегося **Na** реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет работы ферментных систем. **Вода** по осмотическому градиенту движется за ионами **Na**.

В дистальных отделах нефрона (дистальных канальцах) реабсорбция **Na** происходит под действием **АЛЬДОСТЕРОНА**, а **ВОДЫ** – под действием **АДГ (вазопрессина)**.

Транспорт Na в почках регулируют и другие факторы:

- предсердный натрийуретический гормон **повышает экскрецию Na**.
- прогестерон, паратормон, глюкагон **снижают реабсорбцию Na, повышая его экскрецию**
- эстрогены, соматотропный гормон, инсулин **повышают реабсорбцию Na**





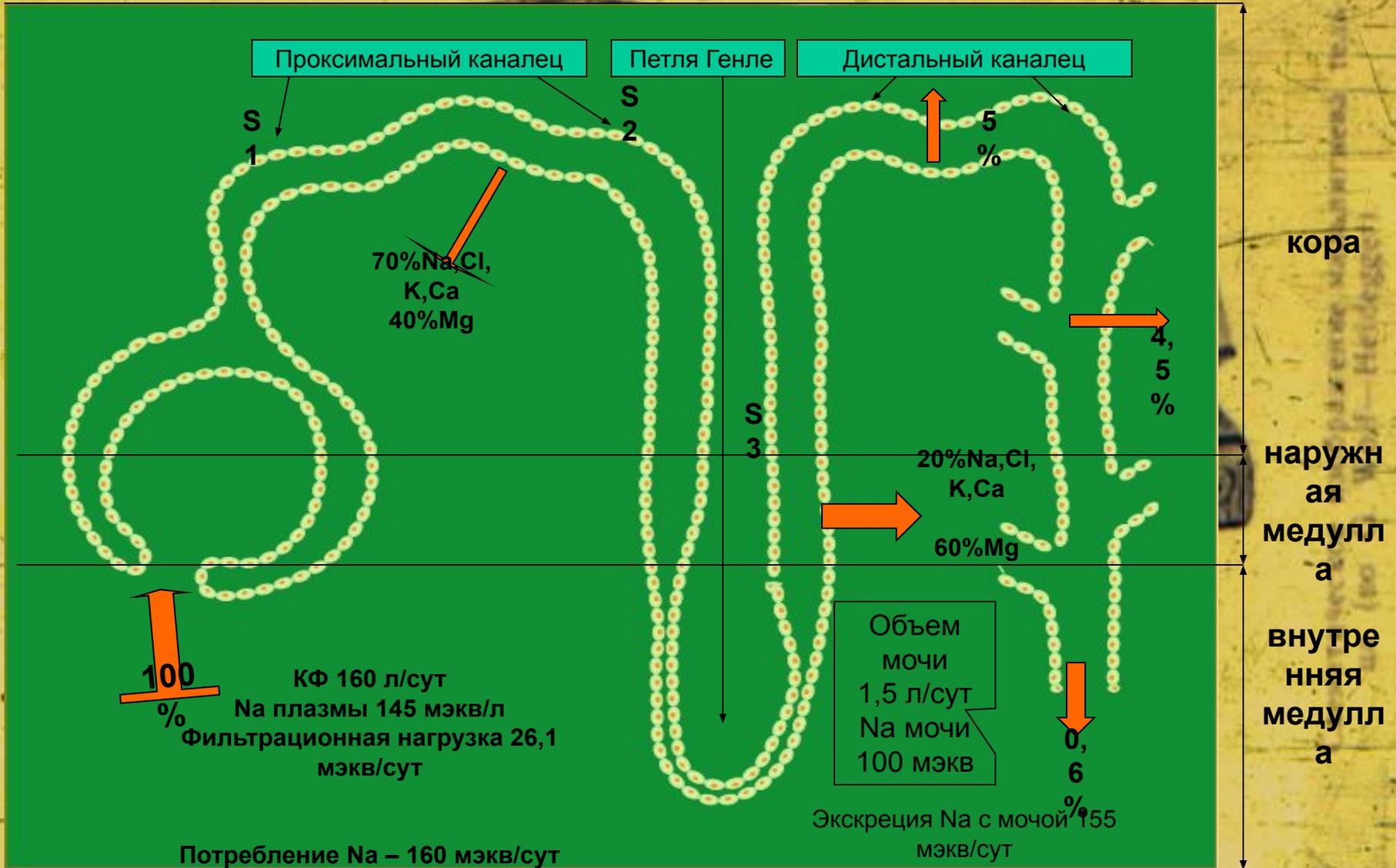
Диуретики

Допамин, простагландины (ПГЕ) обладают легким диуретическим эффектом за счет улучшения внутрипочечного кровотока. **Эуфиллин**- за счет увеличения СКФ

