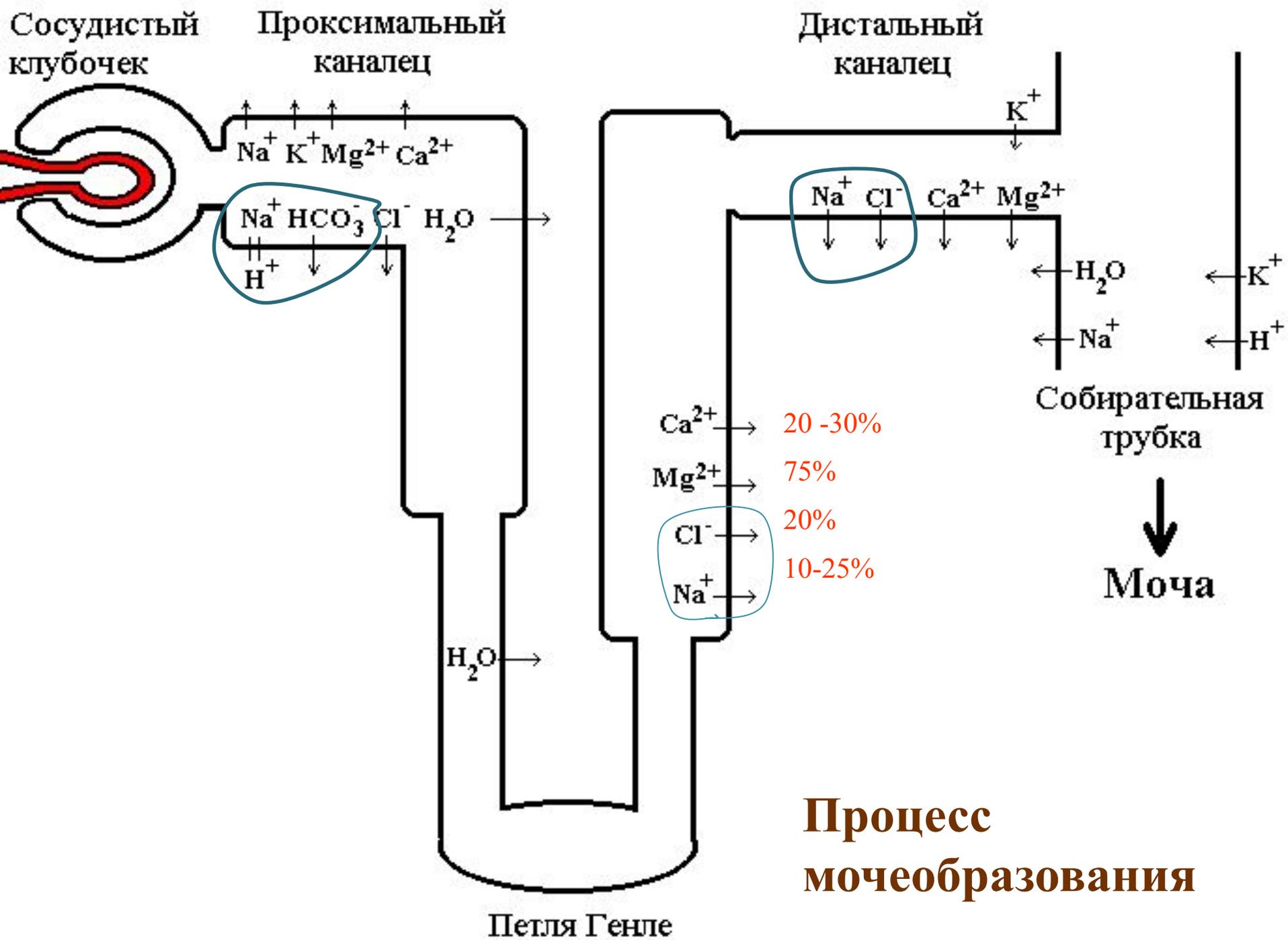




ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Диуретик следует рассматривать как вспомогательное средство, вызывающее уменьшение или исчезновение застойных явлений, способствующее выведению токсинов



Следствия изменений фильтрации и реабсорбции на 10%

	Фильтрация л/сутки	Реабсорбция	Диурез, л/сутки
Норма	100		1
↑ фильтрации на 10% (макс - до 50%)	110		1,1
↓ реабсорбции на 10% (макс - до 50%)	100	90	11

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ МОЧЕГОННЫЕ

осмотические

РЕНАЛЬНЫЕ

блокируют ферменты почек, обеспечивающие транспорт электролитов → ↓ реабсорбцию в канальцах Na^+ , K^+ , Cl^- и др.

