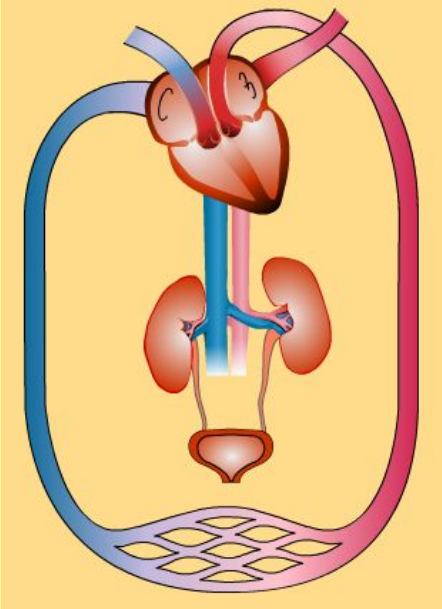
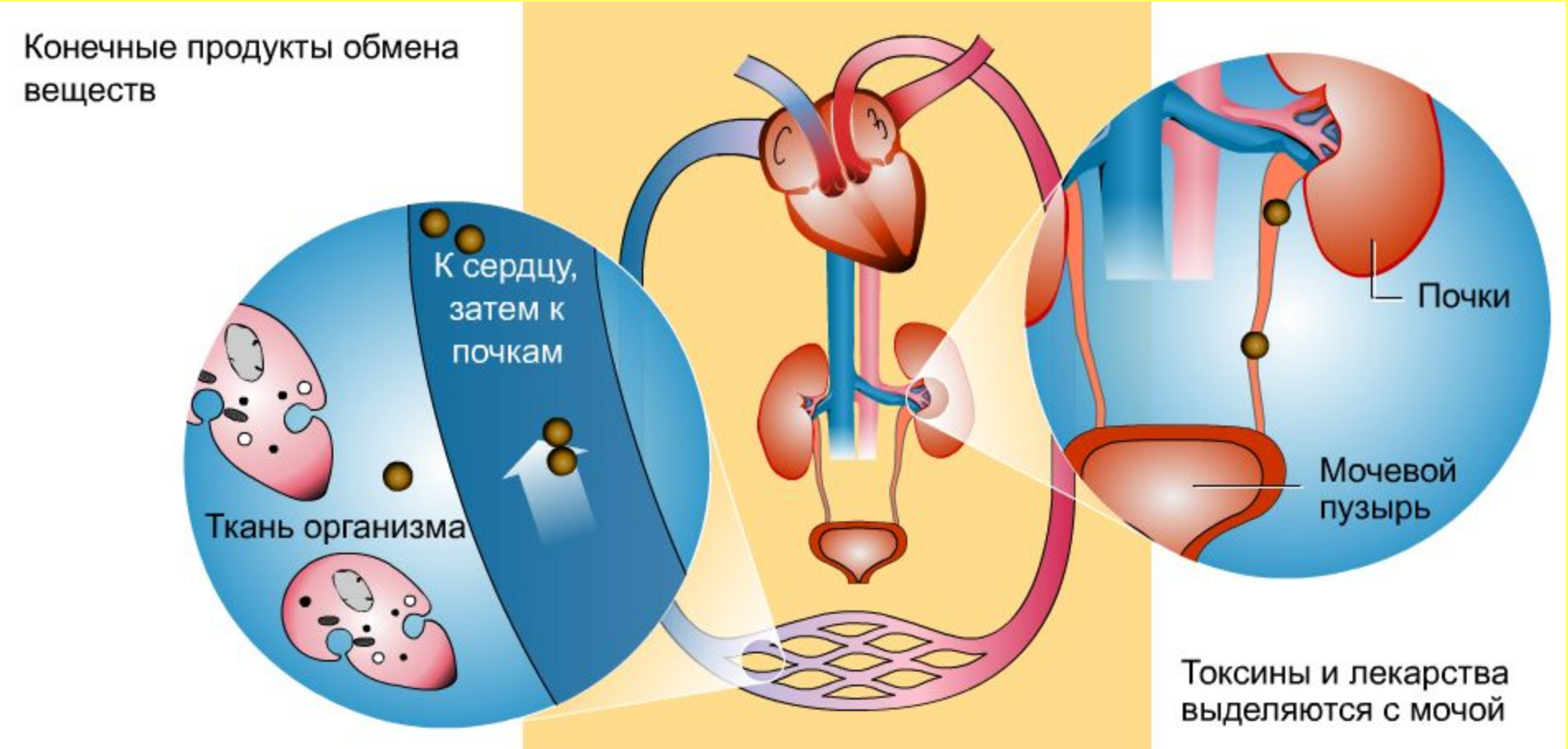
Дәріс

Несеп айдағыш дәрілер



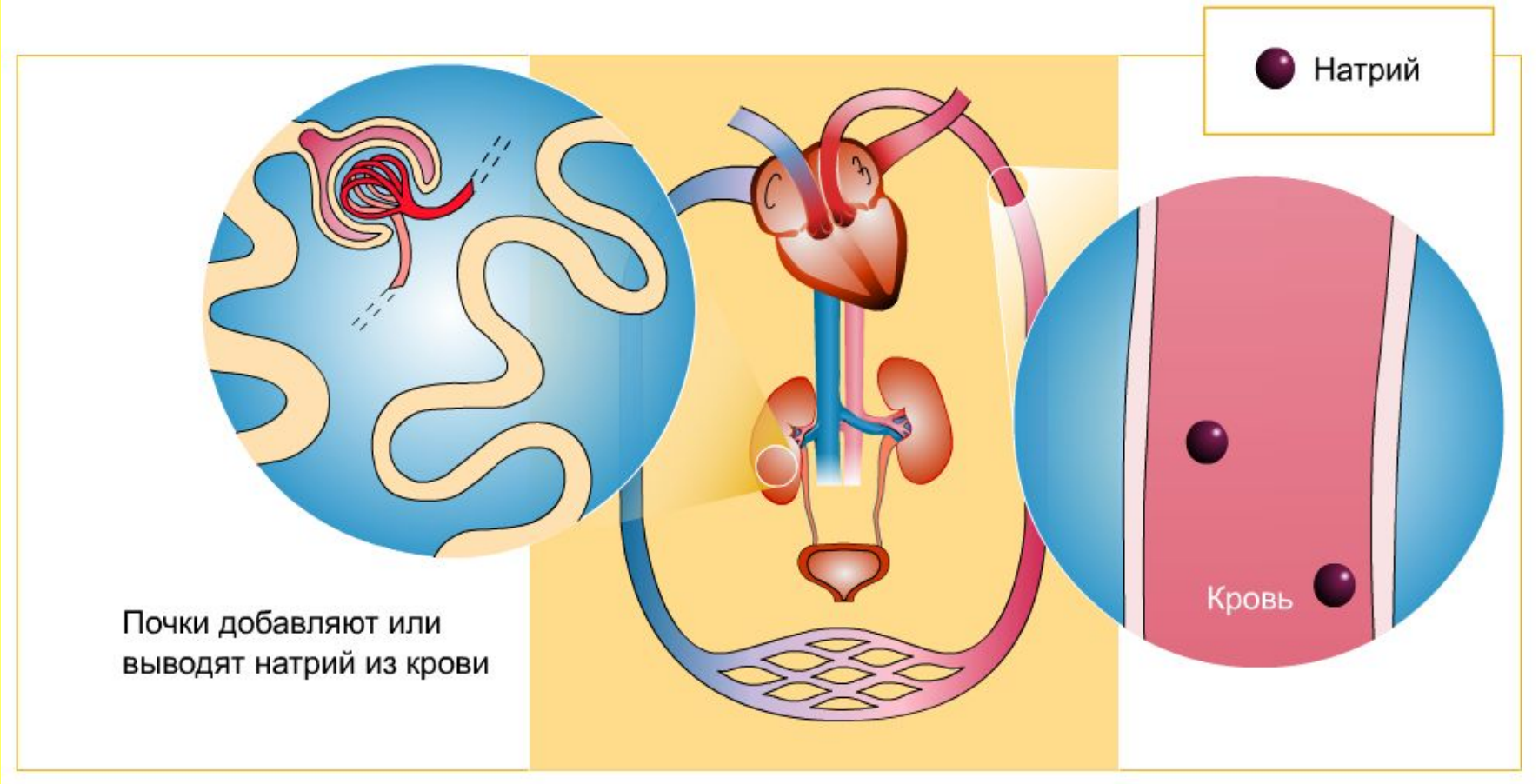
Бүйрек қызметі

1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. ТСА, ҚНТ, АҚ реттеу (ионды алмасу).
3. Гормон өнімі (ренин, эритропоэтин).



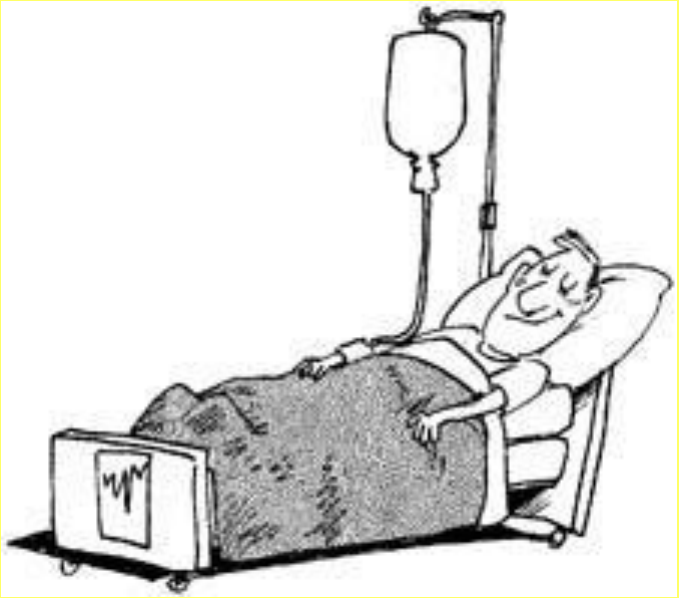
Бүйрек қызметі

1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. ТСА, ҚНТ, АДҚ реттеу (ионды алмасу).
3. Гормон өнімдері (ренин, эритропоэтин).



Анықтамасы

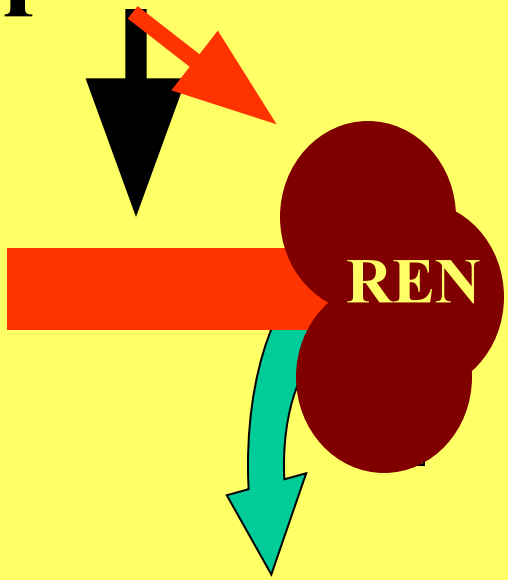
Несеп айдағыштар (**диуретиктер**) – бұл диурезді күшейтетін дәрілер (ағзадан суды шығарады) және ісінулерді шеттетеді.