Диуретическим эффектом обладают такие лекарственные травы как: **полевой хвощ, толокнянка, березовые почки, листья брусники, ягоды и листья земляники, ортосифон (почечный чай), леспедеза головчатая.**



Процессы реабсорбции в норме





ДИУРЕТИКИ

ДИУРЕТИКИ

1. Ингибиторы карбоангидразы

(ацетазоламид, диакарб, диамокс, фонурит)

2. Тиазидовые и Тиазидоподобные (гипотиазид, клопамид, бринальдикс метолазон, индапамид)

3. Петлевые (фуросемид, торасемид, урегит – этакриновая к-та)

4. Осмотические (маннитол, эндогенные – глюкоза, мочевины)

5. КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ (амилорид, триамтерен, верошпирон, эплеренон)

6. КОМБИНИРОВАННЫЕ (триампур: триамтерен 50мг+гипотиазид 12,5мг; фурезис: триамтерен 50мг+фуросемид 40мг)



Различают по СИЛЕ диуретического эффекта

1. **СИЛЬНЫЕ:** фуросемид, торасемид, урегит(этакриновая к-та), клопамид(бринальдикс), маннитол, мочевины
2. **СРЕДНИЕ:** тиазидовые и тиазидоподобные, эплеренон (инспра)
3. **СЛАБЫЕ:** спиронолактоны(верошпирон, альдактон), диакарб, триамтерен(птерофен), амилорид, лекарственные травы.



Различают по скорости наступления диуретического эффекта

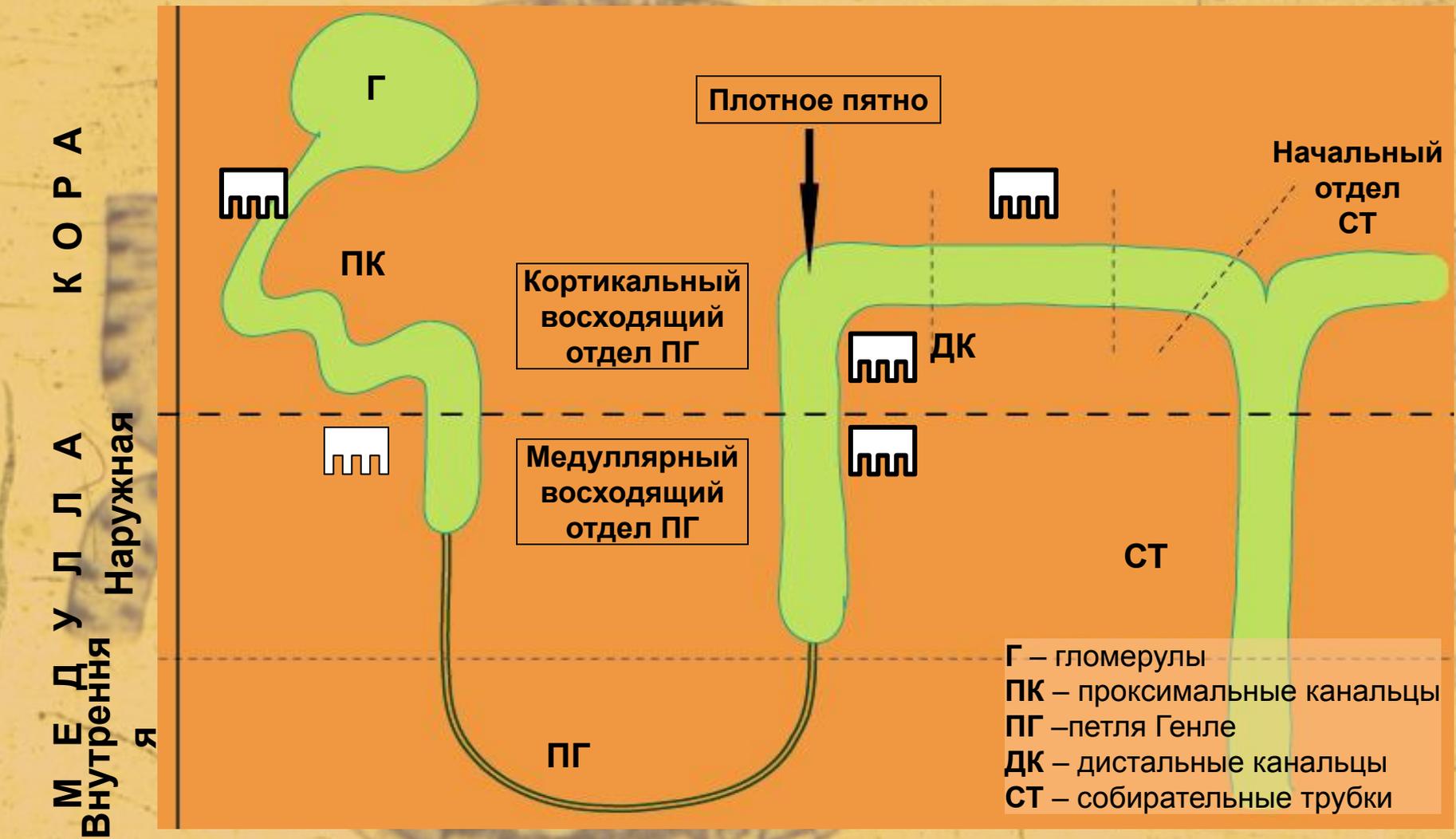
- 1. Быстрые :** фуросемид, торасемид, урегит, триамтерен, маннитол, мочеви́на.
- 2. СРЕДНИЕ:** диакарб, амилорид, циклометиазид, тиазидовые и тиазидоподобные
- 3. МЕДЛЕННЫЕ:** спиронолактоны (верошпирон, альдактон), эплеренон (инспра).



