

МОЧЕГОННЫЕ ЛС (ДИУРЕТИКИ)

Подготовил: Бондаренко .М.В

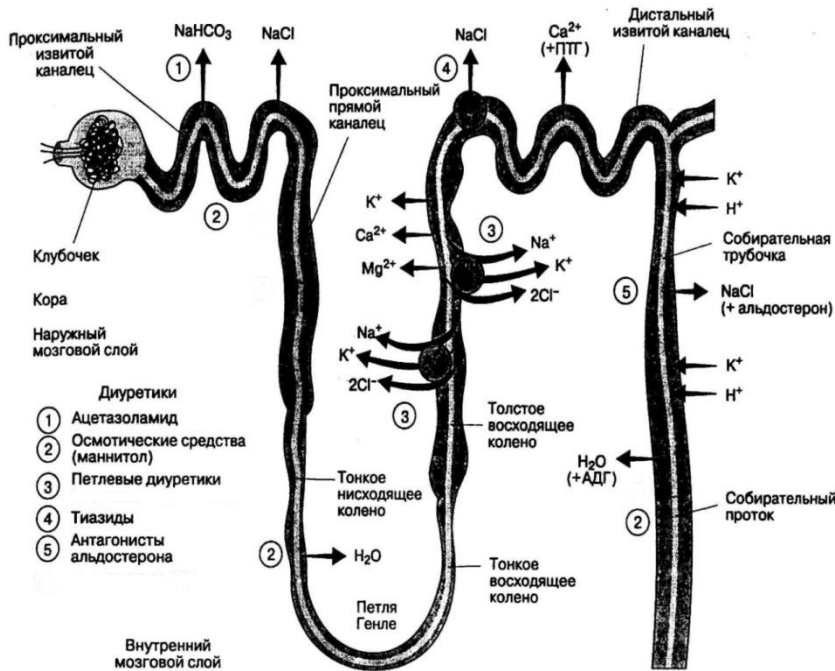
Группа: 203 А

Факультет: МПД

Место мочегонных средств среди других ЛС. Определение

- **Разряд** – лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем
- **Класс** – мочегонные средства (диуретики)
- **Группы:**
 - Гидруретики
 - Салуретики
 - Мочегонные средства, оказывая прямое влияние на функциональное состояние нефронов, повышают натрийурез и /или диурез.
 - «Диурез» - повышение объема мочи.
 - «Натрийурез» - усиление экскреции натрия почками. Так как основные натрийуретические средства почти всегда увеличивают и выведение воды, их обычно также называют диуретиками.