Шығаруы:
1-1,2 мл/кг/сағ,
0,4 – олигурия
0,2 - анурия

Қолдану аймағы

- **Супраренальді олигурия** (СОҚЖЖ, ЖСҚЖЖ-өкпе ісінуі, СББЖ, бүйрек шокта)
- **АГ** (гиперволемиялық түрі)
- **ТСА мен ҚНТ бұзылыстар**
- **Жедел интоксикациялар**
- **БМЖ** (ми ісінуі)
- **Глаукома**
- **Асцит, гидроторакс**
- **Нефротикалық синдром**
- **Жүктілік токсикоздар** (эклампсия)



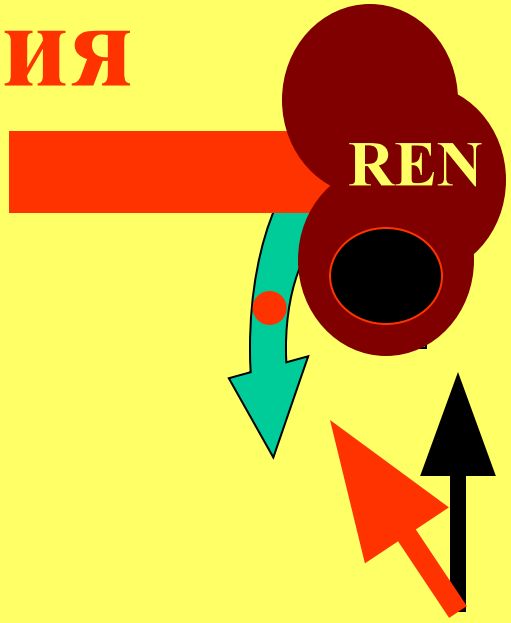
Жалпы кері көрсеткіштері

- Ренальді олигурия

(бүйрек ануриясы, бүйрек ишуриясы, бүйрек шок, бүйрек инфаркты, краш-синдромы)

- Гипоренальді олигурия

(НШЖ бітелуі -
таспен, ісікпен,
ісінумен, тромбамен)



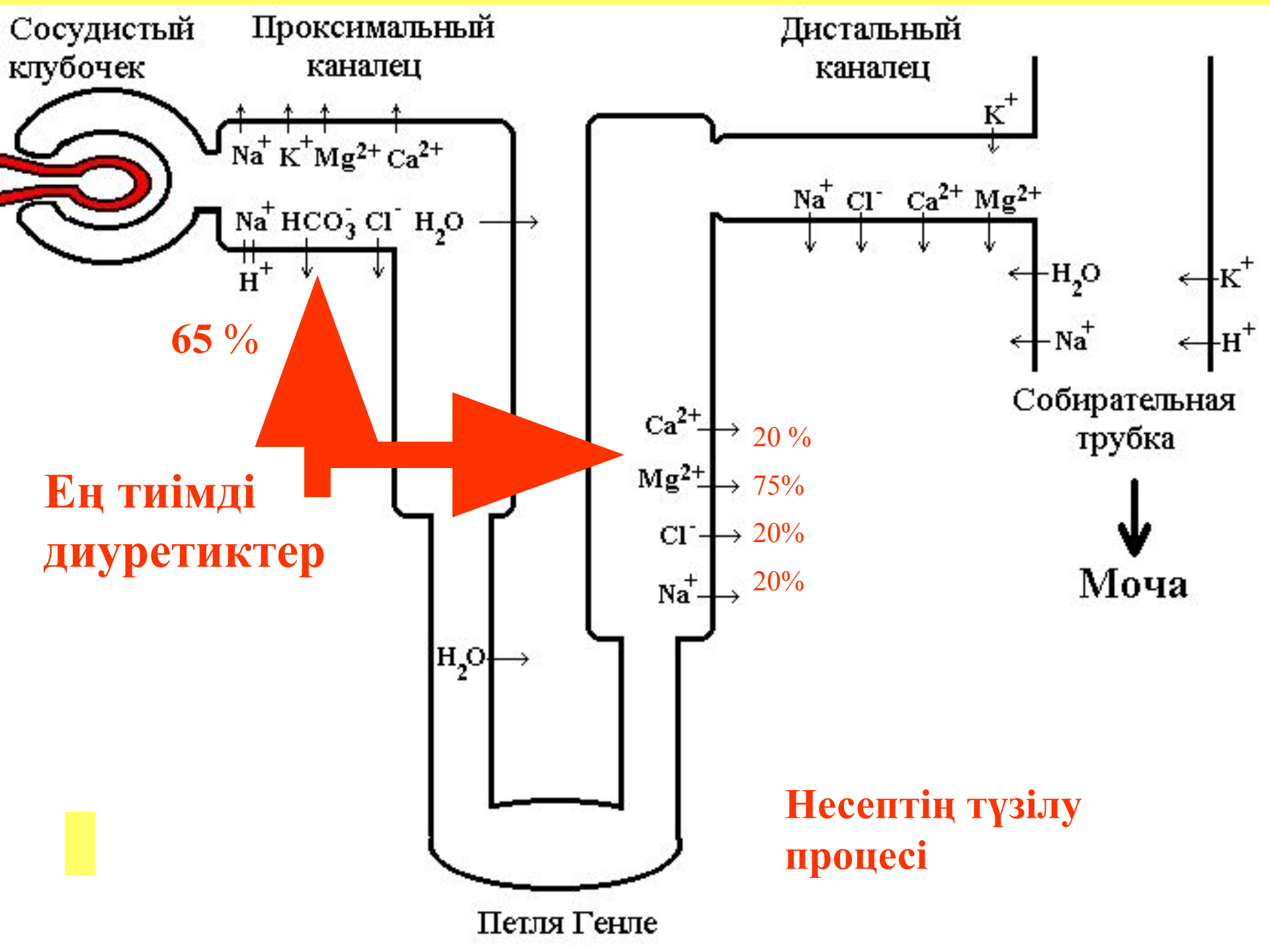
Әсер ету нүктетесі - НЕФРОН

Диуретиктер **нефрон деңгейінде** әсер етеді (бүйректің құрылыс элементі - әр қайсысында 1 млн. жуық), онда несеп түзілуінің 3 процесі жүреді:

1. Фильтрация – плазмадан шумақтарда біріншілік зәрдің түзілуі (120 мл/кг/сағ).