Различают по продолжительности диуретического эффекта

- 1. КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ (4 – 8 часов):** фуросемид, урегит, маннитол.
- 2. СРЕДНЕЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ (8 -14 часов):** торасемид, диакарб, тиазидовые и тиазидоподобные
- 3. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (2-4 суток):** спиронолактоны (верошпирон, альдактон), эплеренон, хлорталидон

Карбоангидраза в почечных канальцах



← КА на цитоплазматической мембране клетки

← КА в цитоплазме клетки



Место и механизм действия диуретиков

Вещества	Место	Механизм	Увеличение экскреции Na (%)
Теofilлин, АНП	клубочек	Вазодилатация	0-1
Маннитол, мочеви́на, фруктоза, глюкоза	проксимальные канальцы	Повышение осмотичности канальцевой жидкости	0-20
Ацетазоламид	проксимальные канальцы	Ингибиция карбоангидразы	2-3
Фуросемид, буметанид, пиретанид, этакриновая кислота	восходящее колено петли Генле, апикальная мембрана	Связывание с переносчиком $Na^+ = 2Cl^- = K^+$ транспортной системы	25-30
Тиазиды	начальные дистальные канальцы, апикальная мембрана	Связывание с $Na^+ = Cl^-$ переносчиком	5-8
Амилорид	проксимальные канальцы, конечные дистальные канальцы	Связывание с $Na^+ = H^+$ противопереносчиком, блокада Na^+ каналов	2-3
Триамтерен, спиронолактон	собирательные протоки, минералокортикоидные рецепторы	Антагонисты альдостерона	0,5-1
Литий, антагонисты АДГ,	собирательные протоки	Антагонисты АДГ	1-2

