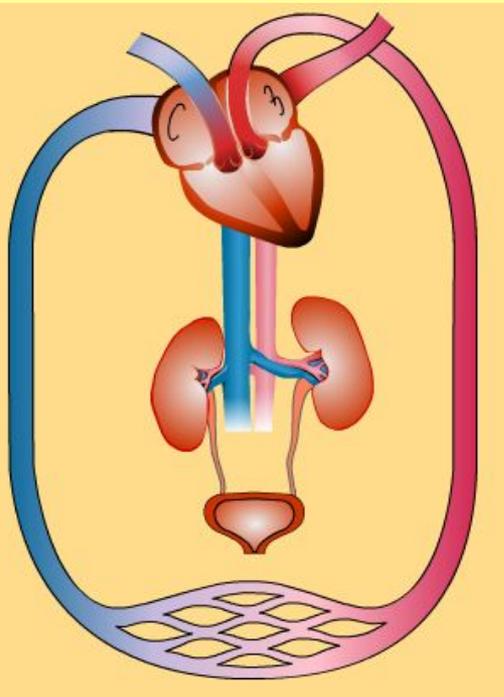


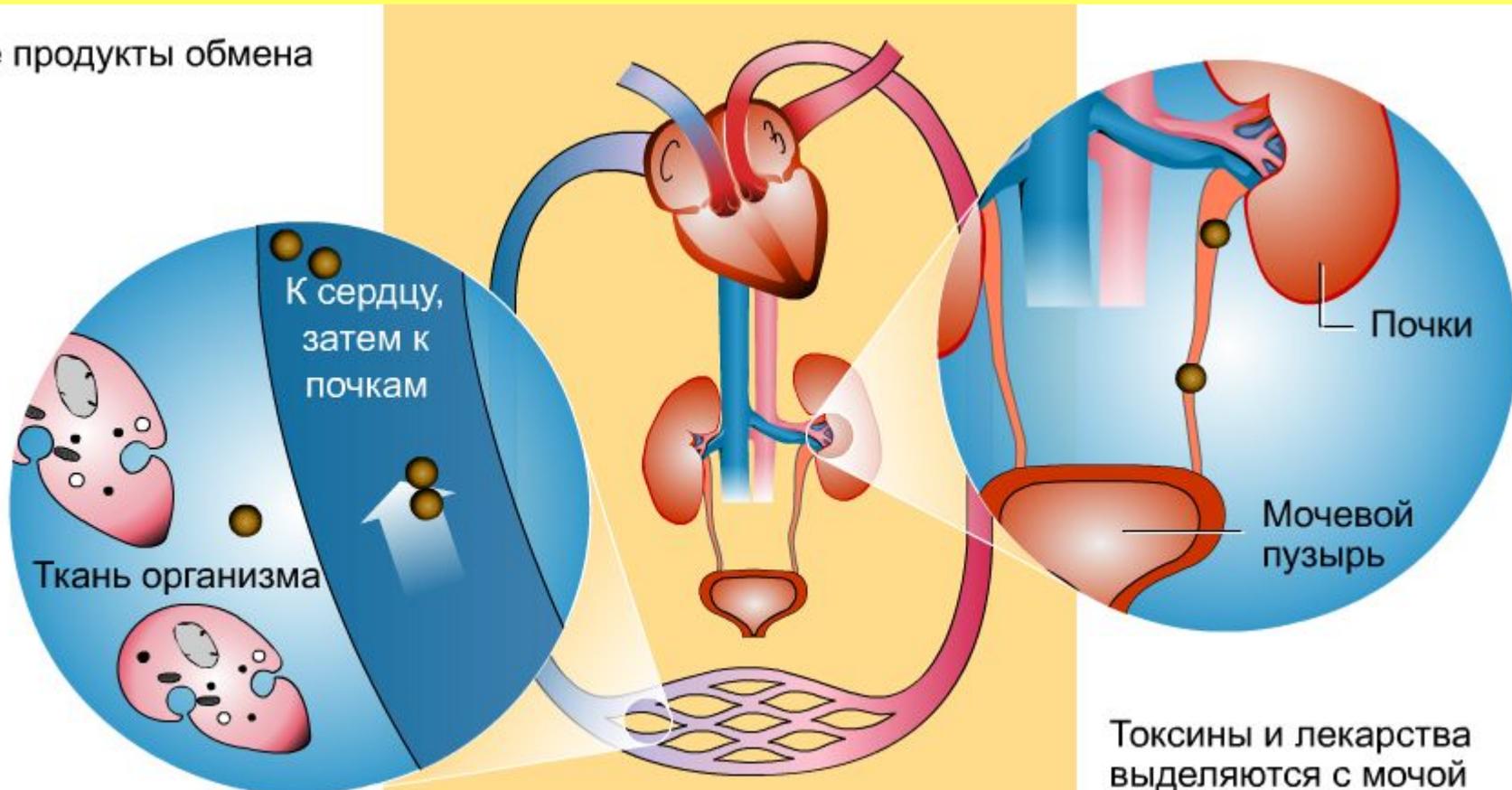
# Лекция на тему : «Диуретики»



# ФУНКЦИИ ПОЧЕК

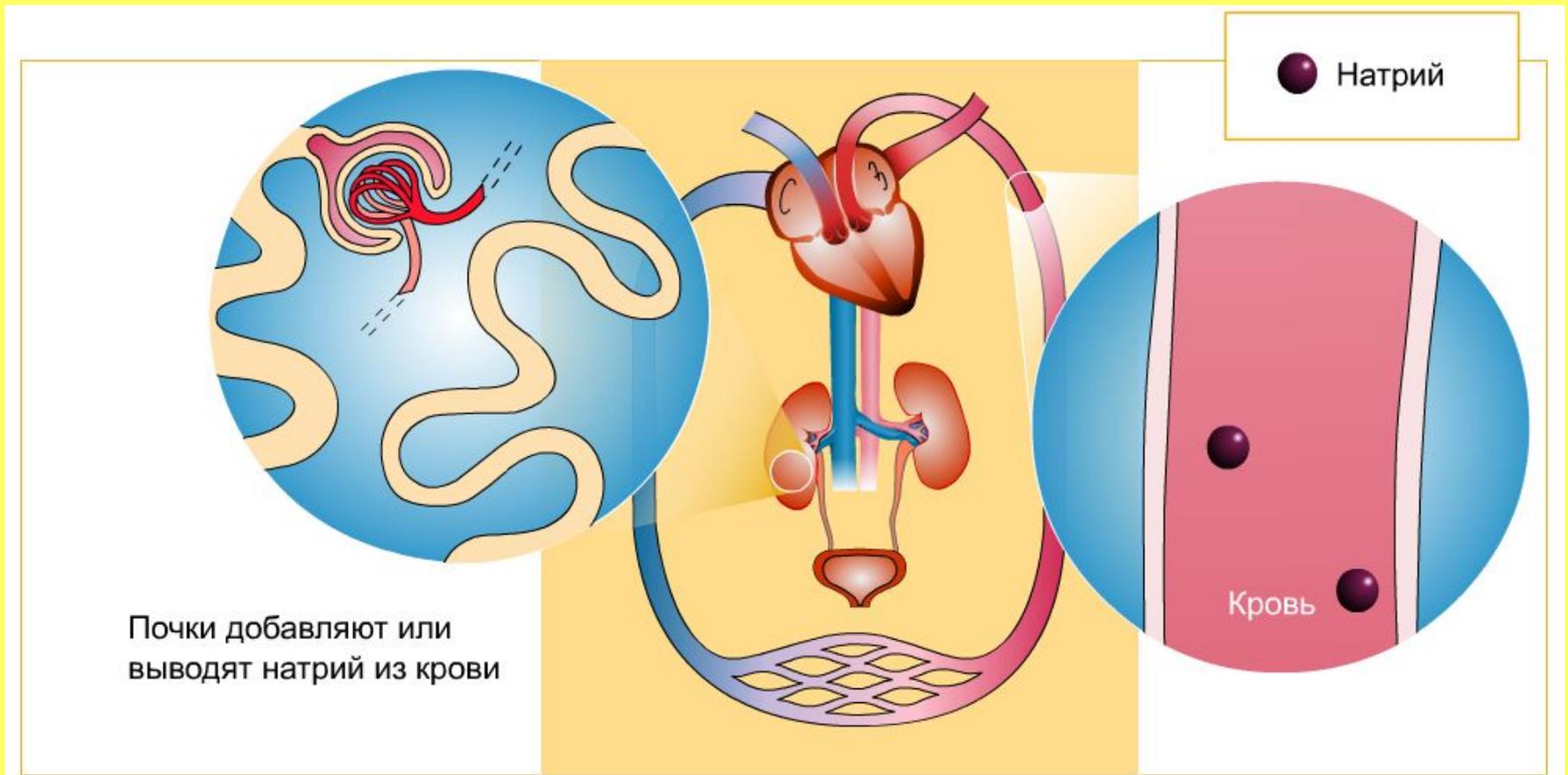
1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. Регуляция ВЭБ, КЩБ, АД (ионный обмен).
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин).

Конечные продукты обмена веществ



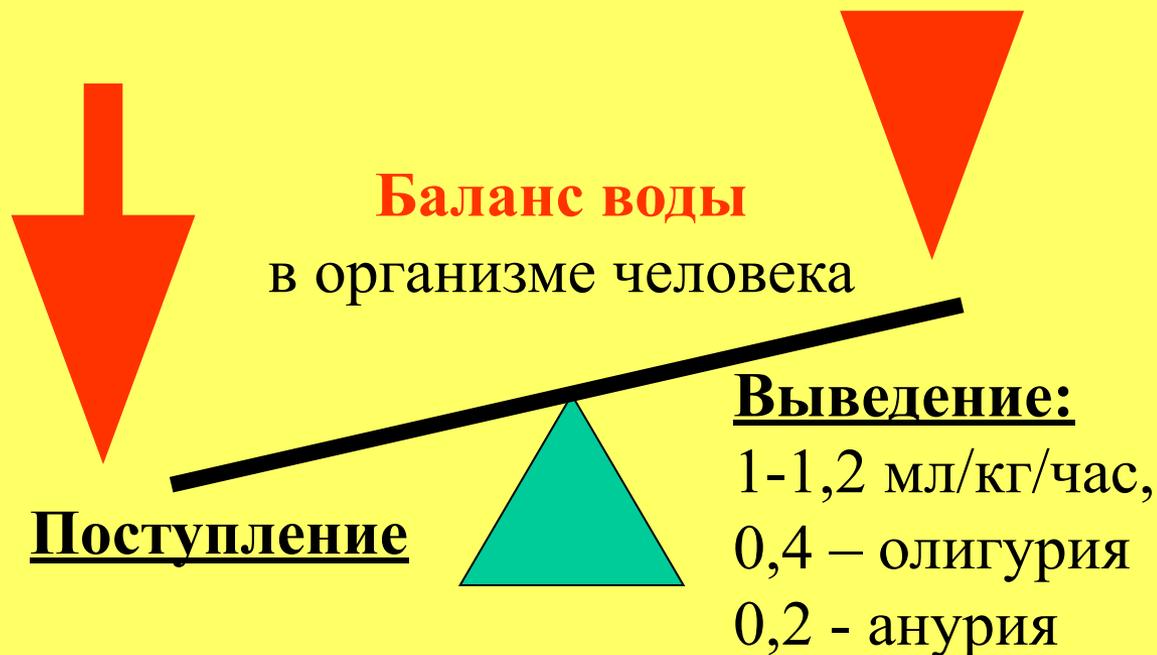
# ФУНКЦИИ ПОЧЕК

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), и устраняющие отёки





# КЛАССИФИКАЦИЯ (1 из 7) - по силе эффекта

(в скобках - экскретируемая фракция ионов натрия)

## 1. Сильные диуретики (15-25%)

**Петлевые** (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ) - 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), Циклопентазид (Циклометиазид),

**Тиазидоподобные** (нетиазидовые) производные сульфаниламида (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ) - 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<sup>+</sup>-сберегающие** (антагонисты альдостерона и блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов) - Спиронолактон (Верошпирон - 0,025), Триамтерен, Амилорид

## **2. 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

### 3. КЛАССИФИКАЦИЯ

по влиянию на КЩБ, вызывают:

#### 1. Ацидоз

ИКА, Аммония хлорид,  
K<sup>+</sup>-сберегающие (умеренно)

#### 2. Алкалоз

Петлевые, Тиазиды и Тиазидоподобные

## 4. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по характеру диуретического эффекта)

### 1. Акваретики (гидруретики)

(выводят  $H_2O$ )

Осмотические диуретики

### 2. Салуретики

(первично тормозящие реабсорбцию

$Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ) - все остальные

Нефротоксичны (обратимо)

## 5. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по влиянию на экскрецию ионов калия)

### 1. Сильные калийуретики

(диурез/калийурез = 1:1)

ИКА, Тиазиды и Тиазидоподобные

### 2. Средние калийуретики

(диурез/калийурез = 1:0,75)

K<sup>+</sup>-сберегающие

### 3. Слабые калийуретики

(диурез/калийурез = 1:0,25)

Осмотические диуретики

## 6. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по влиянию на экскрецию ионов кальция)

### 1. Повышающие экскрецию $\text{Ca}^{2+}$

Тиазиды и тиазидоподобные – при МКБ – 100% эффективность!

### 2. Снижающие экскрецию $\text{Ca}^{2+}$

Петлевые диуретики

## 7. 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

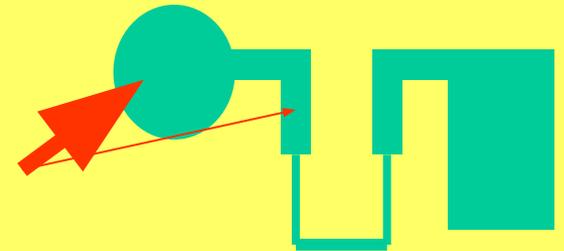
# 1. Диметилксантины –

**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  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

# 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  $\text{Na}^+$  в проксимальных канальцах (цАМФ ингибирует симпорт  $\text{Na}^+$  -  $\text{HCO}_3^-$  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.

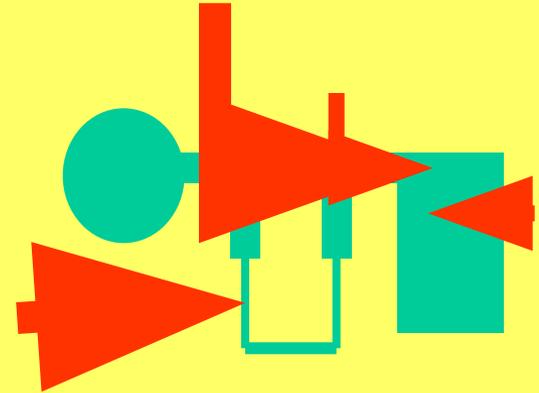
**Противопоказания:** гипотензия,

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.

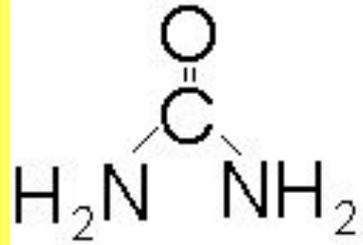
В свою очередь маннитол не вызывает повышения остаточного азота при почечной недостаточности

## Маннитол



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

## Карбамида пероксид



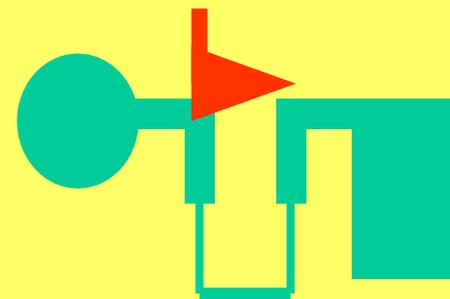
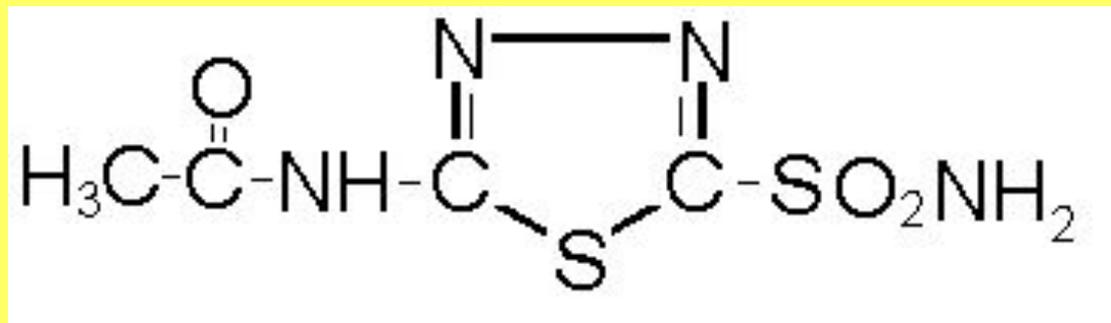
Вызывает усиление диуреза через 15-30 минут, после в/в введения, который достигает максимума спустя 1 час после введения и длится до 6-10 часов.

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

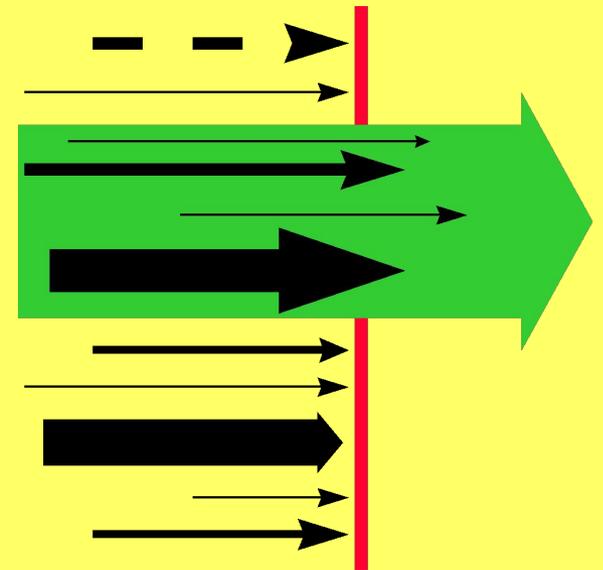
**Ацетазоламид (Диакарб - 0,25)**



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  $\text{Na}^+$  на уровне  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ -обменника апикальной мембраны.

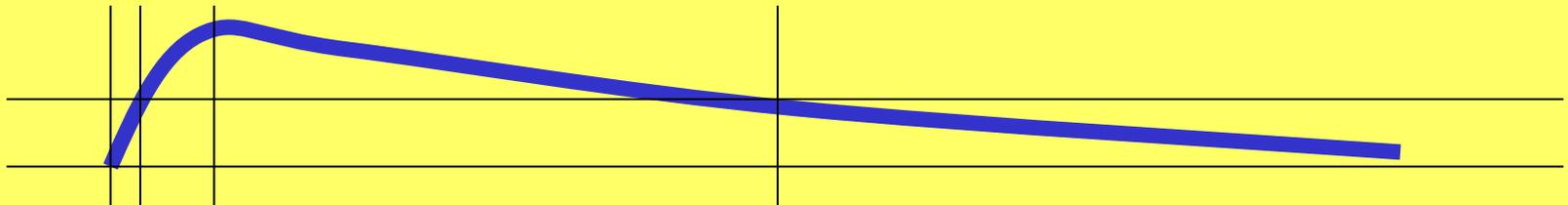


Диакарб повышает рН мочи + смещает КЩБ крови в сторону гиперхлоремического ацидоза.

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.

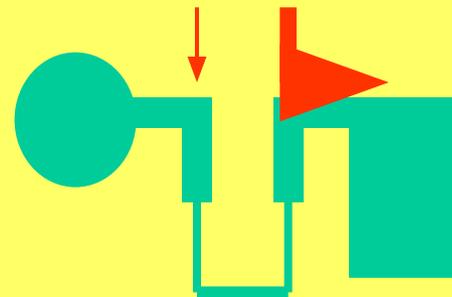
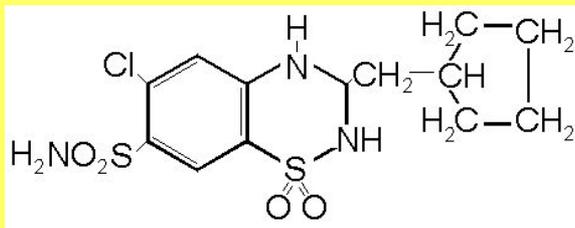


## 4. Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

### *Тиазидовые диуретики*

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

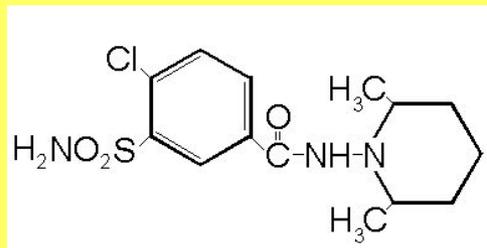
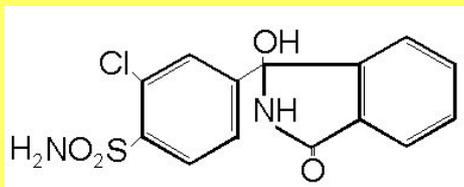
Циклопентиазид (Циклометиазид)



### *Тиазидоподобные (нетиазидовые) диуретики, производные сульфаниламида*

Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05)

Клопамид (Бринальдикс)



## Механизм действия

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

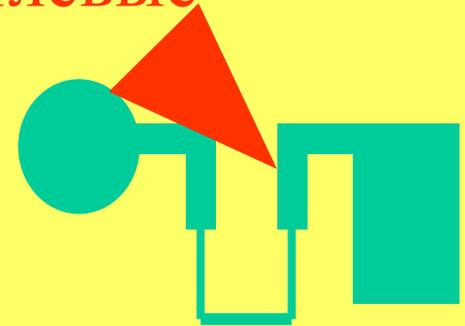
- Циклопентиазид (1 мг × 1 раз в день)
- Клопамид (20-60 мг × 1 раз в день)
- Гидрохлоротиазид (25-100 мг /сутки × 1 раз в день)
- Хлорталидон (25-100 мг × 2-3 раза в неделю)

## 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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{Cl}^-$  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)**

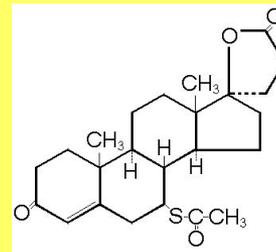
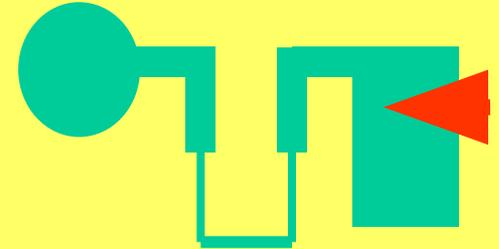
**Триамтерен**

**Амилорид**

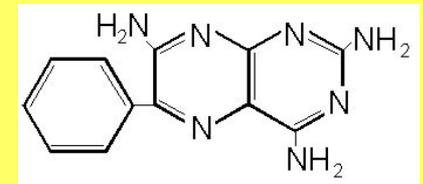
**Это - слабые диуретики**

Способны усиливать выведение ионов  $\text{Na}^+$  без одновременной экскрецией с мочой ионов  $\text{K}^+$ .

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  $\text{Na}^+$  внутрь клетки.

Это снижает поступление ионов  $\text{K}^+$  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 ( $\beta$ -блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии

# **II. УРОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА** ЭТО ЛС, предупреждающие образование и растворяющие камни в мочевыводящих путях.

МКБ - это хирургическое заболевание:

1. Открытая операция
2. Чрескожная нефролитолапаксия (ЧНЛ)
3. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия.

После операции удаления (разрушения) камня – рецидив в 79% случаев.

После лечения уратных камней - рецидив в 21%.



**ПОКАЗАНИЕ К НАЗНАЧЕНИЮ** - состояние нарушенного кальциевого и пуринового обмена (гиперурикемия) при наличии камней (до 0,5 см) в мочевыводящих путях.

**Причины** - дефицит гипуровой кислоты, ксантина, цитратов, магния, цинка, марганца, кобальта, неорганического пирофосфата

**Проявления** – выделение песка и мелких камешков с мочой, болезненное мочеиспускание, при травме слизистых – кровь в моче, при закупорке мочевых путей – острая боль (почечная колика) и нарушение выведения мочи (дизурия)

# Классификация мочевых камней

60% - камни смешанного состава  
(полиминеральные)

40% - камни одного вида :

70-80% - неорганические соединения кальция - оксалаты (веделит, вевелит), фосфаты (витлокит, брушит, апатиты), карбонат кальция.

10-15% - мочекислые камни - урат аммония, урат натрия, дигидрат мочево́й кислоты.

5-10% - магнийсодержащие камни (сочетаются с инфекцией МПВ) - ньюберит, струвит и др.

0,4-0,6% - белковые камни - цистеиновые, ксантиновые и др.

## Средства для лечения гиперурикурии

1. **Цитратные смеси** (эффективность 96% при защелачивании мочи до 6,2-6,8 и курсе лечения 1- 6 месяцев)
  - **Блемарен**
  - **Ингибиторы ксантиноксидазы** (эффективность - 80% при курсе лечения - 1 месяц)
    - **Алопуринол (Милурит)**

## Средства для лечения гиперкальциурии

- **Тиазидовые диуретики** (эффективность 100%, курс лечения 1-3 месяца)
- **Дифосфонаты** (эффективность 60%, курс лечения 1 месяц)
  - **Ксидифон**

# Блемарен

## **Показания:**

Мочекаменная болезнь при подагре, порфирии и лучевой терапии (симптоматическое лечение).

## **Противопоказания:**

Острая сердечная или почечная недостаточность, хронические инфекционные заболевания мочевыводящих путей, вызванные бактериями, расщепляющими мочевины; рН мочи выше 7,0.

## **Побочные действия:**

Образование фосфатных камней.

## **Способ применения и дозы:**

Средняя суточная доза колеблется на 2-3 приема, принимают во время еды.

# Аллопуринол

## **Показания:**

Гиперурикемия, уратный нефроуролитиаз, подагра.

## **Противопоказания:**

Почечная недостаточность, беременность.

## **Побочные действия:**

Тошнота, понос, сыпь, лихорадка.

## **Взаимодействие:**

Несовместим с препаратами железа; усиливает токсическое действие 6-меркаптопурина.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, после еды, суточная доза от 0,1 г/сут до 0,8 г/сут. (в два-три приема) в течение 2-4 недель, контролируя содержание мочевой кислоты в крови и функции почек и печени.