

Лекция

Диуретики

Преподаватель Чернова И.А.

2022

Диуретики

- **Мочегонными средствами, или диуретиками,** называются вещества, вызывающие увеличение выведения из организма воды и уменьшение содержания жидкости в тканях и серозных полостях тела.
- Диуретики применяются при заболеваниях, сопровождающихся задержкой жидкости в организме, особенно при хронической недостаточности кровообращения, нефротическом синдроме, циррозе печени, при гипертонической болезни, глаукоме и других заболеваниях.
- Терапевтическое действие диуретиков не всегда обусловлено усилением диуреза, тем не менее диуретический эффект является основным их фармакологическим признаком.

Нефрон

- Точкой приложения действия диуретиков является структурно-функциональная единица почек – **нефрон**.
- Нефрон представляет собой образование, различные отделы которого существенно отличаются не только функционально, но и морфологически.
- В структуре нефрона различают проксимальный отдел, который включает в себя извитые канальцы первого порядка и прямые канальцы, и дистальный отдел, который подразделяется на восходящий прямой каналец, извитые канальцы и собирательные трубки.
- В нефроне осуществляются три основные процесса мочеобразования: фильтрация, канальцевая реабсорбция, секреция.

СТРОЕНИЕ НЕФРОНА

Приносящая артериола

Выносящая артериола

Капиллярный клубочек (Мальпиги)

Дистальный извитой каналец

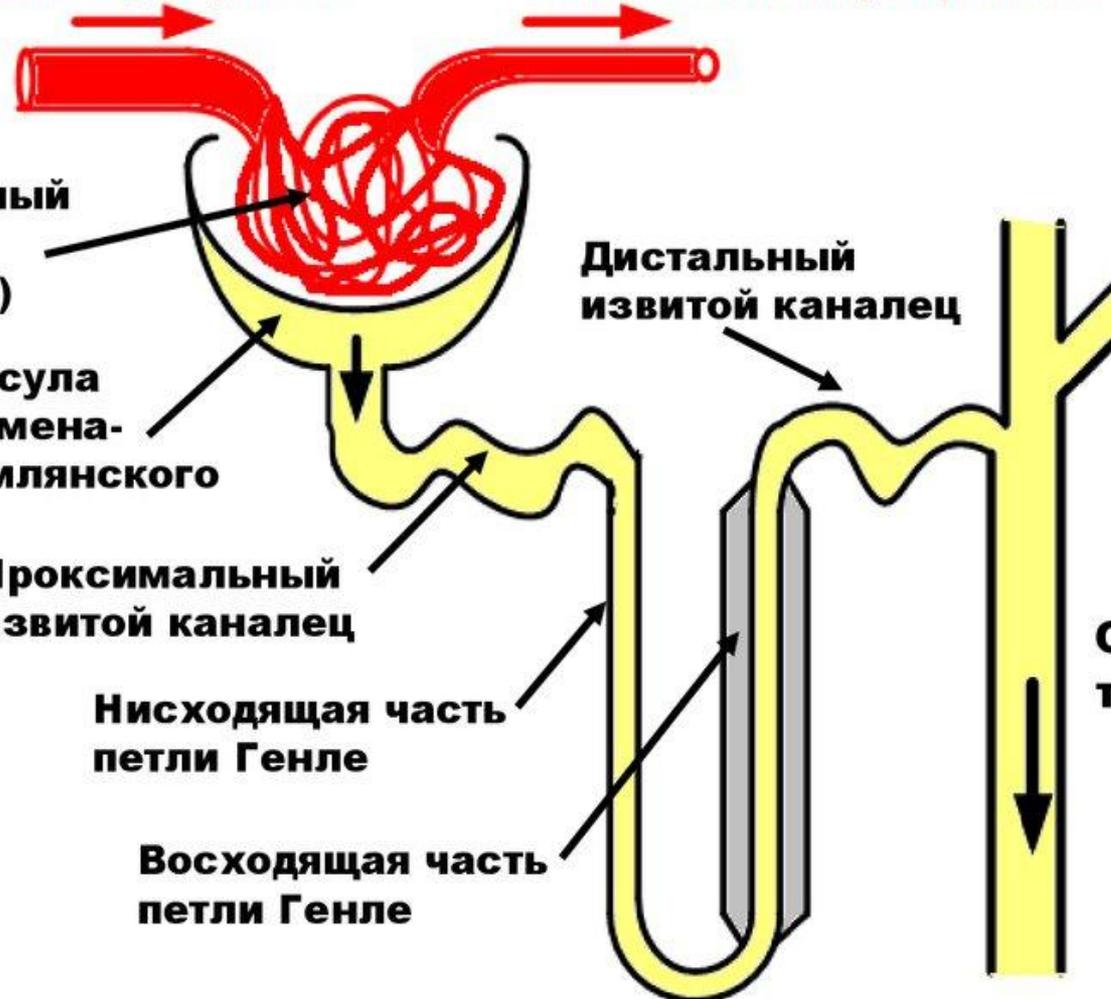
Капсула Боумена-Шумлянского

Проксимальный извитой каналец

Нисходящая часть петли Генле

Восходящая часть петли Генле

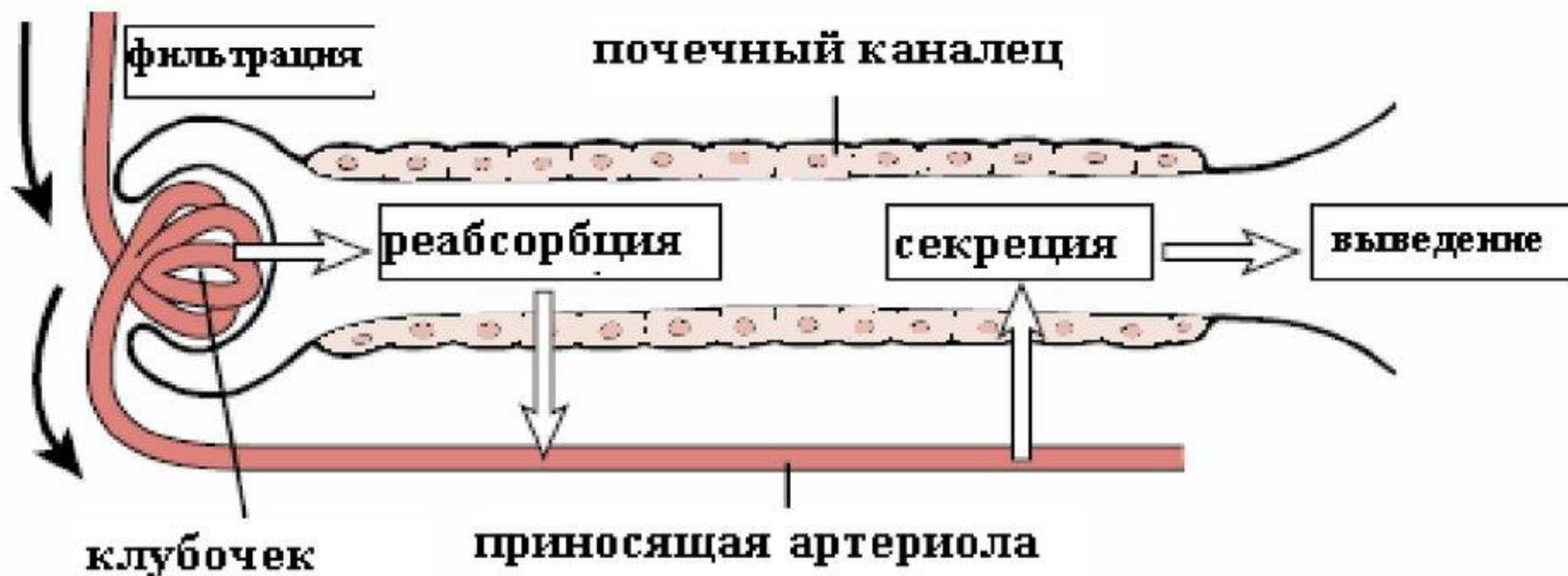
Собирающая трубочка



Функциональные отделы нефрона отвечают:

- **КЛУБОЧЕК** – за фильтрацию
- **ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ** – за *обязательные* реабсорбцию и секрецию
- **ДИСТАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ** (дистальный каналец + собирательная трубочка) – за *факультативные* реабсорбцию и секрецию)
- в **ПЕТЛЯ ГЕНЛЕ** – продолжается *обязательная* реабсорбция; регулирует водно-осмотический баланс, от ее функции зависит способность почек концентрировать мочу.