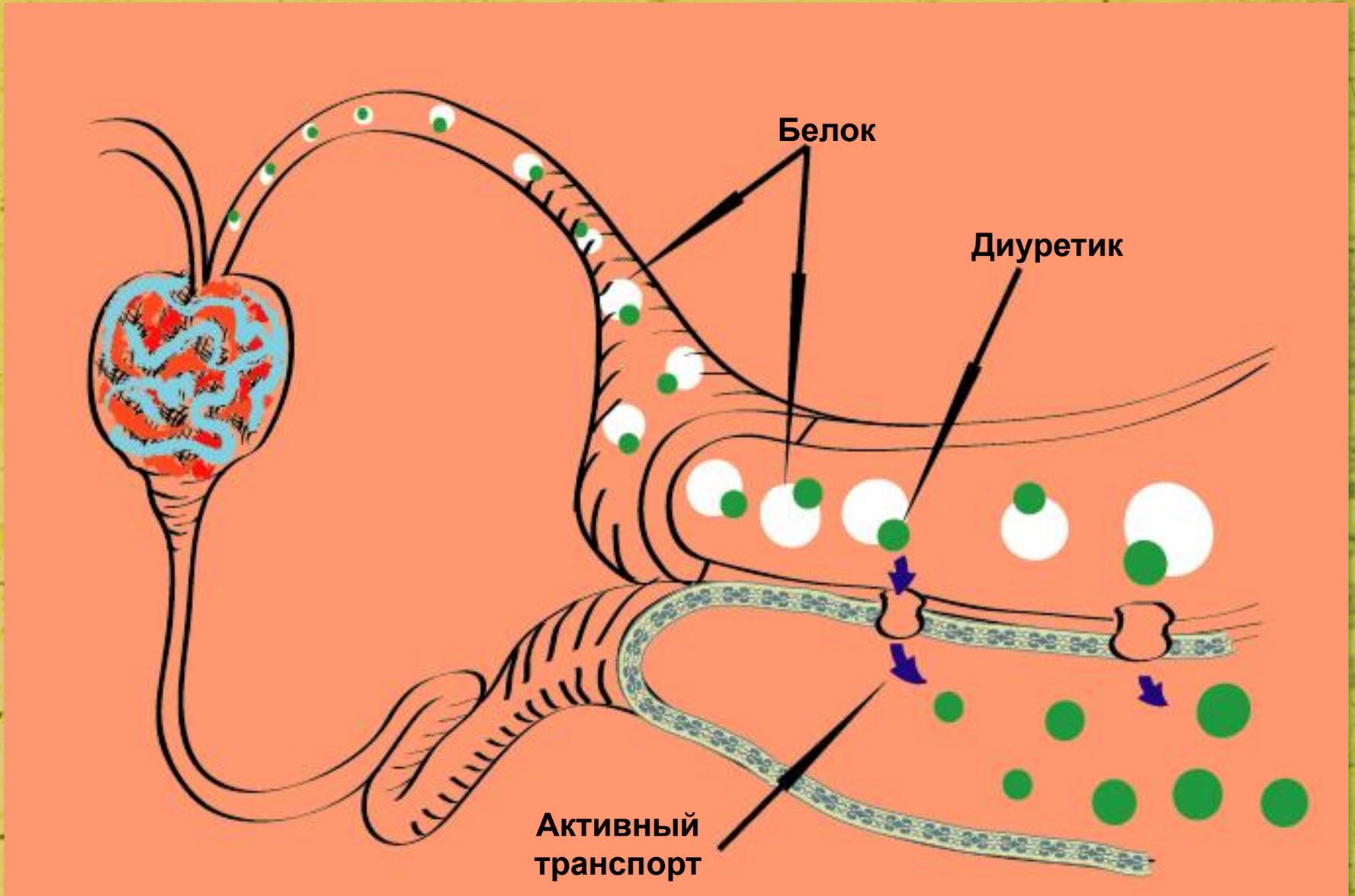


Характеристика диуретических препаратов

Препараты	Биодоступность (после приема per os) (%)	Выведение с мочой (% от введенной дозы)	Связывание с белками (%)	Почечный клиренс (мл/мин)
Ацетазоламид	90	90	90-95	50
Амилорид	50	50	0	523
Биметанид	90	50	96	120
Хлортиазид	10	100	95	315
Хлорталидон	65	65	75	69
Фуросемид	65	74	70	70
Гидрохлортиазид	71	95	40-60	335
Маннитол	---	100	0	120
Спиронолактон	60-80	0	43-53	0
Триамтерен	30-70	3,9	---	190



Схема транспорта диуретика в почке





Диуретики

ПОКАЗАНИЯ К ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

1. Отечный синдром:

«Почечные» отеки (НС)

«Печеночные» отеки (цирроз печени, активный гепатит, асцит + асцит другой этиологии)

«Кардиальные» и эндокринные отеки

2. Артериальная гипертензия, ХСН

3. СД и Несахарный диабет

4. Нарушение метаболизма КАЛЬЦИЯ (гипокальцемия)

5. Почечный канальцевый ацидоз (тубулопатии)

6. Подщелачивание мочи (в т.ч. при подагре, МКБ гиперурикемии),

7. ОПН





Ингибиторы карбоангидразы

Ингибитор карбоангидразы блокирует реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах. В свою очередь, бикарбонат мешает реабсорбции ионов Na и Cl в нижних отделах проксимальных канальцев.

Продолжительность действия - 12час.

*Натрий-и диуретический эффект небольшой, но достаточно **активно выводится КАЛИЙ**, что необходимо учитывать назначая данный препарат (можно применять при гиперкалиемии)*

*При приеме препарата моча «ощелачивается», что используют **при лечении уратных кризов и при очень высоком уровне МК в крови.***

При их приеме развивается ацидоз



Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид (*диакарб, фонурит, диамокс*) таблетки по 250 мг;
Вызывает выведение 30% фильтрационного заряда бикарбоната и только **2-5% Na**, вторично **K** (из-за увеличения канальцевого протока)

Показания:

- **Глаукома** (*уменьшение внутриглазного давления*)
- **Отек мозга**
- **Недостаточность кровообращения**
ГИПЕРУРИКЕМИЯ в т.ч. острая гиперурикемия (*подагра, МКБ*)
- **Алкалоз** в сочетании с тиазидами, фуросемидом, и восполнением потерь жидкости и Калия
- **Отравление салицилатами и барбитуратами**
- *125-250-500 мг/сут в течение 5 дней с 2-3 дневным перерывом*

Побочные явления:

- **Снижение** почечного кровотока и **KФ**
- **Гипокалиемия!!!**
- **Миалгии**
- **Сонливость**
- **Парестезии**
- Симптомы непереносимости сульфонамидов: сыпь, лихорадка, агранулоцитоз, гемолитическая анемия



Тиазидовые и тиазидоподобные диуретики

ТИАЗИДОВЫЕ

Содержат бензольное и тиазиновое кольцо

Дериваты хлортиазида:
(бензотиадиазиновые):

- **Гидрохлортиазид**
(гипотиазид 25 и 100 мг)
- **Циклометиазид**
(навидрекс 0,5 г)

ТИАЗИДПОДОБНЫЕ

- **Клопамид** (бринальдикс 20 мг)
- **Хлорталидон**
(гигротон, оксодолин 50 мг)
- **Метолазон** (2,5; 5; 10 мг)
- **Ксипамид** (20 мг)
- **Индапамид** (арифон 1,25; 2,5 мг, индан 2,5 мг)

Свойства тиазидовых диуретиков

- Быстро всасываются в ЖКТ, диуретический ответ через 2-4 часа, продолжается 10-12 часов
- Содержат SO_2NH_2 – группу, ингибируют КА (увеличивают секрецию HCO_3^-)
- Секретируются в ПК, в ДК ингибируют на апикальной мембране эпителия транспорт Na^+ , связываясь с $\text{Na}^+=\text{Cl}^-$ и $\text{Na}^+=\text{Ca}^{++}$ переносчиком
- *Понижают ПК и КФ за счет активации ТГОС*
- *Активируют РААС*
- *Повышают экскрецию Na^+ ; H_2O ; K^+ ; Mg*
- *Понижают экскрецию Ca^{++} за счет снижения ОВЖ и КФ и увеличения реабсорбции в ДК*

- *Ак* КА – карбоангидраза
ЖКТ – желудочно кишечный тракт
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ЖКТ)



Побочные эффекты тиазидовых диуретиков

- *Снижают толерантность к углеводам (усугубляется СД)*
- *Повышают уровень, ЛПВП, ТГ и ХС в сыворотке (риск атеросклероза)*
- *Значимо повышают уровень МК*
- *Гиперкальциемия (в т.ч. при гиперпаратиреозе)*
- *Гипокалиемия*
- *Импотенция, снижение либидо (на время приема препарата)*
- *ВСЕ, за исключением индапамида. не эффективны при СКФ менее 30мл/мин*
- **Симптомы связанные с непереносимостью сульфонамидов**
Агранулоцитоз, Гемолитическая анемия,
Кожный зуд, Холецистит, Панкреатит



Эффекты тиазидовых диуретиков

ИНДАПАМИД - липофильный препарат (метаболизируется печенью). Выводится в виде метаболитов почками (65-70%), с калом и грудным молоком.

- **Обладает антигипертензивным д-ем** за счет снижения тонуса кровеносных сосудов, стимуляции синтеза простагландинаЕ и простациклина
- **В меньшей степени, чем тиазидовые выводит К и Mg**
- **Не влияет на обмен липидов и углеводов**
- **НО!**
- При приеме с метформинном (сиофором) может усугубить молочнокислый ацидоз.
- Способен удлинять интервал QT
- При приеме с препаратами Са возможна ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ
- НПВП и ГКС снижают эффект индапамида



Побочные эффекты тиазидовых диуретиков

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ при:

*ХБП 3-5 ст, т.е. при СКФ менее 30мл/мин
(индапамид с осторожностью)*

Подагре

Декомпенсированном СД

Гиперкальцемии

Гипокалиемии

Беременности и кормлении грудью

*Но!!!! Их назначают для уменьшения полиурии у
больных несахарным (в т.ч. и почечным) диабетом,
т.к. повышают реабсорбцию воды в проксимальных
канальцах*



Характеристика петлевых диуретиков

Препараты	Биодоступность (%)	Связывание с белком (%)	t 1/2 (час)	Выведение с мочой в неизменном виде (%)	Форма выпуска и диуретическая активность
Фуросемид* <i>Антраниловая кислота</i>	30-70	75-82	0,3-1,6	80	Таб. 40 мг Амп. 10 мг/мл
Буметанид <i>3-аминобензойная кислота</i>	95	93-95	1,0-1,5	80	Таб. 1 и 5 мг Амп. 0,5 мг/мл В 40 раз активнее фуросемида
Пиретанид* <i>Сульфамиол-бензойная кислота</i>	70-87	94	1-1,5	25	В 7 раз активнее фуросемида
Торасемид*	80-100	90	3-4	25	<i>тиазиды</i> < фуросемид < ТОРАСЕМИД
Музолимин <i>Производное пиразолинона</i>	100		4-5	10	30-240 мг (per os) 1мг/кг (в/в) Активность=фуросемиду
Урегит <i>Этакриновая кислота</i>		97	0,5-1		Таб. 50 мг Амп. 50 мг/мл