2. Реабсорбция – түтікшелер ішінен сұйықтың қайта сіңірілуі

3. Секреция – қайта реабсорбция процесі – зәрге әртүрлі заттардың бөлінуі.


Сосудистый клубочек
Проксимальный каналец
Дистальный каналец
Na^+ K^+ Mg^{2+} Ca^{2+}
Na^+ HCO_3^- Cl^- H_2O
H^+
K^+
Na^+ Cl^- Ca^{2+} Mg^{2+}
H_2O
Na^+
K^+
H^+
Собирательная трубка
Моча
65 %
Ең тиімді диуретиктер
Ca^{2+} 20 %
Mg^{2+} 75%
Cl^- 20%
Na^+ 20%
H_2O
Петля Генле
Несептің түзілу процесі

Нефрондағы әсер ету нүктелері - МЕМБРАНАЛАР

Нефроциттер мембранасының 3 түрі:

1. Апикальды (люменальды) мембрана – біріншілік зәрге қаралған түтікшелердің іші

2. Базальды мембрана – интерстициальды сұйықтыққа қаралған

3. Латеральды мембраналар – жасуша несеп аралық саңылауларды құрайды.

Фильтрация мен реабсорбцияның 10% өзгеру салдары

	Фильтрация л/тәу	**Реабсорбция**	**Диурез,** л/тәу
Қалыпты	100	99 %	**1**
↑ фильтрации 10% (мах - 50% дейін)	**110**	99 %	**1,1**
↓ реабсорбции 10% (мах - 50% дейін)	100	**89** %	**11**

Бүйректегі реабсорбцияның 5 механизмі

1. **Фильтрация** (сулар)

2. **Қарапайым диффузия** (липотропты заттар)

3. **Ионды түтікшелер бойынша тасымалдау** (эл-хим.)

4. **Жеңілдетілген диффузия** (тасымалдаушы -ақуыз)

а. **Унипорт** (электро-химиялық градиент бойынша)

б. **Симпорт** (контр-транспорт) (катион мен анион үшін жалпы ақуыз, бір жақты тасымалдау)

в. **Антипорт** (анти-транспорт) (бір зарядты иондар үшін жалпы ақуыз, тасымалдау әртүрлі бағытта)

5. **Белсенді транспорт** базальды мембранада:

3 Na^+ дың 2 K^+ алмасуы (Na^+ және K^+-тәуелді АТФ-аза)

Ca^{2+} мен Mg^{2+} шығарылуы (Ca^{2+} мен Mg^{2+}- тәуелді АТФ-азы)

КЛАССИФИКАЦИЯСЫ (7 нен 1) – ықпал күші бойынша

(жақшада – натрий иондарының шығарылу фракциясы)

1. **Күшті диуретиктер (15-25%)**

Ілмекті (симпорт ингибиторы Na^+-K^+-$2Cl^-$) - Фуросемид (Лазикс - 0,04; 1% - 2,0), Буметанид (Буфенокс, Юринекс), Этакрин қышқылы (Урегит).

2. Орташа диуретиктер (5-10%)

Осмотикалық - Маннитол (Маннит 15% - 200,0), Карбамид пероксид (Мочевина),

Тиазидті – Гидрохлоротиазид (Гипотиазид - 0,25; 0,1), Циклопентиазид (Циклометиазид),

Тиазид тәрізді (тиазидті емес) сульфаниламид туындысы (симпорт Na^+-Cl баяулатқышы$^-$) - Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05), Клопамид (Бринальдикс).

3. Әлсіз диуретиктер (3-5%)

Метилксантиндер - Теофиллин (0,1-0,3, 1,3-диметилксантин), Аминофиллин (Эуфиллин, еритін теофиллин (80% теофиллина + 20% этилендиамина), Теобромин - 3,7-диметилксантин,

ИКА - Ацетазоламид (Диакарб - 0,25),

$K^{\pm}$-сақтаушы (альдостерон антагонисті және Na+-каналдарының тежегіштері) - Спиронолактон (Верошпирон - 0,025), Триамтерен, Амилорид

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

даму жылдамдығы мен диуретикалық ықпалының ұзақтығы бойынша

1. Тез, ұзақ емес

Осмотикалық, Ілмекті

2. Күші және ұзақтығы орташа

Ксантиндер, ИКА, Тиазидтер, K^+-сақтаушы (Триамтерен, Амилорид)

3. Мерзімі ұзартылған, ұзақ

Тиазид тәрізді, Спиронолактон

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

ҚНТ әсер етуі бойынша, туғызады:

1. **Ацидоз**

ИКА, Аммония хлорид,

K^+-сақтаушы (шамалы)

2. **Алкалоз**

Ілмекті, Тиазидті және Тиазид тәрізді

4. КЛАССИФИКАЦИЯ

(диуретикалық ықалының сипаты бойынша)

1. Акваретиктер (гидруретиктер)

(H_2O шығарады)

Осмотикалық диуретиктер

2. Салуретиктер

(біріншілік Na^+, K^+, Cl^- реабсорбциясын тежейді) – қалған барлығы

Нефротоксикалық (қайтымды)

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

(калия иондарының экскрециясына әсері бойынша)

1. Күшті калийуретиктер

(диурез/калийурез = 1:1)

ИКА, Тиазид және Тиазид тәрізді

2. Орташа калийуретиктер

(диурез/калийурез = 1:0,75)

K^+-сақтаушы

3. Әлсіз калийуретиктер

(диурез/калийурез = 1:0,25)

Осмотикалық диуретиктер

6. КЛАССИФИКАЦИЯ

(кальций иондарының экскрециясына әсері бойынша)

Ca^{2+} <u>экскрециясын жоғарылатындар</u> Тиазидтер мен тиазид тәрізді – ТБА кезінде тиімділігі – 100%!

