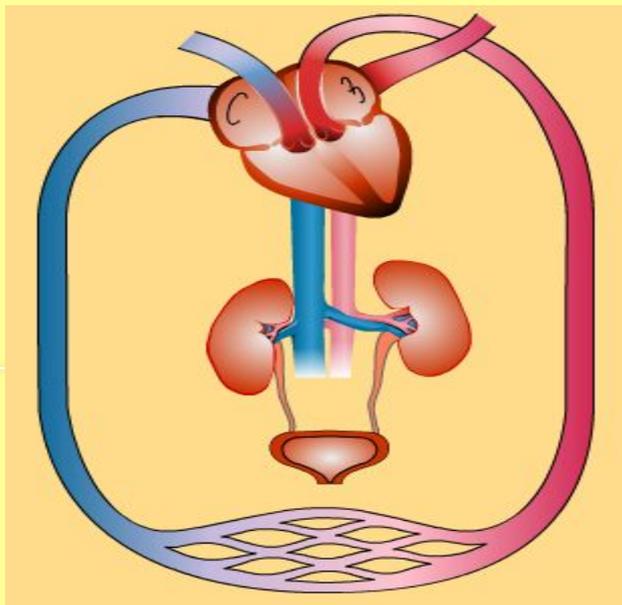


МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

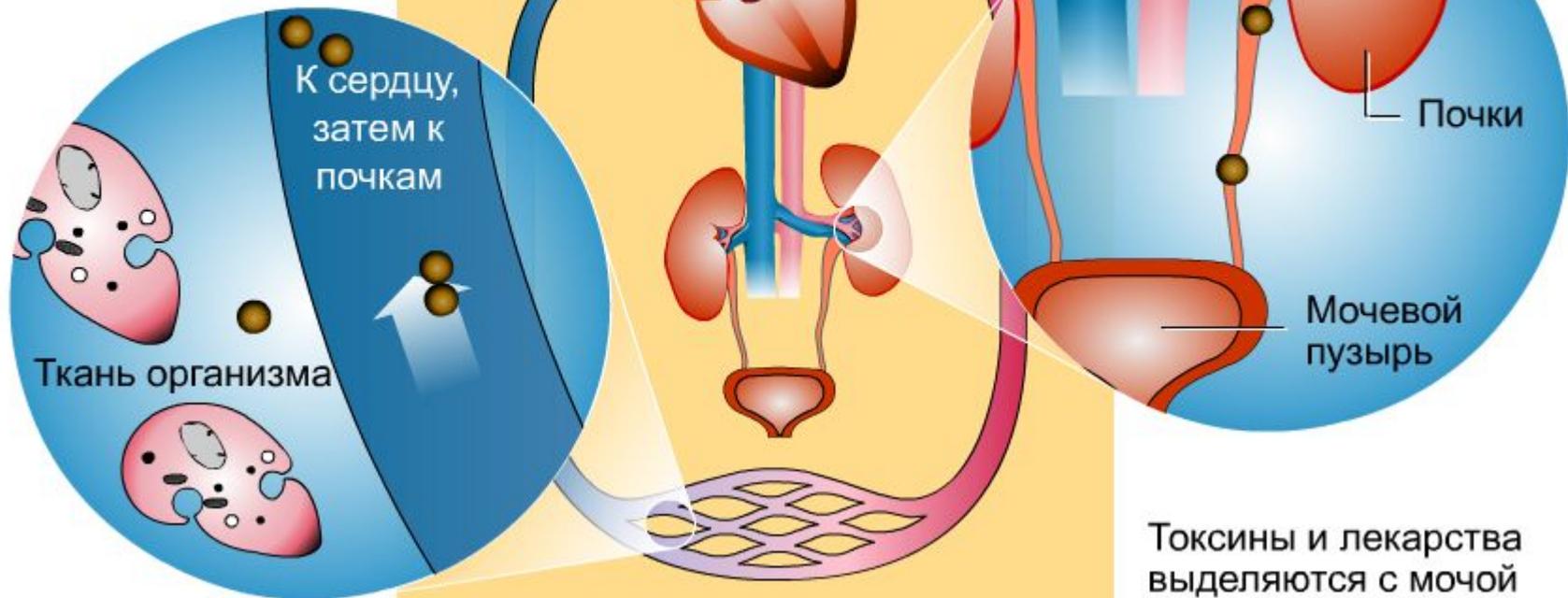


Ежаззулла Жахид интерн 606-2 гр

ФУНКЦИИ ПОЧЕК

1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. Регуляция ВЭБ, КЩБ, АД (ионный обмен).
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин).