*Секретируются в ПК;

Остальные действуют проникая в люминальное пространство через базальную мембрану канальцевого эпителия



Ренальные эффекты петлевых диуретиков

Эффект	Механизм действия	Побочный эффект
Увеличивают почечный кровоток	Активация системы простагландинов	
Балансируют КФ	Усиление ТГОС	
Увеличивают экскрецию Na^+ , K^+ , Cl^- , H_2O	Блокирование $\text{Na}^+ = 2\text{Cl}^- = \text{K}^+$ -переносчика, Пассивное выведение H_2O за Na^+	Гипо $=\text{Na}^+$ =емия Гипо $=\text{K}^+$ =емия (<тиазидовой)
Увеличивают экскрецию Mg^{++} , Ca^{++} , K^+	Устранение «+» заряда просвета и уменьшение разницы потенциала между просветом и клеткой	Гипо $=\text{Ca}^{++}$ =емия Гипо $=\text{Mg}^{++}$ =емия Гиперурикемия –умеренная. Гиперкальциурия
Увеличивают экскрецию H^+		Метаболический алкалоз
Гипокалиемия и гипомагниемия		Развитие аритмий,
Экстраренальные эффекты:		Ухудшение слуха, фотодерматит, слабость, боли в животе, боли в мышцах





Петлевые Диуретики(ПД)

ПД относят к мощным, но действие их достаточно кратковременно – не более 6 часов.

ПД увеличивают синтез простаглицлина, что приводит к расширению венозного русла и снижению давления наполнения в ЛЖ сердца- это усиливает гемодинамические эффекты при отеке легких.

При длительном ежедневном приеме мочегонный эффект **ПД** снижается. Для сохранения диуретического эффекта рекомендуется применять их в прерывистом режиме.

С целью уменьшить «драматический» диурез, разовую дозу **ПД** можно разделить пополам и вторую часть принять через 4 часа после первой.



Петлевые Диуретики (ПД)

Торасемид (диувер)

- В четыре раза сильнее фуросемида (**10мг** торасемида равны по эффективности **40мг** фуросемида)
- Длительность диуретического действия в 3 раза больше, чем фуросемида (около 18час против 6 час). Это сопровождается более длительными перерывами между мочеиспусканиями.
- В отличие от фуросемида биодоступность **Т.** не зависит от приема пищи что позволяет применять его в любое время суток.
- В меньшей степени, чем фуросемид выводит калий
- При длительном приеме значимо не повышает уровень МК в крови.
- В меньшей степени влияет на креатинин.





Петлевые Диуретики (ПД)

Торасемид (диувер)

- По некоторым своим свойствам напоминает спиронолактон: считается, что Т. Способен блокировать тканевой синтез альдостерона в т.ч. в миокарде- уменьшает фиброз миокарда и периваскулярный фиброз у больных ХСН.
- Оказывает дополнительные блокирующие эффекты на РААС (на ангиотензин11 и альдостерон).
- При почечной недостаточности период полувыведения не изменяется (метаболизм в печени составляет 80%)

Вышеперечисленные преимущества Т. следует учитывать особенно при проведении длительной поддерживающей диуретической терапии.



Петлевые Диуретики(ПД)

БРИТОМАР – торасемид пролонгированного действия.

Клинические преимущества

- *Меньшая частота мочеиспусканий при сопоставимом диурезе*
- *На 25% лучше контроль АД*
- *Хорошее качество жизни при однократном приеме*



Петлевые Диуретики(ПД)

Петлевые Диуретики

- *Усиливают действие антикоагулянтов, других диуретиков, гипотензивных ЛС*
- *Повышают риск развития нарушения слуха(глухоты) при лечении аминогликозидами*
- *Усиливают побочные эффекты серд. гликозидов, ГКС.*
- *Снижают эффекты пероральных гипогликемических препаратов*

Их эффект снижается при одновременном приеме с НПВС



Калийсберегающие диуретики

Триамтерен, амилорид и спиронолактон объединяют в группу калийсберегающих, т.к. они способны снижать экскрецию К почками. Вызывают слабый Na и диуретический эффект и не оказывают значимого воздействия на почечную гемодинамику.

Самостоятельно (триамтерен и амилорид) для лечения отеков не применяют, но для усиления эффекта других диуретиков-да, с целью компенсации гипокалиемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ при печеночной и/или почечной недостаточности, во время лактации

Частые осложнения :Тошнота, рвота, запоры, головокружения, головные боли.