ЭКСТРАКТЫ И НАСТОИ ИЗ РАСТЕНИЙ:

лист толокнянки (настой, отвар), трава хвоща полевого (отвар, жидкий экстракт), лист ортосифона (настой)

Классификация - ПО СИЛЕ ЭФФЕКТА

(в скобках - экскретируемая фракция ионов натрия)

1. Сильные диуретики (10-25%)

Петлевые (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$) –

- **мощные, кратковременные:** фуросемид (лазикс), буметанид (буфенокс, юринекс), этакриновая кислота (урегит).
- **длительного действия** – торасемид (унат), пиретанид (ареликс),

Осмотические (20%) - маннитол (маннит),

2. Средние диуретики (5-10%)

Бензотиазиды (тиазидные диуретики) — гидрохлортиазид (гипотиазид, 1958), циклопентазид (циклометиазид),

Тиазидоподобные (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$)

- **2 поколение - пр-е сульфаниламида:** хлорталидон (1959; гигротон, оксодолин), метолазон, ксипамид, клопамид (бринальдикс),
- **3 поколение – пр-е хлорбензамида** - индапамид (ретард)

Антагонисты вазопрессина

- **избирательные (V_2 -P):** толваптан (ОРС-41061), ликсиваптан, сатаваптан
- **неизбирательные (V_{1a} - V_2 -P):** кониваптан.

3. Слабые диуретики (3-5%)

ИКА (пр-ые сульфонидами): ацетазоламид (диакарб),

K^+ -сберегающие :

- **антагонисты альдостерона** - спиронолактон (верошпирон, альдактон), конреонат калия (солдактон), эплеренон (инспра)
- **блокаторы Na^+ -каналов:** триамтерен (1961), амилорид (1966)



ОСМОТИЧЕСК ИЕ ДИУРЕТИКИ

Маннит 15% р-р д/инф во фл. по 200 мл и 400 мл.

Вводят в/в медленно струйно или капельно.

С профилактической целью применяют в РД 500 мг/кг.

С лечебной целью — 1-1,5 г/кг массы тела.

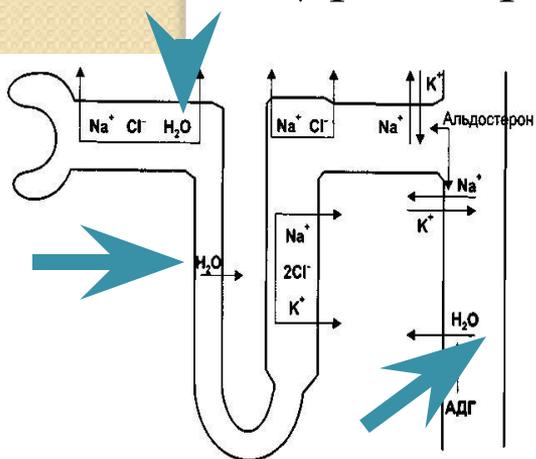
СД не должна превышать 140 - 180 г.

Повторное введение маннита следует проводить под контролем показаний водно-солевого баланса

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Механизм действия:

- При в/в введении резко $\uparrow P_{осм}$ в плазме крови $\rightarrow \uparrow$ приток жидкости из тканей в кровь;
- \uparrow ОЦК («высушивающий эффект»);
- \uparrow фильтрации в клубочках \rightarrow
- $\uparrow P_{осм}$ в моче (*не способны реабсорбироваться и подвергаться биотрансформации*) \rightarrow
- постоянно притягивают воду и первично выводят ее за собой (*по способности выводить воду из организма - самый сильный препарат*) \rightarrow
- \downarrow реабсорбции Na^+ в дистальной части нефрона



Диуретический эф-т НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ:

- гипокалиемией
- изменением кислотно-основного состояния
- повышением остаточного азота при почечной недостаточности

Осмотические диуретики

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

□ как средство дегидратационной терапии

- для предупреждение или ликвидация отека мозга (шок, опухоль мозга, абцесс)
- при отеке легких, возникшем после токсического действия на них бензина, скипидара, формалина;
- при отеке гортани.
- при остром приступе глаукомы

□ при проведении форсированного диуреза

- при отравлении ЛС:
 - барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, ПАСК, борной кислотой,
 - гемолитическими ядами (выпадение в осадок белков, гемоглобина → опасность закупорки почечных канальцев и развития анурии);
- для ↓ повреждения канальцев почек при резком ↓ фильтрации - препарат улучшает почечный кровоток (у больных с шоками, ожогами, сепсисом, перитонитом, остеомиелитом),

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- головная боль
- тошнота, рвота
- иногда аллергические реакции.

ФУРОСЕМИД 40 мг

50 таблеток

Фуросемид



sopharma
BULGARIA
произведено
РЛС

20 таблеток

Диувер
таблетки, 5 мг

торасемид

для приема внутрь

PLIVA



ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ - МОЩНЫЕ, СИЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ («ПОТОЛОЧНЫЕ») ДИУРЕТИКИ

Табл. 0.005, 0.02, 0.04 N. 10, 20, 30, 40, 50 шт; Утром, до еды.

Раствор д/ин 1% в амп по 2 мл

Детям начальная РД — 1–2 мг/кг, ВРД — 6 мг/кг

Взрослым — 20–40 мг (1/2–1 табл.) до 80–160 мг/сут в 2–3 приема

При острой почечной недостаточности в/в капельное введение 25 мг в 250 мл изотонического раствора NaCl или глюкозы; длительность инфузии - около 1 часа. При необходимости 100 мг фуросемида в 400 мл растворителя в течение 4 часов.

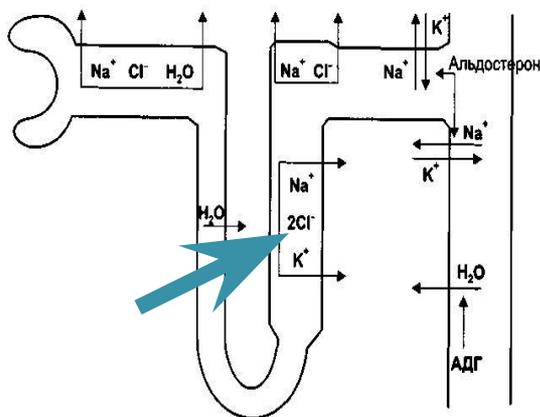
ФУРОСЕМИД
1% РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
10 АМПУЛ ПО 2 МЛ
стерильно
внутривенно
внутримышечно



Петлевые диуретики. Механизм.

Петлевые диуретики (фуросемид) уменьшают симптомы застоя жидкости несколькими способами:

- ↑ почечный кровоток (за счет ↑ синтеза простагландинов в почках).
- активно секретируются системой транспорта органических кислот в проксимальном канальце → получают доступ к своим участкам связывания на котранспортере $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (↓ процессы энергообразования) в полостной мембране восходящего канальца.
- обратимо ингибируют котранспортер $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ на апикальной мембране эпителиальных клеток толстой восходящей петли Генле.
- ↓ резорбция Mg^{2+} (первично) и Ca^{2+} (вторично) путем нейтрализации трансэпителиальной разности потенциалов.
- Фуросемид умеренно (в два раза) ↑ выведение с мочой K^+ и, в большей степени Ca^{2+} и Mg^{2+} .



- ↓ концентрацию солей в медуллярном интерстиции → ↓ резорбции воды в собирающем протоке → приводит к выработке мочи с почти такой же изотоничностью, как у плазмы.
- ↑ экскрецию Na^+ и воды в дистальных сегментах нефронов → ↓ K^+ , особенно при повышенных уровнях альдостерона.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Отечный синдром различного генеза, в том числе при ХСН, заболеваниях печени, легких и почек.
- Артериальная гипертензия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Гипокалиемия** → слабость всех мышц, анорексия, запор и нарушения ритма сердечных сокращений.
- **гипохлоремический алкалоз**
- **ототоксичность** при быстром в/в введении (этакриновая к-та) → звон в ушах, нарушения слуха или глухота (хотя и не всегда, обратима).

АНТАГОНИСТЫ ВАЗОПРЕССИНА ИЛИ ВАПТАНЫ

Клеточные эффекты **АВП** опосредованы взаимодействием с 3 типами рецепторов:

- V_{1a} -P: вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов и стимуляция факторов роста миокарда,
- V_{1b} -P: секреция АКТГ в передней доле гипофиза,
- V_2 -P: ↑ скорость внедрения водных каналов (аквапоринов) в апикальную мембрану клеток эпителия собирающего протока → ↓ его способность резорбировать воду
 - ↑ объем мочи,
 - ↓ ее осмотическую концентрацию
 - не влияют на суточную экскрецию Na^+ .

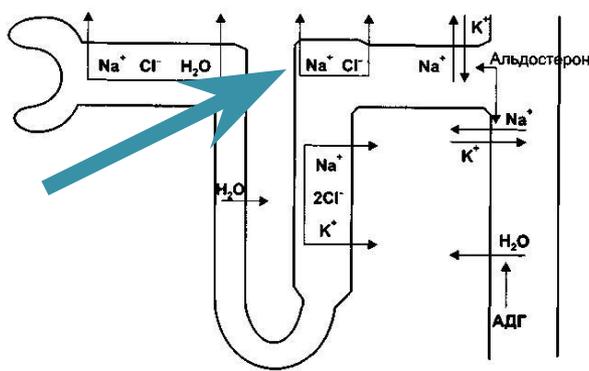


ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ



При АГ назначают по 0,025-0,05 (1-2 таблетки) вместе с гипотензивными препаратами.

Больным глаукомой - по 0,025 в день.



Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

МЕСТО ДЕЙСТВИЯ - КОТРАНСПОРТЕР Na^+/Cl^- .

- в дистальном извитом канальце → ↑ доставка NaCl и воды в собирающей проток → ↑ секрецию K^+ и H^+ в этом сегменте нефрона → может привести к клинически значимой гипокалиемии
- на клетках сосудистой системы → истощение запасов Na^+ (+ Индапамид – блок Ca^{2+} -, агонист K^+ -каналов) → ↑ **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ**
- Проявляют антикарбоангидразную активность и могут ↓ реабсорбцию HCO_3^- и K^+ в проксимальном канальце.

ХАРАКТЕРНО:

- Ca^{2+} -сберегающая функция – ↑ резорбцию в дистальном нефроне (↓ Na^+ в эпителиальных клетках канальца и ↑ функции $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -АТФ-азы на базальной мембране) ! → небольшое ↑ Ca^{2+} в сыворотке
- ↓ резорбция ионов Mg^{2+} → может развиваться гипомагниемия

Эффективность тиазидных диуретиков зависит от секреции проксимальных канальцев и клубочковой фильтрации почек.

ДОСТОИНСТВА ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

- достаточная активность ;
- достаточно быстро (через 1 час);
- достаточно долго (до 10-12 часов);
- не вызывают выраженных изменений в кислотно-основном состоянии.

НЕДОСТАТКИ :

- гипокалиемию, гипомагниемия,
- задержка солей мочевой кислоты → провокация артралгии у больного с подагрой;
- ↑ уровень сахара в крови → у больных сахарным диабетом может привести к обострению заболевания;
- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, понос, слабость).
- редко — развитие панкреатита, поражения ЦНС.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- хронические отеки, связанных с ХСН, патологией печени (цирроз), почек (нефротический синдром).
- При комплексном лечении больных с АГ.
- При глаукоме.
- При несахарном диабете (↓ ОЦК → ↓ чувство жажды).
- При идиопатической кальциурии и оксалатных камнях.
- При отечном синдроме новорожденных.
- Токсикоз на поздних сроках беременности



ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

таблетки 250 мг. Внутрь:

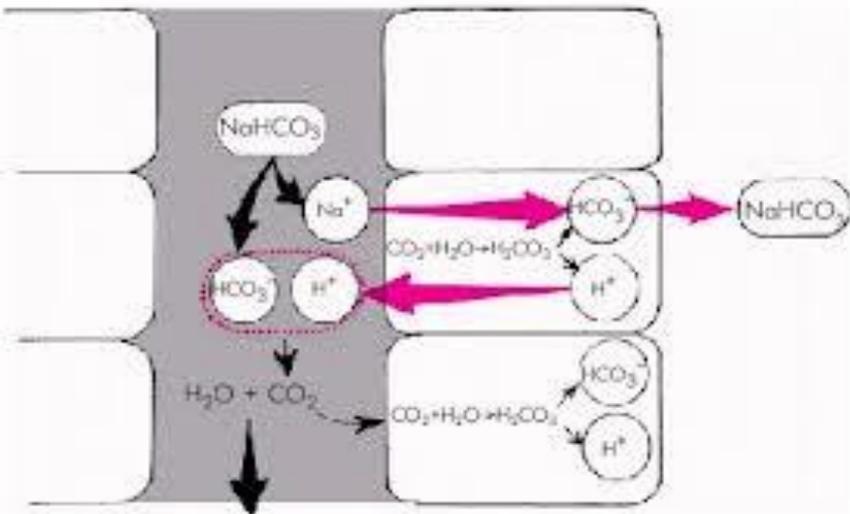
- **при хронической глаукоме** - по 0,125-0,25 1-3 р/сут через день в течение 5 дней,
- **при приступе глаукомы** начальная доза - 250-500 мг; затем каждые 6 ч по 250 мг, через 1-2 сут постепенно снижают кратность назначения сначала до 3, затем до 2 раз в сутки.
- **при эпилепсии** - 0,125-0,25 (детям) - 0,5 (взрослым) x1 р/сут 3 дня, на 4-ый день перерыв;
- **в качестве диуретика** - по 0,125-0,25 г/сут в теч-е 2-4 дн, затем перерыв;
- **при отежном синдроме** - 250 мг 1-2 раза в сутки курсами по 5 дней с последующим двухдневным перерывом.

- Система представлена угольной кислотой и гидрокарбонатом натрия (калия), имеющими общий ион HCO_3^- . Этот ион в основном образуется при диссоциации гидрокарбоната и подавляет диссоциацию слабой угольной кислоты, которая легко диссоциирует:
- *Механизм действия ингибиторов карбоангидразы:*
 Фермент карбоангидраза участвует в синтезе угольной кислоты из CO_2 и H_2O .
 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ Угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^- .
 При образовании H^+ происходит обмен в клетках проксимальных канальцев ионов водорода на ионы натрия, а вместе с ним Cl^- и H_2O . При помощи диакарба эта реакция блокируется. То есть блокируется образование H^+ , тем самым блокируется вход ионов натрия в клетку, а вместе с ними и хлора с водой, что в итоге приводит к увеличению количества мочи.
 Диакарб является довольно слабым диуретиком, но довольно широко используется в педиатрической практике для лечения гидроцефалии, в неврологической практике для лечения эпилепсии, а в глазной – для лечения глаукомы.
 Так как неабсорбированный натрий покидает организм в виде NaHCO_3^- , а ион HCO_3^- обеспечивает щелочной резерв организма, то формируется ацидоз, на фоне которого активность диакарба снижается, для чего следует назначать его с перерывами 2-3 дня.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

- Карбоангидраза, металлофермент цинка, в проксимальных отделах нефрона, в норме способствует соединению в нефроцитах CO_2 и H_2O с образованием угольной кислоты.
- Кислота диссоциирует на H^+ и $\text{HCO}_3^- \rightarrow \text{HCO}_3^-$ поступает в кровь, а H^+ — в просвет канальцев, обмениваясь на реабсорбируемый Na^+ , который вместе с HCO_3^- пополняет щелочной резерв крови.

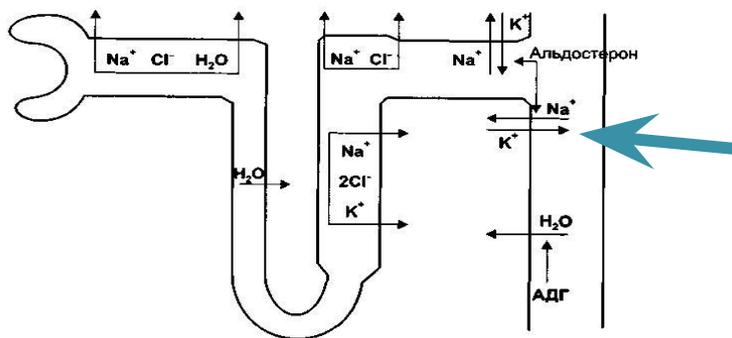
Ацетазоламид ингибирует карбоангидразу :



- ↓ поступления в кровь $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ развивается **сильнейший ацидоз** (в условиях ацидоза действие ацетазоламид прекращается),
- ↓ в моче H^+ , обменивающегося на $\text{Na}^+ \rightarrow \uparrow$ выведение Na^+ (не более 3 %) с мочой в виде гидрокарбонатов
- реабсорбция Cl меняется мало.
- компенсаторно $\uparrow \text{K}^+$ -урез \rightarrow гипокалиемии.

Показания к применению ацетазоламида:

- ↓ активности карбоангидразы в эндотелиальных клетках хориоидального сплетения → ↓ секреции и улучшению оттока спинномозговой жидкости → ↓ **внутричерепного давления:** при некоторых формах малых приступов эпилепсии, ЧМТ с повышением внутричерепного давления
- ↓ продукцию внутриглазной жидкости → ↓ **внутриглазное давление: глаукома**
- в сочетании с петлевыми диуретиками **для профилактики или устранения метаболического алкалоза.**
- при отравлении салицилатами или барбитуратами **для увеличения щелочности мочи.**
- при значительном **повышении содержания мочевой кислоты** в крови с угрозой выпадения ее в осадок.



Калийсберегающие диуретики

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Спиронолактон и его активный метаболит канренон **блокируют цитоплазматические альдостероновые рецепторы** (лиганд-зависимые транскрипционные факторы) в дистальных канальцах и собирающем протоке нефрона → нарушается связывание гормона с элементами в промоторах генов (отвечают за реабсорбцию натрия, фиброз сосудов и миокарда, воспаление и кальцификацию) → ↑ экскрецию натрия и воды с мочой, ↓ калийуреза.

- диуретический эффект развивается медленно — через 2-5 суток
- оказывают прямое положительное инотропное действие на сердечную мышцу
- не нарушают КЩР, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня рН.

СПИРОНОЛАКТОН

Показания к применению:

- первичный гиперальдостеронизм (*опухоль надпочечников, СД 100-400 мг. за 1 или 4 приема*).
- вторичный гиперальдостеронизм (*при ХСН, циррозе печени, нефропатическом синдроме*).
- отечном синдроме (*СД 100-200 мг*).
- в комплексной терапии больных АГ (*СД 50-100 мг, до 200 мг*).
- для коррекции калиевого баланса (*при использовании других мочегонных средств, для усиления кардиотонического действия сердечных гликозидов, СД 25-100 мг., ВСД 400 мг*).
- при подагре и сахарном диабете.

Назначать его целесообразно при неэффективности других видов терапии.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Диспепсические расстройства (боли в животе, диарея).
- При длительном использовании — гиперкалиемия.
- Сонливость, головные боли, кожные сыпи.
- Тромбоцитопения.
- Гормональные расстройства - обладает антиандрогенным и прогестероноподобным действием, что может вызвать гинекомастию или импотенцию у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин.

Эплеренон обладает

- большей селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов и меньше влияет на половые гормоны, чем спиронолактон
- меньшим периодом полувыведения
- отсутствием активных метаболитов

Триамтерен (пр-ое птеридина) и амилорид (пр-ое пиразиноилгуанидина) — органические основания

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

конкуренция с Na^+ из-за отрицательно заряженных областей в натриевом канале → к гиперполяризации апикальной мембраны дистального канальца и собирающего протока → ↓ электрохимический градиент, обеспечивающий движущую силу секреции K^+ в просвет канальца через базолатеральную мембрану клетки

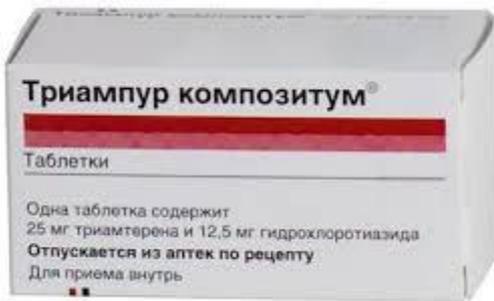
ТРИАМТЕРЕН

(начало действия через 2 — 4 ч, продолжительность — 7-16 ч).

Способствует выведению уратов.

Оказывает гипотензивное действие достаточной силы.

Препарат нельзя назначать беременным женщинам, так как происходит угнетение редуктазы, фермента, переводящего фолиевую кислоту в фолиниевую.



ПОКАЗАНИЯ

- состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов,
- отёки сердечного происхождения,
- асцит,
- нефротический синдром,
- гипертоническая болезнь.

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (при длительном приеме)

- гиперкалиемия,
- гиперхлоремический метаболический ацидоз,
- гиперурикемия.
- тошнота, рвота,
- гипотония

Осложнения лечения

мочегонными

- Учащенное мочеиспускание, дегидратация;
- ↓ АД → головокружение, ↓ способности переносить ФН и ↑ утомляемости,
- ухудшению функции почек

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА:

- обезвоживание → головокружение, жажда, сухость во рту, ↓ количества мочи, темный цвет мочи и кала.
- метаболический алкалоз (обычно повышают объем КСI-содержащих добавок и снижают дозу диуретика или временно назначают ацетазоламид);
- гипергликемия,
- гиперурикемия.

НАРУШЕНИЯ БАЛАНСА ЭЛЕКТРОЛИТОВ,

- недостаток калия → аритмии, мышечные судороги или слабость
- гипонатриемия,
- гипомагниемия (аритмии, мышечные судороги)

Применение диуретиков

- у беременных не рекомендуется (эффекты на плод неизвестны);
- диуретики выделяются материнским молоком, и проникая в организм ребенка они могут вызывать обезвоживание → **нельзя кормить грудью**
- дозы у детей должны быть меньше, чем у взрослых.
- у пожилых больных должны применяться с осторожностью.

Лабораторные критерии эффективности и безопасности:

- **Содержание электролитов в сыворотке (плазме):** K^+ (3,5—5,2 ммоль/л (в плазме несколько ниже)), Na^+ (135—145 ммоль/л), Mg, Ca, Cl **и моче:**
- **Концентрации мочевой кислоты, сахара, холестерин, параметры КОС:** величина рН артер.крови (7,36—7,44) и уровень $PaCO_2$ (36—44 мм рт.ст.)
- **гематокрит**

Диуретики растительного происхождения. Мочегонные чаи и сборы

Семена льна	1 ч.л. заливают 1 л. кипятка и подогревают 15 мин., дают настояться 1 ч в закрытой кастрюле. Готовый настой пьют теплым каждые 1,5-2 часа по ½ стакана.
Березовые листья	Мелко нарезают 1 чашку листьев, заливают их кипятком (1 л) с солью (1 ст. ложку). Настаивают 30-40 мин. Компрессы делать по 5-6 раз в день.
д/приема внутрь	при отеках почечного и сердечного происхождения. молодые весенние листья березы (100 гр.) заливают теплой водой (0,5 л), настаивать 6-7 часов. принимают по 3 р/сутки.
Чай из шиповника	Общеукрепляющее и мочегонное средство. На стакан кипятка 2-3 ч.л. шиповника. Заваривать в термосе. Стакан готового настоя выпивают в течение дня.
Листья толокнянки	применяют для лечения воспалительных заболеваний мочевого пузыря и мочевыводящих путей. 0,5—1 г листьев на прием, по 3—5 р/день. противопоказано при любых заболеваниях почек.
Листья брусники	Обладают слабым мочегонным и противовоспалительным действием, подавляют развитие болезнетворных бактерий. Отвар из листьев брусники 1—2 г принимают по 3—4 р/день.
Листья ортосифона тычиночного (кошачий ус)	слабое мочегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие. Усиливает секрецию желудочного сока.