2. Ca^{2+} <u>экскрециясын төмендететін</u> Ілмекті диуретиктер

7. КЛАССИФИКАЦИЯ

Нефронда әсер етуінің орналасуына байланысты

1. Шумақта фильтрацияны жоғарлатады

Диметилксантиндер

2. Реабсорбцияны төмендетеді

Проксимальды иректі түтікше - ИКА

Нефрон ілмегінде - Осмотикалық диуретиктер

Ілмектің жуан сегментіндегі бастапқы бөлігі - Ілмекті диуретиктер

Иректі түтікшелердің дистальды - Тиазидтер, Тиазид тәрізді

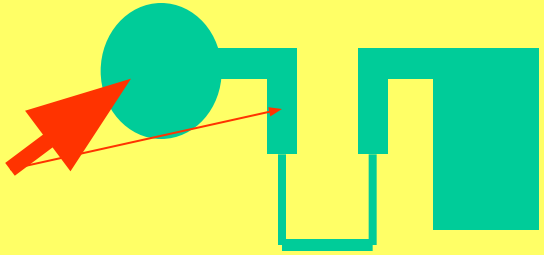
Иректі дистальды түтікше мен жинайтын түтікшеде - K^+-сақтаушы

1. Диметилксантиндер –

Теофиллин (Тео, 0,1-0,3) - 1,3-диметилксантин

Аминофиллин (Эуфиллин) – еритін теофиллин (80% теофиллина + 20% этилендиамина)

Теобромин - 3,7-диметилксантин



Шумақты аппарат деңгейінде гемодинамиканы жоғарылатады және проксимальды түтікшеде Na+ и Cl- иондарының реабсорбциясын төмендетеді.

Диметилксантиндердің – ФД:

ПФР - цАМФ деңгейін жоғарылатады:

1. Кіші және орта мөлшерлері - А1-аденозинді рецепторларды тежейді → олардың аденилатциклаза мен цАМФ синтезіне тежегіш әсер етеді

2. Үлкен мөлшері - III, IV және V типті фосфодиэстераза тежегіші → циклдік нуклеотидтердің инактивациясын тежейді

Диметилксантиндердің – мех.әсер

1. **Бүйре қан айналымын және шумақ фильтрациясын жоғарылатады:**

- оң инотропты ықпал
- оң хронотропты ықпал
- Бүйрекке келетін артерияны кеңейтеді

2. **Су реабсорбциясын тежейді,** нефрон ілмегінің төменгі бөлігінде

3. проксимальды түтікшелерде **Na^+** реабсорбциясын тежейді (цАМФ нефронның базальды мембранасында симпорт Na+ - HCO_3^- баяулатады)

Диметилксантиндер

Қолданылуы:

- СҚ ЖЖ,
- АГ,
- Бас миының қан айналым бұзылысы,
- Бүйрек қан айналымын төмендететін диуректиктермен біріктіру.

Фармакокинетика:

Енгізу жолы - ішке, б/е, к/тамырға

Ықпалдың басталуы - 15-30 мин.

Ықпал ұзақтығы - 2-3 сағ.

Диметилксантиндер

Жанама әсері:

Ішке қолданғанда - диспепсия,

Бұлшық етке енгізгенде - ауырсыну,

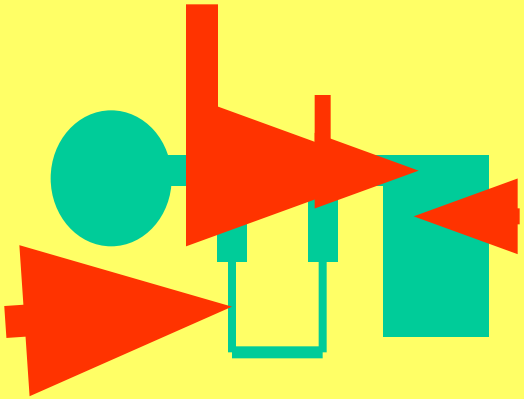
Көк тамырға енгізгенде – бастың айналуы, бас ауыру, жүрек соғуы, құсу, тырысу, ҚҚ төмендеуі

Этилендиаминге сенсибилизация кезінде – қызба және эксфолиативты дерматит.

Кері көрсеткіші: гипотензия, аритмия, инфаркт, қояншық

2. Осмотикалық диуретиктер

Маннитол (Маннит 15% - 200,0)
Карбамид пероксид (Мочевина)



Шумақтар эндотелиясынан проксимальды түтікшелердің ішіне жақсы сіңіріледі және нефрон қуысында жоғары осмостық қысымды ұстап тұрады, себебі реабсорбциялану қабілеті жоқ.

Қолданылуы (дегидратирлеуші зат ретінде)

1. БМЖ, ми ісінуі,

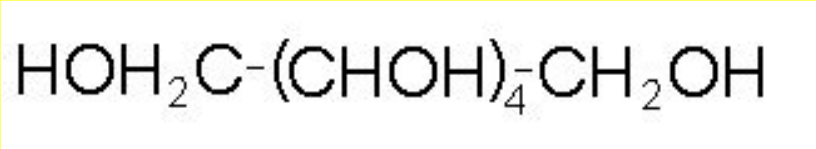
2. Жедел улану

3. Жедел тоқыраулы глаукома.

Карбамид пероксидтен айырмашылығы маннитол гистогематикалық кедергіден өтпейді, сондықтан тек көк тамырға енгізіледі.