Процессы, из которых складывается образование мочи: **1.Фильтрация 2.Реабсорбция 3.Секреция**
Конечным продуктом этих процессов является моча.



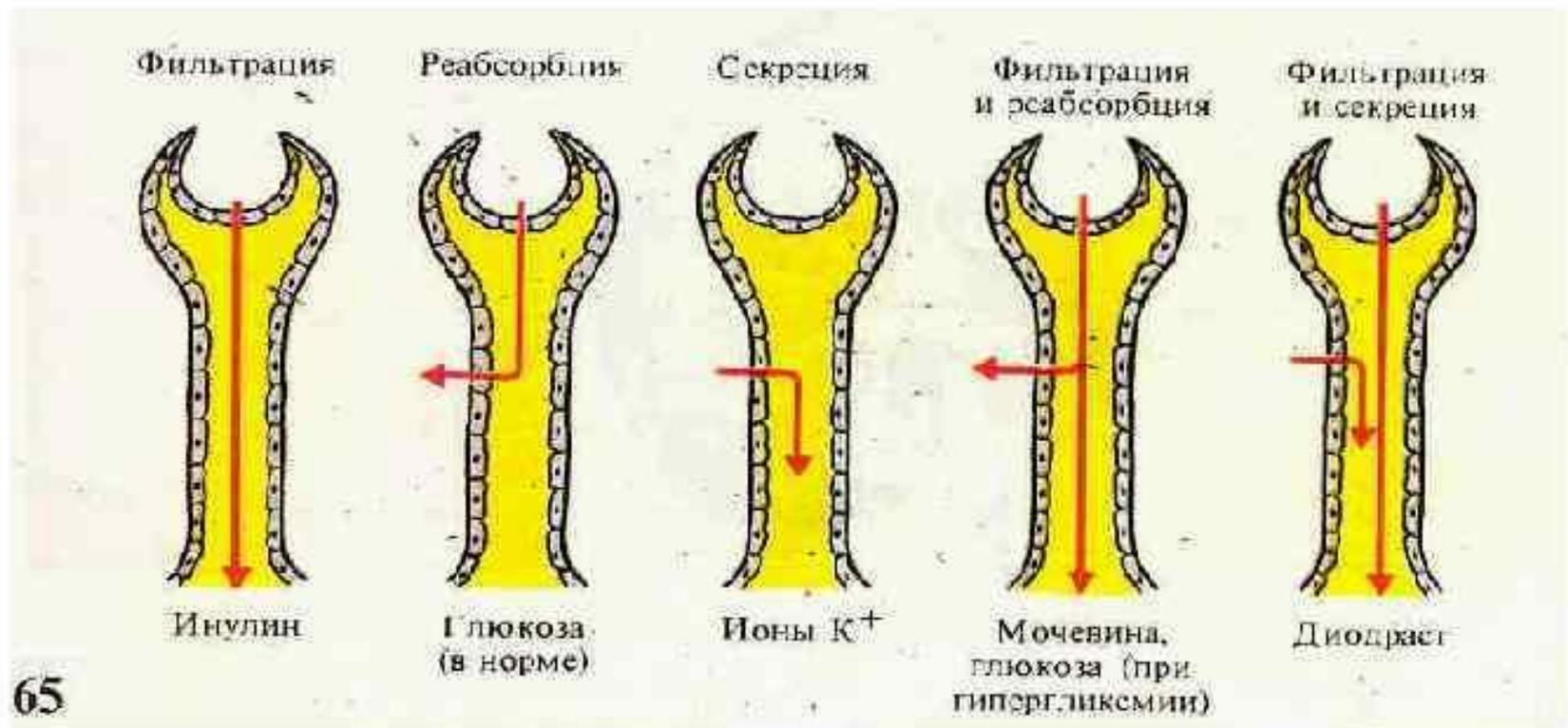
Механизмы мочеобразования-

три последовательных процесса :

- **клубочковой фильтрации** (ультрафильтрации) воды и низкомолекулярных компонентов из плазмы крови в капсулу почечного клубочка с образованием первичной мочи;
- **канальцевой реабсорбции** — процесса обратного всасывания профильтровавшихся веществ и воды из первичной мочи в кровь;
- **канальцевой секреции** — процесса переноса из крови в просвет канальцев ионов и органических веществ.

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

- КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ
- КАНАЛЬЦЕВАЯ РЕАБСОРБЦИЯ
- КАНАЛЬЦЕВАЯ СЕКРЕЦИЯ



Фильтрация

- Фильтрация воды и низкомолекулярных компонентов плазмы через клубочковый фильтр обусловлена разностью между гидростатическим давлением крови в капиллярах клубочков (70 мм рт. ст.), онкотическим давлением белков плазмы крови (30 мм рт. ст.) и гидростатическим давлением в капсуле клубочка (20 мм рт. ст.).
- Фильтрация происходит только в том случае, если давление крови в капиллярах клубочков превышает сумму онкотического давления белков плазмы крови и давления жидкости в капсуле клубочка.

Клубочковая фильтрация



- I - гидростатическое давление в клубочковых капиллярах
- II - онкотическое давление в клубочковых капиллярах
- III - гидростатическое давление в капсуле клубочка

- Выход жидкости из клубочковых капилляров в капсулу клубочка (капсула Боумена-Шумлянского)

Реабсорбция

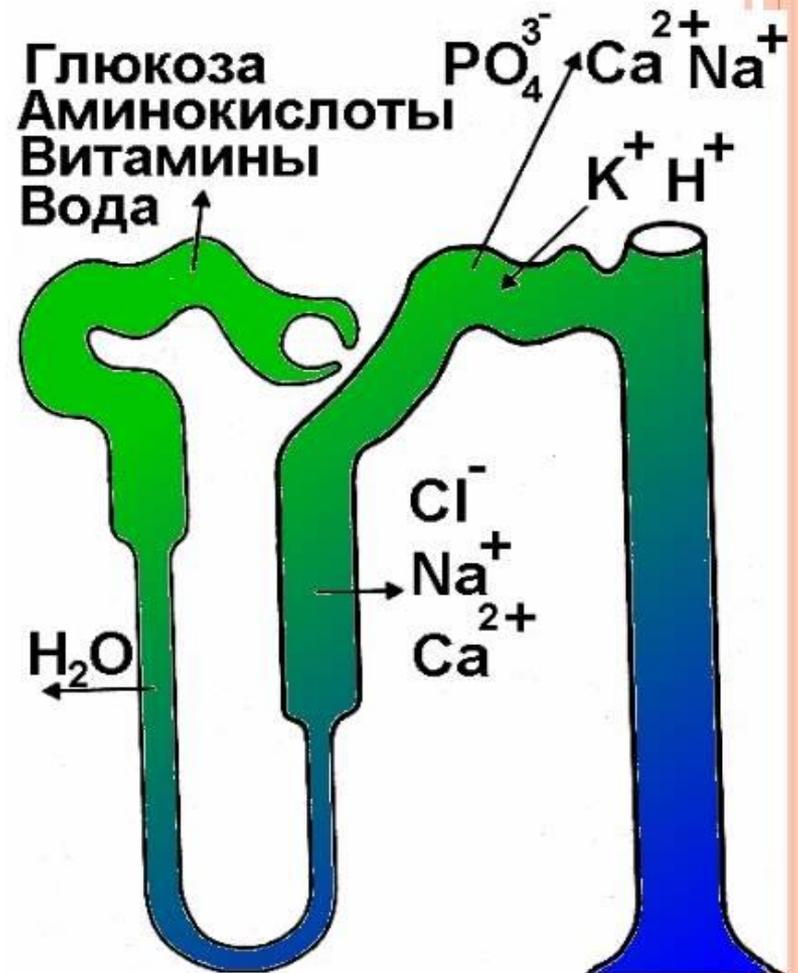
- Клубочковый фильтр малопроницаем для высокомолекулярных веществ. Следовательно, в результате фильтрации образуется первичная моча (180л), содержащая небольшое количество высокомолекулярных белков, глюкозу, мочевины, мочевую кислоту, креатинин.
- Проксимальный отдел нефрона – это место интенсивной реабсорбции воды и солей (ионов Na^+ , бикарбонатов, фосфатов).
- Первичным процессом является реабсорбция Na^+ и Cl^- клетками почечного эпителия. Этот процесс требует значительных энергетических затрат

