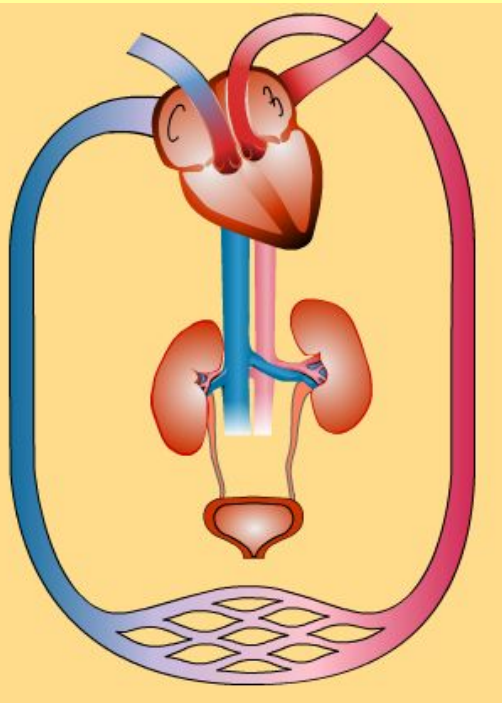


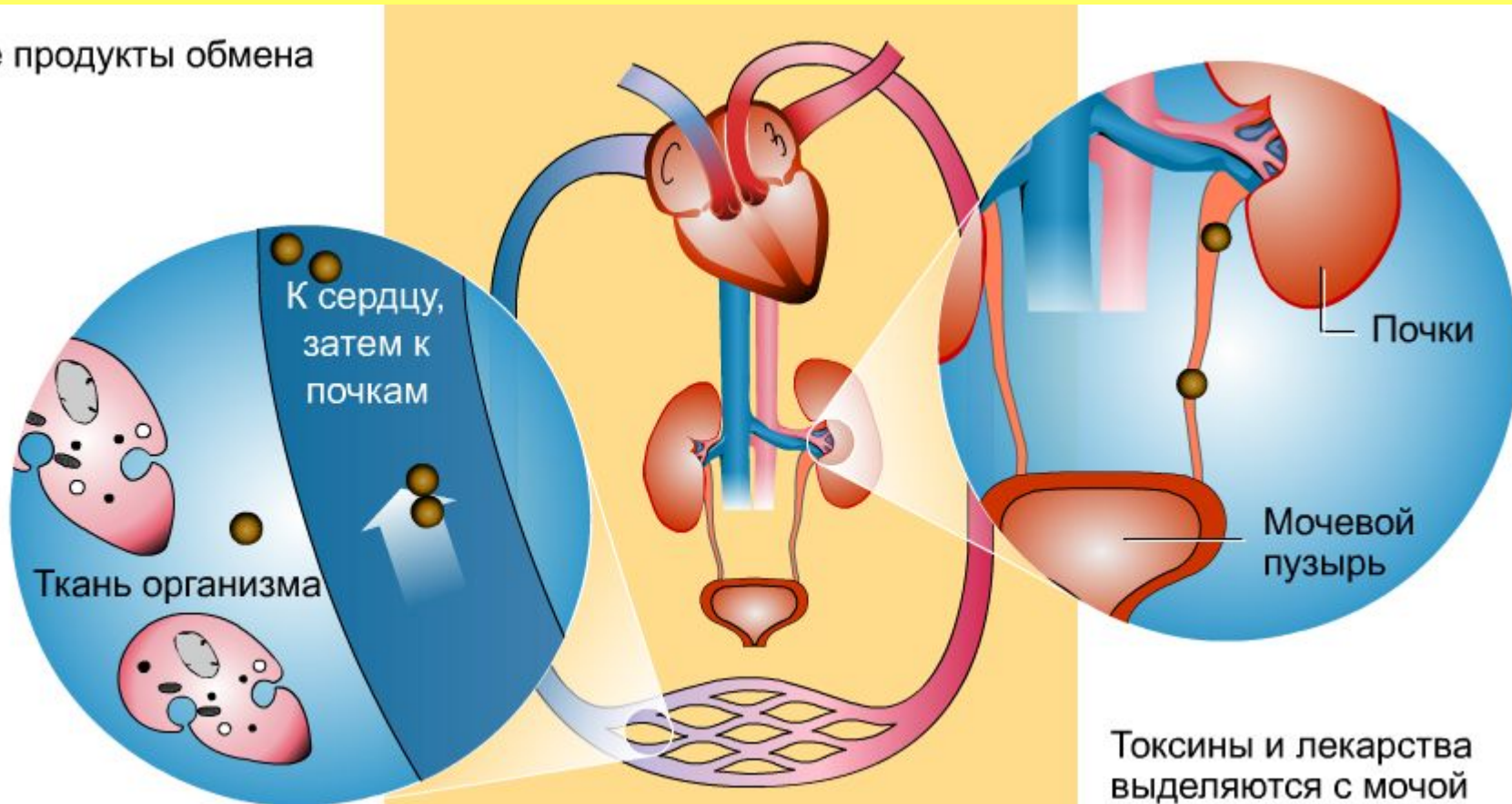
Лекция на тему : «Диуретики»



ФУНКЦИИ ПОЧЕК

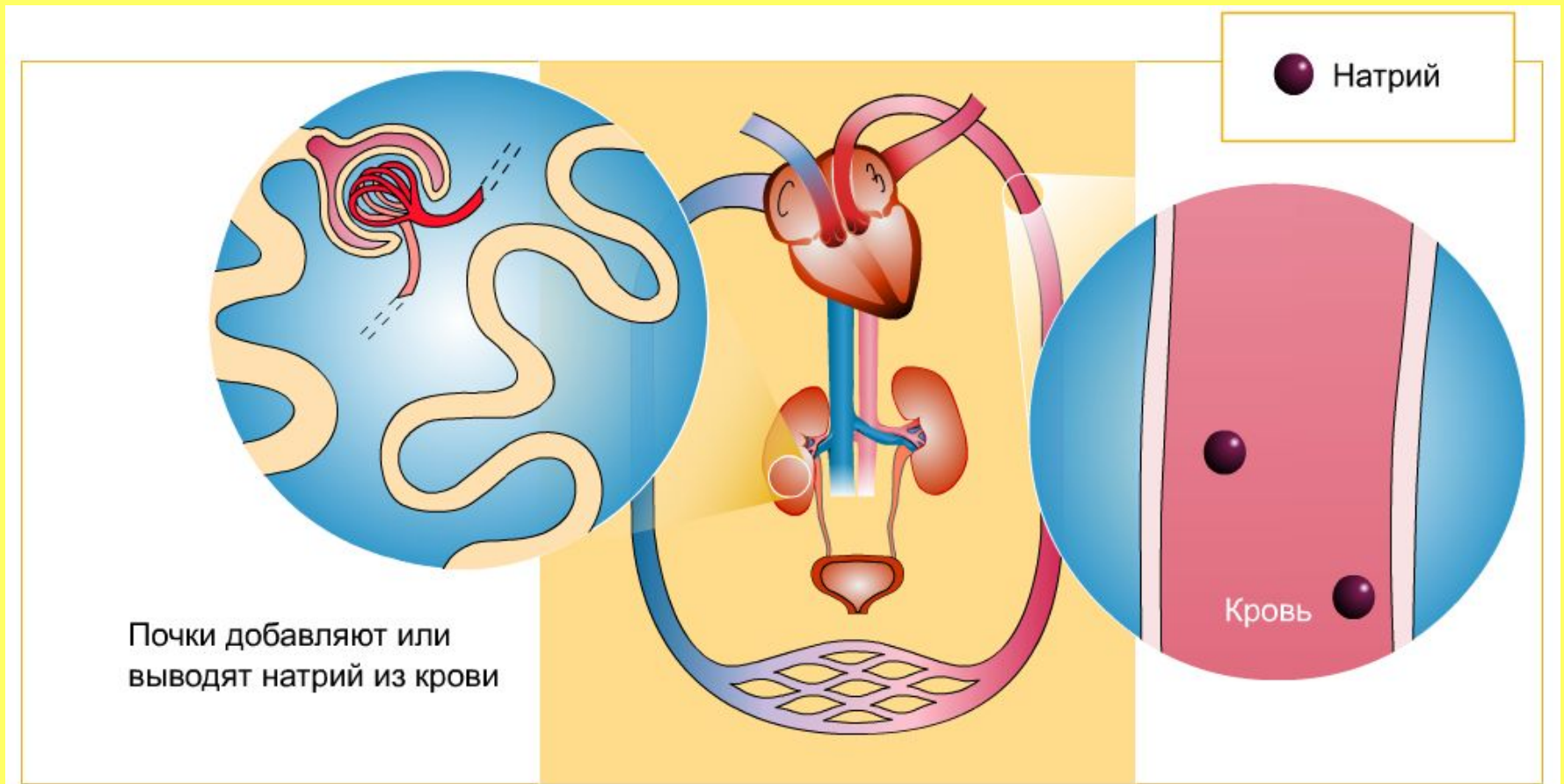
1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. Регуляция ВЭБ, КЩБ, АД (ионный обмен).
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин).

Конечные продукты обмена веществ



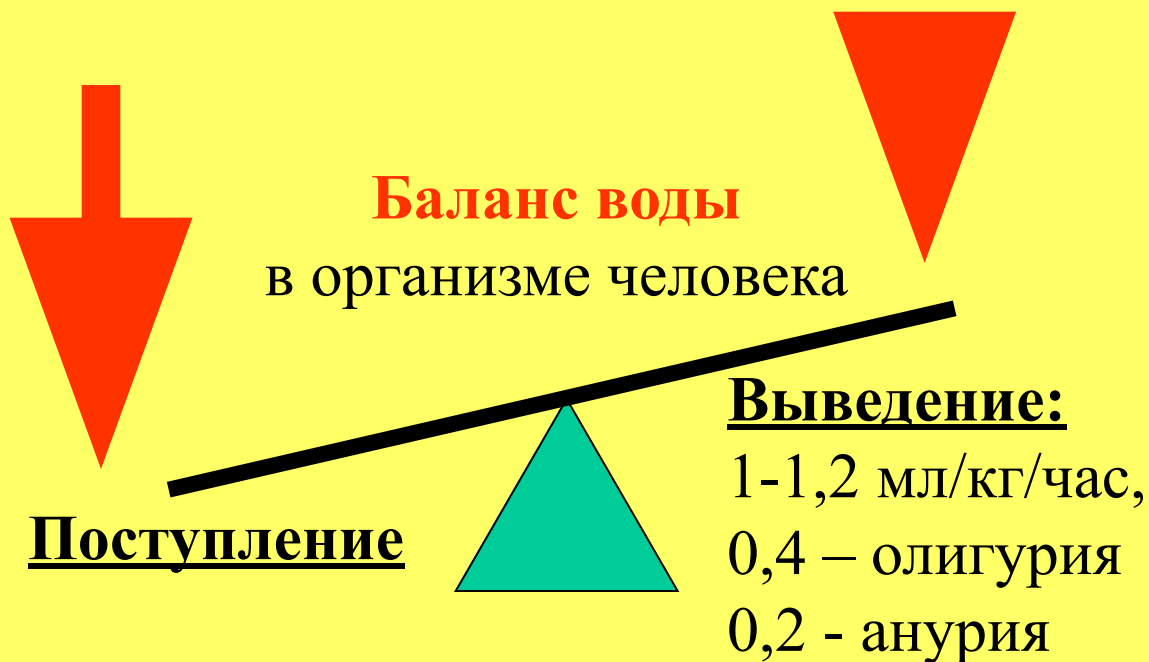
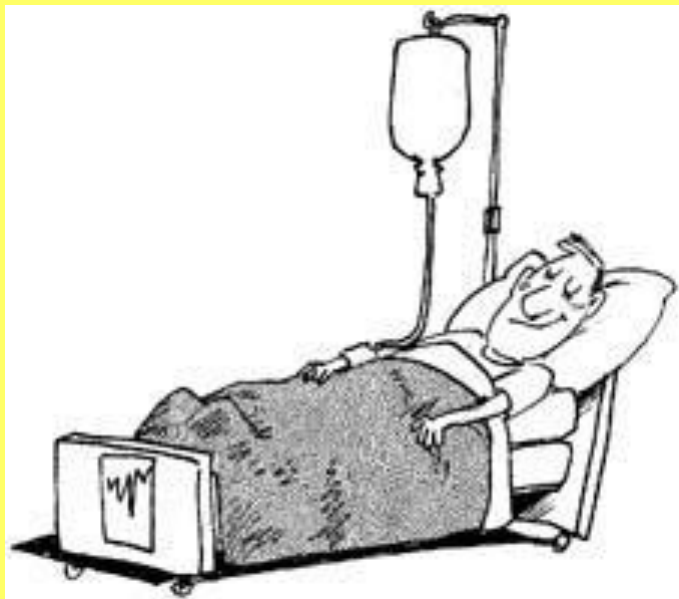
ФУНКЦИИ ПОЧЕК

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



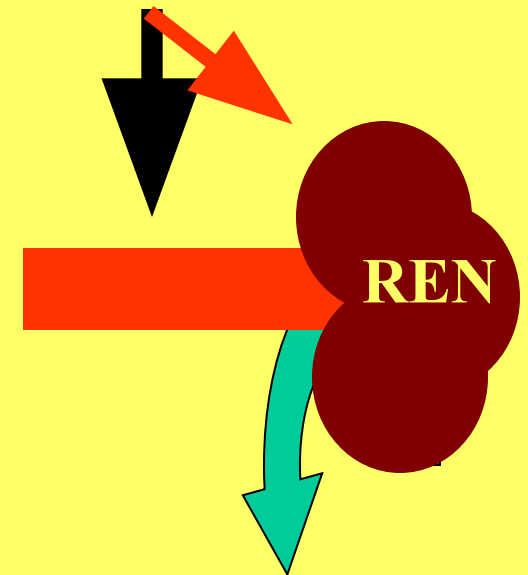
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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



СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

- **Супраренальная олигурия**
(ХЗПСН, ОЛЖСН-отек легких, ХППН, почка в шоке)
- **АГ** (гиперволемическая форма)
- **Нарушения ВСО и КЩБ**
- **Острые интоксикации**
- **ЧМТ** (отек мозга)
- **Глаукома**
- **Асцит, гидроторакс**
- **Нефротический синдром**
- **Токсикозы беременности** (эклампсия)



КЛАССИФИКАЦИЯ (1 из 7) - по силе эффекта

(в скобках - экскретируемая фракция ионов натрия)

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), Циклопентазид (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) - 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, Спиринолактон

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

по влиянию на КЩБ, вызывают:

1. Ацидоз

ИКА, Аммония хлорид,
K⁺-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⁺-сберегающие

3. Слабые калийуретики

(диурез/калийурез = 1:0,25)

Осмотические диуретики

6. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по влиянию на экскрецию ионов кальция)

1. Повышающие экскрецию Ca^{2+}

Тиазиды и тиазидоподобные – при МКБ – 100%
эффективность!

2. Снижающие экскрецию 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

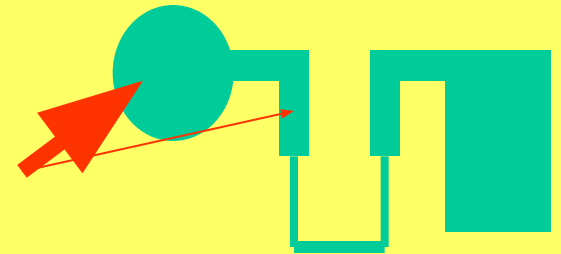
1. Диметилксантины –

Теofilлин (Теo, 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.

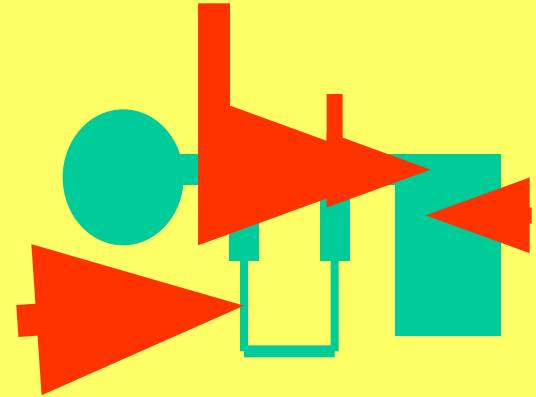
Противопоказания: гипотензия,

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.

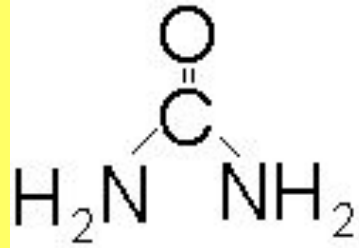
В свою очередь маннитол не вызывает повышения остаточного азота при почечной недостаточности

Маннитол



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

Карбамида пероксид



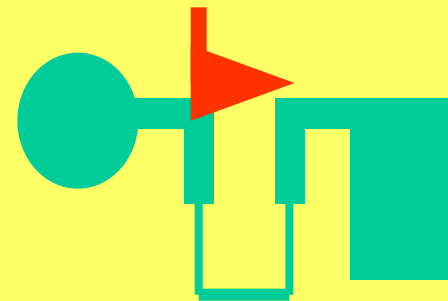
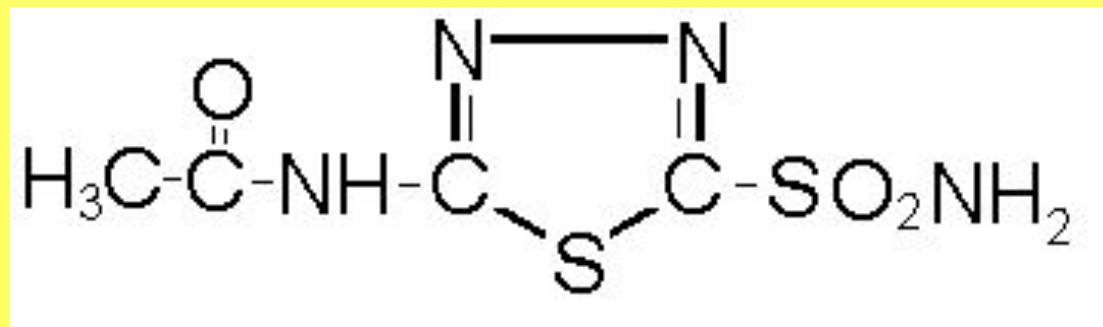
Вызывает усиление диуреза через 15-30 минут, после в/в введения, который достигает максимума спустя 1 час после введения и длится до 6-10 часов.

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

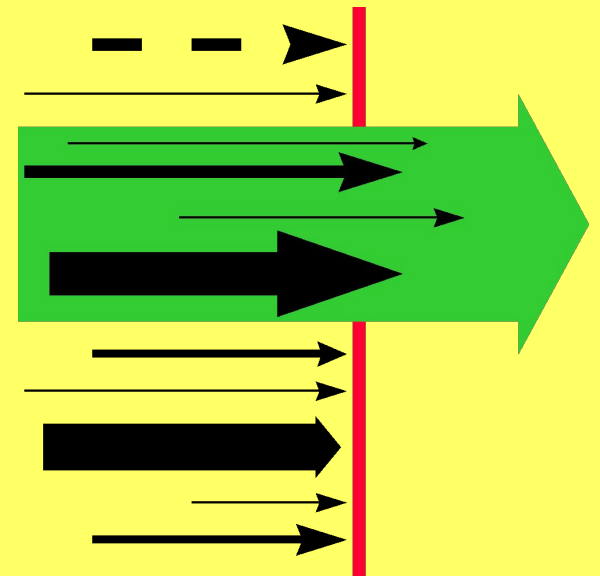
Ацетазоламид (Диакарб - 0,25)



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.

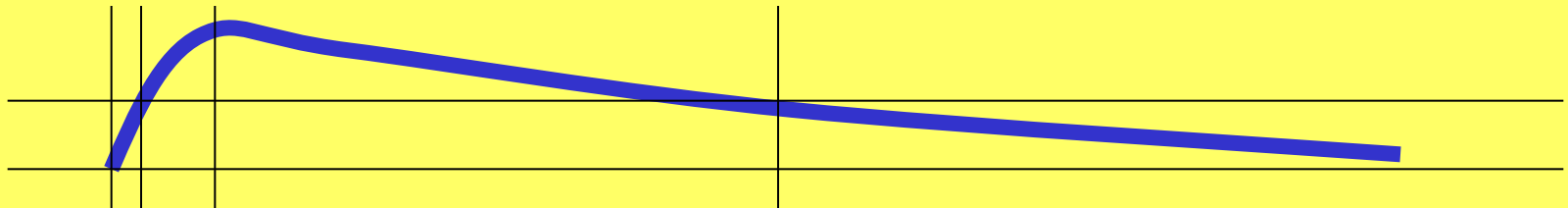


Диакарб повышает рН мочи + смещает КЩБ крови в сторону гиперхлоремического ацидоза.

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.

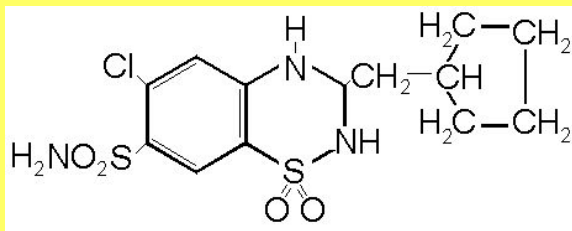
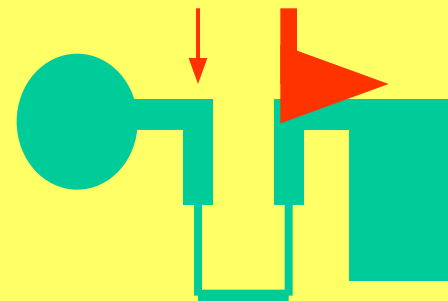


4. Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

Тиазидовые диуретики

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

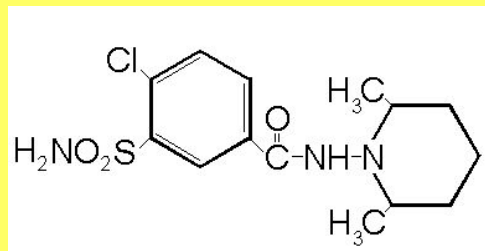
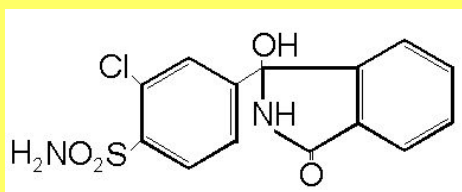
Циклопентиазид (Циклометиазид)



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. Гипокалиемиа.
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:

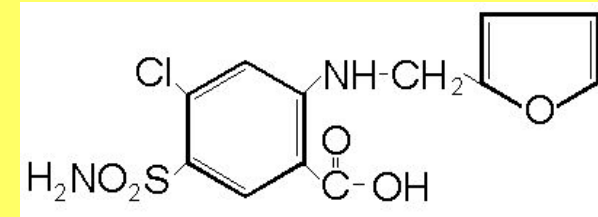
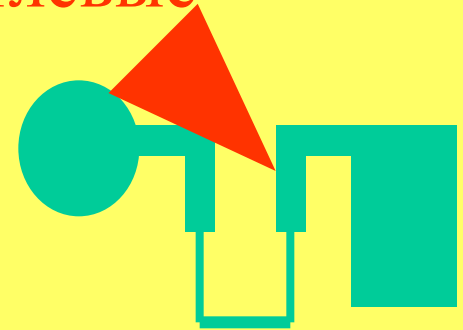
- Циклопентиазид (1 мг × 1 раз в день)
- Клопамид (20-60 мг × 1 раз в день)
- Гидрохлоротиазид (25-100 мг /сутки × 1 раз в день)
- Хлорталидон (25-100 мг × 2-3 раза в неделю)

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 фитолак, 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)

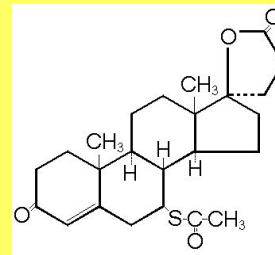
Триамтерен

Амилорид

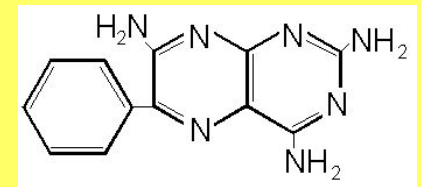
Это - слабые диуретики

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

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.