СТРОЕНИЕ НЕФРОНА И МЕСТО ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ

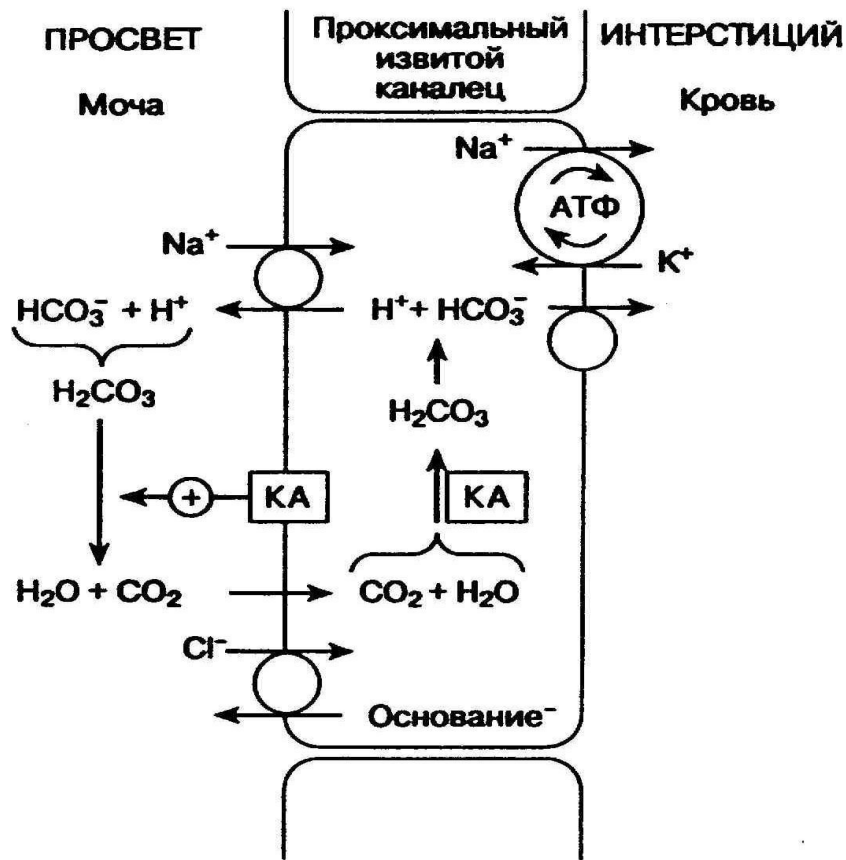


Процессы на уровне нефрона, обеспечивающие образование мочи:

- фильтрация
- реабсорбция
- секреция

Каждый мочегонный препарат действует преимущественно на один анатомический сегмент нефрона. Так как эти сегменты имеют различные транспортные функции, то терапевтический эффект каждого диуретика определяется его местом действия в нефроне и нормальной физиологией этого сегмента.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА (ДИАКАРБА)



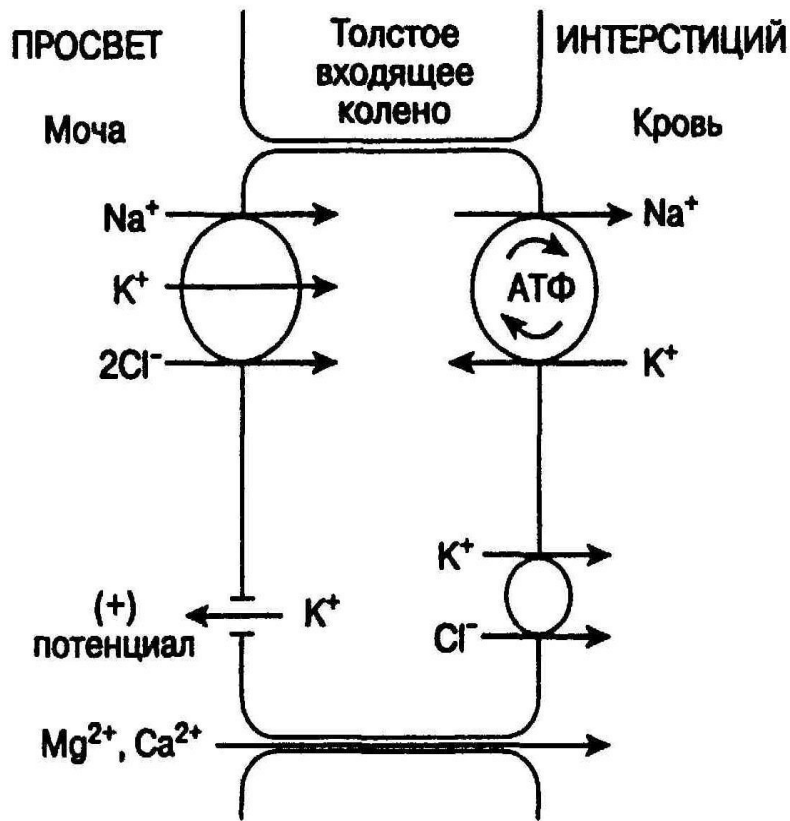
На уровне проксимального канальца реабсорбируется $\approx 85\%$ профильтровавшегося бикарбоната натрия, 40% хлорида натрия, 60% воды и практически все профильтровавшиеся органические соединения.

Ацетазоламид действует преимущественно на проксимальный каналец, блокируя исключительно реабсорбцию бикарбоната натрия.

Физиологическая роль карбоангидразы. Она ускоряет в 1000 раз реакции гидратации и дегидратации угольной кислоты. В щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных канальцев функционирует изофермент II карбоангидразы, в цитоплазме находится изофермент IV.

При блокаде карбоангидразы ацетазоламидом нарушаются дегидратация угольной кислоты в первичной моче и её образование в цитоплазме нефроцитов, поэтому снижается реабсорбция Na^+ , HCO_3^- и выход в мочу H^+ . Реакция мочи смещается в щелочную сторону (рН = 8,0).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

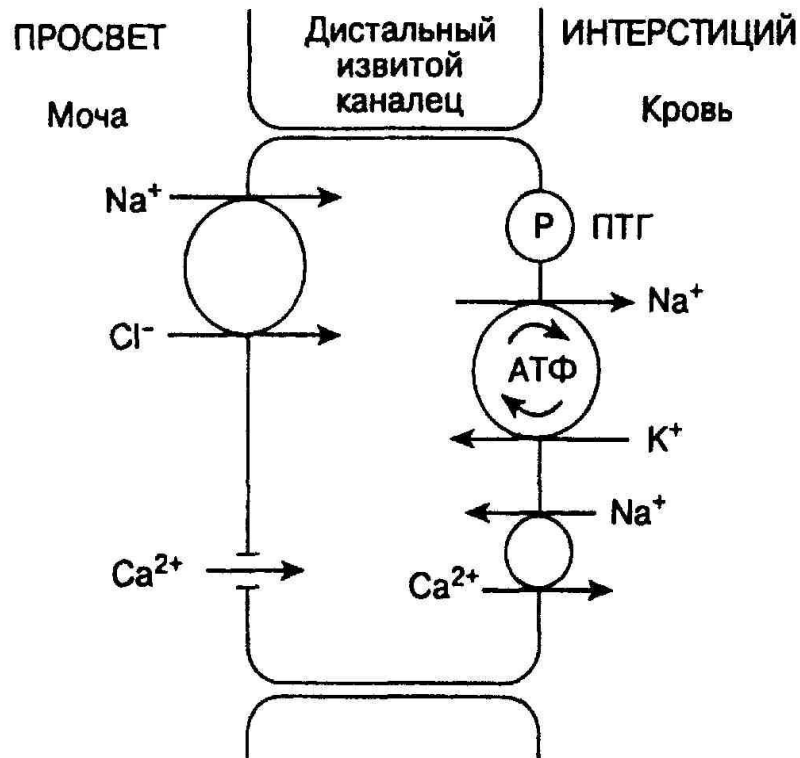


Толстое восходящее колено петли Генле активно реабсорбирует около 35 % профильтрованного NaCl , но в отличие от проксимального канальца и тонкого колена петли оно плохо проницаемо для воды.

Система транспорта NaCl в люминальной мембране (обращена в просвет канальцев к первичной моче) толстого восходящего колена представлена $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ - котранспортером. Хотя этот контранспортер сам по себе электрически нейтрален (два катиона переносятся с двумя анионами), его действие ведет к избыточному накоплению K^+ в клетке, так как Na^+, K^+ - АТФаза также переносит калий в клетку (с базолатеральной стороны). Это ведет к обратной диффузии K^+ в просвет канальца, что формирует положительный электрический потенциал просвета. Этот потенциал создает движущую силу для реабсорбции двухвалентных катионов – Mg^{2+} и Ca^{2+} по парацеллюлярным путям (между клетками).

Петлевые» диуретики селективно блокируют $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ - котранспортер, что вызывает повышение экскреции с мочой NaCl и Mg^{2+} с Ca^{2+} .

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ

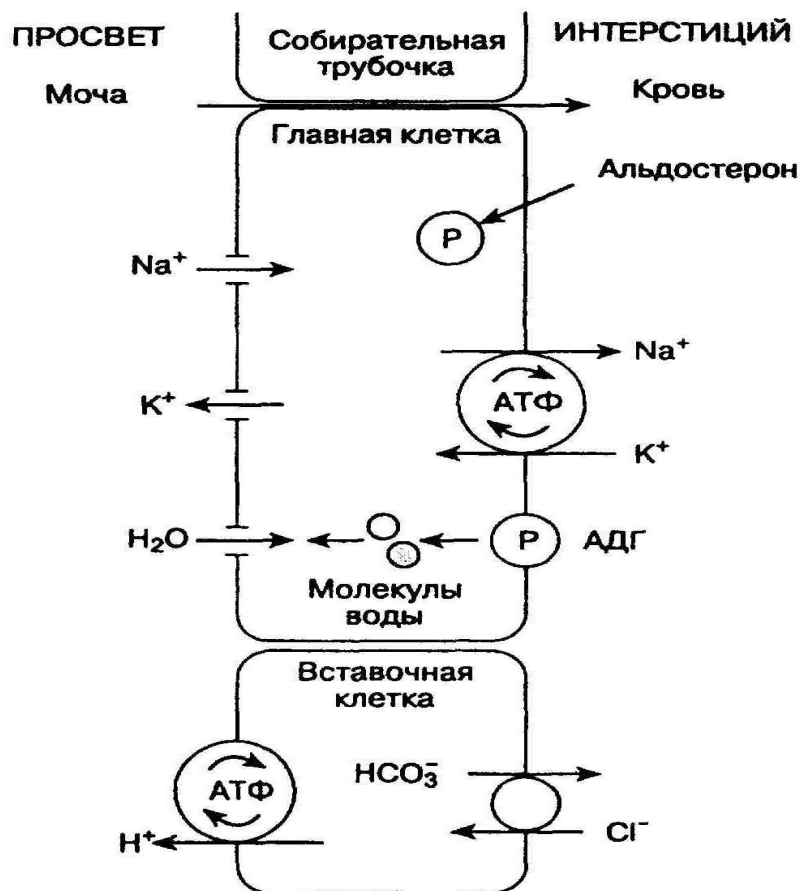


В дистальном извитом канальце всасывается около 10% профильтрованного NaCl. Он относительно непроницаем для воды.

Здесь основной механизм транспорта NaCl заключается в электрически нейтральном сочетанном транспорте Na⁺ и Cl⁻. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики нарушают работу этого транспортера.

Ca²⁺ активно реабсорбируется эпителиальными клетками дистального извитого канальца через апикальные Ca²⁺ - каналы и базолатеральный Na⁺, Ca²⁺ - ионообменник. Этот процесс регулируется гормоном паращитовидных желез (ПТГ).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ



Собираательные трубочки реабсорбируют всего 2-5% NaCl.

Механизм реабсорбции NaCl в собирательной трубочке отличается от механизмов, свойственных другим участкам нефрона. Главные клетки – основное место транспорта Na^+ , K^+ и H_2O , а вставочные клетки – область секреции протонов.

В главных клетках реабсорбция Na^+ происходит через ионные каналы апикальной мембраны без участия белков-переносчиков. Вход Na^+ в главные клетки вызывает деполяризацию апикальной мембраны с последующим открытием каналов для выхода K^+ в первичную мочу. Систему Na^+/K^+ обмена активирует минералокортикоид альдостерон.

В вставочных клетках осуществляется секреция ионов H^+ с помощью протонной АТФ-азы.

Калийсберегающие диуретики нарушают реабсорбцию Na^+ , действуя через гормон альдостерон или блокируя натриевые каналы. Они также уменьшают секрецию ионов H^+ протонной АТФ-азой вставочных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ХАРАКТЕРУ МОЧЕГОННОГО ЭФФЕКТА

1. *Гидруретики* (вызывают преимущественно водный диурез):

- осмотические диуретики

2. *Салуретики* (первично тормозят реабсорбцию ионов):

- ингибиторы карбоангидразы

- петлевые диуретики

- тиазиды и тиазидоподобные диуретики

- калийсберегающие диуретики

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ МОЧЕГОННОГО ДЕЙСТВИЯ В НЕФРОНЕ

- 1. Диуретики, подавляющие реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах - ингибиторы карбоангидразы
- 2. Диуретики, подавляющие реабсорбцию в петле нефрона – осмотические диуретики
- 3. Диуретики, подавляющие реабсорбцию в толстом сегменте восходящего колена петли нефрона - петлевые диуретики
- 4. Диуретики, подавляющие реабсорбцию в дистальных извитых канальцах - тиазиды и тиазидоподобные диуретики
- 5. Диуретики, подавляющие реабсорбцию в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках - калийсберегающие диуретики

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО СИЛЕ МОЧЕГОННОГО ДЕЙСТВИЯ

- 1. **Сильные диуретики** – петлевые диуретики (15-25%)*;
- 2. **Диуретики средней силы** - осмотические диуретики (5-8%), тиазиды и тиазидоподобные диуретики (5-10%);
- 3. **Слабые диуретики** – ингибиторы карбоангидразы; калийсберегающие диуретики (3-5%).

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО СКОРОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ МОЧЕГОННОГО ДЕЙСТВИЯ

- **Диуретики с быстрым и непродолжительным мочегонным эффектом** - осмотические диуретики и сильнодействующие диуретики
- **Диуретики средней скорости наступления эффекта и продолжительности действия** - ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид)
- **Диуретики с отсроченным и продолжительным мочегонным действием** - тиазидоподобные диуретики, калийсберегающие диуретики (спиронолактон)

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ

1. *Диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз*, - ингибиторы карбоангидразы
 -
2. *Диуретики, вызывающие умеренный метаболический ацидоз*, - калийсберегающие диуретики
 -
3. *Диуретики, вызывающие умеренный метаболический алкалоз*, - сильнодействующие диуретики, тиазиды, тиазидоподобные диуретики

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА ЭКСКРЕЦИЮ ИОНОВ K^+

- 1. **Сильные калийуретики** (диурез/калийурез = 1/1) - ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, тиазидоподобные диуретики
- 2. **Средние калийуретики** ((диурез/калийурез = 1/0,75) - петлевые диуретики
- 3. **Малые калийуретики** (диурез/калийурез = 1/0,25) - осмотические диуретики
- 4. **Калийсберегающие диуретики**

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА ЭКСКРЕЦИЮ ИОНОВ Ca

2+

- 1. *Диуретики, повышающие экскрецию Ca²⁺*
- петлевые диуретики
- 2. *Диуретики, снижающие экскрецию Ca²⁺* -
тиазиды и тиазидоподобные диуретики

ФАРМАКОДИНАМИКА АЦЕТАЗОЛАМИДА

Показания для применения:

1. Глаукома (в ресничном теле глазного яблока тормозит продукцию внутриглазной жидкости)
 - курсовое лечение
 - купирование глаукоматозного криза
2. Ощелачивание мочи (для усиления экскреции мочевой кислоты, цистина, лекарственных средств - слабых кислот: например, ацетилсалициловая кислота)
3. Острая горная болезнь (при быстром подъеме выше 3000 м). В целях профилактики применяют его внутрь за 24 ч до восхождения.
4. Эпилепсия (абсансы) (подавляет возбудимость нейронов)
5. Гидроцефалия (подавляет продукцию ликвора со снижением внутричерепного давления)
6. Тяжелая гиперфосфатемия

ФАРМАКОДИНАМИКА АЦЕТАЗОЛАМИДА (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гиперхлоремический метаболический ацидоз
2. Сильная гипокалиемия
3. Образование в почках камней из фосфата и цитрата кальция
4. Сонливость (при почечной недостаточности токсическое действие на ЦНС усиливается)
5. Парестезии (при почечной недостаточности токсическое действие на ЦНС усиливается)
6. Реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, угнетение костного мозга, интерстициальный нефрит)

ФАРМАКОДИНАМИКА МАННИТОЛА

Показания для применения:

1. Острая почечная недостаточность (в фазе олигурии)
2. Отек мозга у пациентов с неповрежденным гематоэнцефалическим барьером
3. Внутричерепная гипертензия
4. Эпилептический статус
5. Глаукома (острый приступ)
6. Острая печеночная недостаточность
7. Острая печеночно-почечная недостаточность
8. Форсированный диурез при отравлении барбитуратами, салицилатами, бромидами, препаратами лития и при др. отравлениях
9. Операции с экстракорпоральным кровообращением
10. Посттрансфузионные осложнения после введения несовместимой крови

ФАРМАКОДИНАМИКА МАННИТОЛА (окончание)

Побочные эффекты:

1. Обезвоживание (сухость кожи, диспепсия, миастения, судороги, сухость во рту, жажда, галлюцинации, снижение АД)
2. Нарушение водно-электролитного обмена
3. Боли за грудиной
4. Тромбофлебит

ФАРМАКОДИНАМИКА ФУРОСЕМИДА

Показания для применения:

1. Острая и хроническая сердечная недостаточность (II-III функциональные классы)
2. Отек легких
3. Отек мозга
4. Острая и хроническая почечная недостаточность
5. Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
6. Гипертонический криз
7. Глаукоматозный криз
8. При проведении форсированного диуреза при отравлении водорастворимыми веществами
9. Гиперкальциемия (например, при передозировке витамина Д, на фоне длительного постельного режима, при грубой пальпации паращитовидных желез)

ФАРМАКОДИНАМИКА ФУРОСЕМИДА (окончание)

Побочные эффекты:

- 1.
2. 1. Гиповолемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия
3. 2. Гипокалиемический метаболический алкалоз
4. 3. Гиперурикемия с обострением подагры
5. 4. Гипергликемия
6. 5. Гиперхолестеролемиа
7. 6. Лейкопения, тромбоцитопения
8. 7. Ортостатическая гипотония
9. 8. Нарушения зрения и слуха
9. Аллергические реакции

ФАРМАКОДИНАМИКА ТОРАСЕМИДА

Показания для применения:

- 1. - ХСН с отечным синдромом
- 2.- Заболевания печени, почек и легких с отечным синдромом

Побочные эффекты:

1. 1. Гипокалиемия (менее выражена, чем у фуросемида), гипокальциемия, гипомагниемия
2. 2. Гипокалиемический метаболический алкалоз
3. 3. Гиперурикемия с обострением подагры
4. 4. Гипергликемия
5. 5. Гиперхолестеролемия
6. 6. Ортостатическая гипотония
7. 7. Эритроцитопения, лейкопения, тромбоцитопения
8. 8. Нарушения зрения и слуха
9. 9. Аллергические реакции

ФАРМАКОДИНАМИКА ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ (ГИДРОХЛОРОТИАЗИД, ИНДАПАМИД)

Показания для применения:

1. Артериальная гипертензия (самостоятельно и в комбинации с другими антигипертензивными средствами)
2. Хроническая сердечная недостаточность
3. Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
4. Предменструальный синдром
5. Токсикоз беременных (нефропатия, эклампсия)
6. Несахарный диабет
7. Нефроз и нефрит (за исключением тяжелых форм с нарушением клубочковой фильтрации)
8. Отек, вызванные терапией глюкокортикоидами и АКТГ
9. Глаукома (субкомпенсированная форма)
10. Бромизм (препятствует связыванию Br^- с симпортером $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$)

ФАРМАКОДИНАМИКА ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ (ГИДРОХЛОРОТИАЗИД, ИНДАПАМИД) (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гипокалиемия
2. Гиперхлоремический алкалоз
3. Гиперурикемия (вследствие уменьшения выведения из организма мочевой кислоты)
4. Гиперхолестеролемия (повышение уровня холестерина ЛПНП)
5. Гипергликемия
6. Тромбоцитопения
7. Ортостатическая гипотония
8. Эректильная дисфункция
9. Кожная сыпь, фотосенсибилизация

ФАРМАКОДИНАМИКА АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА (СПИРОНОЛАКТОН)

1. Показания для применения:

2. 1. Первичный гиперальдостеронизм, или синдром Кона (опухоль или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников)
3. 2. Вторичный гиперальдостеронизм (повышенная секреция альдостерона при сердечной недостаточности, нарушение инактивации гормона цитохромом Р-450 при циррозе печени)

4. Побочные эффекты:

5. 1. Гиперкалиемия
6. 2. Метаболический ацидоз
7. 3. Тромбоцитопения
8. 4. Гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин; огрубение голоса и нарушение овариально-менструального цикла у женщин
9. 5. Диарея, гастрит, пептическая язва желудка (нарушаются процессы репарации в слизистой желудка)
10. 6. Головная боль, тремор, атаксия
7. Кожная сыпь

ФАРМАКОДИНАМИКА ИСТИННЫХ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ (ТРИАМТЕРЕН*)

Показания для применения:

1. Отеки сердечного, почечного или печеночного происхождения
2. Хроническая сердечная недостаточность (как вспомогательное средство)
3. Отравление литием
4. Синдром Лиддля (псевдогиперальдостеронизм)
5. Для профилактики гипокалиемии при длительном назначении тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид)

ФАРМАКОДИНАМИКА ИСТИННЫХ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ (ТРИАМТЕРЕН) (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гиперкалиемия
2. Задержка экскреции мочевины
3. Снижение толерантности к глюкозе
4. Интерстициальный нефрит
5. Макроцитарная анемия (триамтерен за счет блокады дигидрофолатредуктазы)
6. Артериальная гипотония
7. Тошнота, рвота

КОМБИНИРОВАННЫЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (примеры)

- Триампур композитум (25 мг триамтерена и 12,5 мг гидрохлоротиазида)
- Апо-Триазид (50 мг триамтерена и 25 мг гидрохлоротиазида)