ТРИАМТЕРЕН (Pterofen, Dytac)

таблетки по 25 и 100 мг
суточная доза 150 – 400 мг

Комбинированные
препараты

Название	Триамтерен (доза мг)	Гипотиазид (доза мг)
Triampur	25	12.5
Dyazide	50	25
Maxizide	75	50
Furesis	50	40

Производные птеридина обладают антифолиевой активностью, на 80% всасываются в ЖКТ

Основной механизм действия – блокирование Na-каналов на апикальной мембране главных клеток СТ

Выводятся с мочой

- 40% в неизмененном состоянии (КФ)
- 10% в виде сульфатных метаболитов (секреция в ПК)

Элиминация замедляется при снижении КФ и заболеваниях печени

Ингибируют секрецию K^+ , Mg^{++} , H^+

Максимум диуретической активности через 4-8 часов после приема

Побочные явления: Гипонатриемия, гиперкалиемия, кристаллурия, триамтереновые камни (в кислой среде), мегалобластная анемия



АМИЛОРИД
(arumil, midamor)
таблетки по 5 мг
Модиретик
(amitrid)
Амилорид 5 мг,
гипотиазид 50 мг

Амилорид секретируется в проксимальных канальцах системой органических катионов и действует в собирательных протоках, блокируя

Na^+ = каналы и Na^+ / K^+ =противопереносчик

Вне зависимости от альдостерона

- Повышает экскрецию Na^+ , воды и бикарбоната
- Снижает экскрецию K^+ и H^+
- Снижает экскрецию Mg^{++} (через понижение ОВЖ) и Ca^{++}

Показания:

- Гипертония
- Сердечная недостаточность
- Гиперкальциурия

Осложнения:

- Гиперкалиемия
- Метаболический ацидоз



СПИРОНОЛАКТОН

(альдактон, верошпирон, эплеренон)

Плохо растворим, хорошо всасывается в ЖКТ (**биодоступность 90%, возрастает при приеме во время еды**). В остром опыте натрийуретический эффект начинается через 8 часов после приема и длится 2,4 часа; при длительном приеме максимум действия через 2-5 сут.

Показания:

- Первичный (синдром Кона) и вторичный (гиповолемия, нефротический синдром), гиперальдостеронизм.
- Сочетание с другими диуретиками для уменьшения потерь K

Не эффективен:

- у адреналэктомированных животных;
- у больных с болезнью Аддисона;
- у здоровых на диете с высоким содержанием Na

Побочные эффекты: (20,8% случаев)
Гиперкалиемия (при длительном приеме)
Гипонатриемия
Метаболический ацидоз
Гирсутизм
Гинекомастия
импотенция

Осложнения:

Гинекомастия, импотенция, снижение libido, нарушение менструального цикла

Препарат эплеренон (ИНСПРА), принадлежащий к новому поколению антагонистов альдостерона, лишен эндокринологических

побочных эффектов



Почечные и системные эффекты маннитола

Маннитол – 6-углеродный спирт, производное декстрозы с молекулярной массой 182, и временем пребывания в ПК 15 мин.

(глюкоза, мочеви́на, рентгенконтрастные вещества, обладают аналогичным эффектом)

1. Прямая осмотическая *ингибция реабсорбции воды* и непрямая *ингибция реабсорбции Na* в проксимальных канальцах;
2. Повышение почечного кровотока (вазодилатационный эффект) без изменения КФ (снижение фильтрационной фракции), увеличение медуллярного кровотока, уменьшение осмолярности мозгового вещества и пассивной реабсорбции воды в тонком восходящем отделе петли Генле;
3. Снижение реабсорбции Na и воды в дистальных канальцах и протоках;
4. Калийурез (вследствие повышения внеклеточного объема), небольшое увеличение экскреции Ca^{+} , Mg^{++} , P_i ;
5. Повышение объема циркулирующей плазмы;
6. Снижение в плазме концентрации Na^{+} (разведение)





Эффекты маннитола при ОПН

- *Улучшает почечную гемодинамику*
 - *Вызывает вазодилатацию*
 - *Тормозит продукцию ренина*
 - *Предупреждает тубулярную обструкцию за счет поддержания высокого интратубулярного давления и высокой скорости тубулярной жидкости*
- *Устраняет нарушения внутрипочечной гемодинамики, связанные с тубулярной обструкцией*



ДИУРЕТИКИ

СОЧЕТАНИЕ ДИУРЕТИКОВ

• *Тиазиды + калийсберегающие*

Петлевые + калийсберегающие

Тиазиды + Фуросемид : Фуросемид усиливает действие тиазидов, но не наоборот!!!

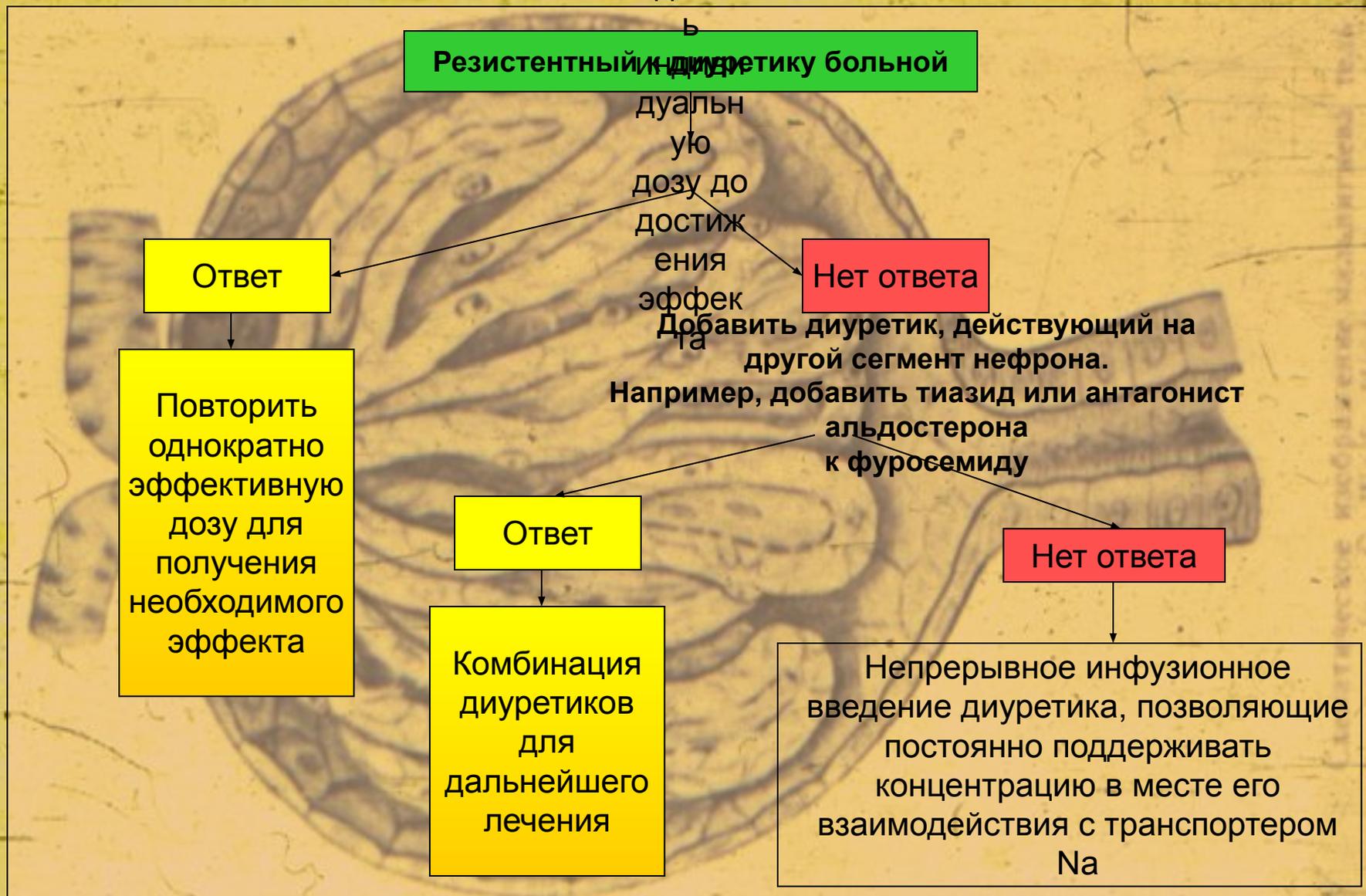
НО!! Тиазиды усиливают эффект УРЕГИТА

ОПАСНЫЕ СОЧЕТАНИЯ

- петлевые диуретики + аминогликозиды - ГЛУХОТА*
- диуретики (особенно тиазидовые) + НПВП или салицилаты – снижение функции почек, ОПН*
- ТИАЗИДОВЫЕ ДИУРЕТИКИ НЕ НАЗНАЧАТЬ ПРИ ХПН, при ХБП они противопоказаны, начиная с ХБП3ст.*



Преодоление резистентности к диуретику





Метаболические нарушения при лечении диуретиками

Диуретики	Нетолерантность к углеводам	Гиперлипидемия ХС/ТГ	Гипо/гиперкальциемия	Гипо/гиперкальциемия	Гипо/гиперурикемия	Гипо/гипермагниемия	pH / рН крови
Петлевые	+/-	+/+++		+/-	-/+	+/-	-/+
Тиазиды	+	+/+	+/-	-/+	-/+++	+/-	-/+
Калий сберегающие			-/+		-/+		-+/-
Ингибиторы КА					-/+		+/-





Механизм действия альдостерона (Ал)