Конечные продукты обмена веществ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мочегонные средства (диуретики) – это лекарственные средства, усиливающие диурез (выведение из организма воды)



ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ - НЕФРОН

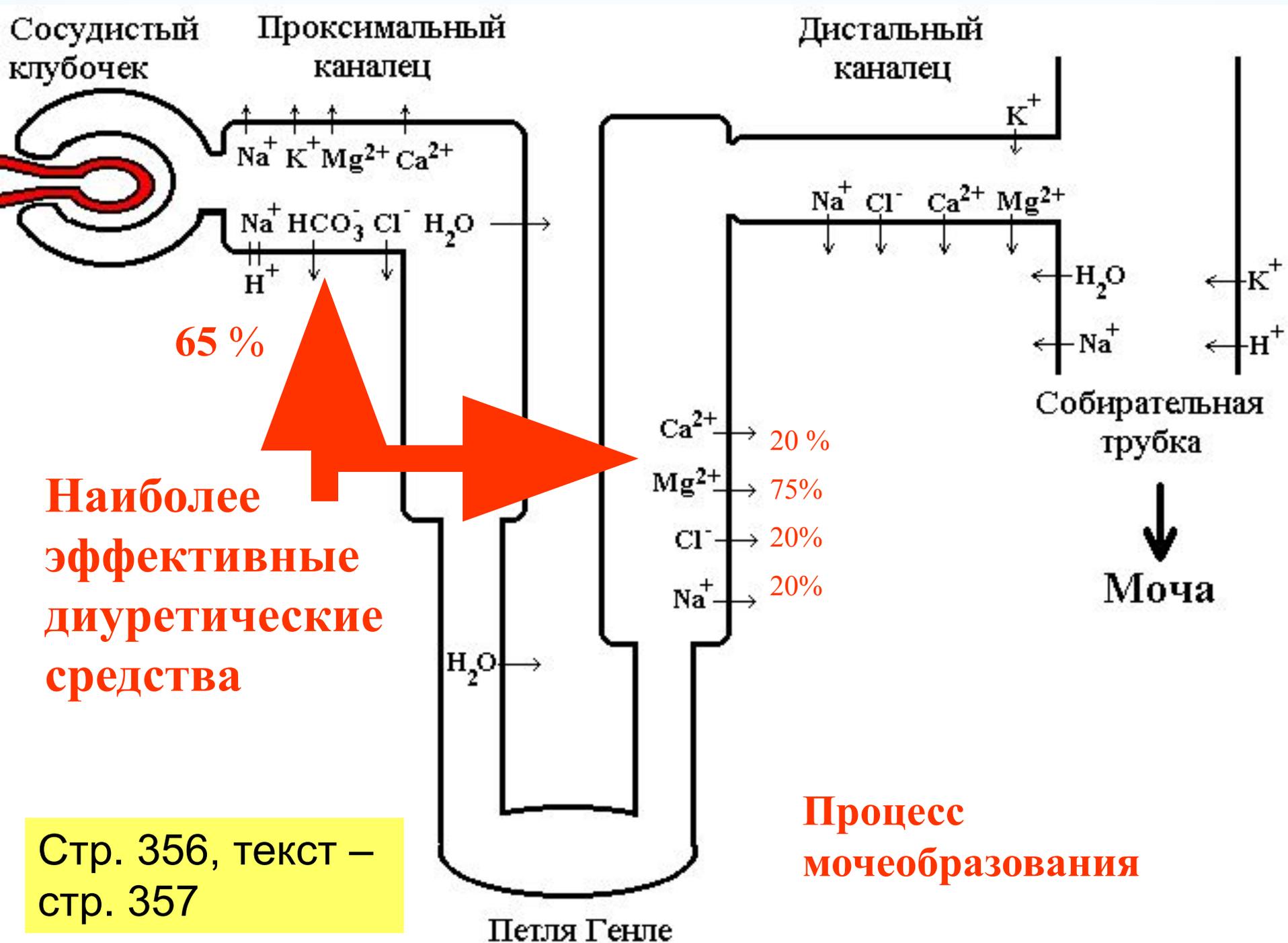
Диуретики действуют **на уровне нефрона** (структурный элемент почки - около 1 млн. в каждой), в котором происходит 3 процесса мочеобразования:

1. Фильтрация - образование первичной мочи из плазмы в клубочке нефрона (120 мл/кг/час).

2. Реабсорбция - обратное всасывание жидкости из просвета канальцев

3. Секреция - процесс, обратный реабсорбции - выделение различных веществ.





ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В НЕФРОНЕ - МЕМБРАНЫ

3 вида мембран нефроцита:

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

2. Базальная мембрана - обращена к
интерстициальной жидкости

3. Латеральные мембраны - создают
межклеточные щели.



Следствия изменений фильтрации и реабсорбции на 10%

	Фильтрация л/сутки	Реабсорбция	Диурез, л/сутки
Норма	100	99 %	1
↑ фильтрации на 10% (мах - до 50%)	110	99 %	1,1
↓ реабсорбции на 10% (мах - до 50%)	100	89 %	11

5 механизмов реабсорбции в почках

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** (контр-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 3Na^+ на 2K^+ (Na^+ и K^+ -зависимая АТФ-аза)
 - Удаление Ca^{2+} и Mg^{2+} (Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимые АТФ-азы)

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Сильные диуретики (15-25%)

Петлевые (ингибиторы симпорта Na^+ - K^+ - 2Cl^-) - Фуросемид (Лазикс - 0,04; 1% - 2,0), Буметанид (Буфенокс, Юринекс), Этакриновая кислота (Урегит).

2. Средние диуретики (5-10%)

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

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

Тиазидоподобные (нетиазидовые) производные сульфаниламида (ингибиторы симпорта Na^+ - Cl^-) - Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05), Клопамид (Бринальдикс).

3. Слабые диуретики (3-5%)

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

ИКА - Ацетазоламид (Диакарб - 0,25),

K^+ -сберегающие (антагонисты альдостерона и блокаторы Na^+ -каналов) - Спиринолактон (Верошпирон - 0,025), Триамтерен, Амилорид

КЛАССИФИКАЦИЯ

по скорости развития и продолжительности
диуретического эффекта

1. Быстрые, непродолжительные

Осмотические, Петлевые

2. Средней силы и длительности

Ксантины, ИКА, Тиазиды, K^+ -

сберегающие (Триамтерен, Амилорид)

3. Отсроченные, продолжительные

Тиазидоподобные, Спиронолактон

КЛАССИФИКАЦИЯ

по локализации действия в нефроне (учебник)

1. Повышающие фильтрацию в клубочках

Диметилксантины

2. Снижающие реабсорбцию

В проксимальных извитых канальцах - ИКА

В петле нефрона - Осмотические диуретики

В толстом сегменте восходящего колена петли
- Петлевые диуретики

В дистальных извитых канальцах - Тиазиды,
Тиазидоподобные

В дистальных извитых канальцах и
собирательных трубочках - K^+ -сберегающие

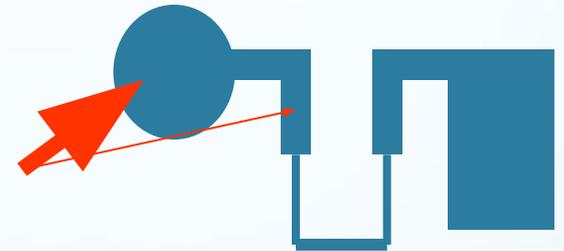
1. Диметилксантины –

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

Аминофиллин (Эуфиллин) -

растворимый теofilлин (80% теofilлина + 20% этилендиамина)

Теобромин - 3,7-диметилксантин



Увеличивают гемодинамику на уровне клубочкового аппарата и снижают реабсорбцию в проксимальном канальце ионов Na^+ и Cl^- .

Диметилксантины – ФД:

ПФР - повышает уровень цАМФ:

1. Малые и средние дозы -

блокатор А1-аденозиновых рецепторов →

устраняет их тормозящее влияние на

активность аденилатциклазы и синтез цАМФ

2. Большие дозы -

блокатор фосфодиэстеразы III, IV и V типа →

тормозит инактивацию циклических

нуклеотидов

Диметилксантины – мех.дей-я:

1. Увеличивает кровоснабжение почек и клубочковую фильтрацию:

- положительный инотропный эффект
- положительный хронотропный эффект
- расширяет приносящие артерии почек

2. Тормозит реабсорбцию воды в нисходящем колене петли нефрона

3. Подавляет реабсорбцию Na^+ в

проксимальных канальцах (цАМФ ингибирует симпорт Na^+ - HCO_3^- в базальной мембране нефрона)

Диметилксантины

Показания:

- ЛЖ СН,
- АГ,
- НМК,
- комбинация с диуретиками,
снижающими почечный кровоток.

Фармакокинетика:

Пути введения - внутрь, в/м, в/венно

Начало эффекта - через 15-30 минут

Длительность эффекта - 2-3 часа

Диметилксантины

Побочные эффекты:

При приеме внутрь - диспепсия,

При в/м введении - болезненность,

При в/в введении - головокружение,

головная боль, сердцебиение, рвота,

судороги, снижение АД

При сенсibilизации к

этилендиамину - лихорадка и

эксфолиативный дерматит.

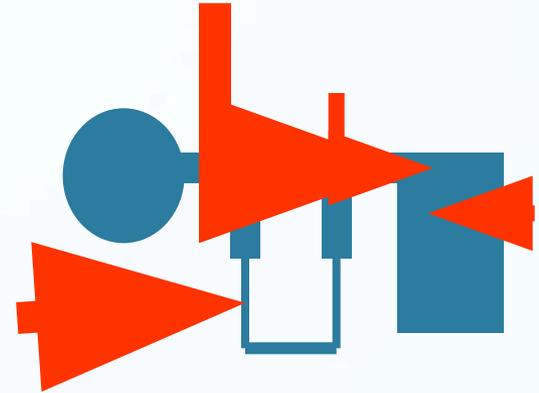
Противопоказания: гипотензия,

аритмии, инфаркт, эпилепсия

2. Осмотические диуретики

Маннитол (Маннит 15% - 200,0)

Карбамид пероксид (Мочевина)



Хорошо проникают через эндотелий клубочков в просвет проксимального канальца и поддерживают высокое осмотическое давление в просвете нефрона, поскольку не способны реабсорбироваться.

Показания (используются как дегидратирующие ср-ва)

1. ЧМТ, Отёк мозга,
2. Острые отравления
3. Острая застойная глаукома.

В отличие от карбамида пероксида, маннитол не способен проникать через гистогематические барьеры и поэтому применяется только внутривенно.

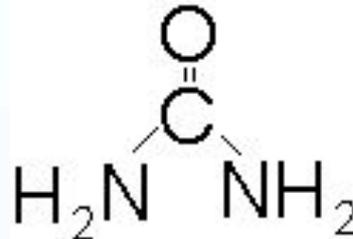
В свою очередь маннитол не вызывает повышения остаточного азота при почечной недостаточности

Маннитол



Не метаболизируется. Выводится из организма путём клубочковой фильтрации в течении 30-60 минут после введения.

Карбамида пероксид



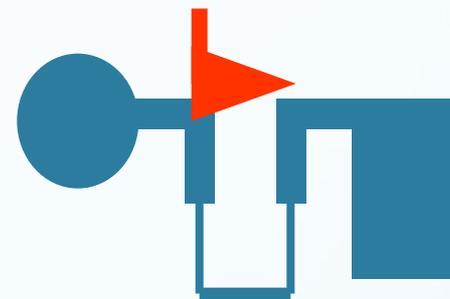
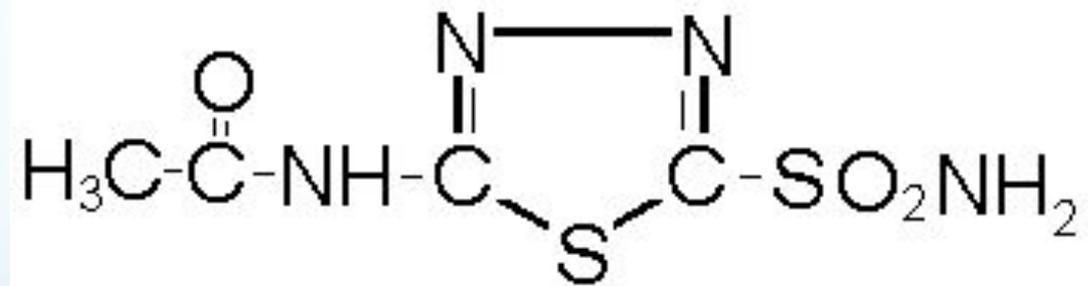
Вызывает усиление диуреза через 15-30 минут, после в/в введения, который достигает максимума спустя 1 час после введения и длится до 6-10 часов.

При энтеральном назначении эффект развивается через 30-40 минут.

Выводится карбамида пероксид частично в неизменённом виде, частично инактивируется в печени.

3. ИКА - диуретики, действующие преимущественно на проксимальный почечный каналец

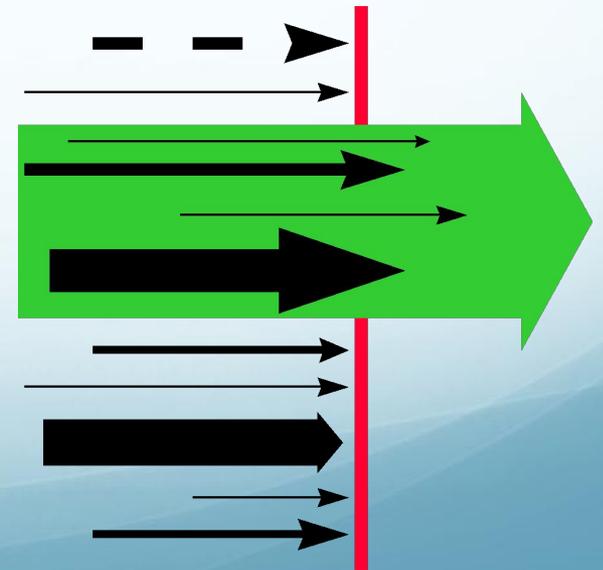
Ацетазоламид (Диакарб - 0,25)



Ацетазоламид - ингибитор фермента карбоангидразы апикальной мембраны проксимального канальца.

1. Нарушается процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов бикарбонатов в крови и тканях.

2. Вместе с тем, нарушается и реабсорбция ионов Na^+ на уровне Na^+ , H^+ -обменника апикальной мембраны.

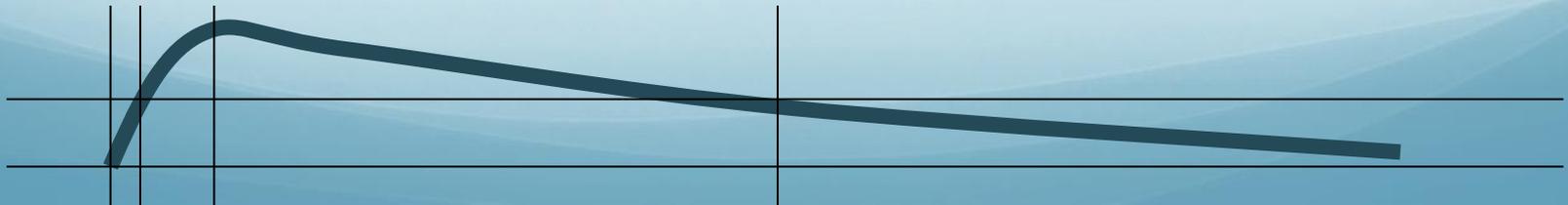


Диакарб повышает рН мочи + смещает КЩБ крови в сторону гиперхлоремического ацидоза.

Ацидоз, в свою очередь, снижает диуретическую активность диакарба.

Поэтому для поддержания эффективности после 5 дней приёма препарата следует делать перерыв на 2 дня, после чего щелочной резерв крови возвращается к исходному уровню.

Диакарб хорошо всасывается после приёма внутрь. Эффект его начинает развиваться через 30-40 минут, достигает максимума через 2 часа и сохраняется в течение 10-12 часов.

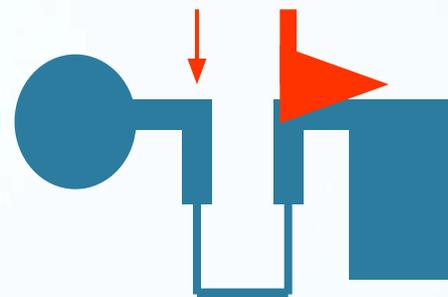
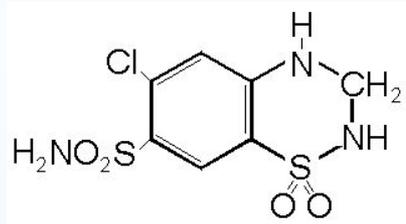


4. Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

Тиазидовые диуретики

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

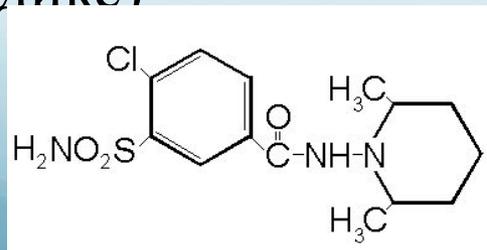
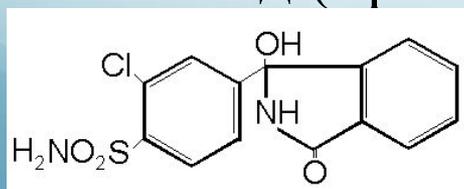
Циклопентиазид (Циклометиазид)



Тиазидоподобные (нетиазидовые) диуретики, производные сульфаниламида

Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05)

Клопамид (Бринальдикс)



Механизм действия

1. Подавляют транспорт ионов Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце.
2. Повышают реабсорбцию ионов Ca^{++} , что связано с понижением концентрации ионов 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 K^+ в проксимальном канальце.

Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие и при ацидозе, и при алкалозе.

Показания

1. Застойная сердечная недостаточность
2. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
3. Гипертоническая болезнь
4. Нефропатия, пре- и эклампсия
5. Нефролитиаз с явлениями гиперкальциурии
6. Несахарный (нефрогенный) диабет
7. Глаукома.

Побочные эффекты (при длительном применении)

1. Гипокалиемия.
2. Гиперурикемия и учащение приступов подагры.

Иногда при приёме этих препаратов может отмечаться тошнота, понос, общая слабость и аллергические реакции.

Различия между препаратами связаны с активностью и фармакокинетикой этих препаратов:

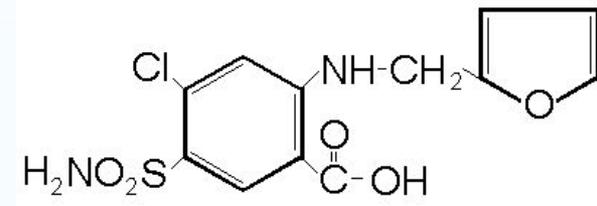
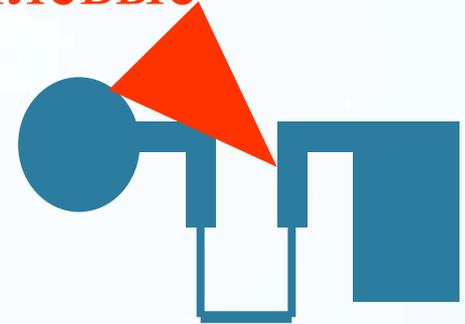
- Циклопентиазид (1 мг × 1 раз в день)
- Клопамид (20-60 мг × 1 раз в день)
- Гидрохлоротиазид (25-100 мг /сутки × 1 раз в день)
- Хлорталидон (25-100 мг × 2-3 раза в неделю)

5. Диуретические средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (петлевые салуретики)

**Фуросемид (Лазикс - 0,04; 1% - 2,0),
Буметанид (Буфенокс, Юринекс),
Этакриновая кислота (Урегит)**

Механизм действия

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



Фуросемид

Эффективны и при ацидозе и при алкалозе.

Наиболее мощные и быстрые диуретики

Показания к назначению

1. Неотложные состояния (отёк лёгких, мозга)
2. Острые отравления (форсированный диурез)
3. Системная артериальная гипертензия
4. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
5. Хроническая и острая почечная недостаточность
6. Асцит, гидроторакс
7. Гиперкальциемия

Быстро всасываются при приеме внутрь.

Фуросемид проявляет своё действие через 0,5 часа (действует 5-6 часов), буметанид – спустя 30-40 минут (действует 4-6 часов), этакриновая кислота – через 1 час (действует 6-8 часов).

Выводятся преимущественно путём клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах (частично - ЖКТ).

Назначают петлевые диуретики натошак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

Побочные эффекты

1. Увеличение экскреции ионов K^+
2. Развитие гипокалиемического алкалоза
3. Гиперурикемия в связи с повышенной реабсорбцией мочевой кислоты в проксимальном канальце,
4. Гипомагниемия
5. Обратимая ототоксичность (шум в ушах)
6. Аллергические реакции.

6. Диуретические средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики)

Спиронолактон (Верошпирон - 0,025)

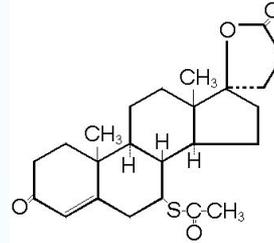
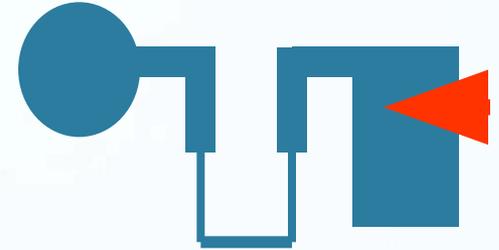
Триамтерен

Амилорид

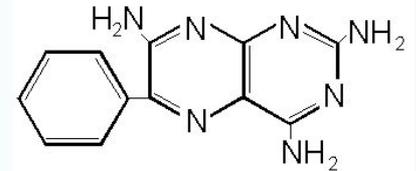
Это - слабые диуретики

Способны усиливать выведение ионов Na^+ без одновременной экскрецией с мочой ионов K^+ .

Эти препараты не нарушают кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.



Спиронолактон



Триамтерен

Спиронолактон

Механизм действия - конкурентный антагонист минералокортикоидов -альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Эффект выражен умеренно и начинает проявляться спустя 2-5 суток после начала приёма.

Метаболизм и инактивация спиронолактона осуществляется преимущественно в клетках печени.

Триамтерен и амилорид

Механизм действия

Понижают проницаемость апикальной мембраны и угнетают активный транспорт ионов Na^+ внутрь клетки.

Это снижает поступление ионов K^+ через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в мочу.

Триамтерен и амилорид по сравнению со спиронолактоном всасываются и проявляют своё действие значительно быстрее (при приёме внутрь спустя 2-3 часа).

Диуретический эффект этих препаратов значительно уступает тиазидовым и петлевым салуретикам.

Продолжительность их натрийуретического и калийсберегающего действия составляет 10-12 часов (у амилорида он несколько более продолжителен (до 24 часов)).

Назначают эти диуретики обычно в несколько приёмов (от 2х до 4х раз в сутки).

Триамтерен метаболизируется главным образом в печени.

Метаболиты триамтерена и амилорид в неизменённом виде выводятся с мочой.

Показания

1. Состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов,
2. Отёки сердечного происхождения,
3. Асцит,
4. Нефротический синдром,
5. Гипертоническая болезнь.

Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приёмов в первой половине дня.

Часто входят в состав комбинированных препаратов (триампур, модуретин и др.)

Побочные эффекты (при длительном приеме)

1. Гиперкалиемия,
2. Гиперхлоремический метаболический ацидоз,
3. Гиперурикемия.

Иногда в курсе лечения этими диуретиками может отмечаться тошнота, рвота, гипотония, явления гинекомастии (при использовании спиронолактона), кожные высыпания.

При совместном приеме с лекарственными средствами, подавляющими образование ренина или ангиотензина II (β -блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии