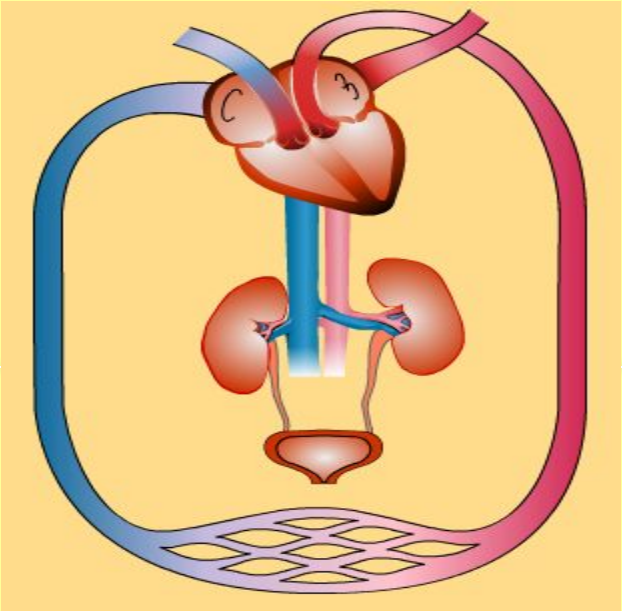
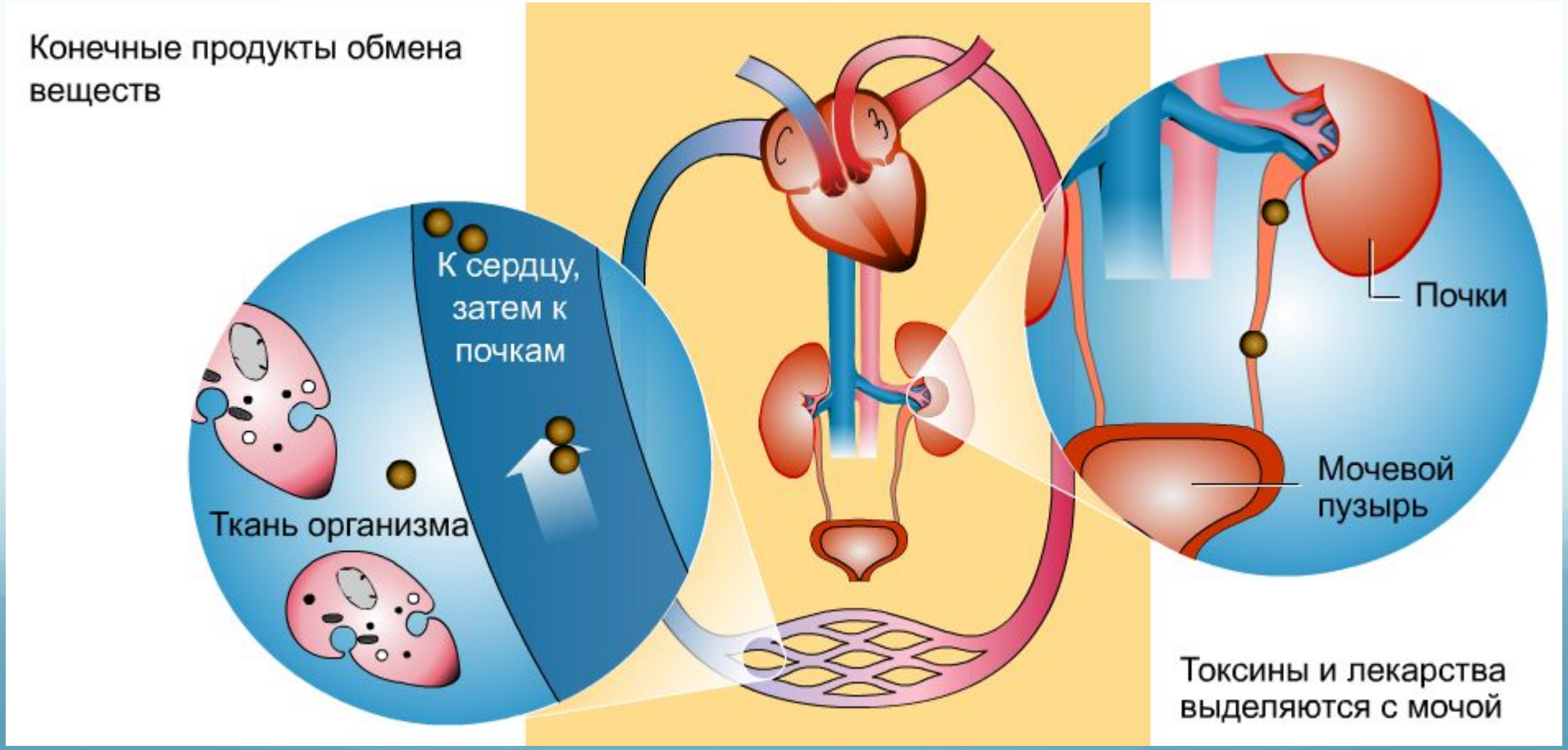
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА



Ежаззулла Жахид интерн 606-2 гр

ФУНКЦИИ ПОЧЕК

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



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Баланс воды
в организме человека

Поступление

Выведение:
1-1,2 мл/кг/час,
0,4 – олигурия
0,2 - анурия

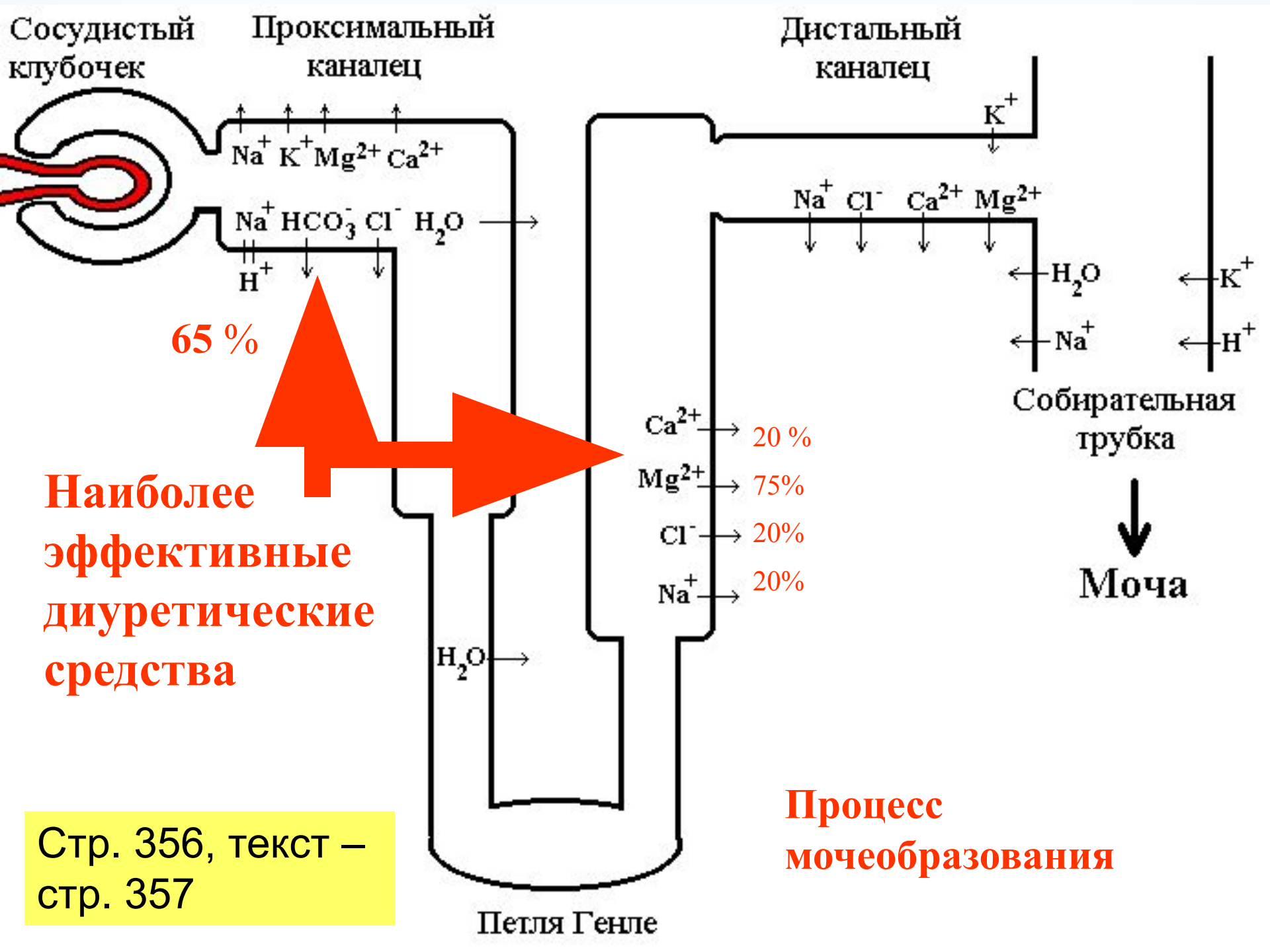
ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ - НЕФРОН

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 в м у различных веществ.



Стр. 356, текст – стр. 357

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 3 Na^+ на 2 K^+ (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),

$K^{\pm}$-сберегающие (антагонисты альдостерона и блокаторы Na+-каналов) - Спиронолактон (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

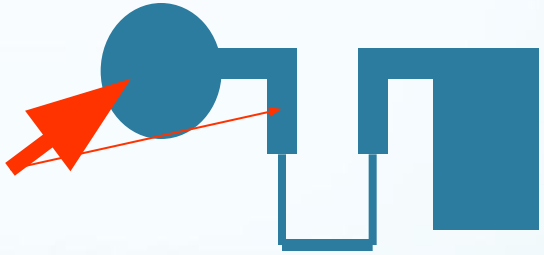
В дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках - K^+-сберегающие

1. Диметилксантины –

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

Аминофиллин (Эуфиллин) - растворимый теофиллин (80% теофиллина + 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,

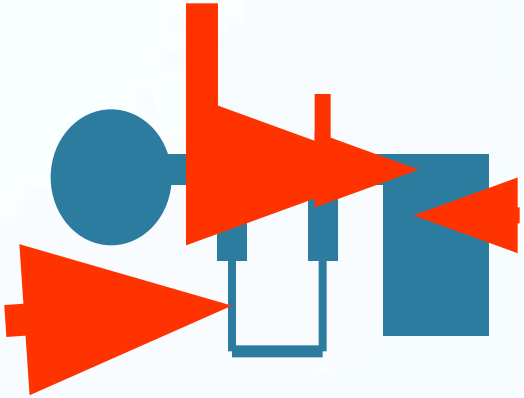
При в/в введении - головокружение, головная боль, сердцебиение, рвота, судороги, снижение АД

При сенсибилизации 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.

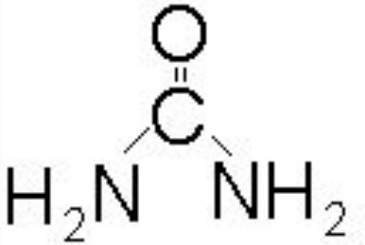
В отличие от карбамида пероксида, маннитол не способен проникать через гистогематические барьеры и поэтому применяется только внутривенно.

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



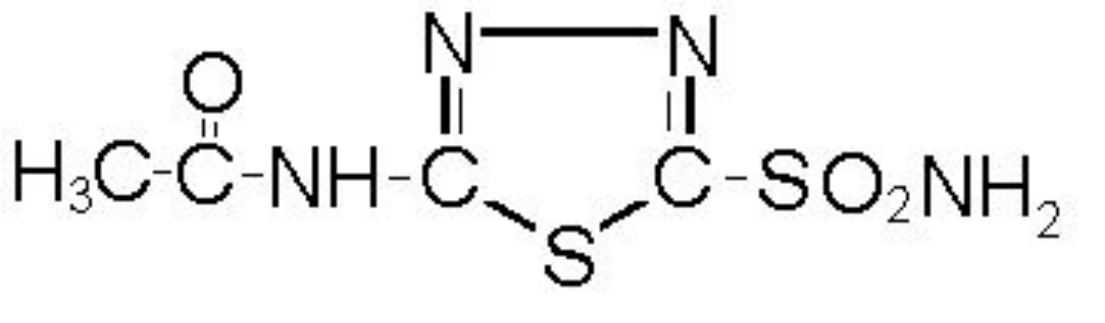
Вызывает усиление диуреза через 15-30 минут, после в/в введения, который достигает максимума спустя 1 час после введения и длится до 6-10 часов.

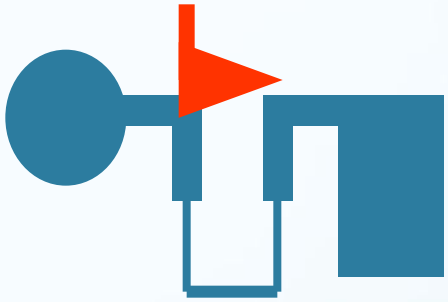
При энтеральном назначении эффект развивается через 30-40 минут.

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

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

Ацетазоламид (Диакарб - 0,25)

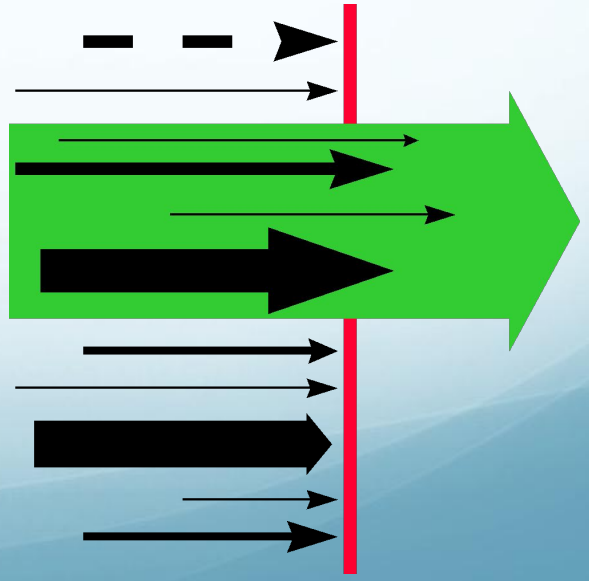




Ацетазоламид - ингибитор фермента карбоангидразы апикальной мембраны проксимального канальца.

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.

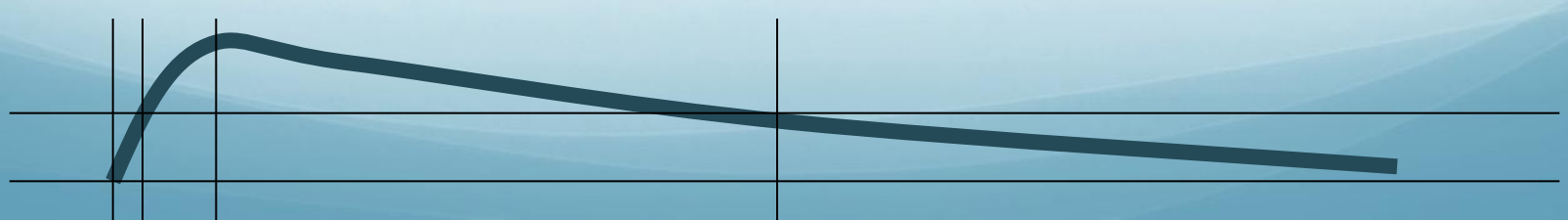


Диакарб повышает pH мочи + смещает КЩБ крови в сторону гиперхлоремического ацидоза.

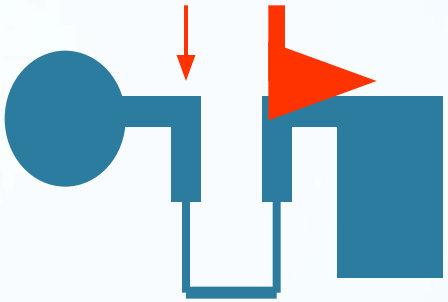
Ацидоз, в свою очередь, снижает диуретическую активность диакарба.

Поэтому для поддержания эффективность 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.



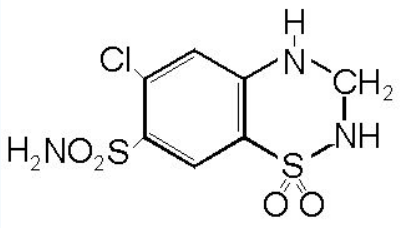
4. Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

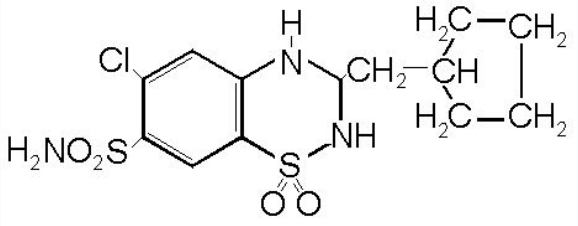


Тиазидовые диуретики

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

Циклопентиазид (Циклометиазид)

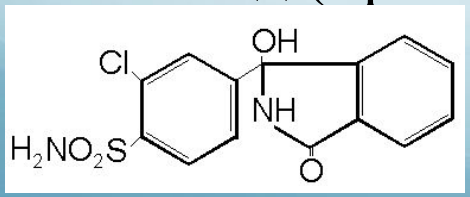


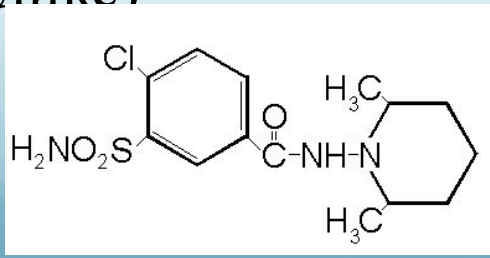


Тиазидоподобные *(нетиазидовые) диуретики, производные сульфаниламида*

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 Na^+,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 эклямсия
5. Нефролитиаз с явлениями гиперкальциурии
6. Несахарный (нефрогенный) диабет
7. Глаукома.

<u>Побочные эффекты</u> (при длительном применении)

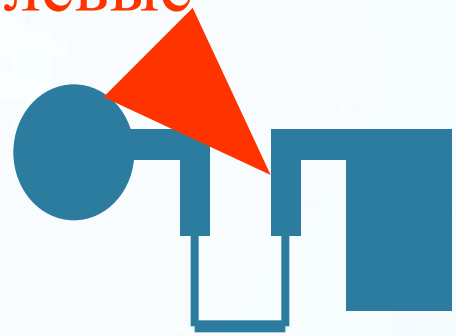
1. Гипокалиемия.
2. Гиперурикемия и учащение приступов подагры.

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)

Фуросемид

<u>Механизм действия</u>

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

Эффективны и при ацидозе и при алкалозе.

Наиболее мощные и быстрые диуретики

<u>Показания к назначению</u>

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 натощак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

<u>Побочные эффекты</u>

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.

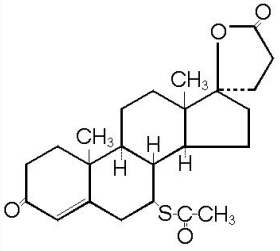
6. Диуретические средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки

(калийсберегающие диуретики)

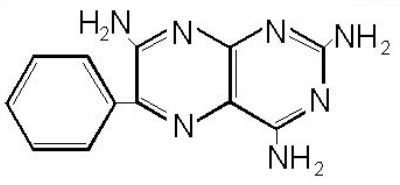
Спиронолактон (Верошпирон - 0,025)

Триамтерен

Амилорид



Спиронолактон



Триамтерен

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

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

<u>Механизм действия</u>

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 натощак в несколько приёмов в первой половине дня.

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

Побочные эффекты (при длительном преме)

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 ангитензина II (β-блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии