

**ЛЕКЦИЯ 17.
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ).**



Диуретики (мочегонные средства - МС) – ЛС, оказывающие прямое влияние на функции почек и увеличивающие объем мочеотделения (диурез).

Цель применения МС - выведение избытка Na и воды из организма, связанных с их задержкой в организме, при острых и хронических нарушениях водно-солевого обмена.

Применяются

- при отеке легких и мозга,**
- для уменьшения отеков при СН, заболеваниях печени и почек,**
- в комплексной терапии АГ,**
- для проведения форсированного диуреза при отравлениями ядами, которые элиминируют с мочой.**

Факторы вызывающие отеки:

- Гидродинамический;
- Осмотический;
- Онкотический;
- Мембраногенный;
- Лимфогенный.

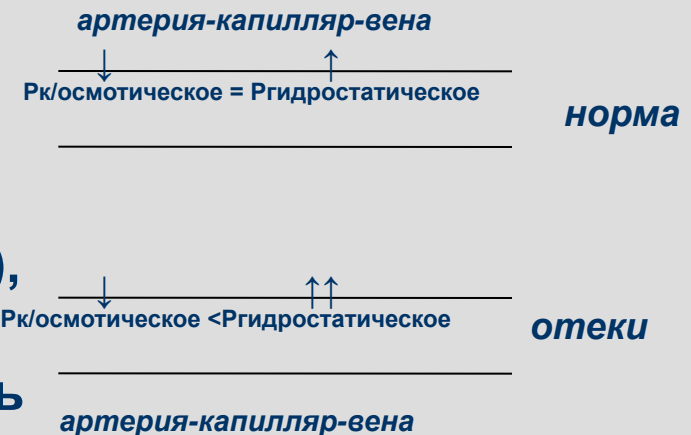
Отеки возникают

в результате задержки жидкости в интерстиции, когда $\downarrow P_{к/осм.} < \uparrow P_{гидростат.}$ в венозном конце капилляра при \downarrow количества белков плазмы крови

- при голодании;
- потерях через почки;
- заболеваниях печени;
- при нарушениях функции почек;
- СН;
- избыточном потреблении NaCl

Лечение отечного синдрома:

- устранить причину нарушений ($P_o = P_r$), часто это сделать невозможно;
- \downarrow поступление Na с пищей, применять заменители поваренной соли;
- назначить диуретики (временно устраняют отеки, \downarrow ОЦК, через волюмоцепторы \uparrow РААС \rightarrow \uparrow реабсорбция Na и $H_2O \rightarrow \uparrow$ ОЦК. Если не устранить причину, диуретики \uparrow отеки).



Механизмы транспорта в почечных канальцах

1. Фильтрация (воды)
2. Простая диффузия (липотропных веществ)
3. Транспорт по ионным каналам (по эл-хим град.)
4. Облегченная диффузия (белком-переносчиком)
 - а. Унипорт (по электро-химическому градиенту)
 - б. Симпорт (ко-транспорт) (общий белок для катиона и аниона, перенос в одном направлении)
 - в. Антипорт (анти-транспорт) (общий белок для ионов с одинаковым зарядом, перенос в разных направлениях)
5. Активный транспорт в базальной мембране: обмен 3 Na⁺ на 2 K⁺ (Na⁺ и K⁺-зависимая АТФ-аза)
Удаление Ca²⁺ и Mg²⁺ (Ca²⁺ и Mg²⁺-зависимые АТФ-азы)

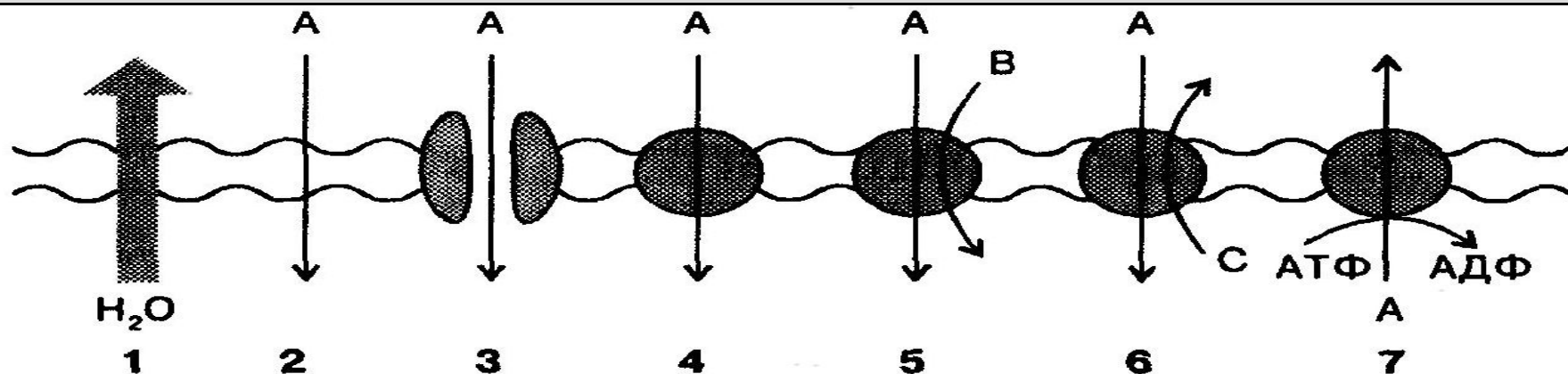


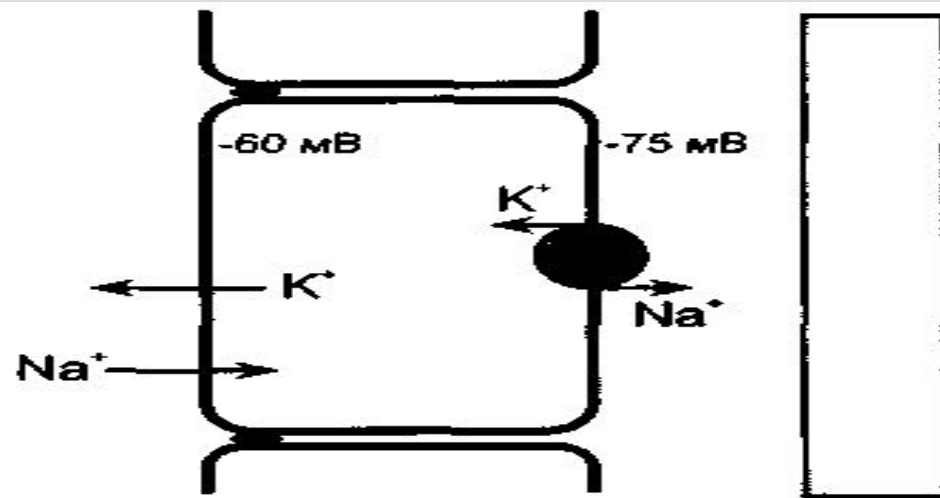
Рис. 8. Механизмы реабсорбции в почечных канальцах. 1 — фильтрация воды; 2 — простая диффузия липофильных веществ; 3 — транспорт по ионным каналам; 4 — облегченная диффузия (унипорт); 5 — симпорт (контранспорт); 6 — антипорт (противотранспорт); 7 — активный транспорт

Виды мембран канальцев почек:

1. Апикальная (люменальная) мембрана - обращена в просвет канальцев к первичной моче

2. Базальная мембрана - обращена к интерстициальной жидкости

3. Латеральные мембраны - создают межклеточные щели.



КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

А. СРЕДСТВА, ↑СКФ - Малоэффективны!

- Метилксантины: **эуфиллин, теофиллин, аминофиллин, кофеин** - расширяют афферентные артериолы, ↑ градиент давления и СКФ, ↓ КР;
- Сердечные гликозиды - ↑ кровоснабжение почек и диурез.

Б. СРЕДСТВА, ↓ КАНАЛЬЦЕВУЮ РЕАБСОРБЦИЮ НАТРИЯ

1. Уменьшающие активный транспорт натрия

- ингибиторы карбоангидразы: **ацетазоламид (диакарб), дорзоламид**
- тиазидовые диуретики: **гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), циклометиазид,**
- «петлевые» диуретики: **фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота**
- прочие: **индапамид; клопамид, оксодолин, индакринон;**

2. Уменьшающие пассивный транспорт натрия действуют на

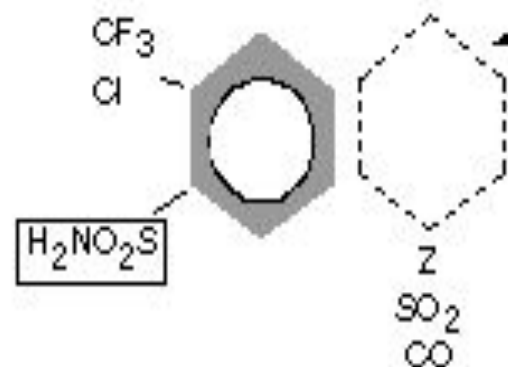
протяжении всех канальцев

- Осмотические диуретики - **маннит, мочеви́на, сорбитол**

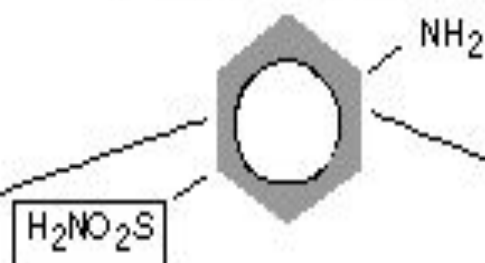
В. КАЛИЙМАГНИЙ СБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Действуют в собирательных трубках и конечной части дистальных канальцев: **Спиронолактон (верошпирон, альдактон), Амилорид, Триамтерен (птерофен)**

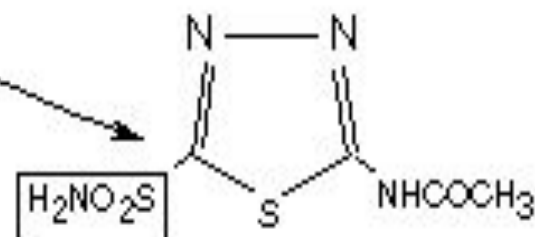
Ароматизированное
производное
сульфомаильной
кислоты



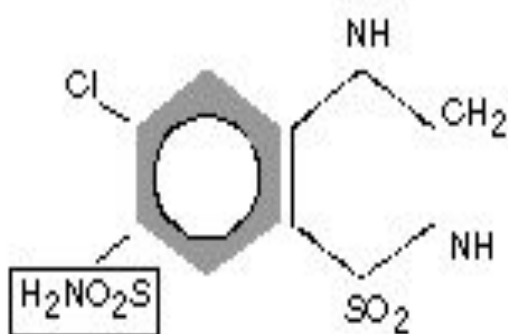
СУЛЬФАНИЛАМИД



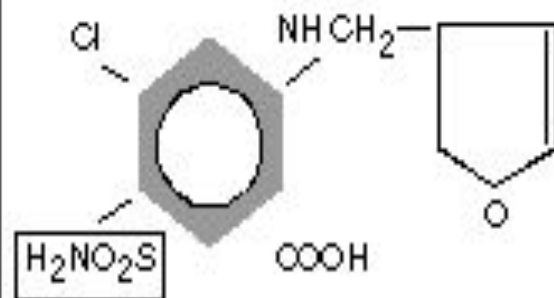
АЦЕТОЗАЛАМИД



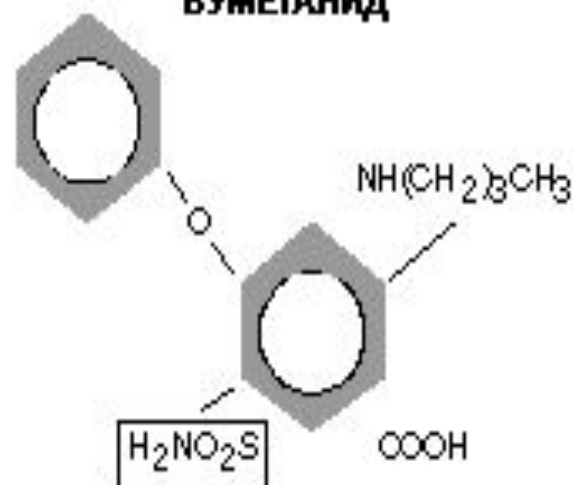
ГИДРОХЛОРОТИАЗИД



ФУРОСЕМИД



БУМЕТАНИД



Клинико-фармакологическая классификация диуретиков по характеру мочегонного эффекта:

- гидруретики, вызывающие преимущественно водный диурез, — осмотические диуретики;
- салуретики, первично тормозящие реабсорбцию ионов, — ингибиторы карбоангидразы, петлевые диуретики, тиазиды, тиазидоподобные и калийсберегающие диуретики.

по локализации мочегонного действия в нефроне:

- диуретики, преимущественно повышающие фильтрацию в клубочках, — диметилксантины;
- диуретики, подавляющие реабсорбцию
 - в проксимальных извитых канальцах — ингибиторы карбоангидразы;
 - в петле нефрона — осмотические диуретики;
 - в толстом сегменте восходящего колена петли нефрона — петлевые диуретики (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$);
 - в дистальных извитых канальцах — тиазиды, тиазидоподобные диуретики (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$);
 - в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках — калийсберегающие диуретики.

По силе мочегонного действия (в скобках указана экскретируемая фракция Na^+):

- сильные диуретики — петлевые диуретики (15 — 25 %);
- диуретики средней силы — осмотические диуретики (5 — 8 %), тиазиды, тиазидоподобные диуретики (5 — 10 %);
- слабые диуретики — диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики (3 — 5 %).

По скорости наступления и продолжительности мочегонного действия:

- диуретики, вызывающие быстрый и непродолжительный мочегонный эффект, — осмотические и петлевые диуретики;
- диуретики средней скорости и продолжительности действия — диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид);
- диуретики с отсроченным и продолжительным мочегонным эффектом — тиазидоподобные диуретики, калийсберегающие диуретики (спиронолактон).

По влиянию на кислотно-основное равновесие крови:

- диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз, — ингибиторы карбоангидразы, аммония хлорид;
- диуретики, вызывающие умеренный метаболический ацидоз, — калийсберегающие диуретики;
- диуретики, вызывающие умеренный метаболический алкалоз, — петлевые диуретики; тиазиды, тиазидоподобные диуретики.

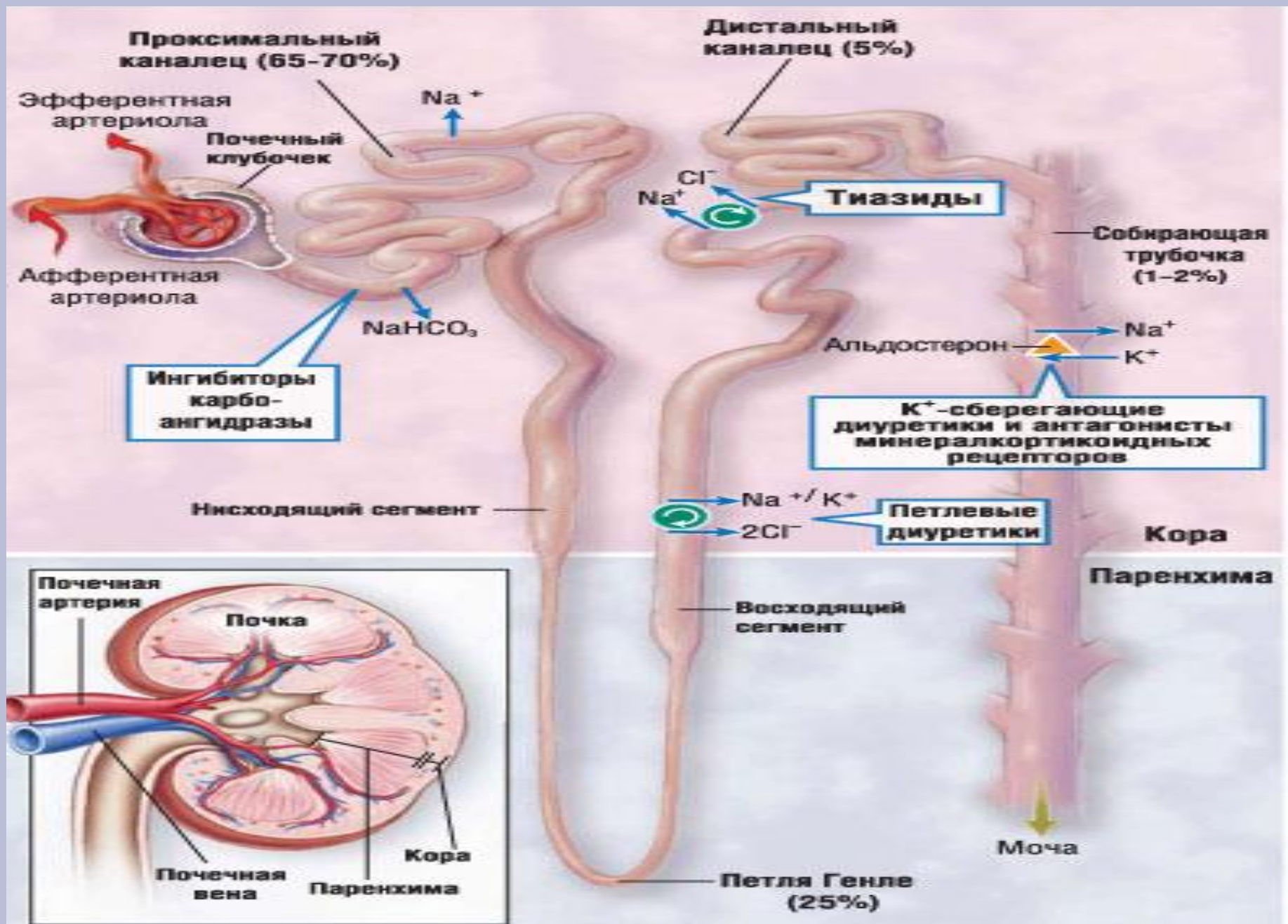
По влиянию на экскрецию ионов калия:

- сильные калийуретики (диурез/калийурез = 1/1) — ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, тиазидоподобные диуретики;
- средние калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,75) — петлевые диуретики;
- малые калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,25) — осмотические диуретики;
- калийсберегающие диуретики.

По влиянию на экскрецию ионов кальция:

- диуретики, повышающие экскрецию Ca^{2+} , — петлевые диуретики;
- диуретики, снижающие экскрецию Ca^{2+} , — тиазиды, тиазидоподобные диуретики

Точки приложения диуретиков



Ингибиторы карбоангидразы ДИАКАРБ (АЦЕТАЗОЛАМИД, ДИАМОКС, ФОНУРИТ)

ингибирует цинксодержащий активный центр карбоангидразы различных тканей. В отличие от противомикробных сульфаниламидов у диакарба сульфонамидная группа присоединена не к ароматическому кольцу, а к гетероциклу тиадиазина.

Карбоангидраза 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. Реабсорбция Na^+ при участии карбоангидразы протекает в несколько этапов:

- в апикальной мембране нефроцитов происходит антипорт — вход в клетки Na^+ в обмен на выход в первичную мочу H^+ ;
- в моче образуется угольная кислота: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$;
- карбоангидраза щеточной каемки катализирует дегидратацию угольной кислоты с освобождением углекислого газа: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$;
- углекислый газ как липофильное вещество реабсорбируется в нефроциты и в их цитоплазме при участии цитоплазматического изофермента карбоангидразы присоединяет воду: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$;
- угольная кислота в клетках диссоциирует на ионы: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$;
- катионы H^+ выходят в первичную мочу антипортом с Na^+ ;
- анионы HCO_3^- выводятся в кровь через базальную мембрану симпортом с Na^+ .

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА КАРБОАНГИДРАЗЫ - ацетазоламида (диакарба).



- В эпителии канальцев КА участвует в образовании H₂CO₃ из CO₂ и H₂O с последующей ее диссоциацией на H⁺ и HCO₃⁻.
- H⁺ секретируется в просвет канальцев в обмен на Na⁺ (антипорт), а HCO₃⁻ поступает в кровь через базальную мембрану симпортом с Na⁺.
- **Диакарб** ингибирует КА, ↓ образование и диссоциацию H₂CO₃;
- При дефиците H⁺, нарушается активный обмен Na⁺ на H⁺,
- Na⁺ остается в просвете канальцев и выводится с изоосмотическим количеством воды.
- ИКА усиливают экскрецию гидрокарбонатов. В физиологических условиях H⁺, связывается с HCO₃⁻, который в избытке находится в клубочковом фильтрате, образуя H₂CO₃ затем распадается на H₂O и CO₂, который потом полностью реабсорбируется. При дефиците H⁺ гидрокарбонатный ион, как плохо диффундирующий, выводится из организма с мочой, которая приобретает щелочную реакцию.
- В результате избыточной потери бикарбонатов развивается гиперхлоремический ацидоз.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ диакарба

- Мочегонный эффект слабый,
↑ ЭФ Na до 3–5 %.
- Угнетает КАГ ресничного тела, сосудистых сплетений в желудочках мозга и
 - ↓ секрецию ВГЖ и ВГД;
 - ↓ продукцию СМЖ и ВЧД,
 - ↓ возбудимость нейронов и судорожную готовность;
- ↓ секрецию HCl;
- ↑ выведение K, Mg, Ca с мочой, вызывает гипоK-, гипоMg-, гипоCaемию;
- Метаболический ацидоз (↓ эффективность Д. через 2-3 дня).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ глаукома;
- ✓ Эпилепсия
- ✓ НК, легочно-сердечная недостаточность
- ✓ при лечении цитостатиками, снижает опасность кристаллурии;
- ✓ отравление салицилатами и барбитуратами (подщелачивает мочу и ↑ выведение ЛС);
- ✓ с другими Д. при развитии алкалоза;

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ диакарба

- **гипокалиемия**
- **ацидоз (для коррекции гидрокарбонат натрия);**
- **слабость, сонливость, шум в ушах, парестезии;**
- **остеопороз, гиперкальциурия; кальциевые конкременты в почках (уменьшение выведения цитратов).**
- **снижение секреции соляной кислоты в желудке;**
- **гемолитическая анемия;**
- **тромбоцито-, лейкопения;**

Противопоказания

- **Гипокалиемия**
- **Ацидоз**
- **ДН**
- **Сахарный диабет**
- **Беременность**
- **Надпочечниковая недостаточность**

ФАРМАКОКИНЕТИКА диакарба

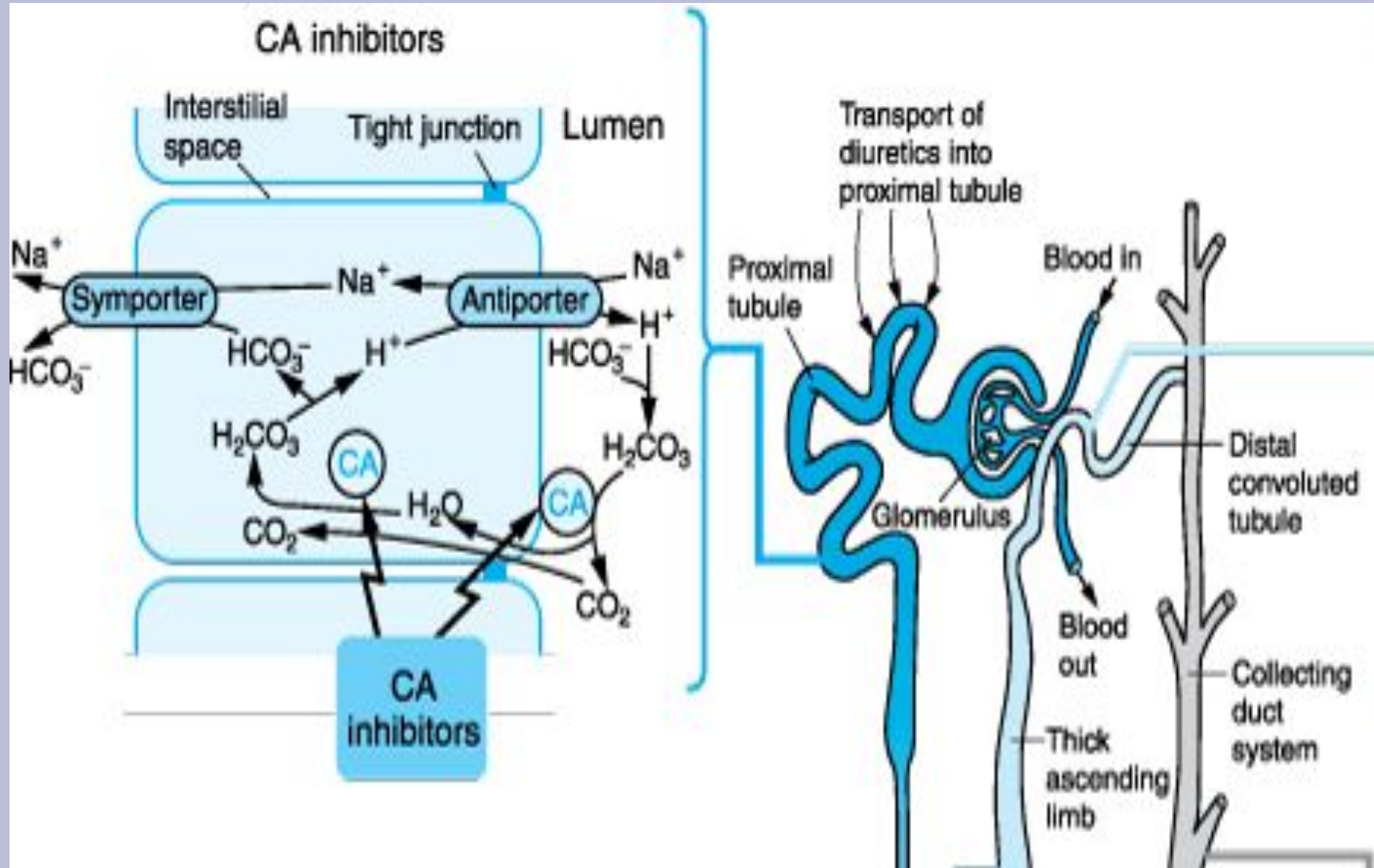
- **Хорошо всасывается в ЖКТ,**
- **эффект начинается через 2-3 часа,**
- **продолжительность 6 –12 часов,**
- **назначают 1 раз в сутки, лучше через день.**
- **на 90% связываются с белками плазмы крови,**
- **выводятся в неизменном виде.**

Создан ингибитор карбоангидразы для местного действия на глаз при открытоугольной глаукоме— **ДОРЗОЛАМИД**. Он подавляет продукцию внутриглазной жидкости на 50 % через 2 ч после применения в глазных каплях. Длительность гипотензивного эффекта — 12 ч. Привыкание к дорзоламиду не развивается в течение года постоянного употребления.

Побочное действие — кратковременное жжение в глазу (у 80 % людей), чувство горечи во рту (у 15 %), аллергический конъюнктивит, поверхностный точечный кератит, повышение контрастной чувствительности.

Реже головная боль, повышенная утомляемость, эпидермальный некролиз, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Противопоказания
непереносимость сульфаниламидов,
заболеваниях печени и почек,
беременности,
грудном вскармливании.

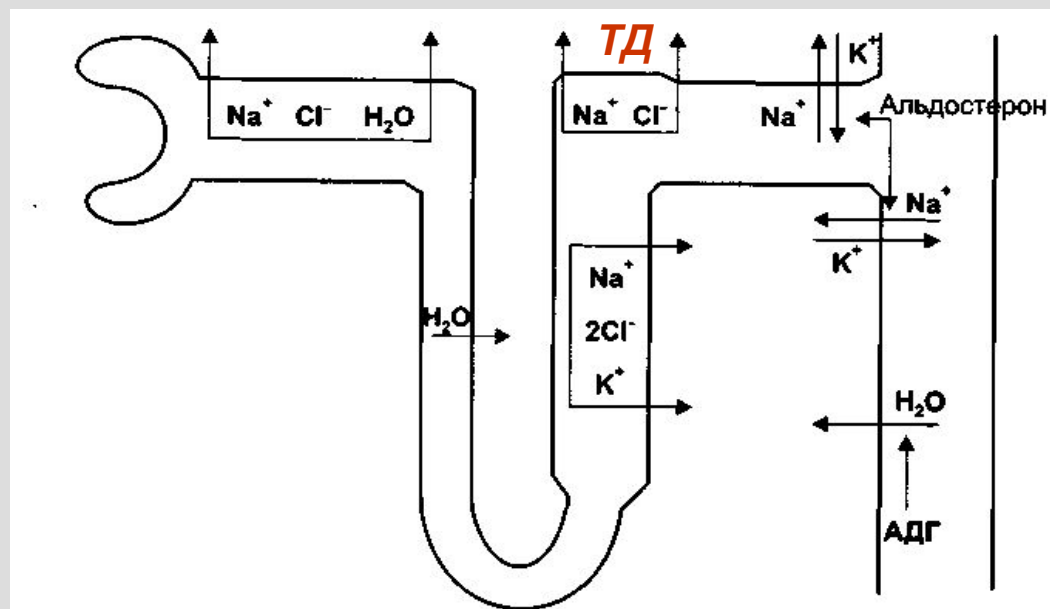
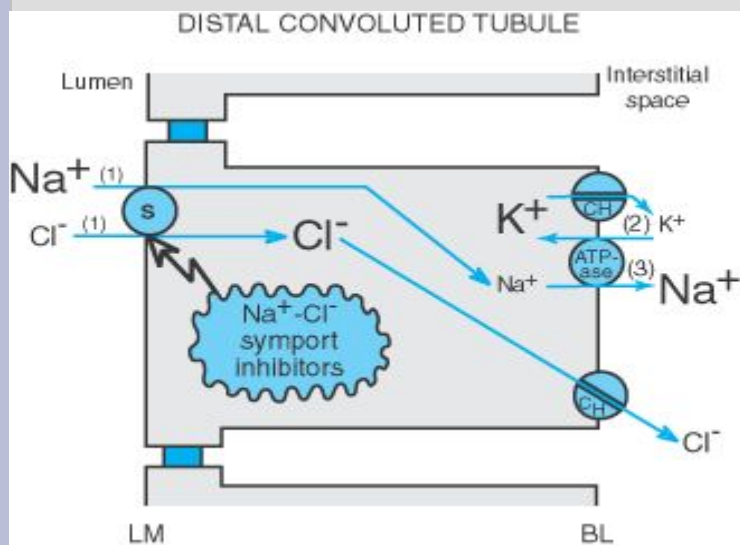


ТИАЗИДОВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Гидрохлотиазид (гипотиазид, дихлотиазид), цикламетиазид

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- секретируются в ПК,
- в ДК ↓ активную реабсорбцию Na^+ : присоединяются к участку связывания Cl^- на белке-транспортере, подавляют симпорт Na^+ и Cl^- , ↓ биоэнергетику почек;
- кроме того, ↓ КА и СДГ-азу → ↓ образование H^+ и обмен на Na^+ → Na^+ остается в просвете канальца и выводится с H_2O , Cl^- , HCO_3^- ;



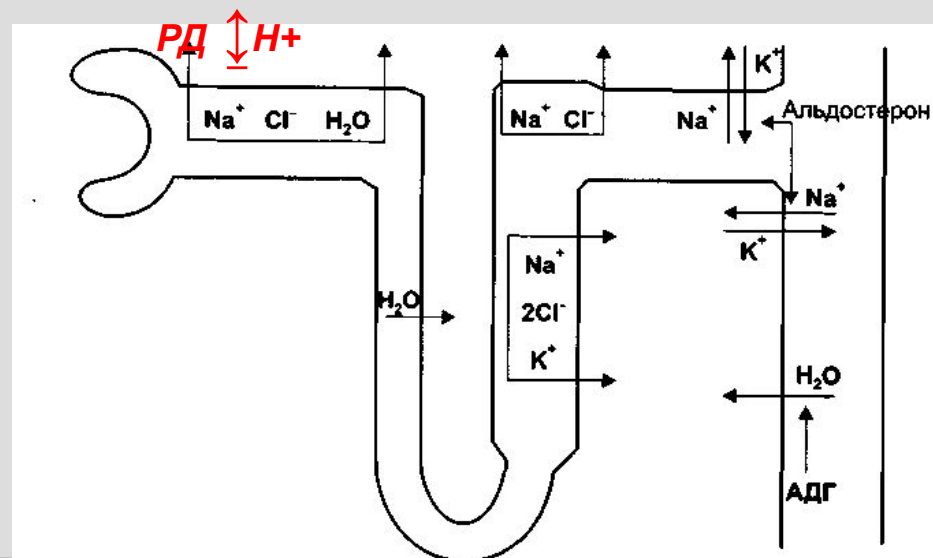
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ртутных диуретиков

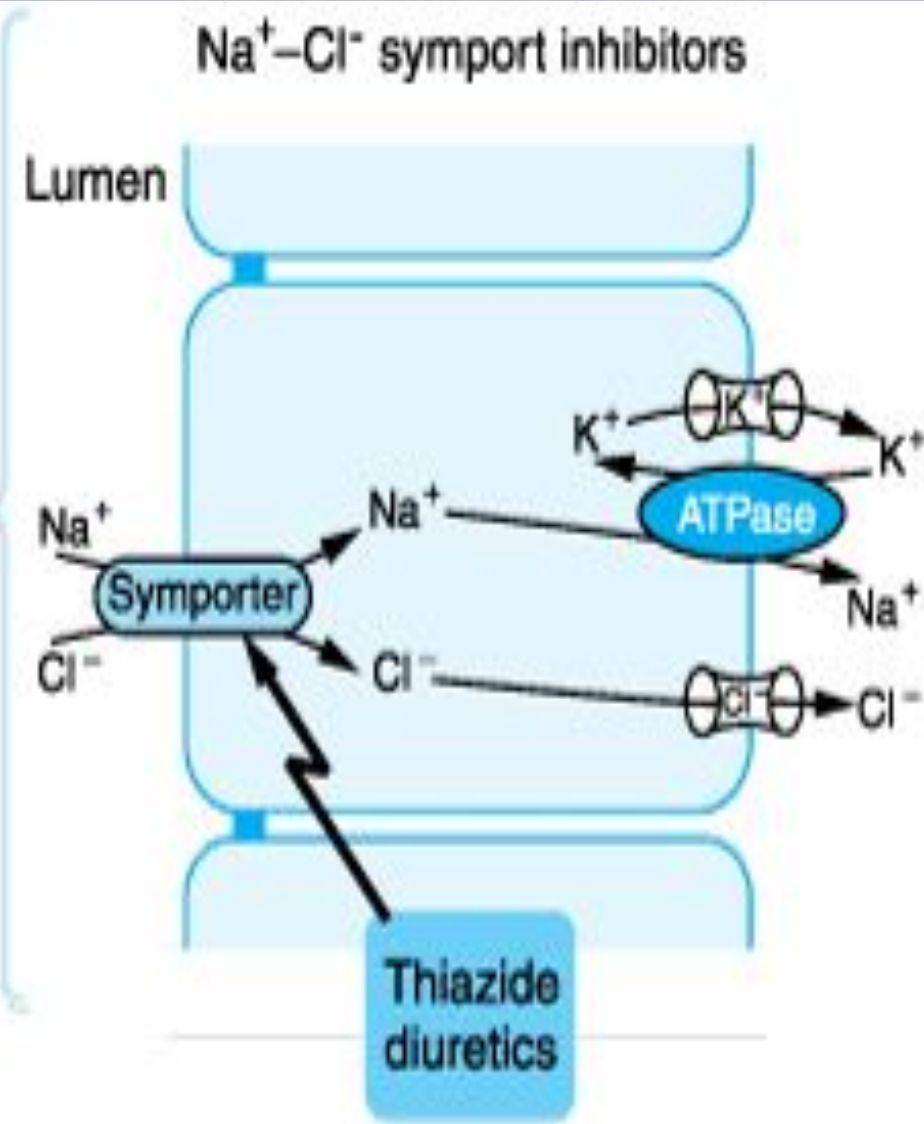
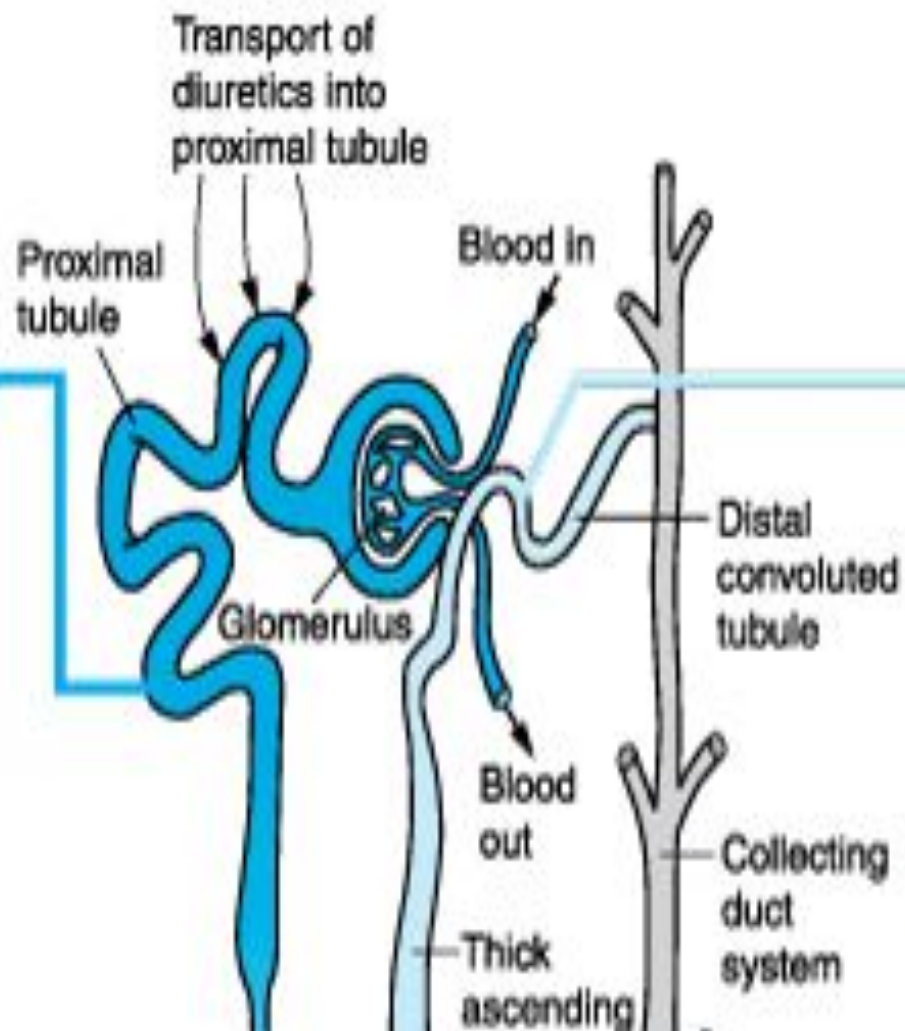
РД - представляют исторический интерес. Малоэффективны и высокотоксичны.

Действуют в ДК, где Na^+ активно реабсорбируется через базальную мембрану с помощью переносчиков в обмен на H^+ / K^+ .

↓ Сукцинатдегидрогеназа $\leftarrow (-)$ ТД и РД
янтарная к-та \rightarrow фумаровая к-та + H^+ $\rightarrow \leftarrow \text{Na}^+$

- ТД и РД \rightarrow ↓ СДГ-азу \rightarrow ↓ образование H^+ \rightarrow нарушают обмен Na^+ на H^+ ,
- Na^+ остается в ПК и выводится с изоосмотическим количеством воды и Cl^- \rightarrow **гипохлоремический алкалоз** (↓ эффект РД).
- ↑ выведение K^+ на Na^+ \rightarrow **гипоК-емия.**





ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТД

- умеренное мочегонное, ЭФ Na - 5-10%;
- ↑ выведение K⁺, H⁺;
- **!** ↓ выведение Ca²⁺, ↑ реабсорбция Ca²⁺ в обмен на Na⁺, что приводит к гиперкальциемии и гипокальциурии, которая тормозит секрецию паратгормона околощитовидной железой в результате нарушается реабсорбция магния, ↑ выведение магния с мочой.
- ↓ АД:
 - ↓ ОЦК, отек и чувствительность сосудистой стенки к вазоконстрикторам из-за вымывания Na,
 - миотропное действие и ↓ ОПСС;
- ↓ жажду и диурез при несахарном диабете.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- гипо**Na**-емия, гипо**K**-емия, гипо**Mg**-емии ;
- **гиперСа**-емия, отложение кальция в сосудах;
- ↓ устойчивости к глюкозе, гипергликемия;
- задержка мочевой кислоты, гиперурикемия, артралгии;
- диспепсические явления;
- гиперлипидемия;
- при длительном применении, панкреатит;
- гипохлоремический алкалоз;
- артериальная гипотензия;
- головная боль, головокружения, слабость;
- снижение потенции;
- Сыпь, фотосенсибилизация.

Гипокалиемия -типичное побочное действие диуретиков

СИМПТОМЫ

- сердечная аритмия
- сонливость, нарушение ориентации, парестезии,
- паралитическая непроходимость кишечника,
- снижение сократимости скелетных мышц

•нефропатия

Коррекция гипоК-емии:

- ЛС: КСІ, панангин=аспаркам, ИАПФ
- продукты, содержащие К⁺: картофель, томаты, курага, изюм
- гипонатриевая диета

Гипомагниемия

СИМПТОМЫ

повышение риска

- желудочковой тахикардии
- фибрилляции желудочков,
- некроза миокарда
- внезапной коронарной смерти;

Коррекция гипоMg-емии:

- ЛС: панангин=аспаркам, Магне-В6
- продукты, содержащие Mg²⁺

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТД

- артериальная гипертензия;
- СН;
- отеки (при заболеваниях почек не применяют, т.к. возможно ↓СКФ);
- цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом;
- глаукома;
- несахарный диабет (повышают чувствительность рецепторов в собирательных трубочках к АДГ);
- идиопатическая кальциурия;
- оксалатные камни
- бромизм (препятствует связыванию брома с симпортером натрия-хлора);
- предменструальные состояния и токсикоз беременных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипок-емия;
- Почечная и печеночная недостаточность;
- НМК;
- Сахарный диабет;
- подагра.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТД

- ↑ токсическое действие СГ, аспирин,
- ↑ гипокалиемию при использовании глюкокортикоидов

Рационально назначение

- с К-сберегающими диуретиками,
- антигипертензивными средствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Эффект через 1-2 часа
- продолжается 8-12 час.
- вводят внутрь, в течение 3-7 дней с перерывом 3-4 дня или 2-3 раза в неделю.
- выводятся почками в неизменном виде.

Индапамид (арифон)

- избирательно накапливается в сосудистой стенке
- подобно БКК расширяет кровеносные сосуды,
- оказывает антиагрегантное действие,
- уменьшает гипертрофию левого желудочка,
- практически не вызывает метаболических нарушений,
- хорошо переносится больными.

Хлорталидон (оксодолин)

- По механизму похож на тиазидовые.
- Всасывается медленно,
- надолго фиксируется в почках, действует медленно.
- Назначают при противопоказаниях к форсированному повышению диуреза.
- Реже вызывает гипокалиемию.

Клопамид (бринальдикс)

- более активен,
- действует ~ 1 сутки,
- меньше опасность гипокалиемии.

Ксипамид (аквафор)

- действует в дистальном канальце,
- не влияет на почечную гемодинамику и СКФ,
- эффективен при почечной недостаточности
- Применяют при АГ,
- отежном синдроме при СН, болезнях почек и печени.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит),
буметанид, пиретанид, торасемид

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

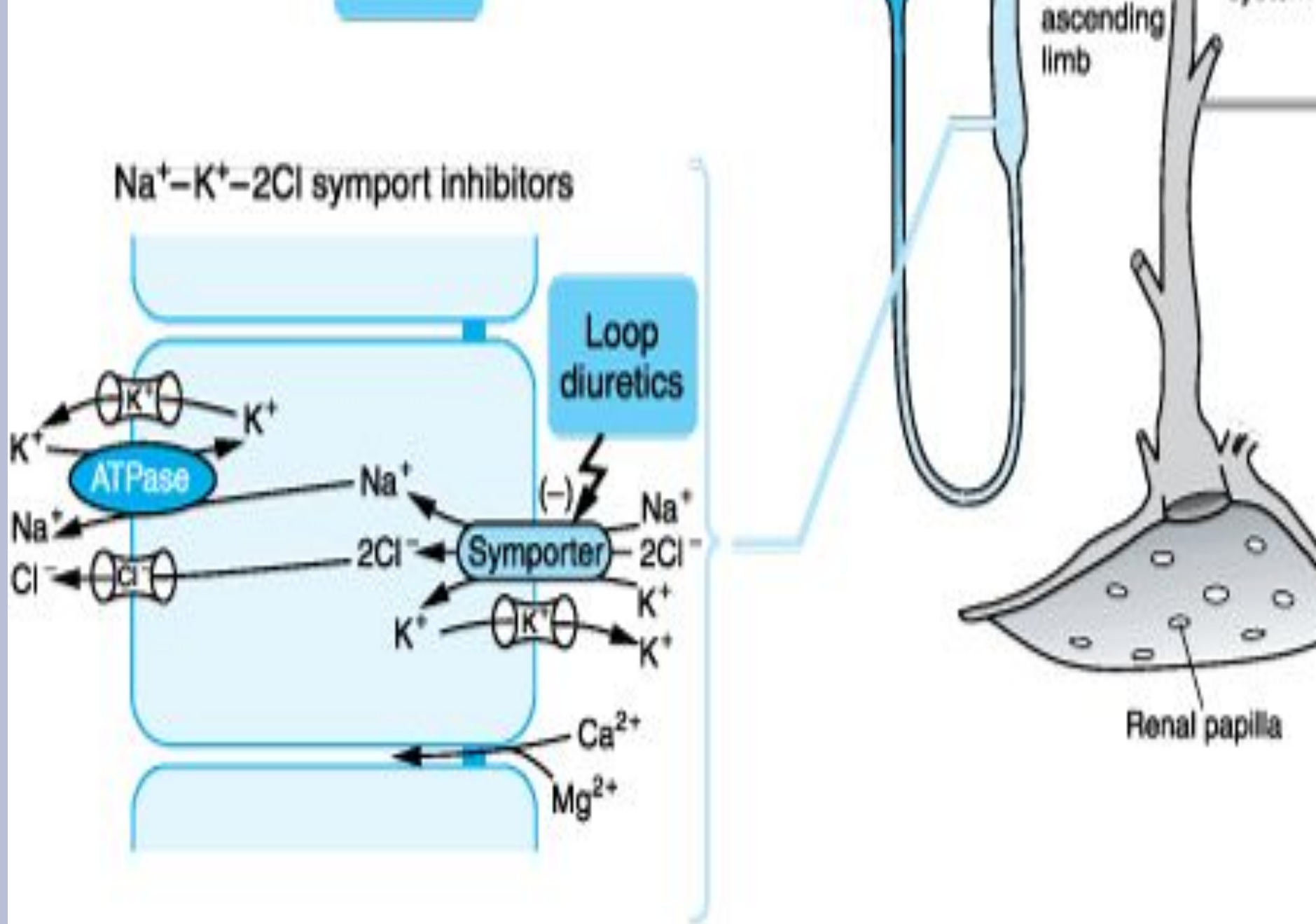
- быстрое и сильное мочегонное действие:
 - ↑ экскрецию Na^+ до 25 – 30%;
 - скорость образования мочи 5–8 мл в мин.
- ↓ тонуса сосудов (вен и ↓ преднагрузки)
- ↑ экскреции с мочой Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , HCO_3^-
(ингибируют КА);
- ↓ выведения мочевой кислоты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПД

Попадают в первичную мочу путем фильтрации и секреции в ПК.

- ↑ синтез ПГ I2 и E2 , ↓ тонус сосудов, ↑ почечный кровоток и СКФ (нерационально сочетать с НПВС, ↓ синтез ПГ, но ПД эффективны при ПН!);
- ↓ активную реабсорбцию натрия в восходящем колене п. Генле
 - в люменальной мембране эпителия связываются с белком-переносчиком в участке связывания с Cl- и нарушают образование транспортирующего комплекса 2Cl-, K+, Na+ (симпорт) и перемещение его в цитоплазму клетки.
 - ↓ осмотический градиент интерстиция и ↓ работу ППС;
 - ↓ сульфгидрильные группы ферментов почечного эпителия петли Генле и нарушают энергообеспечение (окислительное фосфорилирование и гликолиз).





ПОКАЗАНИЯ к применению ПД

используют в ургентной терапии и при хронических заболеваниях:

- **острая и хроническая СН** (при ХСН применяют препараты длительного действия – пиретанид и торасемид)
- **АГ** (гипертонический криз – фуросемид и урегит);
- **отеки легких и мозга** любого генеза;
- **цирроз печени;**
- **глаукоматозный криз;**
- **острая и хроническая почечная недостаточность;**
- **острые отравления диализабельными ядами;**
- **форсированный диурез;**
- **гиперкальциемия, в т.ч. при гипервитаминозе D.**

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПД

- вводят парэнтерально и внутрь.
- в ЖКТ всасывается на 65%,
- на 95% связываются с белками плазмы крови
- эффект при внутривенном введении наступает через 5 мин,
- максимум действия через 30 минут,
- продолжительность - 3 часа.

Индакринон – обладает мочегонным и урикозурическим действием.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- гиповолемия, **обезвоживание** организма;
- **гипоNa-**емия (слабость, анорексия, запор);
- **гипоK-**емия; **гипоMg-**емия,
- **гипоCa-**емия (боли в сердце, судорожные сокращения мышц, аритмии, нарушения свертывания крови);
- **снижение толерантности к глюкозе**, гипергликемия (снижают секрецию инсулина), повышение содержания холестерина;
- **гиперурикемия**, вплоть до острого приступа **подагры**;
- **ототоксическое** действие (нарушают электролитный состав эндолимфы уха и снабжение O₂ спирального органа), **ВПЛОТЬ ДО** необратимой потери слуха, **НВ!!!** нельзя **сочетать** **аминогликозидными антибиотиками**;
- агранулоцитоз;
- **поражение печени и почек, панкреатит**;
- «фуросемид-зависимая» почка, ухудшение кровообращения в плаценте.

Причины гипонатриемии.

Недостаточное (менее 6-8 г в сутки) поступление натрия в организм

Избыточное выведение натрия из организма

Гемодилюция

2.2.1.

Основные проявления гипонатриемии

гипоосмоляльность крови и других внеклеточных жидкостей

снижение тургора кожи и слизистых

мышечная гипотония

гипергидратация

расстройства высшей нервной деятельности

снижение нервно-мышечной возбудимости

артериальная гипотензия

диспептические расстройства

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

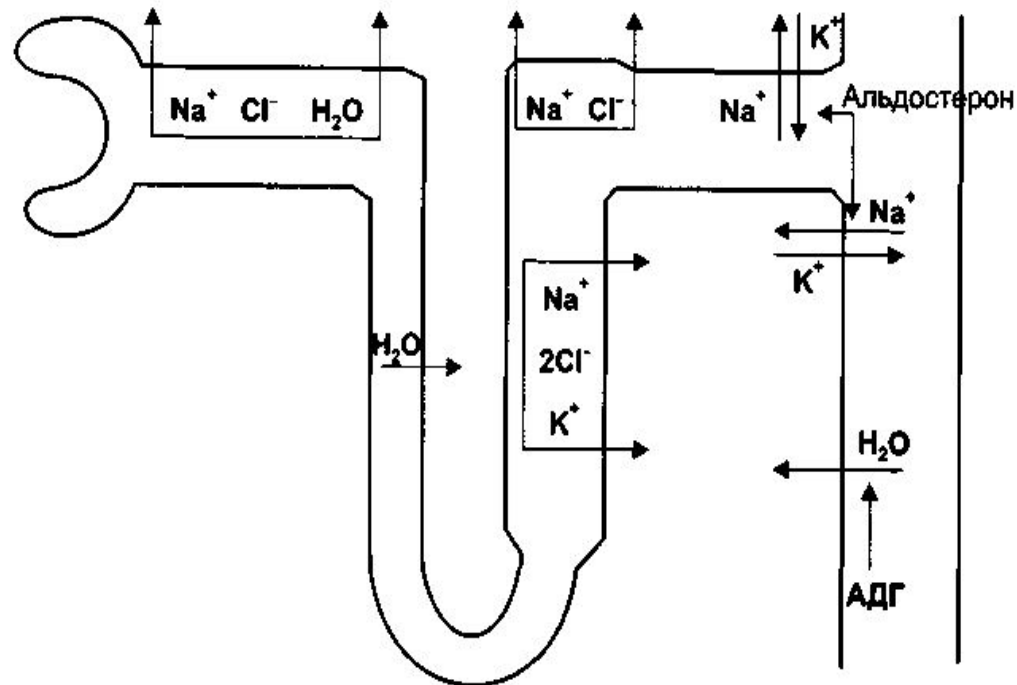
Маннит, мочеви́на, сорбит

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- **↑ диуреза (водный диурез ↑ в 20, натриурез - в 13–16 раз);
ОД – быстро действующие и высоко эффективные диуретики.**
- **↑ АД (из-за ↑ ОЦК)**
- **↑ выведение K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , HCO_3^- , Cl^- , H^+ .**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОД

- при в/в \uparrow осмотическое давление крови, \uparrow извлечение жидкости из интерстиция в сосуды «высушивающий эффект»,
- \uparrow ОЦК и выделение НУФ;
- \uparrow кровотока в клубочках и СКФ;
- \uparrow почечного кровотока ведет к вымыванию Na^+ из интерстиция почек и нарушает работу ППС (\downarrow диффузия воды в нисходящем колене петли Генле и реабсорбции Na^+ из восходящего).
- - растяжение приводящей артериолы, \downarrow секрецию ренина, образование АТ, АЛ;
- - в канальцах ОД не реабсорбируются и создают \uparrow осмотическое давление мочи, \uparrow скорость продвижения жидкости по канальцам, что уменьшает реабсорбцию Na^+



ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Од вводят в/в струйно (медленно!), но не капельно.
- Маннит плохо, а мочеви́на и сорбит хорошо проникают в клетки тканей, повышая осмотическое давление в них и, привлекая жидкость из кровеносного русла, вызывает эффект «рикошета».

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- раздражающее действие, некроз на месте введения, повреждение сосудистой стенки – тромбофлебит;
- тошнота, рвота,
- головная боль,
- **НВ!!!** повышение АД;
- при передозировке признаки обезвоживания.

ПОКАЗАНИЯ ОД

- отек мозга с неповрежденным ГЭБ,
- отек гортани,
- токсический отек легких при отравлении бензином, скипидаром, формалином, **но не при СН!**
- форсированный диурез при отравлении слабыми кислотами барбитуратами, салицилатами, СА и др. (маннит подщелачивает мочу), гемолитическими ядами (предупреждает выпадение осадка и закупорку канальцев);
- почечная недостаточность;
- глаукома (во время криза);
- шок, ожоги, сепсис (повышают АД, ускоряют выведение токсинов)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- СН
- АГ
- почечная недостаточность в стадии анурии

КАЛИЙМАГНИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Спиронолактон и канреонат калия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

С.- конкурентный антагонист альдостерона

- нарушает связывание Альдостерона с ядерным хроматином клеток эпителия дистальных канальцев и собирательных трубок, подавляет ДНК – зависимый синтез иРНК и ↓ образование на рибосомах пермеаз, участвующих в реабсорбции Na;
- ↓ *проницаемость Na-каналов апикальной мембраны;*
- ↓ *активность Na-K-АТФ-азы базальной мембраны и*
- ↓ *синтез АТФ;*
- ↓ *секрецию K и ↓ реабсорбцию Na, увеличивает диурез.*
- **малоэффективные диуретики!!!**
- ↓ **выведение K, Mg;**
- **увеличивается выведение Ca;**
- **обладает инотропным действием, ↓ нагрузку на сердце, сочетается с СГ;**
- ↓ **тонус сосудов из-за уменьшения Na в сосудистой стенке.**

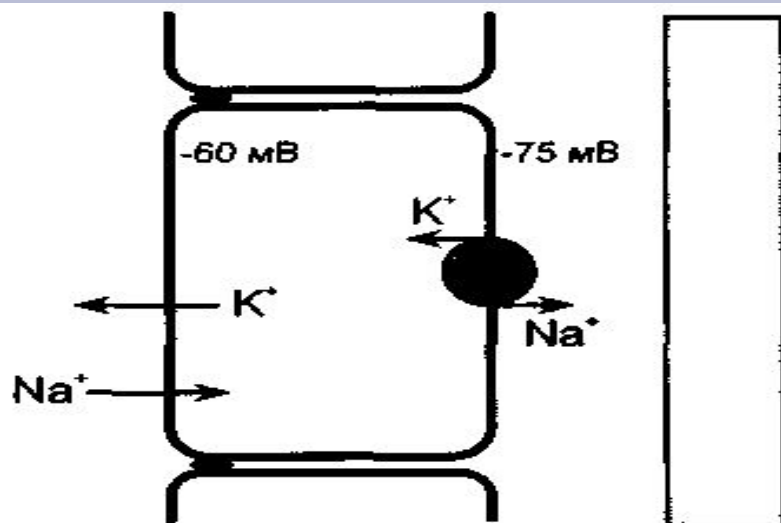
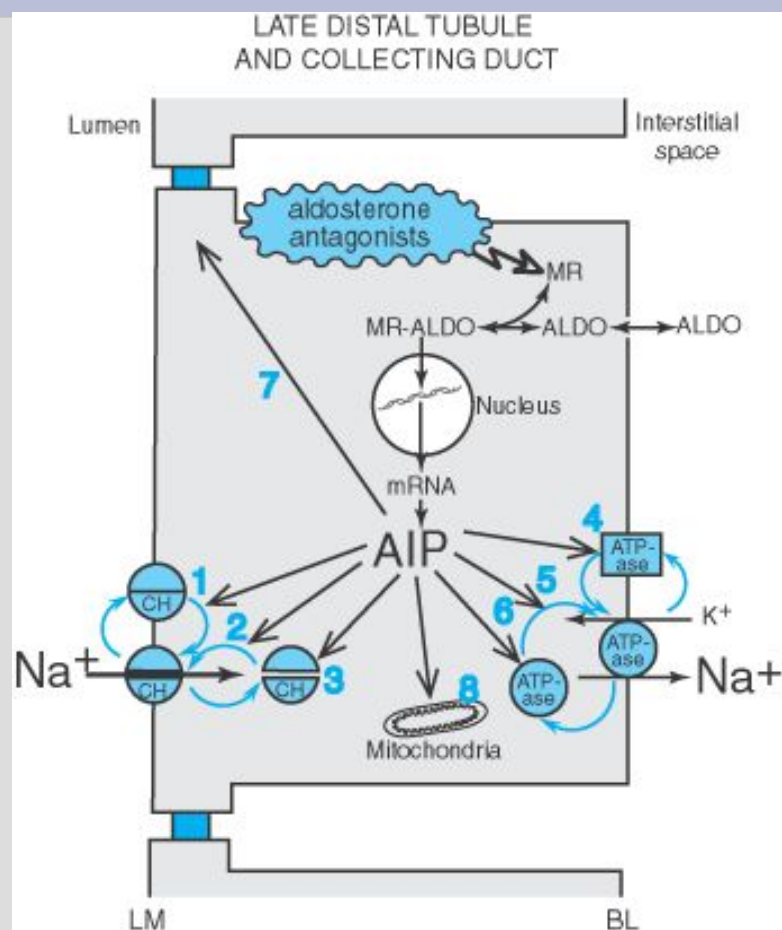


Рис. 47. Реабсорбция натрия и секреция калия в дистальных канальцах. Апикальная мембрана (в отличие от базальной мембраны) проницаема для Na^+ . При реабсорбции Na^+ потенциал апикальной мембраны снижается и это облегчает выделение K^+ в просвет канальцев. Альдостерон увеличивает количество Na -каналов и стимулирует Na^+, K^+ -АТФазу базальной мембраны.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

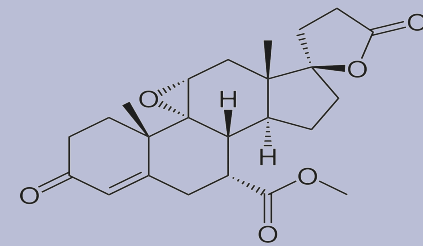
- С. хорошо всасывается в кишечнике, вводят внутрь, КК- внутривенно.
- $T_{1/2}$ - 10 – 35 часов, начало действия через 2-3 суток (ранее синтезированные ранее пермеазы продолжают действовать);
- Связываются с белками плазмы крови;

ПОКАЗАНИЯ

- певичный (синдром Кона–опухоль или гиперплазия надпочечников);
- вторичный гиперальдостеронизм (гиперсекреция АЛ при СН, снижение инаktivации гормона при циррозе печени);
- АГ;
- Хроническая СН;
- гиперандрогения у женщин;
- назначается с другими диуретиками **для уменьшения гипокалиемии**, сердечными гликозидами, антигипертензивными средствами, но не с ингибиторами АПФ, которые вызывают гиперкалиемию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Гиперкалиемия (опасны в сочетании с препаратами К);
- метаболический ацидоз;
- гинекомастия и импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла (взаимодействие с рецепторами половых гормонов);
- тромбоцитопения;
- слабость, сонливость, головная боль, диспепсия.



Эплеренон (ЭСПИРО, ИСПРА)

обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов и препятствует связыванию с ними альдостерона. Вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

Показания

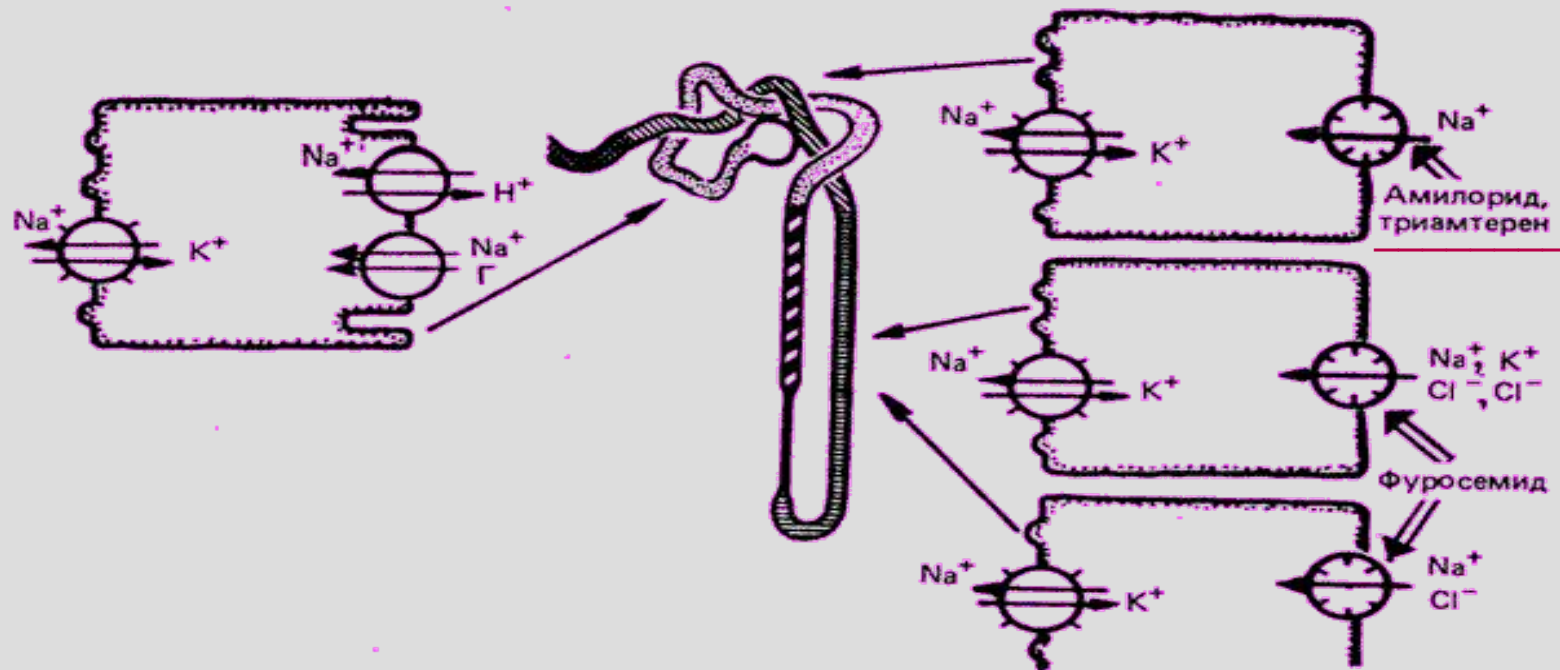
- инфаркт миокарда — в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность — в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II ФК по классификации NYHA, при дисфункции ЛЖ (ФВ $\leq 35\%$).

Триамтерен (птерофен), амилорид

- Т. – производное птеридина;

- ↓ Na⁺каналы люменальной мембраны эпителия собирательных трубок, ↓ ее проницаемость, ↓ транспорт Na⁺ из просвета канальцев в цитоплазму клеток эпителия;

- ↓ секрецию K⁺ из клеток в просвет канальцев, действие не зависит от содержания альдостерона.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТР

- Диуретический эффект слабый, ЭФ Na – 2-3%.
- ↑ выведение HCO_3^{2-} , метаболический ацидоз
- ↓ выведение магния и кальция;
- ↓ АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

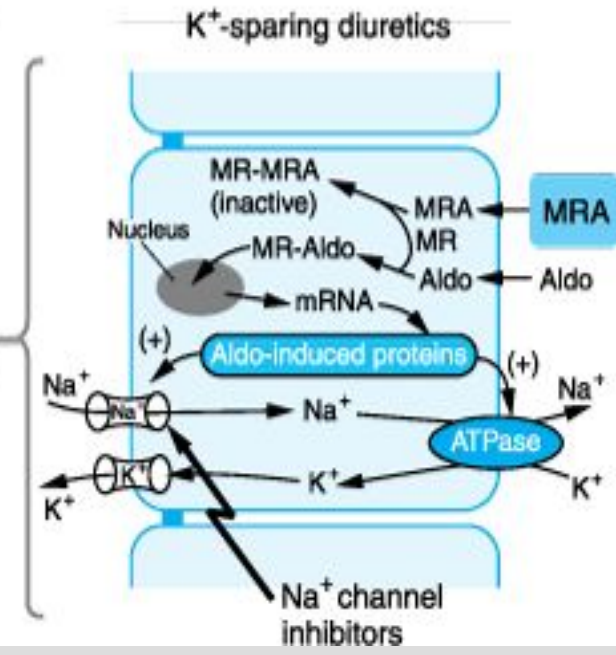
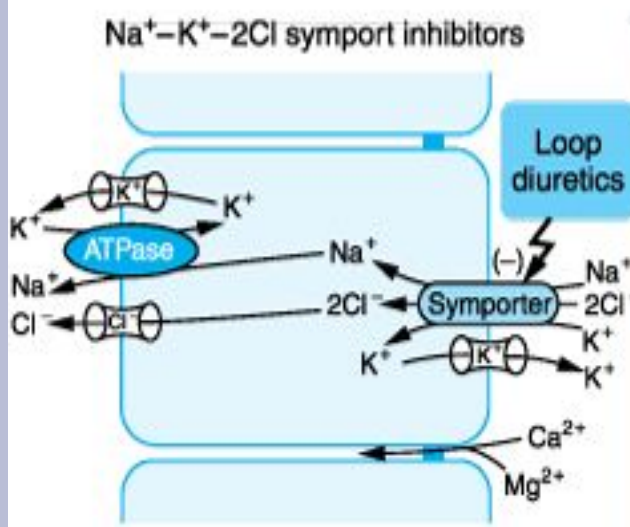
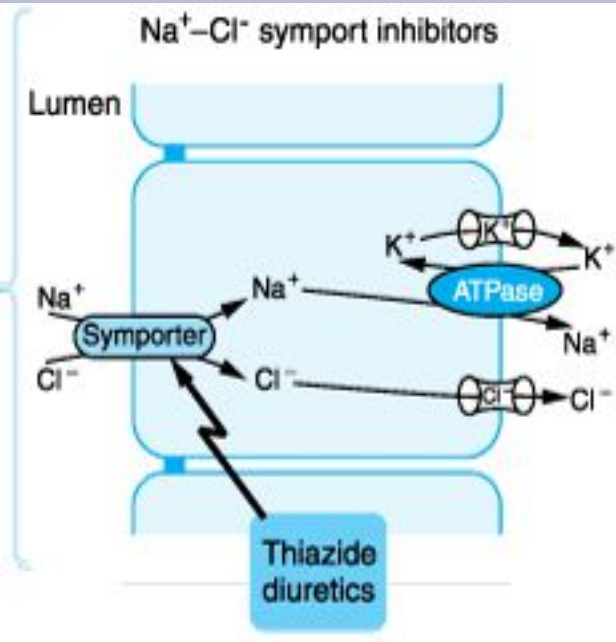
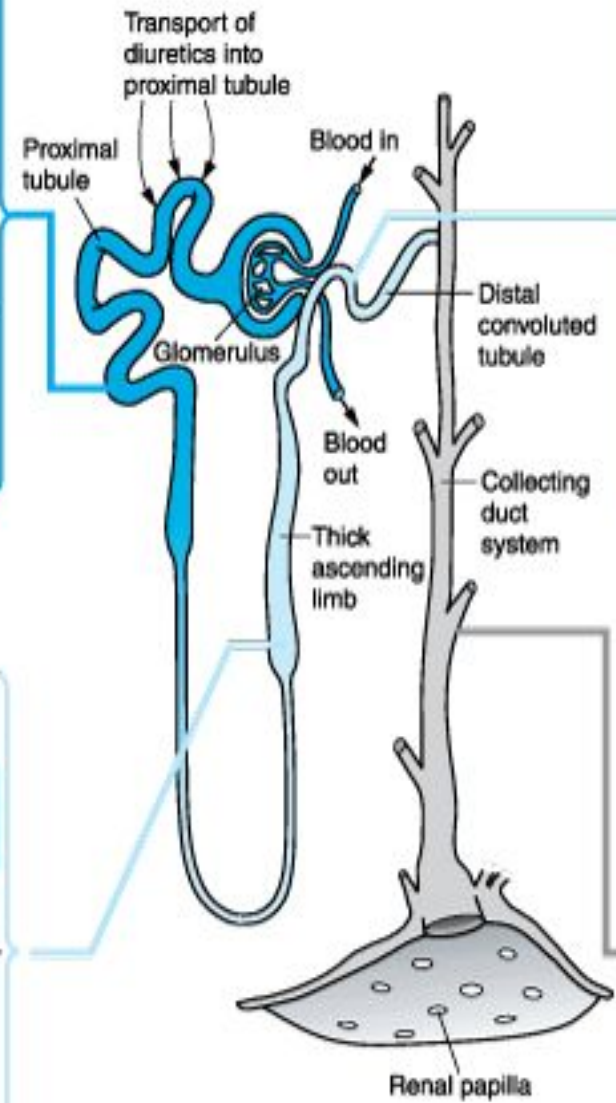
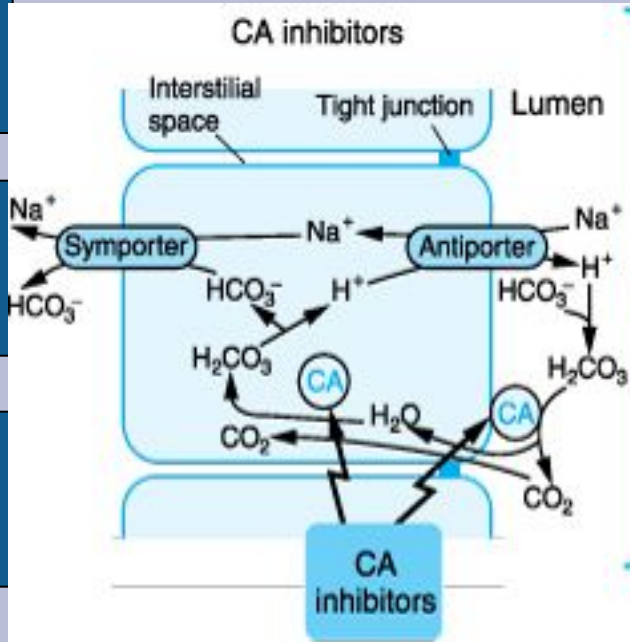
- Быстро всасываются,
- действуют через 15-30 минут,
- продолжительность действия - 12-18 часов.

ПОКАЗАНИЯ

- гипокалиемия;
- СН;
- АГ;
- Отеки почечные и печеночные
- Отравление литием (транспортируется в нефроциты по натриевым каналам апикальной мембраны).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

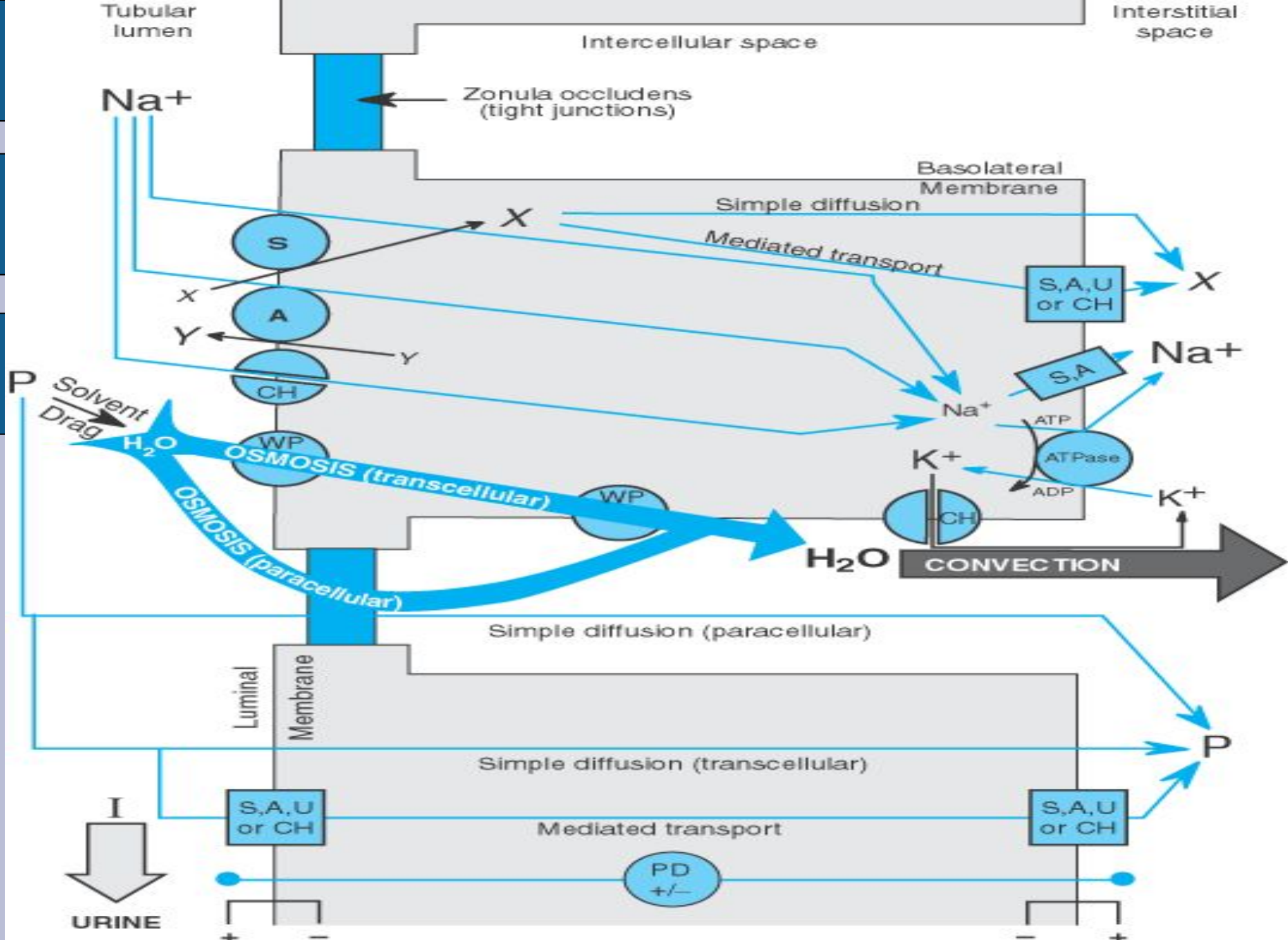
- цилиндры и кристаллы триамтерена в моче, при длительном применении камни из Т.
- гипонатриемия,
- гиперкалиемия;
- мегалобластная анемия (антифолиевое действие);
- диспептические явления;
- гипергликемия,
- гиперурикемия – редко;
- **Амилорид** – не вызывает образование камней, не повреждают почки.



Excretory and Renal Hemodynamic Effects of Diuretics*

	CATIONS					ANIONS			URIC ACID		RENAL HEMODYNAMICS			
	Na^+	K^+	H^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-	$H_2PO_4^-$	Acute	Chronic	RBF	GF _R	FF	TGF
Inhibitors of carbonic anhydrase (primary site of action is proximal tubule)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Osmotic diuretics (primary site of action is loop of Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inhibitors of $Na^+K^+2Cl^-$ symport (primary site of action is thick ascending limb)	++	++	+	++	++	++	+ ^b	+ ^b	+	-	V(+)	NC	V(-)	-
Inhibitors of Na^+Cl^- symport (primary site of action is distal convoluted tubule)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+ ^b	+ ^b	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inhibitors of renal epithelial sodium channels (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	-	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonists of mineralocorticoid receptors (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!!!



Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th Ed. (2006)