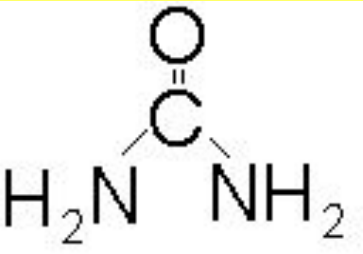
Сонымен қатар маннитол бүрек жеткіліксіздігі кезінде қалдықты азоттың жоғарылауын туғызбайды.

Маннитол



Метаболизмге ұшырамайды. Енгізілгеннен кейін ағзадан 30-60 минут барысында шумақты фильтрация жолымен шығарылады.

Карбамида пероксид



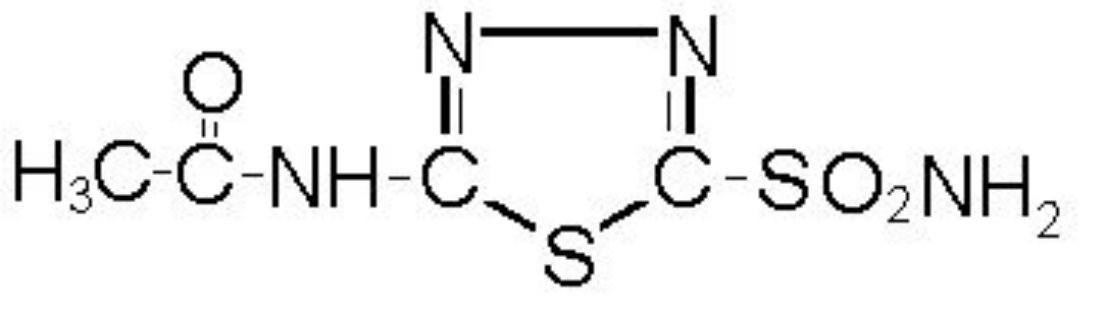
К/т енгізгеннен кейін 15-30 минуттан соң диурезді күшейтеді, ең жоғары шегі 1 сағ және 6-10 сағ созылады.

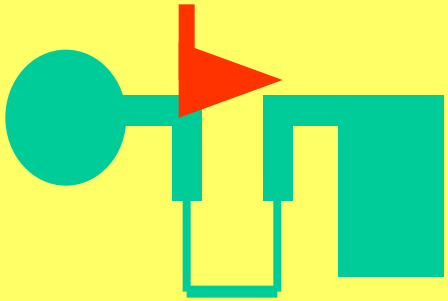
Энтеральды тағайындаған кезде ықпалы 30-40 минуттан соң дамиды.

Карбамид пероксид жартылай өзгертілмеген күйінде шығады, бауырда жартылай инактивацияға ұшырайды.

3. ИКА – бүйректің проксимальды түтікшелеріне әсер етеді

Ацетазоламид (Диакарб - 0,25)

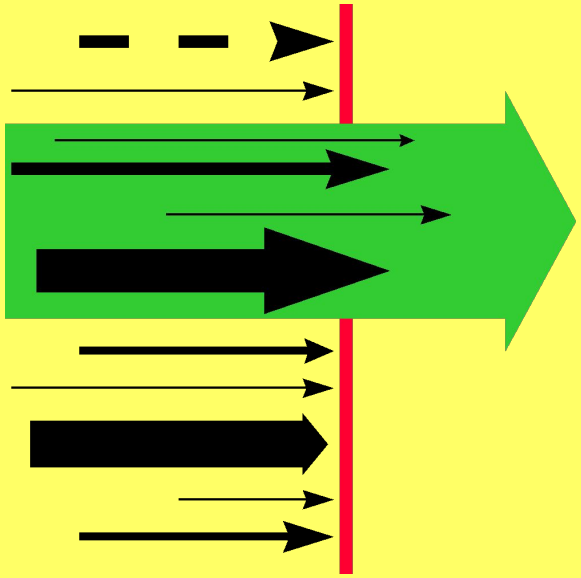




Ацетазоламид – проксимальды түтікшенің апикальды мембранасында карбоангидраза ферментін баяулатады.

1. Проксимальды түтікшеде гидрокарбонат ионының реабсорбция үрдісін бұзады, ол бикарбонатты диурездің күшеюіне және қан мен тіндерде бикарбонат қорының таусылуына әкеледі.

2. Сонымен қатар апикальды мембранада Na+,H+-деңгейінде Na+ ионының реабсорбциясы бұзылады.

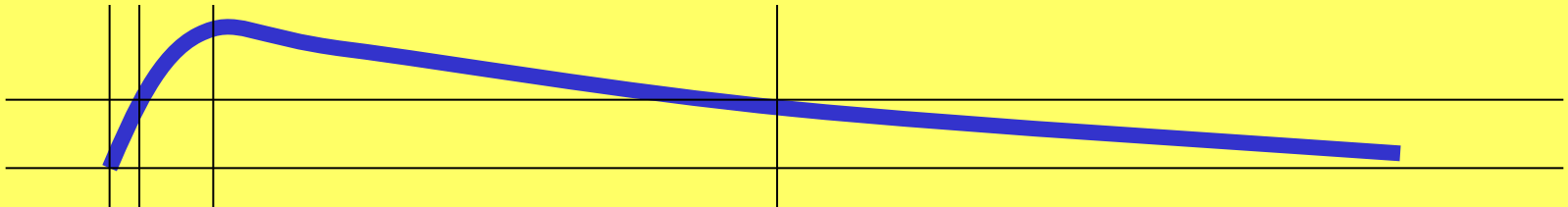


Диакарб зәрдің pH жоғарылатады + қанның ҚНТ гиперхлоремиялық ацидозға қарай өзгертеді.

Ацидоз, өзінің кезегінде диакарбтың диуретикалық белсенділігін төмендетеді.

Сондықтан тиімділігін ұстап тұру үшін 5 күн қабылдағаннан кейін 2 күн үзіліс жасау керек, содан кейін негіздік қор қалпына келеді.

Диакарб ішке қабылдағаннан кейін жақсы сіңіріледі. Оның ықпалы 30-40 минуттан кейін дамиды, максимум 2 сағ дамиды және 10-12 сағат сақталады.

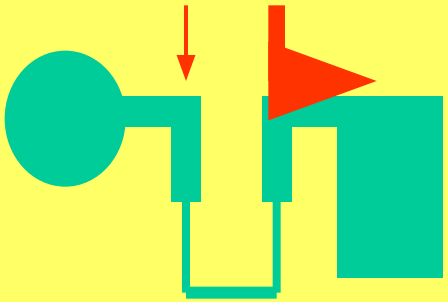


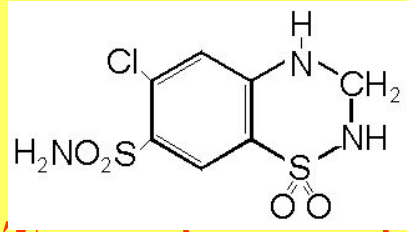
4. Дистальды түтікшенің бастапқы бөлігі мен проксимальды түтікшеге әсер ететін диуретиктер.

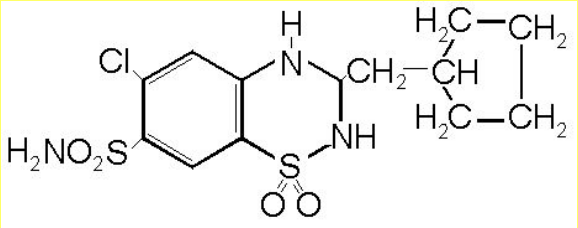
Тиазидті диуретиктер

Гидрохлоротиазид (Гипотиазид - 0,25; 0,1)

Циклопентиазид (Циклометиазид)



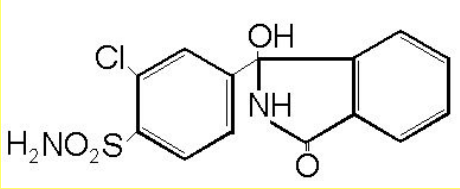


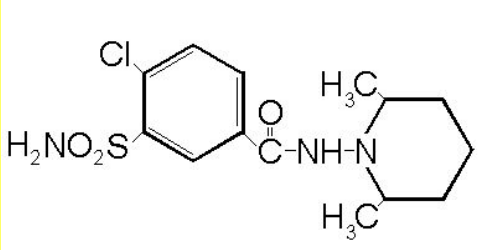


Тиазид тәрізді *(тиазидті емес) диуретиктер, сульфаниламид туындысы*

Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05)

Клопамид (Бринальдикс)





Әсер ету механизмі

1. Дистальды иректі түтікшенің апикальды мембранасы арқылы Na^+ және Cl^- иондарының тасымалдануын басады.

2. Ca^{++}иондарының реабсорбциясын жоғарылатады, ол түтікшенің эпителиальды жасушаларында Na^+ иондарының концентрациясын төмендеуі мен базальды мембранада Na^+,Ca^{++}-АТФ-азы қызметінің белсенуімен байланысты.

3. Антикарбоангидраза белсенділігін көрсетеді және проксимальды түтікшелерде гидрокарбонатты ион мен K^+ иондарының реабсорбциясын тежейді.

Бұл топтың препараттары ацидозда да алкалоздада айқын диуретикалық әсер көрсетеді.

Қолданылуы

1. Тоқыраулы жүрек жетіспеушілігі
2. Бауыр циррозы, портальды гипертензия көрінісімен
3. Гипертониялық ауру
4. Нефропатия, пре- және эклямсия
5. Нефролитиаз, гиперкальциуриямен
6. Қантсыз (нефрогенді) диабет
7. Глаукома.

<u>Жанама әсерлері</u> (ұзақ қолданғанда)

1. Гипокалиемия.
2. Гиперурикемия және аяқ қақпаны ұстамасының жиілеуі.

Кейде осы препараттарды қабылдағанда жүрек айну, іш өту, жалпы әлсіздік және аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

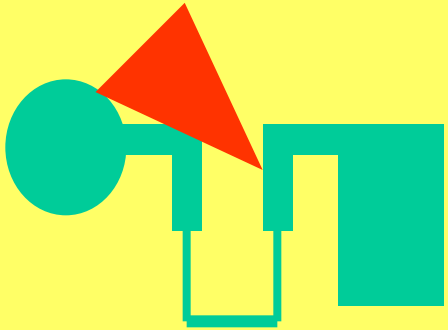
Препараттардың өз ара айырмашылықтары олардың белсенділігі мен фармакокинетикасы бойынша ерекшелінеді:

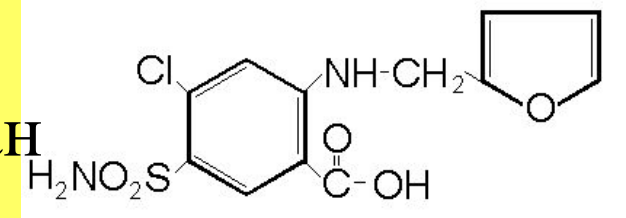
Циклопентиазид (1 мг × 1 рет күніне)

- Клопамид (20-60 мг × 1 рет күніне)
- Гидрохлоротиазид (25-100 мг /тәу × 1 рет күніне)
- Хлорталидон (25-100 мг × 2-3 рет аптасына)

5. Генле ілмегінің өрлеуші бөлімінің жуан сегментіне әсер ететін диуретиктер (ілмекті салуретиктер)

Фуросемид (Лазикс - 0,04; 1% - 2,0),
Буметанид (Буфенокс, Юринекс),
Этакрин қышқылы (Урегит)





Фуросемид

<u>Әсер ету механизмі</u>

Генле ілмегінің өрлеуші бөлімінің жуан сегментіндегі апикальды мембранадағы эпителиальды жасушалар арқылы Na^+, K^+, Mg^{++} және Cl^- иондарының транспортын басады.

Ацидозда және алкалоз кезінде тиімді.

Анағұрлым күшті және тез диуретиктер

<u>Қолдану көрсеткіштері</u>

1. Шұғыл жағдайлар (өкпе, ми ісінуі)
2. Жедел уланулар (форсирленген диурез)
3. Жүйелік артериальды гипертензия
4. Бауыр циррозы, портальды гипертензия көріністері
5. Созылмалы мен жедел бүйрек жетіспеушілігі
6. Асцит, гидроторакс
7. Гиперкальциемия

Ішке қолданғанда тез сіңіріледі.

Фуросемид өз әсерін 0,5 сағаттан кейін көрсетеді (5-6 сағ әсер етеді), буметанид – 30-40 мин кейін (4-6 сағ әсер етеді), этакрин қышқылы – 1 сағ (6-8 сағ әсер етеді).

Шумақты фильтрация арқылы шығарылады және проксимальды түтікшелер секрециясымен (жартылай - АІЖ).

Ілмекті диуретиктерді аш қарынға, әдетте таңертен, кейде күніне 2 рет тағайындайды (көрсеткіштерге және жағдайдың ауырлығы байланысты).

Жанама ықпалдары

1. K^+ иондарының экскрециясын жоғарлатады
2. Гипокалиемиялық алкалоз
3. Гиперурикемия, проксимальды түтікшелерде несеп қышқылының жоғары реабсорбциясына байланысты,
4. Гипомагниемия
5. Қайтымды ототоксикалық (құлақта шу)
6. Аллергиялық реакция.

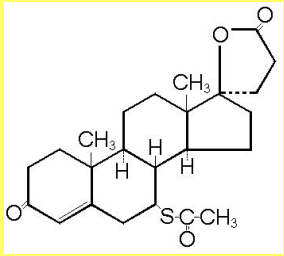
6. Дистальды иректі түтікшенің соңғы бөлігі мен жинағыш түтікшелерге әсер ететін диуретиктер

(калий сақтаушы диуретиктер)

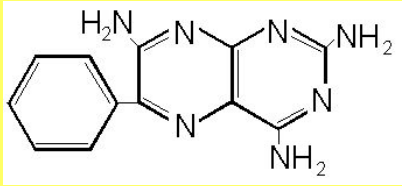
Спиронолактон (Верошпирон - 0,025)

Триамтерен

Амилорид



Спиронолактон



Триамтерен

Бұл - әлсіз диуретиктер

Бір мезгілде зәрмен Na^+ иондарын шығарып, K^+иондарының экскрециясын басатын қабілеті бар.

Бұл препараттар кез келген pH деңгейінің өзгерісіне қарамастан диуретикалық белсенділікті көрсетеді, қышқылды-негізді теңдікті бұзбайды.

Спиронолактон

Әсер ету механизмі - минералокортикоидтың бәсекелестік антагонисті – альдостерон мен дезоксикортикостерон, дистальды түтікшенің соңғы сегменті мен жинақтайтын түтікше.

Ықпалы шамалы және басталуы 2-5 тәуліктен соң басталады қабылдағаннан кейін.

Спиронолактонның метаболизмі мен инактивациясы бауыр жасушасында жүреді.

Триамтерен және амилорид

<u>Әсер ету механизмі</u>

Апикальды мембрананың өткізгіштігін төмендетеді және жасуша ішінде Na^+ ионының белсенді транспортын басады.

Бұл жасушаның базолатеральды мембранасы арқылы K^+ иондарының түсуін төмендетеді және оның зәрмен секрециясын азайтады.

Триамтерен мен амилорид сіңіріледі спиронолактонмен салыстырғанда және өзінің әсерін анағұрлым тез көрсетеді (ішке қабылдағанда 2-3 сағаттан кейін).

Бұл препараттардың диуретикалық ықпалы тиазидті және ілмекті салуретиктерге қарағанда анағұрлым төмен.

Олардың натрийуретикалық және калийсақтаушы әсері 10-12 сағатты құрайды (амилорид анағұрлым ұзақтау 24 сағ).

Бұл диуретиктерді бірнеше рет қабылдауға тағайындайды (2 реттен 4 ретке дейін тәулігіне).

Триамтерен бауырда метаболизимге ұшырайды.

Триамтерен мен амилоридтің метаболиті өзгермеген күйде зәрмен шығады.

Қолданылуы

1. Минералокортикоидтар өнімінің шамадан тыс бөлінуімен жүретін жағдайлар,
2. Жүректен туындаған ісінулер,
3. Асцит,
4. Нефротикалық синдром,
5. Гипертониялық ауыру.

Бұл топтың дәрілерін аш қарынға күннің бірінші жартысында бірнеше рет қабылдау керек.

Жиі біріктірілген препараттардың құрамына кіреді (триампур, модуретин.)

Жанама әсерлері (ұзақ қолданғанда)

1. Гиперкалиемия,
2. Гиперхлоремиялық метаболиттік ацидоз,
3. Гиперурикемия.

Кейде емдеу курсында жүрек айну, құсу, гипотония, гинекомастия (спиронолактонды қолдану кезде), тері бөртпелері байқалады.

Ренин немесе ангиотензин II түзілуін басатын дәрілермен (β-тежегіштер, СЕҚҚД немесе ААФ баяулатқыштар) біріктіріп қолданған кезде гиперкалемия даму тәуекелі жоғарылайды.