Реабсорбция

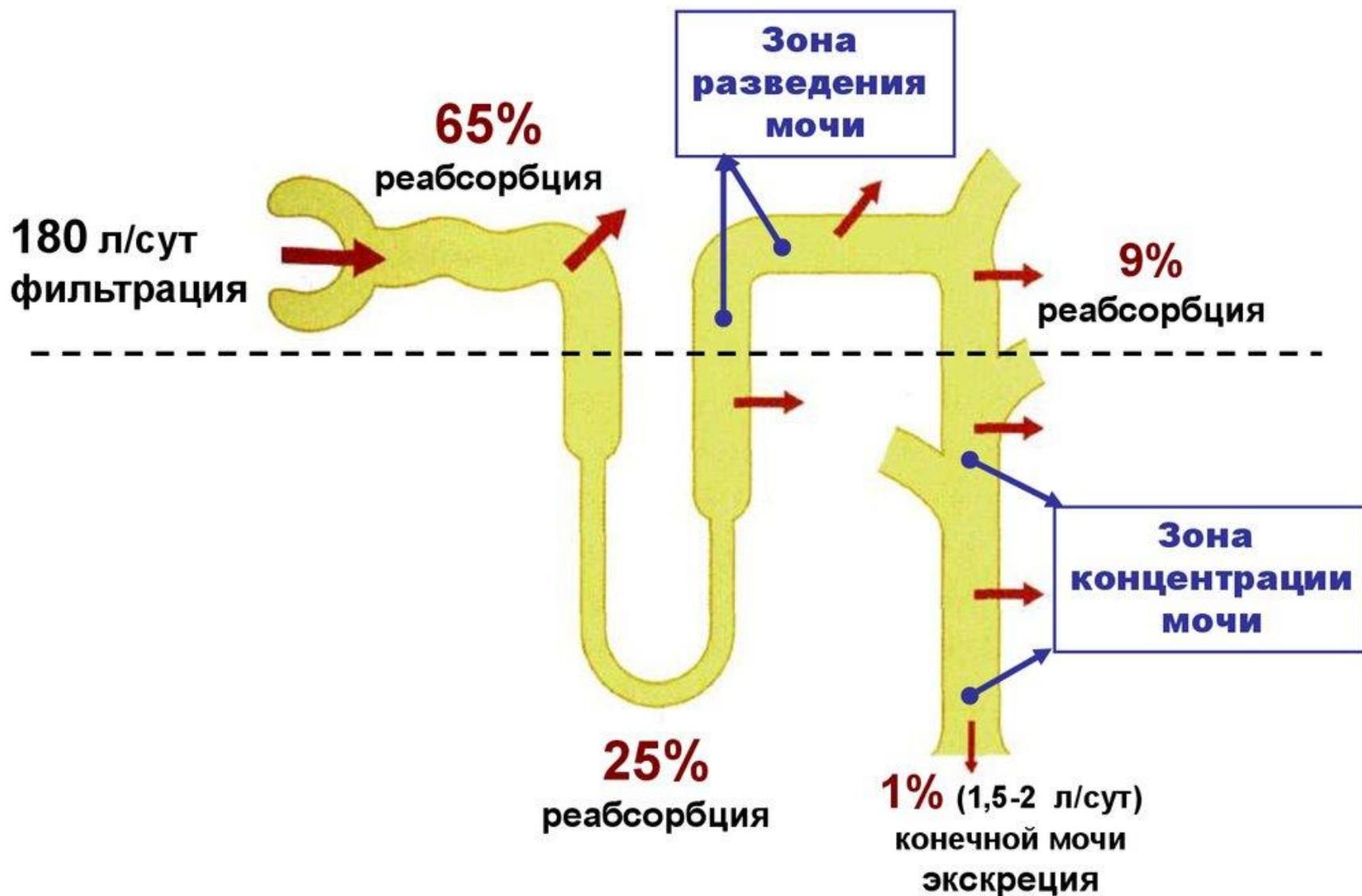
- В результате реабсорбции воды и других компонентов фильтрата, объем первичной мочи резко уменьшается (до 1-1,5л) и образуется вторичная моча.
- В петле нефрона всасывается до 25% Na^+ , в дистальном извитом канальце – около 9%, менее 1% Na^+ реабсорбируется в собирательных трубках или экскретируется с мочой.
- Калий при этом не только реабсорбируется, но и секретруется при его избытке в организме

КАНАЛЬЦЕВАЯ РЕАБСОРБЦИЯ

- Активная реабсорбция происходит в проксимальных канальцах.
- Имеет значения для эндогенных веществ (глюкозы и аминокислот)
- Малое количество ЛВ подвергается активной реабсорбции.



ФИЛЬТРАЦИЯ И РЕАБСОРБЦИЯ



Секреция

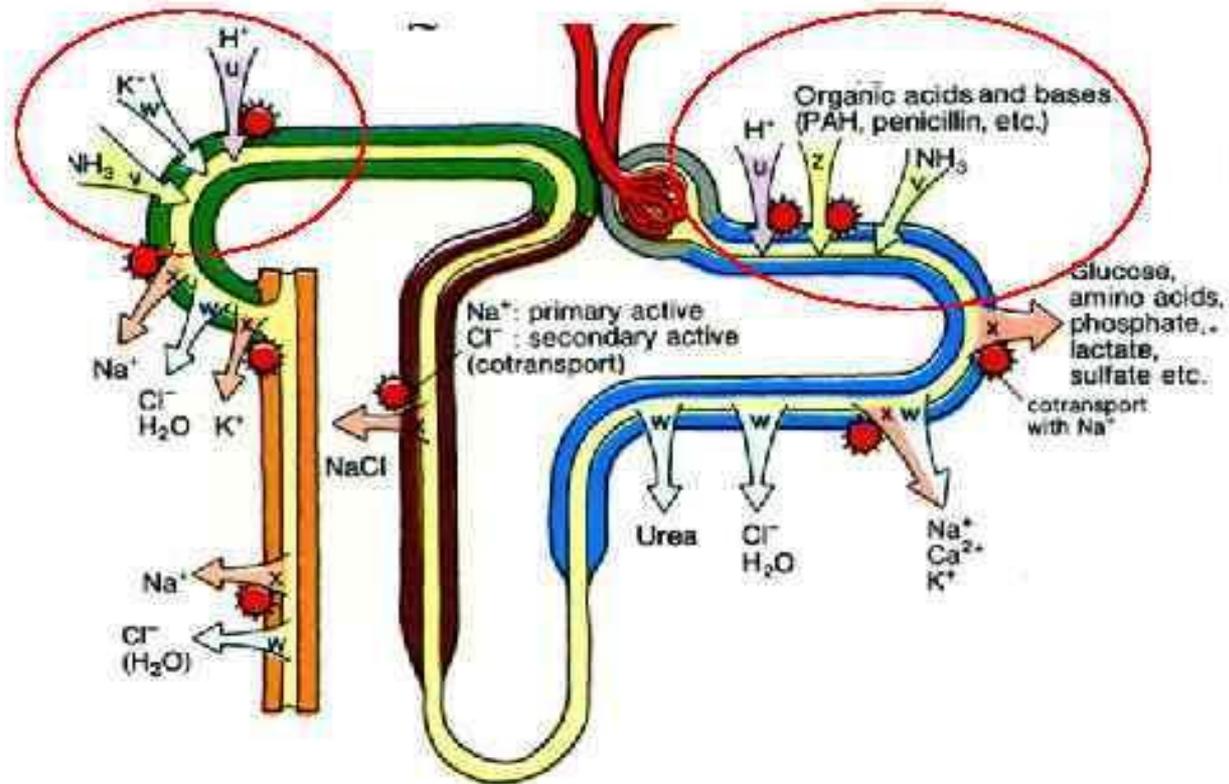
- Обратное всасывание веществ, т.е. их транспорт из просвета канальцев в интерстициальную ткань почки и в кровь, определяется по разности между количеством вещества, профильтровавшегося в клубочках и выделенного с мочой.
- В выделении из организма продуктов обмена и чужеродных веществ большое значение имеет их секреция из крови в просвет канальца против концентрационного и электрохимического градиента.
- В результате секреции из организма

СЕКРЕЦИЯ

Канальцевая секреция - перенос клетками канальцев веществ из крови и интерстициальной жидкости в мочу.

Что секретируется?

- вещества из крови – органические кислоты, основания, ионы (K^+ , H^+).
- вещества, синтезированные в клетках нефрона (гиппуровая кислота; аммиак и др.)

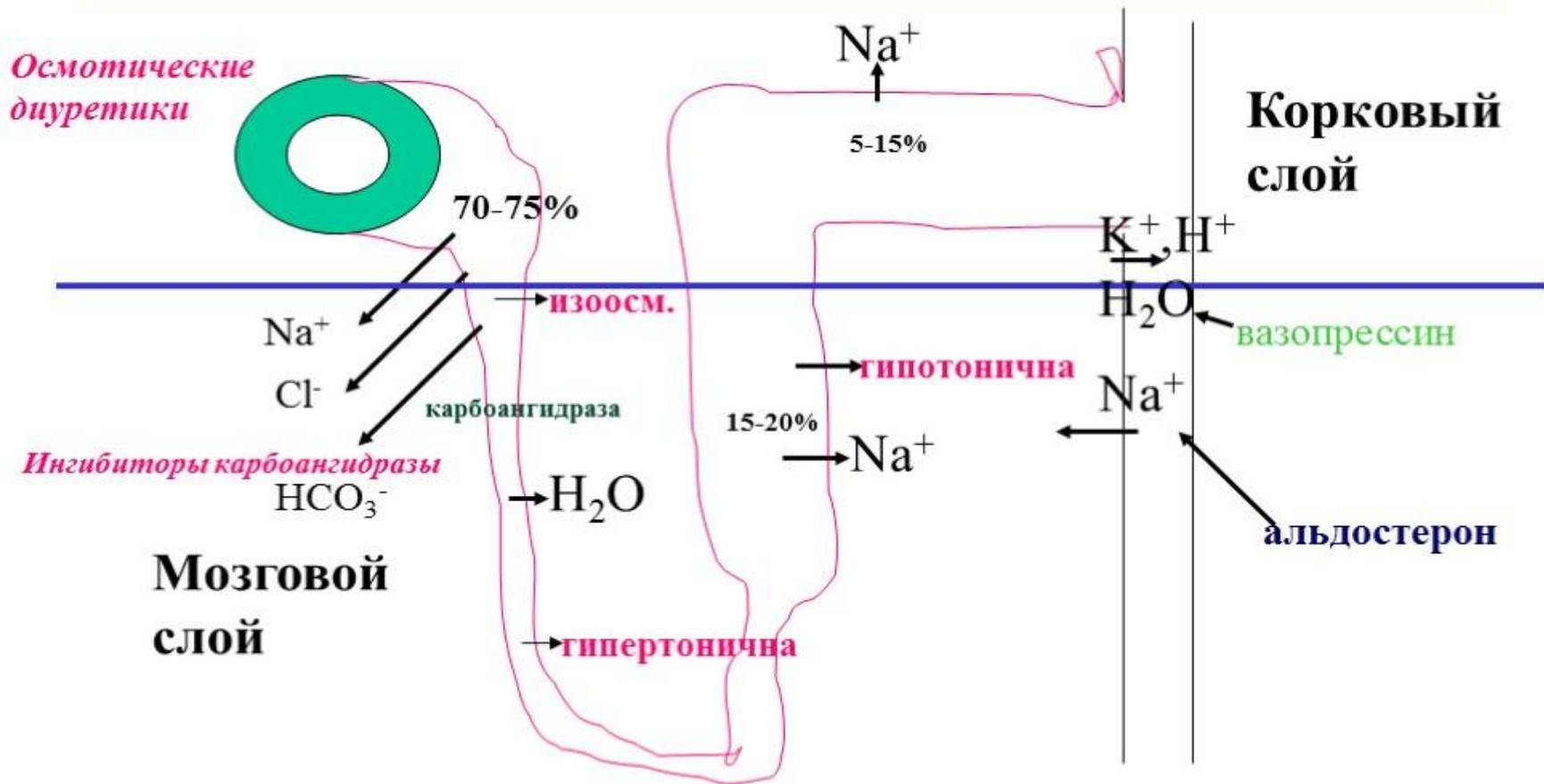


КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

ПО МЕСТУ И ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ В

1. НЕФРОНЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ	АЦЕТАЗОЛАМИД МЕТАЗОЛАМИД
2. ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ	ФУРОСЕМИД, ТОРАСЕМИД БУМЕТАНИД, ЭТАКРИНОВАЯ К-ТА
3. ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ	ГИДРОХЛОРОТИАЗИД БЕНДРОФЛУМЕТИАЗИД ИНДАПАМИД, ХЛОРТАЛИДОН КЛОПАМИД, МЕТОЛАЗОН
4. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА	СПИРОНОЛАКТОН
5. КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ	ТРИАМТЕРЕН, АМИЛОРИД
6. АНТАГОНИСТЫ АДГ	ДЕМЕКЛОЦИКЛИН СОЛИ ЛИТИЯ
7. ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ	МАННИТОЛ

Процессы мочеобразования



Классификация по локализации действия в нефроне и механизму действия

- I. Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию
 - Производные ксантина
 - эуфиллин
 - теофиллин
 - теобромин
- II. Средства, действующие на проксимальный каналец нефрона
 1. Осмотические диуретики
 - маннит (маннитол)
 - мочеви́на
 2. Ингибиторы карбоангидразы
 - диакарб

Классификация по локализации действия в нефроне и механизму действия

- III. Средства, действующие в области петли Генле (петлевые диуретики)
 - фуросемид (лазикс)
 - кислота этакриновая
 - дихлотиазид (гипотиазид)

Классификация по локализации действия в нефроне и механизму действия

- IV. Антагонисты альдостерона
 - спиронолактон (верошпирон)
- V. Блокаторы транспорта ионов натрия и калия через апикальную мембрану эпителия почечных канальцев
 - триамтерен
 - амилорид

Классификация по Видалю

1. Сильнодействующие диуретики:

- а) петлевые (буфенокс, ксипамид, фуросемид, этакриновая кислота);
- б) осмотические диуретики (маннитол);

2. Диуретики средней силы действия:

- а) тиазидные (дихлотиазид);
- б) нетиазидные (клопамид, индапамид, оксодолин);

3. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид);

4. Ингибиторы карбоангидразы (диакарб);

5. Комбинированного состава:

- Гидрохлортиазид + триамтерен = триампур композитум
- Фуросемид + спиронолактон = лазилактон
- Фуросемид + триамтерен = фурезис

6. Препараты с диуретическим эффектом:

- а) фитопрепараты (плоды можжевельника, почечный чай, трава хвоща);
- б) сердечные гликозиды;
- в) ингибиторы фосфодиэстеразы (эуфиллин).

IV. Клиническая классификация диуретиков:

1. Мощные (петлевые) (фуросемид, этакриновая кислота);
2. Умеренно действующие (дихлотиазид, клопамид, ксипамид, маннитол);
3. Слабо действующие (триамтерен, амилорид, спиронолактон).

Применение диуретиков

- 1. Отёки на почве сердечной, печёночной и почечной недостаточности, острый отёк мозга, легких, гортани.
- 2. Гипертоническая болезнь.
- 3. Дезинтоксикационная терапия инфекционных, токсических состояний (для форсированного диуреза).
- 4. Глаукома, эпилепсия.

Механизм действия диуретиков

В зависимости от характера диуретического действия:

- Ингибиторы карбоангидразы, осмотические диуретики (вызывают преимущественно водный диурез) – действуют преимущественно на проксимальные канальцы нефрона
- Петлевые диуретики (наиболее выраженное диуретическое действие) - подавляют реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле - увеличивают экскрецию натрия на 15-25%
- Тиазидные - действуют преимущественно в области дистальных канальцев нефрона - увеличивают экскрецию натрия на 5-10%
- Калийсберегающие - действуют преимущественно в области собирательных трубочек - увеличивают экскрецию натрия не более чем на 5%

Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию

Механизм действия ксантинов

- Ксантины – способны ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению содержания ц-АМФ и проявляется спазмолитическим эффектом: расширением сосудов почек, сердца, головного мозга, а также гладких мышц бронхов
- Расширение сосудов клубочков почек вызывает усиление кровообращения и увеличение образования первичной мочи, также увеличение скорости прохождения первичной мочи по нефрону, значит уменьшается время контакта первичной мочи с эпителием канальца, что приводит к уменьшению реабсорбции и, значит, к увеличению выделяемой мочи
- Эуфиллин используется 24% раствор внутримышечно и 2,4% внутривенно

Диуретики в проксимальных канальцах нефрона

- Происходит активная реабсорбция натрия, сопровождающаяся изотоническим потоком воды в интерстициальное пространство
- На реабсорбцию ионов в этом отделе влияют осмотические диуретики и ингибиторы карбоангидразы
- Осмотические диуретики (маннитол) - группа препаратов, фильтрующихся в клубочках нефрона, но плохо реабсорбирующихся
- В проксимальных канальцах нефрона повышают осмотическое давление фильтрата и выделяются почками в неизмененном виде с изоосмотическим количеством воды

Фармакология осмотических диуретиков (маннитол, мочеви́на)

Фармакокинетика

- Осмотические диуретики плохо всасываются из ЖКТ, поэтому вводят парентерально
- При приеме внутрь маннитол вызывает осмотическую диарею, в организме не метаболизируется, выводится путем почечной фильтрации без последующей канальцевой реабсорбции

Показания к применению

- В качестве дегидратирующего средства назначают для быстрого снижения внутричерепного или внутриглазного давления при отеке мозга, внутричерепной гипертензии, эпилептическом статусе, остром приступе глаукомы
- Применяют в рамках форсированного диуреза при отравлениях барбитуратами, салицилатами и другими веществами
- Маннитол показан для профилактики и лечения острой почечной недостаточности при условии сохранения фильтрационной функции почек

Фармакология осмотических диуретиков (маннитол, мочеви́на)

Побочные эффекты

- Дегидратация, диспепсические расстройства,
- Нарушения электролитного баланса, головная боль, галлюцинации

Противопоказания

- Осмотические диуретики не применяют у больных с тяжелыми нарушениями функции почек – в этом случае моча может не образовываться даже при осмотической нагрузке и тогда гипертонический раствор вызывает увеличение внутрисосудистого объема жидкости и развитие острой сердечной недостаточности и отека легких
- Не назначают больным с декомпенсацией ХСН из-за увеличения объема внеклеточной жидкости и нагрузки на сердце,
- При электролитных нарушениях гипохлоремии и гипонатриемии, гипокалиемии

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ Cor MedicaLe

препарат



нефрон



3 ↑ выведение мочи



ОАО "БИОХИМИК"
400000, г. Саранск, ул. Вокзальная, 15 А
т/факс: 8342 47-36-48, 47-36-78

МАННИТ
МАННИТОЛ
раствор для инфузий 150 мг/мл

ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО
СТЕРИЛЬНО 200 мл

Состав:
активное вещество
маннитол (маннит) - 150 г
Вспомогательные вещества:
вода для инъекций - 9,9 г
Итого в упаковке - 100 г
Термическая стерильность - 11,32 мОсм/л

Положить в сухое место при температуре не выше 20 °С.
Изучить этикетку кристаллического препарата и его состав.
Медленной струей при температуре от 50 до 70 °С.
Для получения инъекционного раствора смешать порционные
порошковые дозировки при температуре 36 °С и кристаллы
маленькими порциями, избегая резких движений.
Положить в недоступном для детей месте.
Нельзя использовать препарат после вскрытия бутылки
и истечения срока годности, указанного на упаковке препарата.
И. № 000208601

1410616



ОАО "БИОХИМИК"
Россия, 400000, Саранск/Саранск
Вокзальный пр., д. 15, а. 1-й этаж
Тел.: +7 (8342) 48-41-87
Факс: +7 (8342) 48-41-88
www.biochemnet.com

МАННИТОЛ
150 мг/мл
Маннитол
Раствор для инфузий 400мл

Состав (включая 1 л):
Активное вещество:
Маннитол - 150,0 г
Вспомогательные вещества:
Вода для инъекций - 9,0 г
Итого в упаковке - до 1 л
Термическая стерильность:
11,32 мОсм/л
Для получения
01-02-2016
400

Стерильность - гарантирована
Время перемешивания
в воде 25 мин.
Вспомогательные вещества
Вспомогательные вещества
Маннитол (маннит) - 150,0 г
Вспомогательные вещества:
Вода для инъекций - 9,0 г
Итого в упаковке - до 1 л
Термическая стерильность:
11,32 мОсм/л
Для получения
01-02-2016
400

4 780013 24 1230

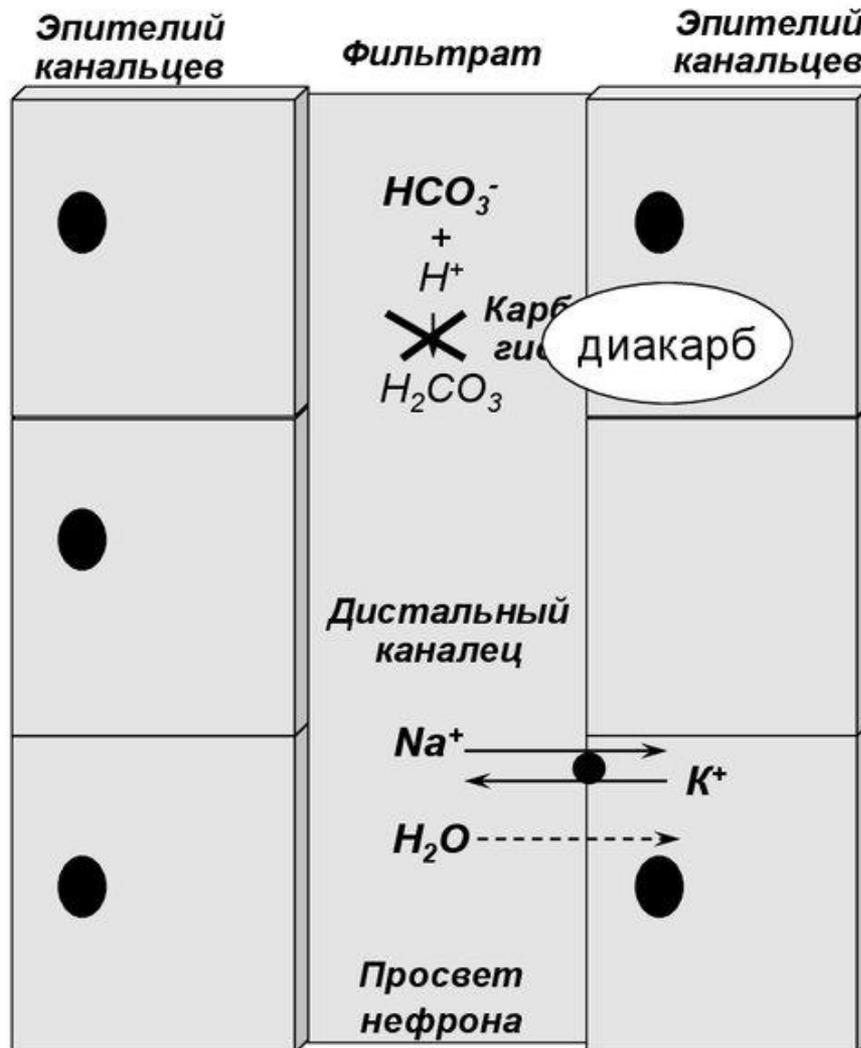
Диуретики в проксимальных канальцах нефрона

Ингибиторы карбоангидразы

- Препараты этой группы (ацетазоламид или диакарб): снижают реабсорбцию бикарбонатов в проксимальных канальцах путем угнетения процессов гидратации углекислоты. Образующиеся при этом процессе ионы водорода поступают в просвет канальца в обмен на ионы натрия
- Таким образом, применение ингибиторов карбоангидразы увеличивает экскрецию воды, Na^+ и HCO_3^- (бикарбонатов).
- Увеличение концентрации Na^+ в просвете канальца приводит к увеличению секреции K^+ .
- Потеря бикарбоната может привести к возникновению метаболического ацидоза, диуретическая активность ингибиторов карбоангидразы также снижается.

Механизм действия ингибиторов карбоангидразы Ацетазоламид (диакарб)

Механизм действия



Диакарб блокирует работу карбоангидразы, в результате в просвете нефрона остаются:

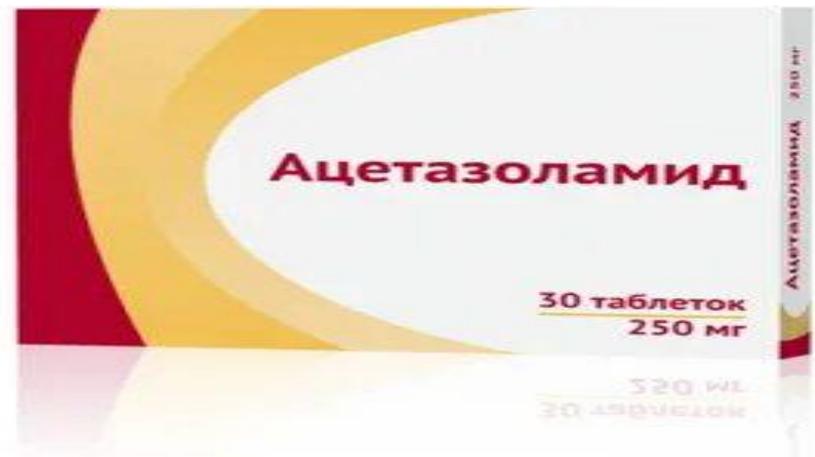
- Na,
- вода (диуретический эффект)
- отфильтрованное буферное основание (защелачивание мочи)

Ионы Na, оставшиеся в просвете нефрона, обмениваются на ионы K в дистальных отделах, что приводит к увеличению выведения K из организма, реабсорбции Na и снижению диуретического эффекта

Фармакология ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид)

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация ч/з 2 ч, продолжительность действия - до 12 часов
- Распределяется главным образом в эритроцитах, почках, мышцах, тканях глазного яблока и ЦНС
- Связь с белками крови высокая, проникает через плацентарный барьер,
- Биотрансформации не подвергается, выводится почками в неизменном виде
- Форма выпуска:
- Ацетазоламид (acetazolamide)
- син. Диакарб
- Таблетки 250 мг



Фармакология ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид)

Показания

- При глаукоме,
- Повышении внутричерепного давления,
- Малых приступах эпилепсии,
- При предменструальном синдроме,
- Для профилактики и лечения острой горной болезни
- При задержке жидкости и отечном синдроме, связанном с ХСН, легочным сердцем, нарушением функций печени или почек (особенно в сочетании с алкалозом)
- применяют в составе комплексного лечения



Фармакология ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид)

Побочные эффекты

- сонливость, головокружение, головные боли
- при длительном приеме возможны - парестезии,
- дезориентация,
- гемолитическая анемия,
- гипокалиемия,
- метаболический ацидоз,
- нефролитиаз,
- преходящая гематурия и глюкозурия

Фармакология ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид)

Противопоказания

- метаболический ацидоз и склонность к ацидозу (при СД),
- нарушение функций печени и почек (в том числе острая и ХПН),
- гипокалиемия,
- беременность

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- Мочегонный эффект ацетазоламида усиливается теофиллином, ослабляется кислотообразующими диуретиками
 - При одновременном приеме повышается риск появления токсических эффектов салицилатов, карбамазепина, эфедрина
- ## Применение
- Препарат не следует назначать более 5 суток подряд из-за риска развития метаболическою ацидоза

Действие диуретиков в восходящих отделах петли нефрона

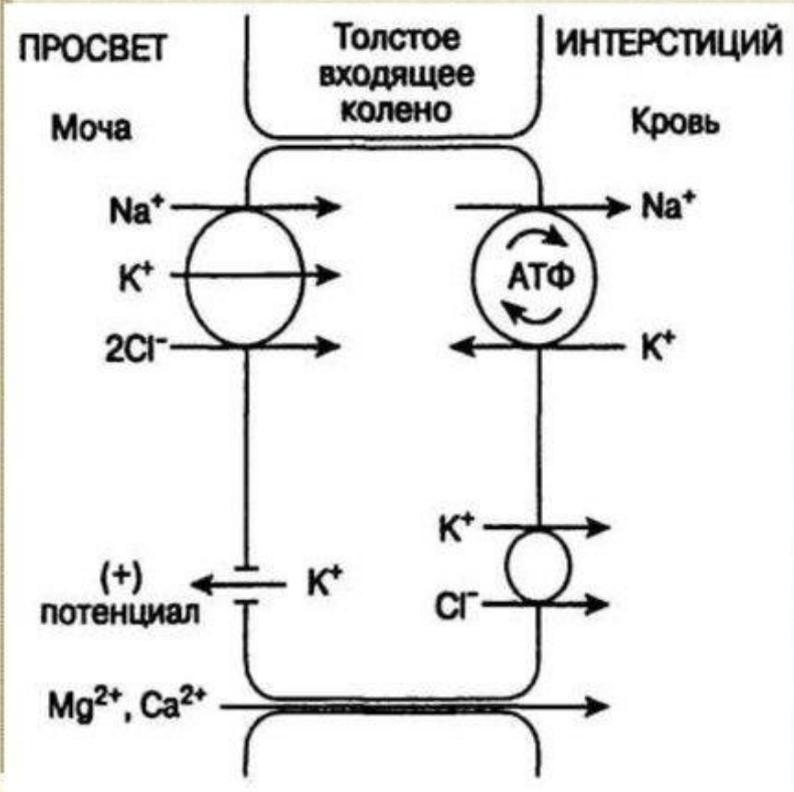
В восходящем отделе петли Генле:

- ионы хлора активно переходят в интерстициальное пространство, увлекая за собой ионы натрия и калия ($\text{Na}^+ : \text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$ -котранспортер), почти половина ионов натрия в этом отделе реабсорбируется пассивно.
- в результате интерстициальная жидкость становится гипертоничной по отношению к жидкости в просвете канальца
- Для молекул воды восходящий отдел петли нефрона непроницаем, но в нисходящих отделах петли - идет активный переход жидкости в интерстициальное пространство и капилляры

Действие диуретиков в восходящих отделах петли нефрона

- Петлевые диуретики (фуросемид) селективно блокируют $\text{Na}^+ : \text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$ котранспортер, нарушая транспорт ионов, что приводит к усилению диуреза
- Одновременно повышается экскреция ионов магния и кальция

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ



Толстое восходящее колено петли Генле активно реабсорбирует около 35 % профильтрованного NaCl, но в отличие от проксимального канальца и тонкого колена петли оно плохо проницаемо для воды.

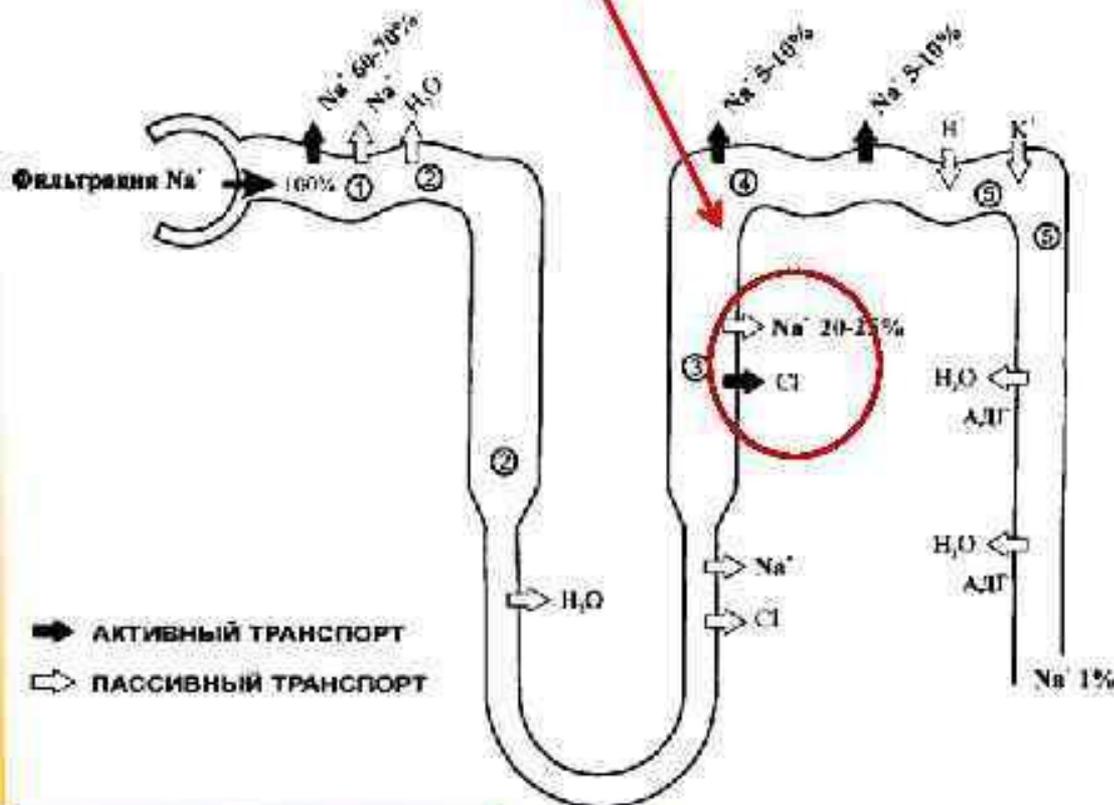
Система транспорта NaCl в люминальной мембране толстого восходящего колена представлена Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ - котранспортером.

Петлевые диуретики селективно блокируют Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ - котранспортер, что вызывает повышение экскреции с мочой NaCl и Mg²⁺ с Ca²⁺.

Петлевые диуретики

фуросемид

Восходящая часть Петли Генле - точка приложения



Фармакодинамика:

подавляет реабсорбцию Cl^- , Na^+ и K^+ , в результате чего снижается реабсорбция воды.

Фармакология петлевых диуретиков

Петлевые диуретики - фуросемид, торасемид, этакриновая кислота

Фармакокинетика

- начало диуретического эффекта при приеме внутрь через 30-60 мин, максимум через 1-2ч;
- при в/в введении эффект через несколько минут, пик через 30мин, продолжительность действия 2часа

Показаны:

- при выраженной задержке жидкости - отеках, связанных с декомпенсацией ХСН, циррозом печени, заболеваниями почек (в том числе ОПН),
- острой левожелудочковой недостаточности (отек легких),
- острых интоксикациях (форсированный диурез)
- также назначают для лечения гиперкальциемии

Не используют для лечения АГ, но, можно назначать для купирования гипертонических кризов - как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами

Фармакология петлевых диуретиков

Противопоказания

- Тяжелые нарушения функции почек, печени, панкреатит, сахарный диабет, гиперурикемия,
- Нарушение слуха, повышенная чувствительность к сульфаниламидным препаратам
- С осторожностью назначают больным с желудочковыми аритмиями

Побочные эффекты

- Нарушения солевого баланса - гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия и гипомагниемия
- Ототоксичность - наиболее часто при нарушении функции почек, быстром парентеральном введении больших доз петлевых диуретиков или при совместном приеме с другими ототоксичными препаратами (аминогликозидами), наиболее характерна для этакриновой кислоты

Взаимодействие петлевых диуретиков с другими лекарственными средствами

- При сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента(иАПФ) возможно развитие артериальной гипотензии при приеме первой дозы
- иАПФ могут снизить выраженность вторичного гиперальдостеронизма и гипокалиемии
- Фуросемид может увеличить концентрацию глюкозы в крови и снизить эффекты сахароснижающих препаратов
- НПВС, особенно индометацин, могут противодействовать натрийурезу и увеличению

активности ренина,
снижая эффективность
фуросемида



Фармакология петлевых диуретиков

- Фуросемид - быстро и полно всасывается при введении любым путем,
- биодоступность (прием внутрь) - 60-70%, $T_{1/2}$ - 0,5-1ч.
- Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов
- При приеме внутрь: начало действия через 30-60 мин, продолжительность 6-8 ч, при в/в введении - начало действия через 30 мин, продолжительность - 2 ч.
- Фуросемид (furosemide) син. Лазикс
Таблетки 40 мг.
Раствор для в/в и в/м введения 1% , ампулы 2 мл



Фармакология петлевых диуретиков

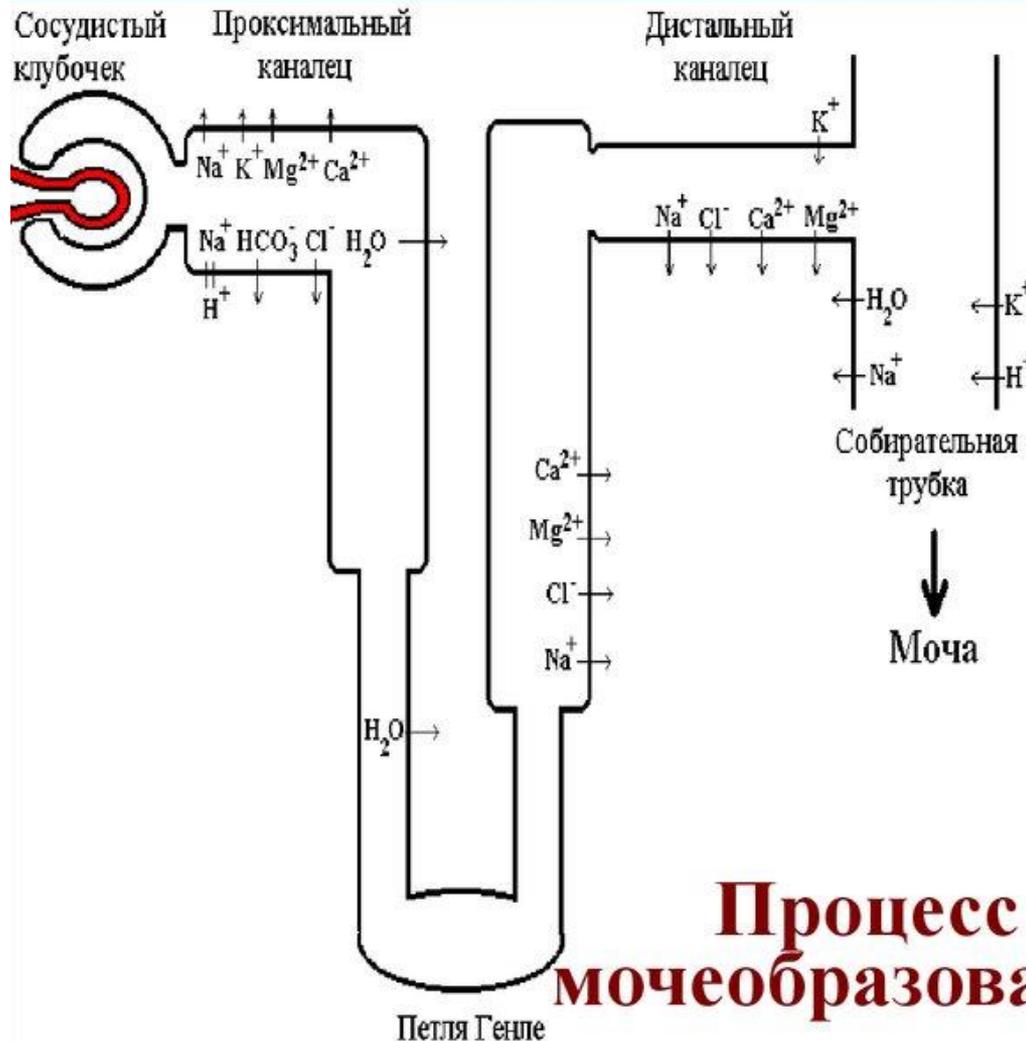
- Торасемид - быстро и полно всасывается из ЖКТ, биодоступность препарата - около 80%. $T_{1/2}$ – 3-4 ч, при почечной недостаточности не изменяется
- Биотрансформация в печени системой цитохрома Р-450 в три неактивных метаболита
- В меньшей степени вызывает гипокалиемию (по сравнению с фуросемидом), но при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно
- Антигипертензивная эффективность при применении в малых «субдиуретических» дозах. Противопоказан при беременности, лактации!
- Торасемид (torasemide)
Таблетки 5 и 10 мг



Действие диуретиков в дистальных канальцах нефрона

- В начальной части дистальных канальцев происходит: активная реабсорбция Na^+ и Cl^- , в результате чего осмотическое давление фильтрата снижается
- Тиазидные диуретики угнетают этот процесс, в результате чего увеличивается выведение из организма H_2O , Na^+ и Cl^-
- Увеличивающаяся концентрации Na^+ в просвете канальца стимулирует процесс обмена ионов натрия на K^+ и H^+ , что может привести к гипокалиемии и алкалозу

Механизм действия тиазидных диуретиков:



В начальной части дистальных каналцев:

1. Подавляют реабсорбцию ионов Na^+ , Cl^-
2. Не влияют на реабсорбцию ионов Ca^{2+}
3. Подавляют реабсорбцию ионов K^+ , Mg^{2+}

На уровне проксимальных каналцев:

4. Незначительно блокируют работу карбоангидразы, снижая реабсорбцию гидрокарбоната и ионов Na^+
5. Уменьшают активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы на базальной мембране эпителиальных клеток.
6. Снижают секрецию мочевой кислоты.

Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

Фармакокинетика

- Хорошо всасываются в ЖКТ при приеме внутрь, гидрохлоротиазид слабо растворим в липидах), связывание с белками высокое
- Подвергаются в почках активной канальцевой секреции и из-за этого являются конкурентами секреции мочевой кислоты (выводится из организма с помощью этого же механизма), вследствие чего снижается скорость удаления мочевой кислоты и увеличивается ее уровень в плазме крови
- Почти полностью выводятся почками; индапамид - главным образом с желчью, благодаря этому возможен его прием больными почечной недостаточностью

Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

Показания

- Применяют для длительного лечения АГ,
- Препараты выбора при изолированной систолической АГ,
- Сочетании АГ с отечным синдромом, ХСН,
- У больных пожилого и старческого возраста



Фармакология тиазидных (гидрохлортиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

Показания для применения гидрохлортиазида:

- задержка жидкости, отеки, связанные с сердечной недостаточностью, циррозом печени, некоторыми нарушениями функции почек, лечением глюкокортикоидами и эстрогенами,
- предупреждение образования кальциевых почечных конкрементов,
- лечение центрального и нефрогенного несахарного диабета

Побочные эффекты

- Нарушения солевого баланса - гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия
- Гидрохлортиазид - возможно развитие гипергликемии и гиперлипидемии, не характерно для индапамида
- Могут вызвать повышение концентрации мочевой кислоты
- Эректильная дисфункция

Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

Противопоказания

- Анурия или тяжелое поражение почек,
- Сахарный диабет, подагра или гиперурикемия,
- Нарушение функций печени,
- Гиперкальциемия ,гиперлипидемия, гипонатриемия,
- Повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам или другим сульфаниламидным препаратам

Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

- Гидрохлортиазид - хорошо всасывается в ЖКТ, практически не подвергается биотрансформации, выводится главным образом с мочой
- Начало действия через 30-60мин, максимум через 4ч, продолжается 6-12ч.
- Гидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide)
- Син. Гипотиазид
- Таблетки 25 и 100 мг



Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

- Индапамид - пролонгированный гипотензивный эффект, расширяет системные и почечные артерии, без значительного влияния на диурез. Может ускорять клубочковую фильтрацию.
- Латентный период около 2 недель, макс устойчивое действие препарата через 4 нед.
- Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в крови - через 2 ч, $T_{1/2}$ около 14ч.
- Гипотензивное действие обусловлено снижением концентрации натрия и снижением общего периферического сопротивления из-за уменьшения чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, увеличением синтеза простагландина E₂.

Фармакология тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид) диуретиков

- Индапамид (indapamide)
Син. Индап, Ионик
- Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг.

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1.5 мг



Действие диуретиков в собирательных трубочках

Собирательные трубочки- альдостеронозависимый участок нефрона:

- Там происходят процессы, контролирующие гомеостаз калия
- Альдостерон регулирует обмен Na^+ на H^+ и K^+
- Калийсберегающие диуретики снижают реабсорбцию Na^+ , конкурируя с альдостероном за цитоплазматические рецепторы (спиронолактон) или блокируя натриевые каналы (амилорид)
- Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию

Механизм действия «калийсберегающих» диуретиков :



- 1 Уплотняют апикальную мембрану в конечном сегменте дистального канальца и корковом отделе собирательных трубочек, подавляя реабсорбцию Na^+ сопряженную с секрецией (выделением в просвет канальца) K^+ через отдельные ионные каналы в апикальной мембране. Это приводит к потерям ионов Na^+ и сохранению ионов K^+ .
- 2. Незначительно увеличивают процессы фильтрации в клубочках за счет активности ПГ.
- 3. Триамтерен подобен гидратированному иону Na^+ , способен занимать его место на белке переносчике в Na^+ , K^+ -АТФ-азе базальной мембраны эпителиальных клеток.

Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

Показания к применению

- Слабо действующие препараты; в дистальных почечных канальцах реабсорбция натрия снижается - могут не вызвать выраженный мочегонный эффект.
 - Однако, можно рационально сочетать с более активными диуретиками с одной стороны, уменьшая потери калия, а с другой повышая эффективность лечения:
 - Такие сочетания применяют для преодоления резистентности к диуретикам
 - Спиринолактон и эплеренон* в малых дозах длительно назначают при ХСН в качестве нейрогуморальных модуляторов для снижения активности РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы)
- Спиринолактон применяют
- для лечения первичного гиперальдостеронизма,
 - синдрома поликистоза яичников,
 - гирсутизма,
 - предменструального синдрома,
 - угревой сыпи

Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

Противопоказания

- Гиперкалиемия, азотемия, анурия или нарушение работы почек со значительным снижением экскреторной функции
С осторожностью назначают
- при нарушении функций печени, СД, особенно диабетической нефропатии,
- предрасположенности к метаболическому ацидозу,
- гипонатриемии, гиперкальциемии

Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

Побочные эффекты

- аллергические реакции, фотосенсибилизация,
- головные боли, головокружение, психические расстройства,
- диспепсические расстройства,
- гинекомастия, нарушение эректильной функции, менструального цикла,
- гиперкалиемия, гипонатриемия, увеличение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты,
- мегалобластоз, агранулоцитоз, тромбоцитопения
- самые частые побочные эффекты при применении спиронолактона – гинекомастия (антиандрогенный эффект) и гиперкалиемия
- эплеренон гинекомастию не вызывает
- для триамтерена характерна гепатотоксичность (особенно у лиц пожилого и старческого возраста)

Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

Спиронолактон

- антагонист альдостерона, слабый калийсберегающий диуретик длительного действия; хорошо всасывается из ЖКТ, T_{1/2} составляет 13-24 ч
- Диуретический эффект с 2-5 сут и продолжается 2 -3 сут после прекращения лечения
- Слабое и непостоянное гипотензивное действие, не зависящее от концентрации ренина в плазме
- Не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию

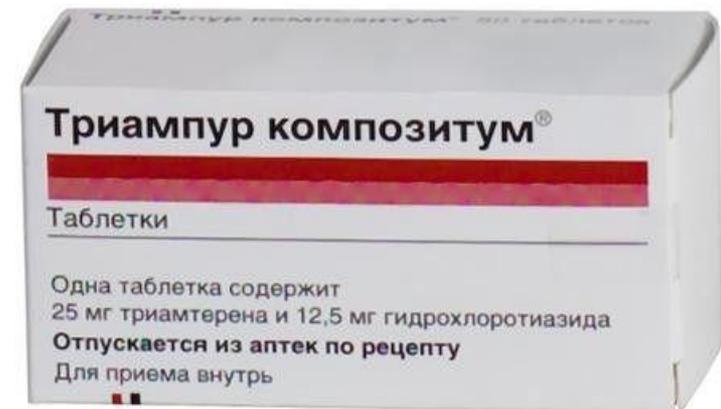
Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

- Спиринолактон (spironolactone)
- Син. Верошпирон
- Таблетки 25 мг



Калийсберегающие диуретики - спиронолактон, эплеренон и триамтерен

- Триамтерен - калийсберегающий диуретик средней продолжительности действия.
- Быстро всасывается из ЖКТ, но не полностью, $T_{1/2}$ составляет 5-7 ч.
- Входит в состав комбинированного препарата Триампур
- (Triampur compositum)
- Таблетки 12.5 мг+25мг (гидрохлортиазид+триамтер



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Диуретическая эффективность ограничена натрийуретическим действием.
- Фармакологическая активность диуретиков не исчерпывается мочегонным действием.
- Наиболее эффективны петлевые диуретики.
- Тиазиды уступают в диуретической эффективности петлевым, но обладают большим гипотензивным действием. Наиболее широко используются в клинике.
- Антагонисты альдостерона и калийсберегающие слабо эффективны при монотерапии, препятствуют потере калия, используются в комбинациях с иными диуретиками.
- Перспективы – разработка более эффективных и менее токсичных диуретиков, блокирующих реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах.