

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по
учебной работе
Ташкентской Медицинской Академии
Профессор Боймуродов Ш.А.

“ ” 2019 год



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ДИУРЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

Учебно-методическое пособие для студентов 5 курсов медицинских
ВУЗов.

Ташкент 2019

Составители:

Ш.А. Саидова – К.м.н., ст. Преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

А.В. Якубов - Д.м.н., Профессор. Заведующий кафедры клинической фармакологии ТМА

П.С. Зуфаров - Д.м.н., Профессор кафедры клинической фармакологии ТМА

Д.Б. Пулатова - К.м.н., ст. Преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

Н.И. Пулатова - Д.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии ТМА

Рецензенты:

М.З. Ризамухамедова – Д.м.н., Профессор кафедры №1 факультетской и госпитальной терапии ТМА

Л.Т. Даминова – Д.м.н., Профессор 2-кафедры предметов терапевтического направления ТашГосСИ

- рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 3, от 14 ноября 2019 г.

- утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 4, от 25 декабря 2019 г.

Ученый секретарь совета ТМА




Исмаилова Г.А.

Клиническая фармакология диуретических лекарственных средств

Диуретиками называют лекарственные средства (ЛС), взаимодействующие с различными отделами нефрона почки, способствующие выделению натрия с мочой, тем самым вызывая уменьшение объёма внеклеточной жидкости. Вызывая выведение избыточного количества натрия и воды, диуретики способствуют снижению систолического и диастолического напряжения стенок желудочков сердца и потребление миокардом кислорода, улучшают коронарное кровообращение, усиливают сократительную способность миокарда, уменьшают давление в легочных артериях, ослабляют артериальную гипоксию. За счет увеличения экскреции натрия, уменьшения объёма внеклеточной жидкости, снижения сердечного выброса, а также эффекта вазодилатации диуретики вызывают понижение артериального давления.

Физиология мочеобразования и мочевыделения

Почка имеет сложное строение и состоит из многочисленных (около 1 млн.) структурно-функциональных единиц – нефронов.

В основе мочеобразования и мочевыделения лежат следующие физиологические процессы:

1. Клубочковая фильтрация – процесс образования первичной мочи (до 150-170 л/сутки) в результате фильтрации крови через капсулу Боумена-Шумлянскогo в клубочках.
2. Канальцевая реабсорбция – процесс образования вторичной мочи (1,5-1,7 л/сутки).
3. Канальцевая секреция – процесс активного выделения ионов калия из крови в мочу (в просвет канальца) на уровне дистального отдела нефрона.

Каждый нефрон содержит сосудистый клубочек, который связан с канальцевым аппаратом посредством капсулы Боумена-Шумлянскогo. Через стенки капилляров сосудистого клубочка в капсулу происходит фильтрация плазмы крови крупномолекулярных белков. Процесс фильтрации идет очень интенсивно: за сутки образуется 150-170 л фильтрата – первичной мочи. Образовавшийся фильтрат поступает в канальцы, где подвергается значительному, на 99%, обратному всасыванию в кровь, т.е. реабсорбции. Таким образом, после реабсорбции в канальцах остается всего лишь 1% жидкости, что и составляет за сутки 1,5-1,7 л (нормальный суточный диурез). При этом реабсорбция воды в канальцах тесно связана с реабсорбцией различных ионов натрия, калия, хлора и др.

Канальцевая реабсорбция является сложным процессом, в котором принимают участие различные ферменты (карбоангидраза) и гормоны (альдостерон, антидиуретический гормон).

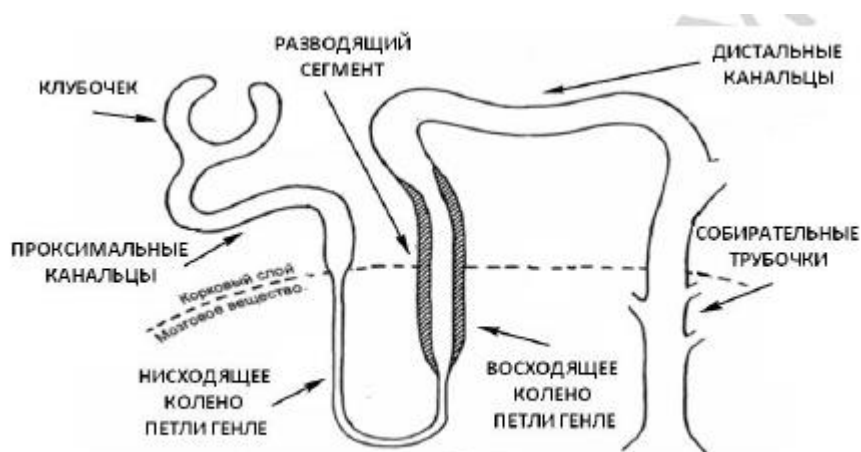


Рис. 1. Строение нефрона

Классификация диуретиков

Единой классификации диуретиков нет, но с позиции клинической фармакологии представляется наиболее удобной классификация, предусматривающая деление диуретиков:

1) по преимущественной локализации и по ведущему механизму действия в нефроне

- 2) по силе клинического эффекта
- 3) по скорости наступления эффекта и его продолжительности
- 4) по влиянию на выведение калия (K^+), кальция (Ca^{++}), мочевой кислоты и др.
- 5) по влиянию на КЩР
- 6) по характеру вызываемого диуретического эффекта

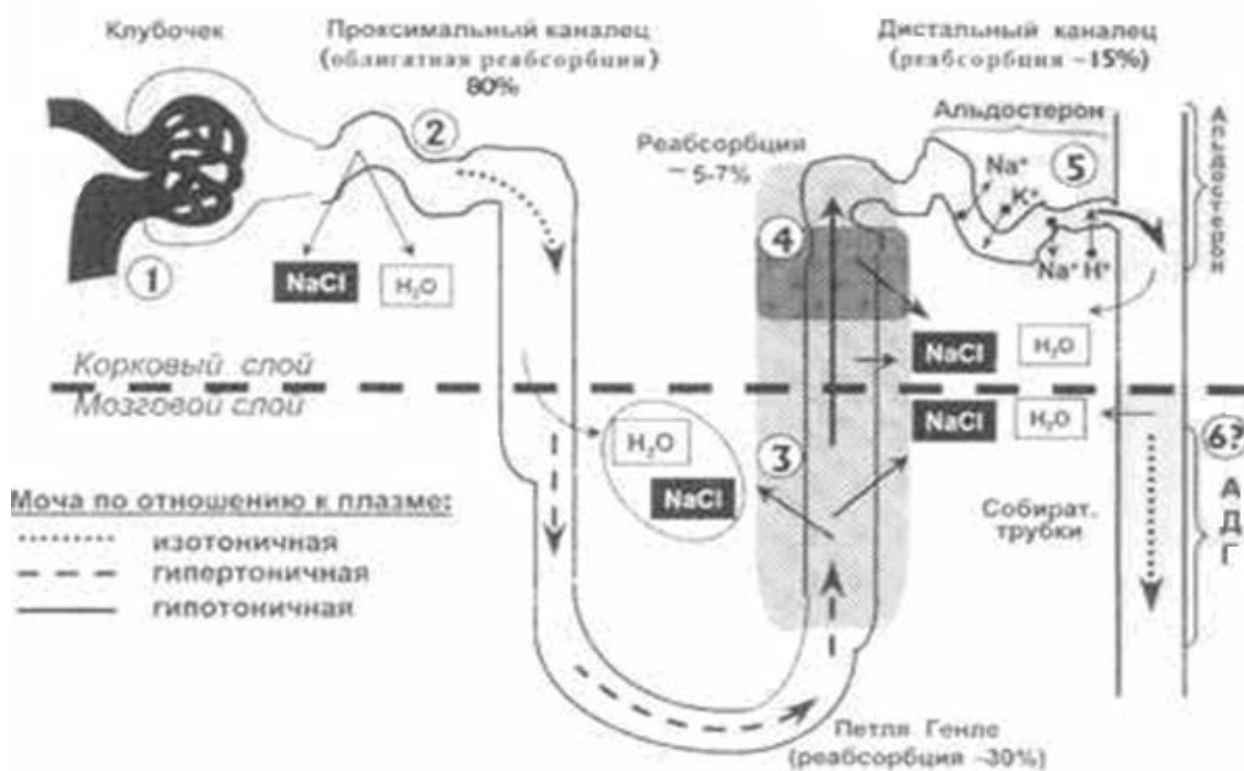


Рисунок №2. Локализация действия диуретиков в нефроне

1. Локализации действия в области нефрона:

- клубочковую часть: факультативные диуретики (сердечные гликозиды, ксантины-аминофиллин), осмотические диуретики
- проксимальный каналец: ингибиторы карбоангидраз (ацетазоламид), осмотические диуретики (маннитол);

- восходящий отдел петли Генле – петлевые диуретики (фуросемид, урегит, торасемид);
- конечный (кортикальный) участок восходящего отдела петли Генле и начальный участок дистального канальца: тиазидные диуретики (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные диуретики (индапамид, клопамид);
- конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубочки: антагонисты альдостерона (спиронолактон, триамтерен, амилорид).

2. По силе клинического эффекта:

А) сильные или мощные, потолочные. Диуретики экстренного действия. Сила диуретического эффекта коррелирует со способностью лекарственного средства нарушать реабсорбцию Na^+ , т.е. с его натрийуретическим действием. Чем больше выводится Na^+ , а вместе с ним и воды, тем больше выводится мочи. (скорость выделения мочи более 8мл/мин):

- вызывающие экскрецию 15-25% профильтрованного натрия: петлевые
- вызывающие преимущественно водный диурез: осмотические

Б) Средней силы, вызывающие экскрецию 5-10% профильтрованного натрия: тиазидовые и тиазидоподобные

В) Слабые, вызывающие экскрецию не более 5% профильтрованного натрия: ингибиторы КАГ и калийсберегающие

3. По скорости наступления диуреза и его продолжительности:

3.1 сильные мочегонные препараты, вызывающие быстрый и относительно кратковременный мочегонный эффект (начало не более чем через 1 час, продолжительность 5-8 часов):

- петлевые
- осмотические

3.2 Препараты средней продолжительности и скорости действия: (начало через несколько часов, продолжительность до 12-24 часов):

- тиазидовые
- тиазидоподобные (без хлортолидона)
- ингибиторы карбоангидразы
- неконкурентные антагонисты альдостерона

3.3 Препараты с отсроченным и продолжительным диуретическим эффектом (начало через несколько дней, продолжительность более 24 часов):

- спиронолоктон
- хлортолидон

4. По влиянию на обмен ионов **калия**:

4.1 выводящие калий из организма в мочу:

а) выраженные калийуретики (диурез/ калийурез= 1/1):

- тиазидовые
- тиазидоподобные;
- ингибиторы КАГ

б) средние калийуретики (диурез/ калийурез= 1/0,75):

- петлевые

в) малые калийуретики (диурез/ калийурез= 1/0,25):

- осмотические

4.2 калийсберегающие диуретики.

По влиянию на экскрецию **кальция**:

4.3 уменьшающие экскрецию и увеличивающие кальцемию:

- действующие на кортикальный сегмент петли Генле

4.4 увеличивающие экскрецию и уменьшающие кальцемию:

-петлевые диуретики

По влиянию на уровень **мочевой кислоты**:

А) увеличивающие уровень мочевой кислоты в крови:

- петлевые

- тиазидовые и тиазидоподобные

Б) Существенно не влияющие:

- другие диуретики

5. По влиянию на кислотно-щелочное равновесие:

5.1 диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз:
ингибиторы КАГ (ацетазоламид);

5.2 диуретики, вызывающие при длительном применении умеренный метаболический ацидоз: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен);

5.3 диуретики, вызывающие при длительном применении умеренный метаболический алкалоз: петлевые (фуросемид, урегит, буметанид), тиазидовые и тиазидоподобные (гидрохлортиазид, индапамид)

5.4 диуретики, вызывающие выраженный метаболический алкалоз:

ртутные диуретики (в настоящее время не используются)

6. По характеру вызываемого диуретического эффекта:

6.1 препараты, вызывающие преимущественно водный диурез:

- осмотические диуретики

6.2 салуретики, усиливающие выведения из организма ионов натрия, калия, фосфора и др.:

- петлевые
- тиазидовые
- тиазидоподобные

6.3 калийсберегающие препараты, усиливающие выведение натрия и блокирующие экскрецию калия:

- калийсберегающие диуретики

Характеристика отдельных групп диуретических препаратов

Факультативные диуретики

В области клубочка действуют: а) сердечные гликозиды (СГ) и б) производные метилксантина. СГ способствуя увеличению общей и почечной гемодинамики, приводят к увеличению почечного кровотока и величины клубочковой фильтрации особенно при сердечной недостаточности. Производные метилксантина (теофиллин, теобромин, кофеин), расширяют сосуды почек, улучшают почечный кровоток и величину клубочковой фильтрации (при А/Д 100 мм.рт.ст и выше). С этим механизмами связано незначительное увеличение диуреза при применении указанных препаратов. Однако, в большинстве случаев только увеличение клубочковой фильтрации не приводит к заметному увеличению диуреза из-за интенсивной реабсорбции натрия в нижележащих отделах нефрона. Выраженный диурез можно получить лишь блокируя реабсорбцию натрия и воды в канальцах. Таким образом, указанные препараты не являются диуретиками в истинном их понимании, а их способность незначительно увеличивать диурез используется лишь по специальным показаниям. Например, у больных с сердечной недостаточностью диурез возрастает при назначении сердечных гликозидов и др. Монотерапия ксантиновыми производными в

качестве диуретических средств в настоящее время не применяется, однако при ишемии в клубочковой части нефрона сочетании с ингибиторами канальцевого транспорта натрия они могут способствовать мощному диуретическому эффекту. Из современных препаратов к факультативным диуретикам гемодинамического действия могут быть отнесены антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, агонисты допамина.

Диуретики, действующие на проксимальный каналец нефрона
Реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах нефрона подавляется: 1) осмотическими диуретиками, и 2) ингибиторами карбоангидразы.

Осмотические диуретики.

Маннитол, Мочевина, Сорбитол.

Форма выпуска: маннитол, флаконы по 200, 400 мл – 15% раствора. Способ применения – внутривенно, капельно. (см таб№1)

Мочевина, сорбитол - легко проходят через клубочковый фильтр, практически не реабсорбируются в канальцах и относительно неактивны в фармакологическом отношении. Для того чтобы значительно увеличить осмоляльность плазмы и канальцевой жидкости, их назначают в достаточно высоких дозах. Осмотические диуретики действуют на протяжении всего нефрона, но преимущественно в области проксимальных канальцев. Являясь осмотически активными веществами, они не реабсорбируются, а потому препятствуют перемещению воды в интерстиций (по осмотическому градиенту). Из-за этого концентрация Na^+ в просвете канальца падает настолько, что прекращается его реабсорбция. Повышая осмолярность плазмы крови, осмотические диуретики обеспечивают дегидратацию

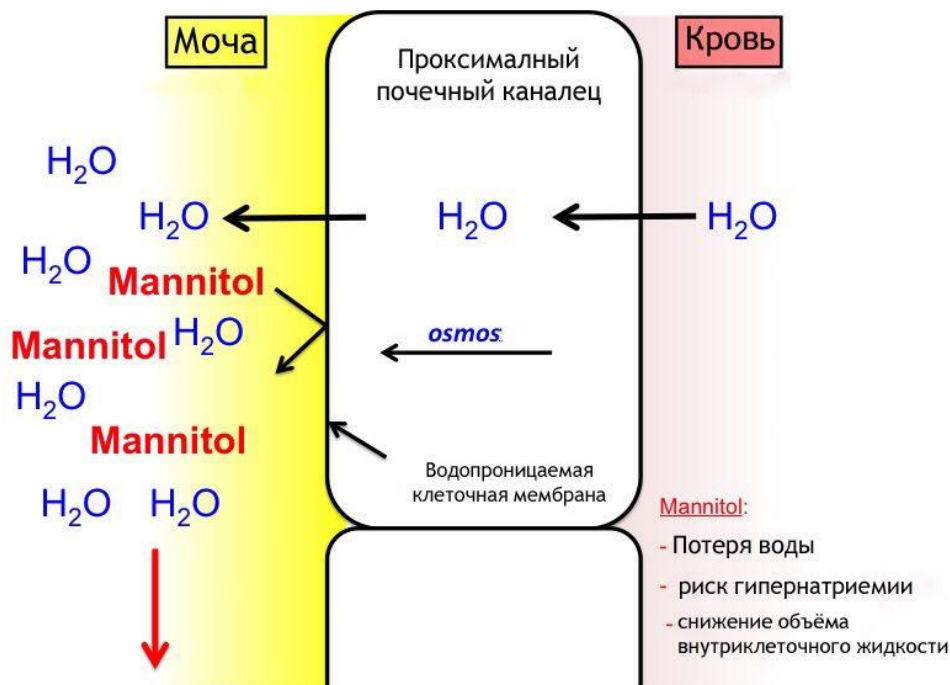


Рис. №3. Механизм действия осмотических диуретиков.

внутриклеточного компартмента («вытягивают» воду из клеток-эффект «промокашки»), увеличивают объем циркулирующей крови (гиперводемическая фаза) и, как следствие, снижают вязкость крови. При этом возрастает синтез и секреция натрийуретического гормона, снижается секреция ренина и альдостерона. Нарушения поворотно-противоточной системы обусловлены повышением кровотока в почке, в том числе в мозговом веществе. С кровью из него вымываются Na^+ и мочевины, и осмоляльность мозгового вещества падает. Это приводит к уменьшению реабсорбции воды в тонком сегменте нисходящей части петли Генле, из-за чего снижается концентрация Na^+ в канальцевой жидкости, поступающей в тонкий сегмент восходящей части петли Генле. Как следствие, в нем тормозится пассивная реабсорбция Na^+ (собственно диуретическая фаза).

Влияние на экскрецию ионов. Осмотические диуретики повышают почечную экскрецию практически всех ионов: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- и H^+ (рис. 3). (см. таб. №2)

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели.

Осмотические диуретики увеличивают почечный кровоток и незначительно повышают СКФ. (см. таб2)

Фармакокинетика. Осмотические диуретики вводят внутривенно и поэтому биодоступность 100%. Начало действия через 15-20 минут. Их $T_{1/2}$ в среднем составляет 1–3ч, не метаболизируется. Элиминируются они преимущественно почками в неизменном виде. (см. Таб №3)

В раннем детском возрасте (до 3-4мес) элиминация маннита осуществляется медленнее, чем у более старших детей, в связи с чем «высушивающее» действие маннита у них сильнее выражено и более длительно.

Показания к применению:

-Токсический отек легких, возникший после воздействия на них бензина, керосина, скипидара, формалина и т.п.

- Отек гортани;

- Эпилептический статус;

- Острый приступ глаукомы;

- Отек головного мозга (при сохраненном гематоэнцефалическом барьере).

Опасно назначать эти препараты при отеке мозга у новорожденных из-за недостаточности их гистогематических барьеров.

- Острая почечная недостаточность (при сохраненной фильтрационной функции почек)

- Печеночная недостаточность;

- Острые отравления барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, ПАСК, борной кислотой и другими лекарственными веществами, ядами, вызывающими гемолиз эритроцитов –уксусной или щавелевой кислотами, антифризами, при переливании несовместимой крови. Особое значение имеет в этих случаях свойство маннита подщелачивать мочу, что приводит к диссоциации многих из перечисленных веществ, являющихся слабыми кислотами, снижая их реабсорбцию в канальцах почек, а также к

предупреждению выпадения в осадок белков, гемоглобина, а значить, к снижению опасности закупорки почечных канальцев и развития анурии.

В случаях острой задержки жидкости в организме больного при отравлении нестероидными противовоспалительными средствами только маннит может оказаться эффективным для увеличения диуреза, так как петлевые диуретики могут быть неэффективны.

- Шок, ожог, сепсис, перитонит, остеомиелит-в этих случаях осмотические диуретики улучшают выведение токсических веществ, способствуют повышению сниженного артериального давления.

Побочные эффекты. Осмотические диуретики распределяются во внеклеточной жидкости и способствуют повышению ее осмолярности, в результате чего вода выходит из клеток и объем внеклеточной жидкости возрастает. У пациентов с застоем в малом круге кровообращения это может привести к отеку легких. Разведение водой внеклеточной жидкости может стать причиной относительной гипонатриемии, с которой связаны такие побочные эффекты, как головная боль, тошнота и рвота. Кроме того, избыточный диурез опасен гиповолемией (сухость кожных покровов, диспепсия, миастения, судороги, сухость во рту, жажда, галлюцинации, снижение артериального давления). Повышение ОЦК может привести к развитию сердечной недостаточности у больных с сердечной патологией, повышению артериального давления. Некроз прилежащих тканей при попадании под кожу. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ и билурибиновой энцефалопатии и кровоизлияний. (см. таб. №4)

Противопоказания:

- при анурии, связанной с тяжелым поражением почек, а также в случае отсутствия эффекта от первой дозы. (тест доза - 20%-75мл в/в струйно, за каждый час диурез должен быть более 30 мл в течение 2-3 часов.)

- отек легких при застое в малом круге кровообращения

- дегидратация
- кровоизлияние в мозг
- сердечная недостаточность
- артериальная гипертензия

Ингибиторы карбоангидразы.

Ацетазоламид, Метазоламид

Форма выпуска: таблетки по 250 мг (0,25).

Ингибиторы карбоангидразы являются слабыми диуретиками, практически более значимым является способность их ингибировать карбоангидразу в других тканях. Карбоангидраза содержится в эпителии почечных канальцев, ресничном теле глаза, слизистой желудка, поджелудочной железе, ЦНС, эритроцитах. Данный фермент ускоряет как реакцию образования угольной кислоты из CO_2 и воды, так и ее распад в тысячи раз. Под действием карбоангидразы ресничных отростков образуется большое количество водянистой влаги. Средства, способные подавлять активность (ингибиторы) карбоангидразы, уменьшают скорость образования водянистой влаги и тем самым снижают внутриглазное давление. Подавление активности карбоангидразы хориоидального сплетения головного мозга снижает продукцию спинномозговой жидкости и уменьшает внутричерепное давление.

Механизм действия. В эпителии проксимальных канальцев находятся две изоформы цинксодержащего фермента карбоангидразы: карбоангидраза IV - на апикальной мембране, карбоангидраза II - в цитоплазме клеток. В этом отделе нефрона энергия электрохимического градиента для Na^+ , создаваемого $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азой базолатеральной мембраны, используется для контртранспорта Na^+ / H^+ через апикальную мембрану. При этом H^+ переносится в просвет канальца и реагирует там с отфильтрованным HCO_3^- . В результате образуется угольная кислота, которая под действием

карбоангидраза IV быстро распадается на воду и CO_2 . Жирорастворимый CO_2 диффундирует через апикальную мембрану в эпителиальные клетки, где под действием карбоангидразы II реагирует с водой, образуя угольную кислоту. Контртранспорт Na^+ / H^+ поддерживает низкую концентрацию H^+ в клетке, поэтому угольная кислота самопроизвольно распадается с образованием H^+ и HCO_3^- , и возникает электрохимический градиент для переноса HCO_3^- через базолатеральную мембрану. Этот градиент используется котранспортером $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$ для переноса NaHCO_3 в интерстиций. Вслед за NaHCO_3 выходит вода (изоосмотическая реабсорбция) (рис.4). Активность ингибиторов карбоангидразы в отношении обоих изоферментов карбоангидразы (II и IV) очень высока, благодаря чему данные лекарственные средства значительно подавляют реабсорбцию HCO_3^- и в некоторой степени снижают реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах. Кроме того, ингибиторы карбоангидразы действуют и на уровне собирательных трубочек, где карбоангидраза участвует в секреции титруемых кислот (с участием H^+ -АТФазы).

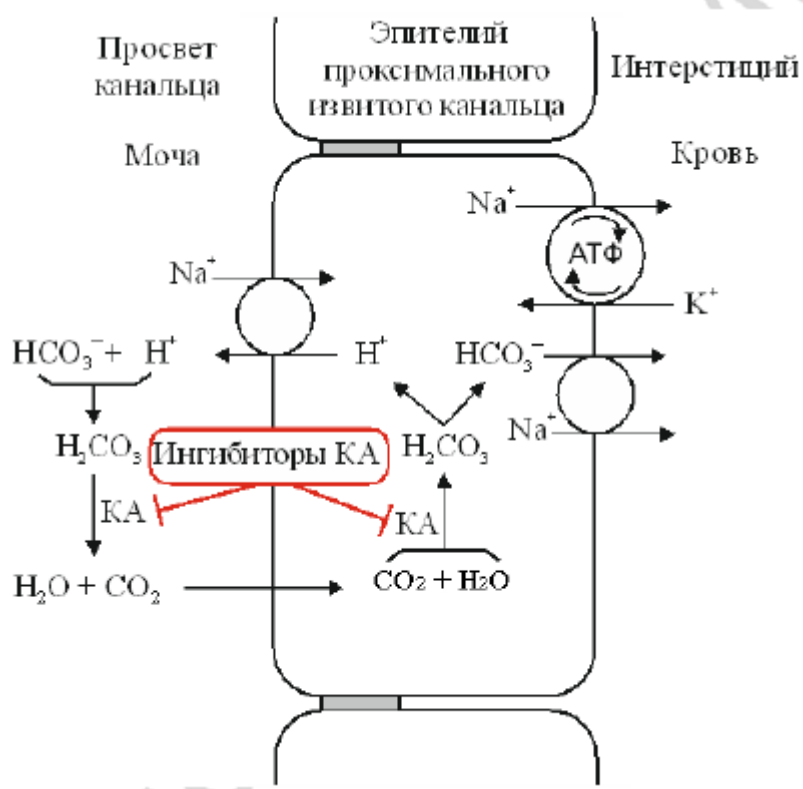


Рис. 4. Перенос ионов в проксимальном извитом канальце. Мишени ингибиторов карбоангидразы (КА)

Влияние на экскрецию ионов. При приеме ингибиторов карбоангидразы резко возрастает экскреция HCO_3^- с мочой (до 35 % отфильтрованного количества). Наряду с этим в собирательных трубочках тормозится секреция титруемых кислот и ионов аммония, из-за чего рН мочи достигает примерно 8 (ощелачивание мочи) и развивается метаболический ацидоз. Однако даже при ингибировании значительной доли карбоангидразы 65% отфильтрованного HCO_3^- с мочой не выводятся. Полагают, что в дистальных отделах нефрона реабсорбция HCO_3^- может происходить и без участия карбоангидразы. Из-за подавления вышеописанных транспортных механизмов в петлю Генле поступает больше Na^+ , где основная его часть подвергается реабсорбции. Экскретируемая фракция Na^+ (доля от общего количества отфильтрованного Na^+ , выводимая с мочой) составляет около 1–3%. Кроме того, увеличивается экскреция K^+ , что обусловлено повышенным поступлением Na^+ в дистальные отделы нефрона и, как следствие, повышенной секрецией K^+ . Ингибиторы карбоангидразы незначительно увеличивают экскрецию H_2PO_4^- и не влияют на экскрецию Ca^{2+} и Mg^{2+} . Таким образом, с мочой в основном выводятся HCO_3^- , K^+ и Na^+ . Со временем влияние ингибиторов карбоангидразы на почечную экскрецию ионов ослабевает. (см. таб №2)

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели. Подавляя реабсорбцию в проксимальных канальцах, ингибиторы карбоангидразы увеличивают поступление осмотически активных веществ к плотному пятну. Как следствие, активируется механизм канальцево-клубочковой обратной связи, повышается тонус приносящих артериол и снижаются почечный кровоток и СКФ. (см. таб. №2)

Фармакокинетика. Биодоступность ацетазоламида и метазоламида при приеме внутрь составляет около 100 %, $T_{1/2}$ - 8 и 14ч соответственно. Ацетазоламид элиминирован почками в неизменном виде, метазоламид

метаболизируется в печени (75 %), метаболиты выводятся преимущественно почками. (см. таб.№3)

Показания к применению:

Ацетазоламид в качестве диуретика в виде монотерапии не применяют.

- глаукома;

- метаболический алкалоз;

-профилактика острой горной болезни, поскольку развивающийся при приеме препарата ацидоз крови восстанавливает чувствительность дыхательного центра к гипоксии.

-эпилепсия (ингибиторы карбоангидразы принимаются в комбинации с противосудорожными препаратами, способствует снижению судорожной готовности);

-отеки (при хронической легочно-сердечной недостаточности). Ингибиторы карбоангидразы уменьшают накопление гидрокарбонатных анионов в крови и этим снижают возбудимость дыхательного центра.

-внутричерепная гипертензия.

В результате вызываемого ацетазоламидом метаболического ацидоза компенсаторно увеличивается выведение легкими CO_2 , что оказывает благоприятное действие у больных с эмфиземой легких, легочно-сердечной недостаточностью.

Побочные эффекты. При приеме ингибиторов карбоангидразы могут возникать сонливость, нарушение слуха или вкуса, шум в ушах, проходящая близорукость, дезориентация, парестезия, судороги. Как средства, содержащие сульфонамидную группу, они могут вызвать угнетение кроветворения, интерстициальный нефрит, а также аллергические реакции. Ингибиторы карбоангидразы обуславливают возникновение метаболического ацидоза, повышают риск развития печеночной энцефалопатии (вследствие увеличения поступления ионов аммония из мочи в системный кровоток) и образования камней в почках (в щелочной моче

осаждается фосфат кальция). Гипокалиемия может провоцировать нарушение сердечного ритма.

Снижение секреции соляной кислоты в желудке (тоже следствие ингибирования карбоангидразы). (см. таб. №4)

Противопоказания

1. Беременность (тератогенное действие)
2. Ацидоз.
3. Тяжелые заболевания печени и почек.
4. Выраженная гипокалиемия
5. Надпочечниковая недостаточность
6. Тяжелая дыхательная недостаточность

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нельзя одновременно назначать с калийсберегающими мочегонными средствами из-за развития тяжелого ацидоза. Рационально сочетание с препаратами калия.

Диуретики, действующие на всем протяжении петли Генле

"Петлевые диуретики". «Потолочные диуретики»,

Ингибиторы котранспорта $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$

Фуросемид, Буметанид, Этакриновая кислота, Пиретанид. Фуросемид вводится парентерально, (ампула 1% - 2 мл-40мг) и энтерально (таблетки по 40 мг). Близок к фуросемиду и буметанид, который выпускается в ампулах 0,025% - 2 мл и в таблетках по 0,001. Урегит выпускается в таблетках по 50 мг (0,05) и в ампулах, содержащих 50 мг (0,05) этакриновой кислоты натриевой соли, которая растворяется в изотоническом растворе хлористого натрия. Торасемид-выпускается в виде таблеток 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг. Раствор для инъекции: 1 ампула (4 мл) раствора для инъекций содержит торасемида, безводного в пересчете на 100 % сухое вещество—20мг;

Петлевые диуретики—действуют особенно на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, из-за чего и получили свое название. Примерно 65 % отфильтрованного Na^+ реабсорбируется в проксимальных канальцах, но диуретики, которые подавляют его реабсорбцию только на этом уровне, малоэффективны: даже если в канальцевой жидкости останется много Na^+ , то значительная его доля все равно будет реабсорбироваться в толстом сегменте восходящей части петли Генле (способность этого сегмента к реабсорбции чрезвычайно велика). Малоэффективны и диуретики, действующие на уровне более дистальных отделов нефрона, т. к. до них доходит лишь небольшая доля отфильтрованного Na^+ (около 5–10 %). В связи с этим лекарственные средства, действующие на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, являются одними из самых эффективных диуретических средств.

Механизм действия. В толстом сегменте восходящей части петли Генле ионы Na^+ , K^+ и Cl^- переносятся из просвета петли Генле в эпителиальные клетки посредством котранспорта $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Источником энергии служит электрохимический градиент для Na^+ , создаваемый $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ базолатеральной мембраны. В результате K^+ и Cl^- переносятся в клетку против их электрохимических градиентов. Оттуда K^+ через АТФ-зависимые калиевые каналы апикальной мембраны возвращается в просвет канальца, а Cl^- через хлорные каналы базолатеральной мембраны выходит в интерстиций. В апикальной мембране эпителиальных клеток толстого сегмента восходящей части петли Генле имеются только калиевые каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал равен равновесному калиевому потенциалу. Напротив, в базолатеральной мембране есть и калиевые, и хлорные каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал меньше (за счет выхода Cl^-). Таким образом, между мембранами возникает положительный (со стороны просвета канальца) трансэпителиальный потенциал. Он служит движущей силой для выхода катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+}) через межклеточные контакты в интерстиций (рисунок 5).

Мишени петлевых диуретиков Петлевые диуретики связываются с переносчиком $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$ в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют его, подавляя реабсорбцию Na^+ , K^+ и Cl^- в этом отделе нефрона. Кроме того, препятствуя возникновению положительного

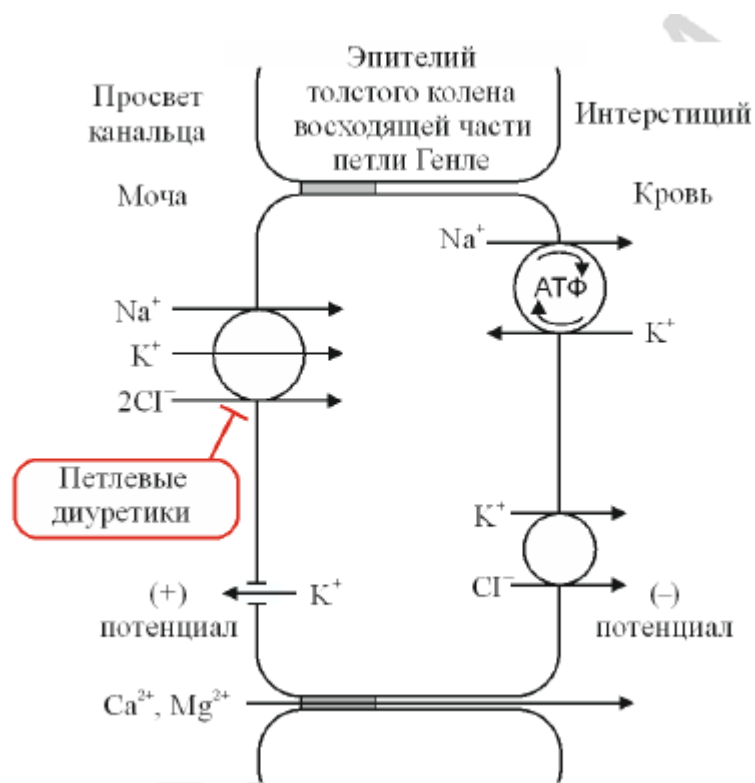


Рис. 5. Перенос ионов в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.

Транс эпителиального потенциала, петлевые диуретики подавляют реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} в толстом сегменте восходящей части петли Генле.

Влияние на экскрецию ионов. Ингибируя котранспорт $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$, петлевые диуретики значительно повышают почечную экскрецию Na^+ и Cl^- (экскретируемая фракция Na^+ достигает 25 % отфильтрованного Na^+). Они препятствуют возникновению положительного трансэпителиального потенциала, из-за чего заметно возрастает экскреция Ca^{2+} и Mg^{2+} , и так первично угнетая, снижая реабсорбцию хлора, "петлевые" диуретики, вторично опосредованно уменьшают реабсорбцию натрия и воды. Препараты этой группы вызывают выраженный натрийурез, хлорурез, калийурез и

диурез. При длительном применении в больших дозах возможно развитие гипохлоремии и гипохлоремического алкалоза.

Петлевые диуретики, имеющие сульфонамидную группу, являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, поэтому в незначительной степени могут усиливать почечную экскрецию HCO_3^- и H_2PO_4^- . Они повышают экскрецию K^+ и H^+ (титруемых кислот), что отчасти обусловлено увеличением поступления Na^+ в дистальные каналцы и, как следствие, повышением секреции K^+ и H^+ (титруемых кислот). (см. таб.№2)

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели.

Петлевые диуретики подавляют транспорт Na^+ в клетки плотного пятна, и оно перестает улавливать изменения концентрации Na^+ в просвете каналца. В результате тормозится каналцево-клубочковая обратная связь. Таким образом, в отличие от ингибиторов карбоангидразы, эти средства не снижают СКФ и почечный кровоток. Итак необходимо отметить, что "петлевые" диуретики могут способствовать улучшению почечной перфузии, перераспределению почечного кровотока, поэтому они эффективны и при снижении клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин, а фуросемид сохраняет диуретическую активность при снижении ее до 10-5 и даже 2 мл/мин. Кроме того, они значительно усиливают секрецию ренина. Петлевые диуретики (особенно фуросемид) оказывают прямое вазодилатирующее действие на сосуды. Они быстро увеличивают емкость венозного русла и тем самым снижают преднагрузку левого желудочка. Увеличение дозы фуросемида вызывает параллельное нарастание диуреза (дозазависимый эффект) (см. практический навык №1). Эффект наступает при увеличении дозы до 240мг, в дальнейшем увеличении дозы доза зависимого увеличения дозы обычно не наблюдается. У урегита этого действия нет. Фуросемид помимо диуретического действия способен непосредственно понижать тонус артерий и вен, особенно при внутривенном его введении. Последнее делает его абсолютно показанным в лечении острого отека легких.

Фармакокинетика. При приеме внутрь петлевых диуретиков назначают утром натощак (еда уменьшает биодоступность фуросемида); биодоступность 10-90%, эффект наступает через 15–30 мин, достигает максимума спустя 1–2 ч и длится около 6-8 ч. При внутривенном введении диуретический эффект проявляется через 5–10 мин, пик — через 30 мин, продолжительность составляет 2–4 ч. Биотрансформация фуросемида происходит в печени; выводится с мочой. (см. таб. №3)

Показания к применению:

- отек легких;
- отек головного мозга;
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия, гипертонический криз;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- отечный синдром при печеночной недостаточности;
- гиперкальциемия;
- острые отравления лекарственными средствами, солями тяжелых металлов, галогенами и др. (форсированный диурез).

Побочные эффекты.

Почти все побочные эффекты петлевых диуретиков связаны с водно-электролитными нарушениями. Гипонатриемия и уменьшение объема внеклеточной жидкости могут привести к артериальной гипотонии вплоть до шока, к поражению центральной нервной системы, которая сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, слабостью и тд. снижению СКФ, тромбоэмболии, а при сопутствующем поражении печени - печеночной энцефалопатии. Увеличение поступления Na^+ в дистальные каналцы приводит к усилению почечной экскреции K^+ (гипокалиемия — причина аритмий. На ЭКГ: снижение интервала S-T, инверсия волны T, расширение комплекса QRST), Cl^- и H^+ (гипохлоремический алкалоз). Из-за усиленной экскреции Mg^{2+} и Ca^{2+} возможны дефицит магния (повышает риск аритмий) и гипокальциемия (судороги, кровотечения). Все средства данной группы могут вызывать

изменения электролитного состава эндолимфы внутреннего уха. Это является причиной ототоксичности, которая проявляется шумом в ушах, снижением слуха вплоть до глухоты, головокружением, чувством заложенности в ухе. Снижение слуха в большинстве случаев обратимо. Ототоксичность чаще возникает при быстром внутривенном введении, реже при приеме внутрь. При длительном приеме петлевых диуретиков почечная экскреция мочевой кислоты снижается. Это обусловлено усилением транспорта ионов и молекул в проксимальных канальцах вследствие гиповолемии, что приводит к увеличению реабсорбции мочевой кислоты. Появляется опасность артралгией, ятрогенной подагры. Петлевые диуретики могут вызывать гипергликемию (сахарный диабет), подавляют секрецию инсулина и гиперлипидемию (повышение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности). Дегидратация организма-«высушивающий» эффект (обезвоживание, что способствует развитию тромбозов).

К другим побочным эффектам относят аллергические реакции, угнетение кроветворения, нефротоксичность (обусловленные наличием сульфонамидной группы в молекуле диуретиков), расстройства желудочно-кишечного тракта. (см. таб №4)

Урегит (этакриновая кислота) – этот препарат по механизму действия, показаниям и побочным эффектам близок к фуросемиду. Обладает значительно более выраженным ототоксическим эффектом из-за электролитного дисбаланса в лимфе внутреннего уха. Следует отметить, что этакриноновая кислота, в отличие от других «петлевых» диуретиков, является препаратом не сульфонамидной структуры, поэтому ей отдают предпочтение у больных с идиосинক্রазией к лекарствам, имеющим такую структуру (пероральные антидиабетические, противомикробные сульфаниламидные средства)

Торасемид – диуретик из класса сульфанилпиридинов. Препарат действует как салуретик, тормозя ренальную реабсорбцию ионов натрия и хлора в

восходящей части петли Генле. Торасемид обладает антигипертензивными свойствами, которые обусловлены снижением общего периферического сопротивления за счет нормализации нарушенного электролитного баланса и в основном – снижения содержания Ca^{2+} в клетках мышечного слоя артерий. Имеются сведения, что на фоне приема торасемида снижается активность ренин-ангиотензиновой системы, а также чувствительность рецепторов ангиотензина II первого типа, что приводит к блокаде индуцированного им вазоспазма. Торасемид обладает также антиальдостероновыми свойствами (блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени, как и спиронолактон). Кроме того, препарат оказывает влияние на повышение синтеза простаглицлина и снижение образования тромбоксана.

Связывание торасемида с белками плазмы крови превышает 99%, что снижает побочные реакции при приеме данного препарата. Период полувыведения торасемида и его метаболитов у здоровых людей составляет 3–4 часа (повышается при ХСН и хронической почечной недостаточности – ХПН), т.е. больше, чем у фуросемида и других петлевых диуретиков. Более длительный период полувыведения объясняет продолжительность действия торасемида – 6–12 часов, тогда как у фуросемида она составляет 2–2,5 часа.

Одной из особенностей торасемида является его способность снижать легочное капиллярное давление при приеме внутривенно однократной дозы 20 мг (подобно фуросемиду в той же дозе), но при этом после введения торасемида диастолическое давление через 12 минут снижается в большей степени – 20% против 12%. У больных АГ разовые внутривенные дозы торасемида 5–10 мг в среднем снижают уровень АД на 25%.

Торасемид не оказывает клинически существенного влияния на клубочковую фильтрацию в дозировках до 20 мг в сутки, отмечено повышение выделения креатинина с мочой на фоне однократной дозы торасемида 10–20 мг у пациентов с ХСН, а низкие дозы торасемида (2,5–5 мг в сутки) по сравнению с плацебо незначительно стимулируют активность ренина плазмы и

секрецию альдостерона. В дозах 2,5–5 мг торасемид не оказывает действия на показатели липидного и углеводного обмена.

Таб №1. Некоторые фармакологические особенности петлевых диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч		Выведение, %	Длительность действия, ч	Дозы, мг в сутки		Кратность применения в сутки	Снижение биодост. при приеме пищи
		Здоров.	ХСН			Началь.	Максим.		
Фуросемид	10-90	1,5-2	3	Почки - 60 Печень - 40	6-8	20-40	240-600	1-2(3)	Есть
Этакриновая кислота	30-35	12	?	Почки - 65 Печень - 35	6-8	25-50	200	1	Есть
Торасемид (Торсид)	80-100	3-4	6	Почки - 20 Печень - 80	12-16	5-10 при АГ 2,5-5	100-200	1	Нет

Дегидратационная терапия при ХСН.

Дегидратационная терапия имеет 2 фазы: активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую. В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1-2 литра в сутки, при снижении веса ежедневно по 1 кг. Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной активации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме. В поддерживающей фазе – диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при

регулярном (ежедневном) назначении мочегонных (см. практический навык 1)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рациональна комбинация с мочегонными средствами других групп, особенно калийсберегающими; антигипертензивными лекарственными средствами. Противопоказана комбинация с ото- и нефротоксическими лекарственными средствами (аминогликозиды). (см. таб. №6)

Противопоказания:

1. при анурии при ОПН
2. прекоматозное состояние в связи с циррозом печени
3. Фурасемид противопоказан при аллергиях на сульфаниламидные препараты.

С осторожностью:

контроль электролитов, особенно калия и натрия; гипотензия; пожилые люди (снижение дозы); беременность и кормление грудью; следует ликвидировать гиповолемию перед использованием при олигоурии; почечная недостаточность, печеночная недостаточность; увеличение предстательной железы; порфирия;

Дозирование:

Отечный синдром, внутрь, взрослым, первоначально 40 мг в день, утром, поддерживающая доза 20-40 мг через день; при упорных отеках можно увеличить дозу до 80 мг в день или более; детям 1-3 мг/кг в день (максимально 40 мг в день) .

Острый отек легких, внутривенно медленно, взрослым 20-50 мг, при необходимости увеличивать на 20 мг каждые 2 часа, если однократная эффективная доза превышает 50 мг, показано медленная внутривенная инфузия со скоростью не более 4 мг/мин; детям 0.5-1.5 мг/кг массы тела в день (максимально 20 мг в день).

Олигурия (скорость клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин), медленной внутривенной инфузией со скоростью не более 4 мг/мин, взрослым,

первоначально 250 мг в течение 1 часа; если в течение первого часа после введения диурез не достаточен– инфузия 500 мг в течение 2 часов, если в течение часа после завершения второй инфузии ответ не удовлетворителен– инфузия 1 грамма в течение 4 часов; если ответа нет после третьей дозы, вероятно, необходим диализ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (Ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$)

Все ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ в дистальных извитых канальцах - гидрохлоротиазид, хлорталидон, метолазон, ксипамид, индапамид - содержат сульфонамидную группу. Не относящиеся к тиазидам, но сходные с ними по химической структуре и фармакологическим свойствам средства называются тиазидоподобными диуретиками.

Гипотиазид.

Форма выпуска: в таблетках по 25, 50, 100 мг. Назначают внутрь утром натощак.

Индапамид в таблетках по 1,5, 2,5, 5 мг. Назначают внутрь утром натощак.

Механизм действия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики блокируют транспорт Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ Фаза базолатеральной мембраны, как и в других отделах нефрона, создает электрохимический градиент для Na^+ , и его энергия используется для котранспорта Cl^- против градиента через апикальную мембрану в клетки .

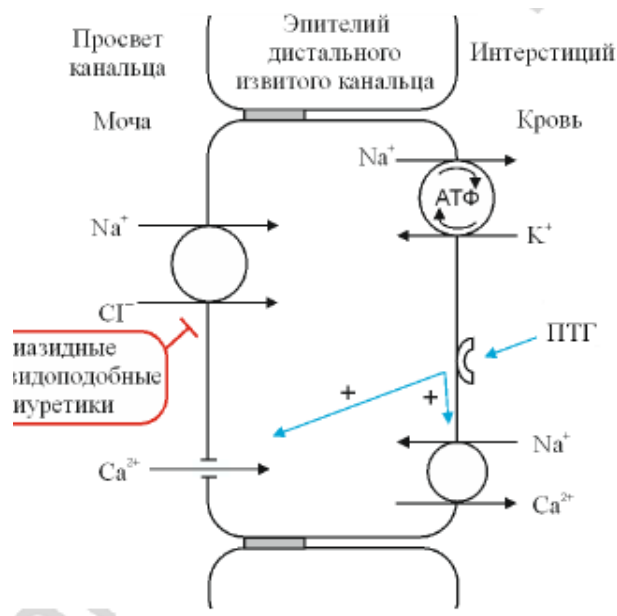


Рис 6. Перенос ионов в дистальном извитом канальце.

Мишени тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков.

Тиазидные диуретики ингибируют Na^+ - Cl^- -переносчик. (рис.6.)

Большинство препаратов этой группы обладают гипотензивным эффектом. Они оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы резистивных сосудов, а также устраняют влияние сосудосуживающих импульсов. При этом, гипотензивный эффект не параллелен натрийуретическому действию.

Влияние на экскрецию ионов. Ингибируя котранспорт Na^+ - Cl^- , тиазидные и тиазидоподобные диуретики повышают экскрецию Na^+ и Cl^- . Однако их эффект довольно умеренный (экскретируемая фракция Na^+ достигает не более 5–10%), т. к. примерно 90% Na^+ реабсорбируется еще до попадания в дистальные извитые канальцы. Некоторые тиазидные диуретики являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, из-за чего незначительно возрастает экскреция HCO_3^- и H_2PO_4^- . Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как и петлевые, повышают экскрецию K^+ и H^+ (титруемых кислот), увеличивая поступление Na^+ в дистальные канальцы. При длительном приеме тиазидных диуретиков экскреция Ca^{2+} снижается, что может быть обусловлено

увеличением чувствительности рецепторов к ПТГ, а также увеличивая абсорбцию ионов кальция, ведет к развитию гиперкальциемии и поэтому мочегонные ЛС средней скорости и силы диуретического действия являются препаратами выбора при лечении пациентов, страдающих остеопорозом. (см. таб. №2)

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики значительно не влияют на почечный кровоток и СКФ. Они действуют дистальнее плотного пятна, а потому почти не влияют на канальцево-клубочковую обратную связь.

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлены в таб №3. В отличие от петлевых, тиазидные и тиазидоподобные диуретики неэффективны при СКФ менее 30–50 мл/мин (исключение составляют метолазон и индапамид). При длительном применении тиазидные и тиазидоподобные диуретики (особенно индапамид) снижают чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, что обусловлено уменьшением содержания Na^+ в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимулируют синтез простагландинов (ПГЕ_2) и таким образом уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов, а также в отличие от гипотиазида не влияет на секрецию инсулина, поэтому не вызывает гипергликемии и отличается более длительным действием. (см. таб. №3)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. таб. №6)

Рациональна комбинация с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, так как снижается вероятность развития гипокалиемии. Однако необходимо помнить, что калийсберегающие препараты и тиазидные диуретики целесообразно назначать по отдельности с интервалом в 3 часа, применяя вначале калийсберегающие средства.

Рационально сочетание антигипертензивными средствами, особенно ингибиторами АПФ.

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность, предменструальный синдром);
- нефрогенный несахарный диабет (тиазидные и тиазидоподобные диуретики увеличивают чувствительность рецепторов к АДГ);
- профилактика образования камней в мочевыводящей системе у предрасположенных лиц (за счет уменьшения гиперкальциурии);
- отравление галогенами.
- глаукома (с целью уменьшения внутриглазного давления).

Побочные эффекты. Основные побочные эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, как и петлевых, связаны с водно-электролитными нарушениями. К ним относятся: уменьшение объема внеклеточной жидкости, артериальная гипотония, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, гиперкальциемия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают толерантность к глюкозе (уменьшают секрецию инсулина и нарушают метаболизм глюкозы), и, как следствие, развивается гипергликемия (сахарный диабет). Они могут вызывать гиперлипидемию (повышать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов), а также гиперурикемию, как и петлевые диуретики. При приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков могут возникать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, ксантопсия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, понос, запор, холецистит, панкреатит), почек (интерстициальный нефрит), системы кроветворения (анемия, нейтропения), а также аллергические реакции (в том числе перекрестные). (см. таб. №4)

Калий сберегающие диуретики.

Препараты этой группы слабо повышают экскрецию Na^+ , обычно их назначают для того, чтобы уменьшить почечные потери K^+ , вызываемые другими диуретиками. Благодаря этому триамтерен, амилорид, спиронолактон и эплеренон часто называют калийсберегающими диуретиками.

Неконкурентные антагонисты альдостерона или блокаторы натриевых каналов - амилорид, триамтерен .

Механизм действия. В апикальной мембране главных клеток конечных отделов дистальных канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются натриевые каналы. Через них по электрохимическому градиенту, создаваемому Na^+ - K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны, входит Na^+ . В результате апикальная мембрана деполяризуется, а потенциал базолатеральной мембраны остается прежним - возникает отрицательный трансэпителиальный потенциал. Он, в свою очередь, служит движущей силой для выхода K^+ через АТФ-зависимые калиевые каналы апикальной мембраны в просвет канальца. Ингибиторы карбоангидразы, петлевые и тиазидные диуретики увеличивают поступление Na^+ в дистальные канальцы и начальные отделы собирательных трубочек, что часто сопровождается усилением экскреции K^+ и H^+ . Механизм этого эффекта следующий: повышение концентрации Na^+ в просвете дистальных извитых канальцев способствует деполяризации апикальной мембраны, при этом трансэпителиальный потенциал становится еще более отрицательным и экскреция K^+ повышается. Помимо главных клеток в начальных отделах собирательных трубочек есть вставочные клетки, отвечающие за секрецию H^+ . Ее осуществляет H^+ -АТФаза апикальной мембраны, работа которой облегчается благодаря отрицательному трансэпителиальному потенциалу (рис. 7). Триамтерен и амилорид блокируют натриевые каналы апикальной мембраны главных клеток в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек.

Влияние на экскрецию ионов. Блокада натриевых каналов в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек приводит к повышению экскреции Na^+ (экскретируемая фракция Na^+ достигает лишь 1–2 %, т. к. интенсивность его реабсорбции в данных отделах невелика). Из-за уменьшения поступления Na^+ в клетку апикальная мембрана гиперполяризуется, что приводит к уменьшению отрицательного трансэпителиального потенциала и снижению секреции K^+ и H^+ . Амилорид и триамтерен почти не влияют на почечный кровоток, СКФ и канальцево- клубочковую обратную связь. (см. таб. №2)

Фармакокинетика. Амилорид и триамтерен вызывают лишь слабый натрийурез, из-за чего при артериальной гипертонии или отеках их редко назначают в виде монотерапии. Обычно их сочетают с другими диуретиками, т. к. они усиливают мочегонное и гипотензивное действие тиазидных и петлевых диуретиков. Кроме того, способность амилорида и триамтерена уменьшать экскрецию K^+ помогает свести к минимуму его потери при приеме тиазидных и петлевых диуретиков. В итоге уровень K^+ в плазме остается нормальным. (см. таб. №3)

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (в комплексной терапии);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность).

Побочные эффекты. Самые значительные побочные эффекты - гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Амилорид и триамтерен могут вызывать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, запор), опорно-двигательной системы (болезненные спазмы икроножных мышц), системы кроветворения. Возможно возникновение аллергических реакций.

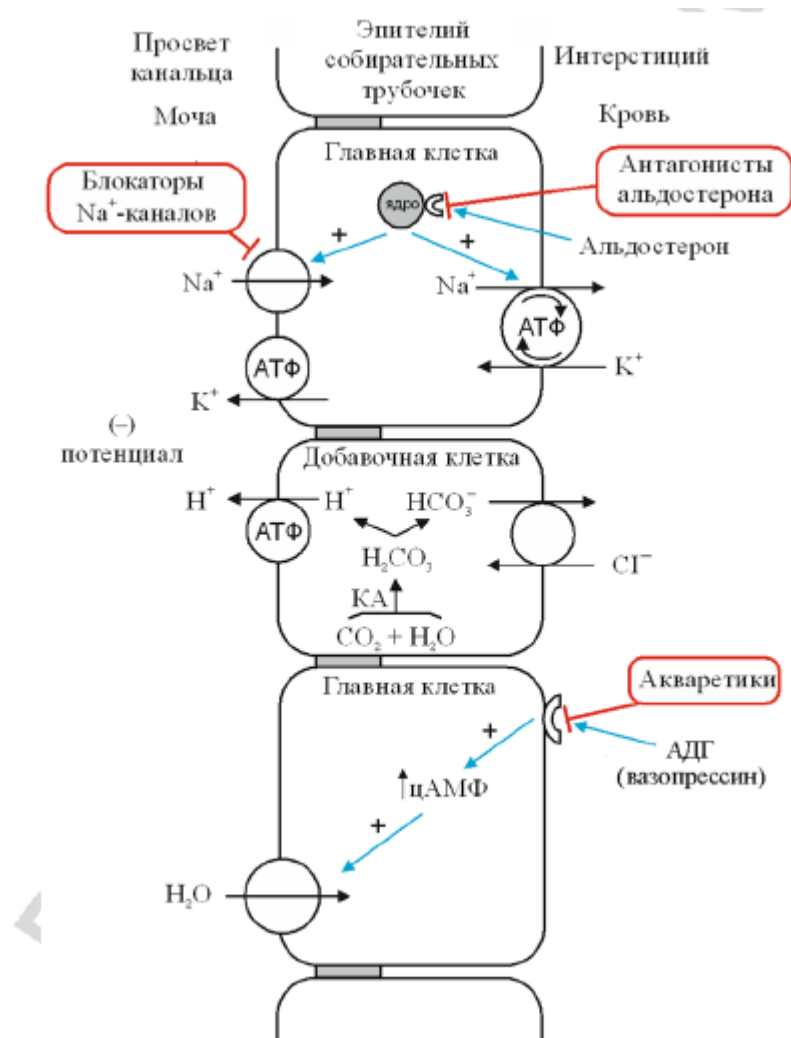


Рис. 7. Перенос ионов в собирательных трубочках. Мишени калийсберегающих диуретиков и акваретиков.

Триамтерен - слабый антагонист фолиевой кислоты - может способствовать развитию мегалобластной анемии, а также вызывать интерстициальный нефрит и камнеобразование в почках. (см. таб. №4)

Антагонисты альдостерона

(Блокаторы минералокортикоидных рецепторов)

Спиринолактон. Форма выпуска - в таблетках по 25 мг. Кратность приема – 2-4 раза в сутки. Назначается внутрь после еды, т.к. после еды его биодоступность повышается.

Эплеренон: Форма выпуска- таблетки 25 мг или 50 мг

Минералокортикоиды (альдостерон) задерживают в организме Na^+ и воду и увеличивают экскрецию K^+ и H^+ . Спиринолактон и эплеренон- избирательные блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

Механизм действия. В эпителиальных клетках конечных отделов дистальных извитых канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы, обладающие высоким сродством к альдостерону. Альдостерон через базолатеральную мембрану проникает в эпителиальную клетку и связывается с этими рецепторами. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и взаимодействует с особыми участками ДНК. В результате повышается синтез так называемых альдостерон-индуцируемых белков, которые активируют натриевые каналы и $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазу}$ в клеточной мембране, а также усиливают их синтез и ускоряют встраивание в мембрану. Все это ведет к повышению проницаемости апикальной мембраны для Na^+ , а также увеличению активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазы}$ базолатеральной мембраны. Как следствие, усиливается реабсорбция Na^+ и возрастает отрицательный трансэпителиальный потенциал, способствующий секреции K^+ и H^+ (см.рис.7). Спиринолактон и эплеренон конкурируют с альдостероном за минералокортикоидные рецепторы (блокируют их). Комплекс «рецептор – антагонист альдостерона» не способен усиливать синтез альдостерон-индуцируемых белков. Следовательно, спиринолактон и эплеренон блокируют биологические эффекты альдостерона, из-за чего их называют антагонистами альдостерона. Для действия блокаторов минералокортикоидных рецепторов, в отличие от всех других диуретиков, не требуется попадание в канальцевую жидкость.

Влияние на экскрецию ионов. Спиринолактон и эплеренон по влиянию на экскрецию ионов очень сходны с блокаторами натриевых каналов — амилоридом и триамтереном: они повышают экскрецию Na^+ и снижают секрецию K^+ и H^+ . Их клиническая эффективность пропорциональна уровню

альдостерона в организме: чем он выше, тем сильнее спиронолактон и эплеренон влияют на почечную экскрецию. (см. таб.№2)

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели.

Антагонисты альдостерона практически не влияют на СКФ, почечный кровоток и канальцево-клубочковую обратную связь .

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры антагонистов альдостерона представлены таб №3. Биодоступность 30%. Начало действия через 1-2 дня, продолжительность действия 2-3 дня. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и желчью

Показания к применению:

- первичный (аденома или гиперплазия надпочечников, эктопическая продукция адренкортикотропного гормона)
- вторичный гиперальдостеронизм (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность);
- артериальная гипертензия (антагонисты альдостерона используются в комбинации с тиазидными и тиазидоподобными или петлевыми диуретиками).

Побочные эффекты. Как и блокаторы натриевых каналов, антагонисты альдостерона могут вызывать гиперкалиемию и метаболический ацидоз. Молекулы спиронолактона и эплеренона содержат стероидное ядро, из-за чего лекарственные средства могут вызывать гинекомастию, импотенцию, снижение полового влечения у мужчин, гирсутизм, огрубение голоса, нарушения менструального цикла у женщин. Кроме того, при приеме антагонистов альдостерона возникают расстройства со стороны ЖКТ (понос, гастрит, желудочное кровотечение, язва желудка) и ЦНС (сонливость, заторможенность, атаксия, спутанность сознания, головная боль), аллергические реакции. (см. таб. №4)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Рациональна комбинация с петлевыми и тиазидными диуретиками для профилактики гипокалиемии; нерациональна с ингибиторами АПФ, другими калийсберегающими мочегонными препаратами. (см. таб. №6)

Акваретики и антидиуретический гормон

АДГ выполняет роль регулятора в системе, удерживающей воду в организме. АДГ секретируется нейрогипофизом при повышении осмоляльности плазмы в результате нехватки жидкости, а также при таких гемодинамических нарушениях, как гиповолемия или артериальная гипотония.

Основной мишенью АДГ служат V₂-рецепторы. Они располагаются на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек. Эти рецепторы сопряжены с G_s-белком, альфа-субъединица которого стимулирует аденилатциклазу. Таким образом, связывание АДГ с V₂-рецептором приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, что активирует протеинкиназу А. Протеинкиназа А фосфорилирует белок водных каналов — аквапорин, запускает слияние внутриклеточных везикул, в мембрану которых он встроен, с апикальной мембраной клеток собирательных трубочек и тормозит возврат везикул внутрь клетки. При этом аквапорин оказывается преимущественно в апикальной мембране клетки, а не во внутриклеточных везикулах. Аквапорин - это белок водных каналов, посредством которых вода проходит через клеточную мембрану. Он повышает проницаемость клеточной мембраны для воды, облегчая ее пассивный транспорт по осмотическому градиенту (см. рис. 7).

Стимуляция V₂-рецепторов увеличивает также проницаемость собирательных трубочек внутреннего мозгового вещества для мочевины до 400 %. Это связано с активацией чувствительного к АДГ переносчика мочевины - белка UT1 - после фосфорилирования протеинкиназой А. Кроме того, активация V₂-рецепторов вызывает увеличение реабсорбции Na⁺ в толстом сегменте восходящей части петли Генле, что связано с нарастанием уровня цАМФ, активацией протеинкиназы А и усилением синтеза переносчика Na⁺-K⁺-2СГ. Это, в свою очередь, усиливает работу поворотной-

противоточной системы, еще больше увеличивает осмоляльность мозгового вещества почки и повышает реабсорбцию воды.

Если воды в организме достаточно, то осмоляльность плазмы находится в пределах нормы и уровень АДГ крайне мал. При этом собирательные трубочки непроницаемы для воды, и в итоге моча оказывается разведенной.

В случае обезвоживания осмоляльность плазмы нарастает и уровень АДГ повышается. При этом проницаемость собирательных трубочек увеличивается, и по осмотическому градиенту вода перемещается из разведенной канальцевой жидкости в гипертонический интерстиций мозгового вещества почки. В результате у человека осмоляльность мочи может достигать 1200 мосм/кг, что позволяет значительно уменьшить потери воды.

Синдром гиперсекреции АДГ. При избыточной секреции АДГ нарушается выведение воды из организма, что сопровождается гипонатриемией и гипоосмоляльностью плазмы. К симптомам гипоосмоляльности плазмы относятся: снижение аппетита, тошнота и рвота, мышечные спазмы, судороги, сонливость, кома. Причины синдрома гиперсекреции АДГ различны. Это могут быть злокачественные новообразования и заболевания ЦНС (черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, опухоли), прием лекарственных средств (например, алкалоида розового барвинка, циклофосамида, хлорпропамида, карбамазепина, клофибрата, трициклических антидепрессантов, наркотических анальгетиков).

Само по себе повышение уровня АДГ у здоровых людей не вызывает гипоосмоляльности плазмы, потому что у человека пропадает желание пить и он перестает потреблять жидкость. Таким образом, гипоосмоляльность плазмы возникает только при избыточном введении жидкости (внутрь или внутривенно) на фоне сохраняющейся секреции АДГ.

Для предупреждения развития гипоосмоляльности плазмы ограничивают потребление жидкости, внутривенно вводят гипертонический раствор NaCl,

назначают петлевые диуретики (они уменьшают концентрационную способность почек), а также средства, ослабляющие действие АДГ на собирательные трубочки, например антагонист АДГ, блокатор V2-рецепторов демеклоциклин. Следует отметить, что у большинства пациентов с синдромом гиперсекреции АДГ уровень Na^+ в плазме сохраняется в пределах 125–132 ммоль/л, при этом проявлений гипоосмоляльности нет и лечения не требуется. Лечение демеклоциклином начинают, только когда уровень натрия падает ниже 120 ммоль/л и появляются симптомы гипоосмоляльности плазмы. Эти симптомы связаны с поступлением воды внутрь клеток, что приводит к отеку головного мозга.

Цель лечения - повысить осмоляльность плазмы до нормального уровня.

Фармакокинетика. Биодоступность демеклоциклина при приеме внутрь составляет 60–80 %. С белками плазмы крови связывается 50 % введенной дозы вещества. $T_{1/2}$ равен 12–18 ч, метаболизируется демеклоциклин в печени (>70 %), метаболиты элиминируются преимущественно почками.

Побочные эффекты. При приеме демеклоциклина возможно развитие дисбактериоза ЖКТ, сопровождающегося метеоризмом, болезненными спазмами, диареей, тошнотой и рвотой. Демеклоциклин вызывает фотосенсибилизацию (повышенную чувствительность к солнечному свету и ультрафиолетовому излучению). Тяжелым побочным эффектом является поражение почек и печени, характерно развитие аллергических реакций.

Выбор диуретического средства

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики - это наиболее эффективные препараты при артериальной гипертензии, несмотря на менее выраженный, по сравнению с петлевыми диуретиками, натрийурез. Отчасти это объясняется тем, что реабсорбция натрия при назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков нарушается в течение более длительного времени, по сравнению с петлевыми мочегонными лекарственными средствами. Исключено и наличие прямого вазодилатирующего действия.

Все тиазидные диуретики в одинаковой степени эффективны при лечении повышенного АД, поэтому смена препарата в пределах данной группы не имеет смысла. Индапамид в меньшей степени повышает триглицериды и холестерин в плазме крови.

Петлевые диуретики обычно назначают при сопутствующей сердечной или почечной недостаточности.

При сердечной недостаточности выбор препарата и дозы зависит от выраженности застойных явлений. В начальных стадиях достаточно использования тиазидных диуретиков. Мочегонный эффект возрастает пропорционально увеличению дозы в небольшом диапазоне (например, гидрохлоротиазид применяют в дозах от 12,5 до 100 мг/сут), поэтому тиазидные диуретики называют диуретиками с «низким потолком действия». Добавление петлевых диуретиков проводят при неэффективности тиазидных. В случае тяжелого течения сердечной недостаточности лечение сразу начинают с фуросемида или других ЛС этой группы. Диуретики относятся к препаратам симптоматического лечения, поэтому режим их дозирования определяется симптомами сердечной недостаточности (признаками застоя по малому и (или) большому кругу кровообращения) и может быть достаточно гибким. Например, препарат можно назначать через день или даже 2 раза в неделю. Иногда пациент ежедневно принимает тиазидный диуретик, к которому регулярно (например, 1 раз в неделю) добавляют петлевой диуретик.

Петлевые мочегонные ЛС эффективны в широком диапазоне доз (так, фуросемид можно назначать в дозе 20-1000 мг/сут), поэтому петлевые мочегонные ЛС называют диуретиками с «высоким потолком действия».

При острой сердечной недостаточности (отек легких) используют только петлевые диуретики и только внутривенно. Уменьшение одышки наступает через 10-15 мин (венодилатирующее действие), мочегонный эффект развивается через 30-40 мин. Замедленное развитие клинических

эффектов или прогрессирование симптомов служат показаниями к повторному введению препаратов, обычно в двойной дозе.

При декомпенсации сердечной недостаточности выделяют этап активного диуретического воздействия, задача которого - выведение избытка жидкости, а также этап поддерживающего диуретического воздействия, цель которого заключается в сохранении достигнутого водного баланса. (см. практический навык №1)

У пациентов с одышкой в покое или при минимальной физической нагрузке активный этап, как правило, начинают с назначения петлевых диуретиков внутривенно. На выбор дозы влияют в основном три фактора: предшествующий прием диуретиков, функционирование почек и величина систолического АД. Кратность назначения определяется величиной диуреза и динамикой клинического состояния после первой дозы. (см. практический навык №2) В менее тяжелых ситуациях возможно лечение с назначением препарата внутрь. На этапе поддерживающего воздействия дозу уменьшают, адекватность выбранной дозы проверяют по изменению массы тела.

Применение спиронолактона или эплеренона показано всем пациентам с тяжелыми формами сердечной недостаточности вследствие положительного влияния данного препарата на прогноз жизни. Спиронолактон в состоянии декомпенсации кровообращения рекомендуют даже при отсутствии выраженного отежного синдрома, так как при сниженном сердечном выбросе страдает печеночный метаболизм, и скорость распада альдостерона снижается. При умеренной сердечной недостаточности спиронолактон можно использовать для коррекции гипокалиемии при приеме тиазидных и петлевых диуретиков, когда доза ингибиторов АПФ недостаточна или они противопоказаны.

Критерий эффективности спиронолактона при лечении упорного отежного синдрома

1. Увеличение диуреза в пределах 20-25%

2. Уменьшение жажды, сухости во рту, исчезновение специфического «печочного» запаха изо рта.
3. Стабильная концентрация калия, магния в плазме крови, несмотря на достижение положительного диуреза.

К основным патогенетическим факторам формирования асцита при циррозе печени относятся повышенное гидростатическое давление в портальной системе, снижение онкотического давления плазмы крови, активация РААС вследствие снижения объема циркулирующей крови и нарушение метаболизма альдостерона в печени. Спинолактон при данном заболевании считают препаратом выбора. Препарат начинает действовать через 3-5 дней, поэтому титрование дозы проводят именно с этим интервалом. Петлевые диуретики добавляют к спинолактону при неэффективности последнего и нормализации уровня альбумина плазмы крови. При назначении фуросемида без спинолактона адекватный диурез отмечают только у 50% пациентов.

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН:

1. IФК- не лечить мочегонными.
2. IIФК (без застоя) – малые дозы торасемида (2,5 -5 мг).
3. IIФК (застой) - тиазидные (петлевые) диуретики + спинолактон 100-150мг.
4. IIIФК (поддерживающее лечение) – петлевые (лучше торасемид) диуретики ежедневно в дозах, достаточных для сбалансированного диуреза + спинолактон (малые дозы) + ацетазолamid (0,25 мг 3 раза в сутки 3дня один раз в 2 недели).
5. IIIФК (декомпенсация) – петлевые (лучше торасемид) + тиазидные + антагонисты альдостерона в дозах 100-300 мг/сутки + ацетазолamid.
6. IVФК - петлевые диуретики (иногда дважды в сутки или в/в) + тиазидные + спинолактон + ацетазолamid + при необходимости

изолированная ультрафильтрация или механическое удаление жидкости.

Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отечным синдромом.

Артериальная гипертензия

При монотерапии артериальной гипертензии тиазидными диуретиками гипотензивный эффект проявляется в течение 2-3 мес. Ранее рекомендовали проводить титрование дозы с учетом этого периода.

В настоящее время доказана необходимость быстрого контроля повышенного АД, поэтому усиление терапии осуществляют в более сжатые сроки (1-2 нед). Тем не менее необходимо учитывать медленное развитие гипотензивного действия. При добавлении тиазидных диуретиков к уже проводимому лечению возможно развитие чрезмерного гипотензивного эффекта уже в первые дни, поэтому обычной практикой является начало лечения с минимальных доз. При превышении средней терапевтической дозы риск развития основных НЛР тиазидных диуретиков (повышение триглицеридов и холестерина, гипокалиемия, гиперурикемия) возрастает в большей степени, чем ожидаемый дополнительный гипотензивный эффект. Гипокалиемия, по разным данным, встречается у 5-60% больных. В большинстве случаев калий снижается на 0,1—0,6 мг/дл. Гипокалиемия-дозозависимый эффект, который обычно проявляется в течение первого месяца лечения. Однако в некоторых случаях снижение калия может быть отмечено в любое время, поэтому все пациенты нуждаются в периодическом контроле (1 раз в 4-6 мес).

Декомпенсация сердечной недостаточности

Цель лечения на этапе активного диуретического воздействия заключается в устранении избыточного объема жидкости для облегчения состояния больного и улучшения работы сердца. После стабилизации состояния задачей лечения становится поддержание эуволемического состояния.

Купирование отечного синдрома не считают критерием перехода одной фазы в другую, так как у пациента сохраняются так называемые скрытые отеки, объем которых колеблется от 2 до 4 л. Поддерживающее диуретическое лечение следует начинать только после достижения больным массы тела, которая была до декомпенсации болезни.

Эффективность воздействия контролируют по динамике симптомов сердечной недостаточности (одышка, хрипы в легких, периферические отеки, степень набухания шейных вен), а также по массе тела больного. На этом этапе суточная потеря массы тела должна составлять 0,5-1,5 кг. Более высокие темпы чреваты развитием НЛР. Контроль диуреза считают менее точной методикой оценки лечения, поскольку в этом случае не учитывают образования эндогенной воды, а также может быть затруднен подсчет принятой воды, в том числе полученной с пищей. Кроме того, возможны ошибки в определении объема выделенной мочи. Как правило, не учитывают потерю воды с дыханием, которая составляет 300-400 мл, а при частоте дыхания более 26 в минуту это значение удваивается.

Безопасность лечения контролируют путем измерения АД и пульса в положении лежа и в ортостатическом. Снижение систолического АД более чем на 15 мм рт.ст. и повышение ЧСС на 15 в минуту считаются признаком гиповолемии. Анализы крови при декомпенсации рекомендуется проводить каждые 3-4 дня. В первую очередь анализируют содержание калия, креатинина и азота мочевины в крови. При избыточном темпе диуретического воздействия объем циркулирующей крови снижается и реабсорбция мочевины возрастает, развивается преренальная азотемия. Для диагностики этого состояния рассчитывают соотношение азот мочевины /креатинин (в мг/дл). Показатель выше 20 означает состояние преренальной азотемии. Данные изменения представляют собой самый ранний и наиболее точный признак чрезмерного темпа диуреза, когда клинических признаков снижения объема циркулирующей крови еще нет. При тяжелом состоянии умеренное (двукратное) повышение азота мочевины

допустимо при условии стабильности АД, однако дальнейший рост этого показателя указывает на необходимость снижения темпа диуреза.

Уровень гематокрита и гемоглобина не имеет значения в мониторинге лечения диуретиками. Нередко у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности при поступлении в стационар отмечают повышение содержания азота мочевины и креатинина, что может быть неверно истолковано как проявление собственно патологии почек. Эти изменения основаны на снижении сердечного выброса и кровоснабжения почек, что ведет к компенсаторному повышению реабсорбции мочевины для увеличения осмоляльности плазмы крови. При низком почечном кровотоке фильтрация нарушается, и концентрация креатинина в плазме крови растет. Проводимое лечение (в том числе диуретиками) увеличивает сердечный выброс и кровоснабжение почек, что нормализует эти показатели.

При активном диуретическом лечении возможно развитие так называемой ранней рефрактерности. Это состояние проявляется быстрым снижением мочегонного эффекта и наблюдается, как правило, у тяжелых пациентов. В основе ранней рефрактерности лежит снижение почечного кровотока под влиянием высоких доз диуретиков и (или) вазодилататоров, что, в сочетании со снижением осмолярности плазмы крови вследствие потери натрия, активирует РААС и повышает уровень антидиуретического гормона в крови. В результате реабсорбция натрия возрастает, выведение воды уменьшается. Рефрактерность можно преодолеть путем увеличения дозы диуретика или добавлением диуретика другого класса, блокирующего реабсорбцию натрия на ином участке нефрона. Такой подход получил название «метод последовательной блокады нефрона». Обычно к петлевым диуретикам добавляют тиазидные диуретики и спиронолактон. Возможно применение комбинации с ацетазоламидом. Поздняя рефрактерность развивается на этапе поддерживающей терапии. Причина заключается в гипертрофии клеток дистальных канальцев под влиянием альдостерона и, следовательно, повышенной реабсорбции натрия. Подходы к лечению

такие же, как при ранней рефрактерности. Необходимо подчеркнуть, что на любом этапе лечения целый ряд факторов способен снизить эффективность диуретиков, основные из которых: несоблюдение режима малосолевой диеты, гипонатриемия и гипокалиемия, применение НПВС.

Нередко рефрактерные отеки возникают на фоне тяжелого протекающего основного заболевания, такого как злокачественный миокардит Абрамова-Фидлера, дилатационная кардиомиопатия, постинфарктная аневризма левого желудочка.

Основные принципы лечения и профилактики рефрактерных отеков.

4. Назначать диуретики можно только на фоне приема и АПФ и спиронолоктона.
5. Ограничение потребления соли, но не жидкости!
6. Базисными препаратами являются петлевые диуретики, которые вводятся в больших дозах, иногда два раза в день, или даже постоянно внутривенно капельно, для обеспечения достаточного диуретического эффекта.
7. После введения дозы диуретика, оказавшейся неэффективной, последующая доза должна быть в два выше и вводиться только внутривенно.
8. Для улучшения почечного кровотока и увеличения фильтрации (при АДс>100мм рт. ст.) целесообразно применение производных метилксантина эуфиллина 2,4%-10мл внутривенно, капельно, с последующим введением фуросемида сразу после капельницы. При более низком АД предпочтительнее назначение дофамина (2-5мкг/мин). При выраженной гипотензии в крайнем случае допускается дополнительное применение глюкокортикоидов.
9. Одновременное использование диуретиков и препаратов альбумина или плазмы крови

10. По жизненным показаниям могут применяться механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункция, парацентаз).

Отечно-асцитический синдром при циррозе печени

Цель лечения - ежедневная потеря массы тела на 0,5-1,5 кг/сут.

Более агрессивный подход сопряжен с риском гиповолемии, так как обратная реабсорбция асцитической жидкости осуществляется медленно (около 700 мл/сут). При наличии периферических отеков потеря массы может быть больше - до кг/сут. Другой важный показатель - это объем живота, указывающий на прямое уменьшение объема асцита. Необходимо точно измерять данный показатель, накладывая измерительную ленту на одном и том же уровне.

Следует также проводить мониторинг содержания калия в плазме крови, так как наиболее частый побочный эффект спиронолактона - гиперкалиемия (антиальдостероновое действие). Гипонатриемия чаще развивается при использовании петлевых диуретиков. Для коррекции препарат временно отменяют. Диагностику преренальной азотемии проводят по указанным выше принципам. В каждом случае необходимо взвесить пользу от агрессивного использования диуретиков и риск осложнений (борьба с которыми может быть сложнее, чем лечение асцита). Энцефалопатия часто развивается как осложнение гиповолемии, при котором существует риск развития коматозного состояния, поэтому мониторинг содержания азота мочевины и креатинина в крови обязателен. (см. приложение №1)

Приложение №1. Контроль за эффективностью и безопасностью диуретической терапии по динамике следующих показателей:

- Клиническое состояние больных – наличие и выраженность одышки, «застойных» хрипов в лёгких; размеры печени, окружность голени, живота (при асците) и т.д. При артериальной гипертензии – это измерение АД и ЧСС в клино- и ортостазе, в покое и при дозированной нагрузке и т.д.

- Измерение величины диуреза (ежедневное при активной терапии) в сравнении с количеством принятой жидкости.

- Определение массы тела больного- взвешивание. Опасным считается если снижение массы тела превышает 0,5-1кг ежедневно. При очень выраженной потере жидкости и массы тела, соответственно, повышается риск резкого уменьшения ОЦП.

- Содержание электролитов в плазме крови (натрия, калия, хлора, магния, кальция) и их экскреция с мочой.

- Гематокрит.

- Состояние периферической и центральной гемодинамики, функции внешнего дыхания.

- КЩР, коагулограмма.

- Содержание в плазме крови мочевины, креатинина, глюкозы, мочевой кислоты, билирубина, ферментов.

- Функциональное состояние почек (величина клубочковой фильтрации - проба Реберга, клиренс креатинина). При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин ряд диуретиков - тиазиды, нетиазиды, диакарб, урегит, калийсберегающие, не только не эффективны, но и опасны (особенно последние).

Таблица №2. Влияние диуретиков на почечную гемодинамику и экскрецию основных ионов

Диуретики	Клубочковая фильтрация	Почечный кровоток	Экскреция ионов					
			Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺²	Mg ⁺²	Cl ⁻	HCO ⁻
Ингибиторы карбонатгидразы	снижает	Не влияют	↑	↑↑	↔	↔	↑	↑↑
Осмотические	Увеличивают	Увеличивают	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑
Петлевые	Увеличивают	Увеличивают	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑
Тиазидные и тиазидоподобные	Не влияют или снижают	Не влияют	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑
Непрямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↓	↓	↑	↔
Прямые антагонисты альдостерона	Не влияют	Не влияют	↑	↓	↔	↑	↑	↔

**Таблица №3 Основные фармакокинетические показатели
диуретических лекарственных средств**

Препарат	T _{1/2} ,ч	Экскреция	Связь с белками,%	Абсорбция,%	Биодоступность,%
Ацетазоламид	10-15	Почками(100%)	90 – 95	90 – 100	90 – 100
Маннитол	0.5-2	Почками(100%)	-	-	-
Мочевина	1-2	Почками	-	-	-
Фуросемид	1-1.5	Почками(85%),ЖКТ(15%)	90-97	25-90	64-82
Этакриновая кислота	1-3.5	Почками (65- 70%) ЖКТ (30-35%)	90-97	90-100	90-100
Торасемид	3.5	Почками(20%),ЖКТ(80%)	90-97	90-100	80
Гидрохлортиазид	5-15	Почками (100%)	64	60-80	71
Хлорталидон	30-50	Почками(65%),ЖКТ(35%)	75	60-70	64
Индопамид	10-22	Почками(70%) в виде метобалита (7 % неизменном виде) ЖКТ	70-80	100	Нет данных
Спиранолактон	1-2(канренол – 10-24)	Почками в виде метаболита (10 % в неизменном виде) ЖКТ	90	90	90
Эплеренон	4-6	Почками в виде метаболитов	50	Нет данных	Нет данных
Амилорид	6-9	Почками (50%), ЖКТ (40%)	5	15-25	40
Триамтерен	1.5-4	Почками в виде метаболита (90%) ЖКТ(10%)	50-70	30-70	33-72

**Таблица №4. Дозы и временные характеристики действия
диуретических лекарственных средств**

Препарат	Путь введения	Доза средняя		Начало действие	Время достижения максимального эффекта	Длительность действия
		Разовая	Суточная			
Ацетазоламид	Внутрь	0,25 – 0,5 г	0,5 г	1-1,5 ч	2-4ч	6-12ч
	Внутривенно	0,25 г	0,5 г	2-5 мин	10-15мин	4-5ч
Фуросемид	Внутрь	0,04 – 0,08 г	0,04-0,08 г	30-60 мин	1-2 ч	4-5ч
	Внутривенно	0,02 – 0,08г	0,02-0,08 г	5-10 мин	1,5 ч	2-4ч
Этакриновая кислота	Внутрь	0,05-0,1г	0,05-0,1г	20-40 мин	1-2ч	4-5ч
	Внутривенно	0,05г	0,05 г	5-10 мин	15-30 мин	2-4ч
Торасемид	Внутрь	0,005-0,02г	0,005-0,02 г	30-60 мин	1-2ч	6-8ч
	Внутривенно	0,001-0,002 г	0,001-0,002 г	5-10 мин	1 ч	4-6ч
Гидрохлортиазид	Внутрь	0,025-0,2 г	До 0,1 г	2ч	4ч	6-12ч
Индапамид	Внутрь	0,02-0,04 г	0,02-0,06г	1-3(3-5ч*)	4-6ч	8-24ч
Хлорталидон	Внутрь	0,025-0,2 г	0,025-0,4 г	2ч	2-4ч	48-72ч
Амилорид	Внутрь	0,005-0,01г	До 30 мг	2ч	6-10ч	24ч
Триамтерен	Внутрь	0,025-0,1г	До 0,3 г	2-4ч	2-4ч	7-9ч
Спиронолактон	Внутрь	0,025-0,1г	До 0,4 г	2-3 сут	4-5сут	2-3 сут после отмены
Эплеренон	Внутрь	0,05 г	До 0,1 г	2-3 сут	4-5 сут	2-3 сут после отмены

Маннитол	Внутривенно	1 – 1,5 г на 1 кг массы тела	До 140-180 г	10-20-мин* 1-3ч**	30-60 мин***	4-8ч
Мочевина	Внутривенно	0,5-1 г на 1 кг массы тела	До 140 -180 г	15-25 мин*	30-60 мин***	3-10ч

*Снижение внутриглазного и внутричерепного давление

**Диуретическое действие

***Снижение внутриглазного давление

Таблица №5. Нежелательные лекарственные реакции, вызываемые диуретиками

Диуретик	Нежелательные лекарственные реакции
Ингибиторы карбоангидразы	Парестезии лица, головокружение, диспепсии, гипокалиемия, гиперурикемия, лекарственная лихорадка, кожная сыпь, угнетение костного мозга, почечные колики с образованием камней (редко)
Осмотические	Флебиты (мочевина)
Тиазидные и тиазидоподобные	Гипокалиемия, гиперурикемия, диспепсические явления, нарушение метаболизма глюкозы, кожная сыпь, фотосенсибилизация, парестезии, слабость, повышенная утомляемость, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, панкреатит, некротическая васкулиты (редко)
Петлевые	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия, диспепсические явления, кожная сыпь, острая гиповолемия (при внутривенном введении), ототоксичность (при внутривенном введении)

		или высокие дозы),
Прямые антагонисты альдостерона:	Неселективные	Гиперкалиемия, гинекомастия, гирсутизм, нарушение менструальной функции, тошнота, рвота, диарея, гастрит, язва желудка
	Селективные	
Непрямые антагонисты альдостерона		Гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль, мегалобластная анемия, интерстициальный нефрит

***Триамтерен**

Таблица №6 Взаимодействие диуретиков с другими ЛС

Диуретики	Другие ЛС	Эффект	Механизм
Тиазиды	Дигоксин, и другие СГ	Повышение эффективности и/или токсичности дигоксина	Гипокалиемия, вызываемая тиазидами
	Гипотензивные препараты	Усиление гипотензивного эффекта	Суммация или потенцирование гипотензивных эффектов
	Глюкокортикоиды	Гипокалиемия	И тиазиды, и глюкокортикоиды увеличивают выведение калия
	Хинидин	Повышение эффективности и/или токсичности хинидина	Повышение рН мочи, замедление выведения хинидина
	Препараты лития	Повышение токсичности препаратов лития	Повышение канальцевой реабсорбции солей лития

Петлевые диуретики - фуросемид и др.	Сердечные гликозиды	Повышение риска развития интоксикации	Выведение ионов калия
	Аминогликозиды	Повышение вероятности ото и нефротоксического действия, развитие вестибулопатии	Аддитивный токсический эффект, увеличение концентрации аминогликозидов в крови в результате нарушения почечной секреции
	Цефалоспорины, особенно, цефурин	Усиление нефротоксичности	Аддитивное токсическое действие
	Кислота ацетилсалициловая	Ослабление диуретического эффекта	Конкуренция за канальцевый транспорт, взаимодействие с простагландинами
	Индометацин и др. НПВС	Ослабление диуретического эффекта	Угнетение канальцевой экскреции фуросемида, задержка воды, вызываемая индометацином (угнетение синтеза простагландинов)
Верошпирон (спиронолактон)	Индометацин, АСК, другие НПВС	Ослабление диуретического эффекта	Угнетение синтеза простагландинов
	Дигоксин	Рост концентрации дигоксина	Угнетение канальцевой секреции дигоксина
	Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия	Натрийуретическое действие

Таблица №7. Причины рефрактерности к мочегонным препаратам и пути ее коррекции

Причины рефрактерности к диуретикам	Методы коррекции
Гипонатриемия разведения (вследствие длительного приема на фоне гипонатриевой диеты)	Введение натрия хлорида 10% 10 мл перед введением фуросемида
Гипокалиемия	«Калиевая» диета, препараты калия внутрь или внутривенно или комбинация с калийсберегающими диуретиками
Гиперальдостеронизм	Назначение ингибиторов альдостерона (верошпирон)
Активный воспалительный процесс	Антибактериальная, противовоспалительная терапия
Гипопротеинемия	Введение белковых препаратов - плазмы, альбумина. Полиглюкин
Гипоксия, гипоксемия	Проведение гипербарической оксигенации
Артериальная гипотония	Назначение глюкокортикоидов и препаратов повышающих сосудистый тонус

Практические навыки

1. Проведение диуретической терапии петлевыми диуретиками при недостаточности кровообращения

Последовательность выполнения

1. Определение степени периферических отеков, измерение массы больного
2. Измерение количества принятой жидкости за сутки и количества суточной мочи
3. Выбор петлевого диуретика (фуросемид) в дозе, обеспечивающий

положительный диурез (диурез должен превышать количество выпитой жидкости на 800-1500 мл)

4. Оценка эффективности диуретической терапии – снижение массы тела, исчезновение отеков
5. Выбор поддерживающей дозы петлевого диуретика, обеспечивающий суточный диурез, равный принятой жидкости за сутки.

2. Проведение фуросемидовой пробы при отежном синдроме у больных с хронической сердечной недостаточностью

1. Измерение массы тела
2. Больному утром натощак назначается 1 таблетка фуросемида 40 мг
3. Собирается выделенная в течении 6-8 часов моча (в расчет принимается и жидкость принятая за этот период)
4. Основываясь на количестве мочи назначается соответствующая дозировка фуросемида

Например, больной принял 0,5л жидкости. При назначении фуросемида выделил 1л мочи. При ХСН положительный диурез должен равняться 1,5л, следовательно больному назначается 3 таблетки фуросемида.

Дневное снижение массы тела больного при ХСН на 500-1000г также говорит об эффективности проводимой терапии.

Роль диуретиков в лечении ХСН

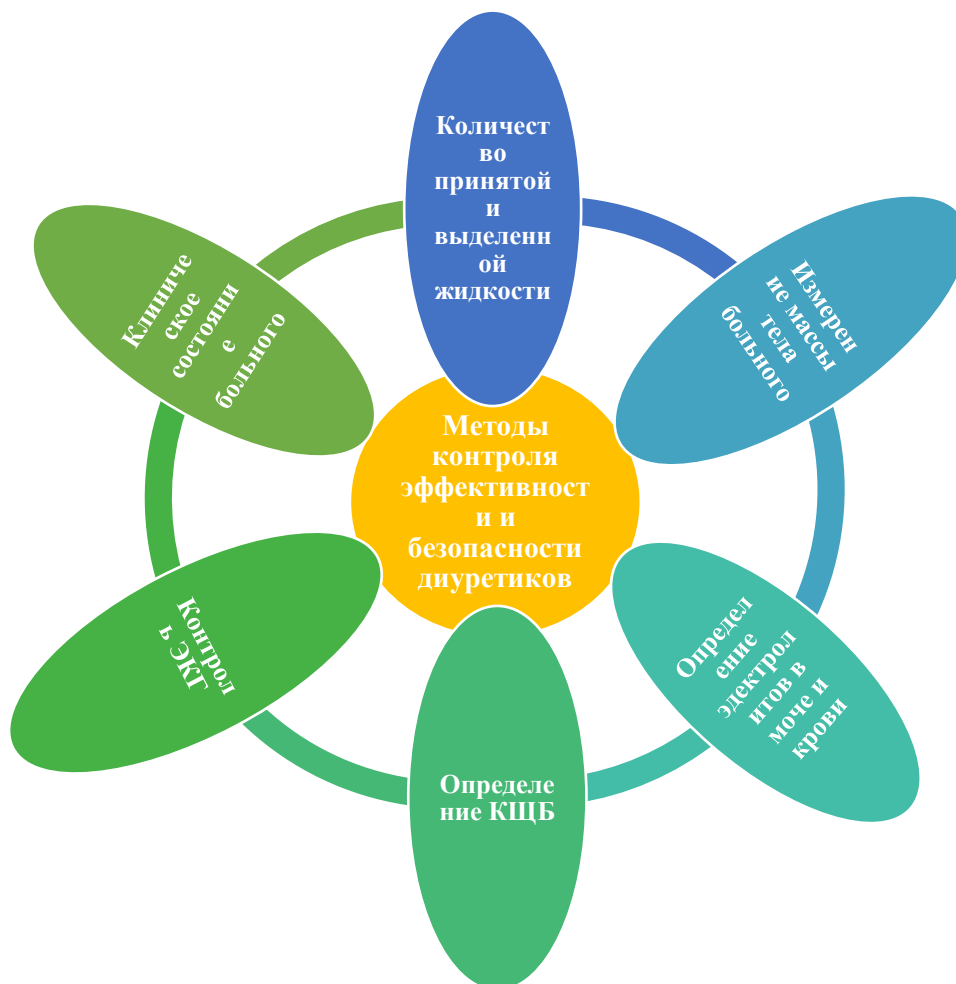
1. Диуретики следует назначать всем больным ХСН с предрасположенностью к задержке жидкости
2. Диуретики не следует применять в качестве монотерапии, а использовать в комбинации с ИАПФ, АРА II и бета-блокаторами
3. Цель терапии - устранение симптомов и физикальных признаков задержки жидкости
4. Недостаточные дозы диуретиков вызывают задержку жидкости и снижают эффективность ИАПФ
5. Передозировка диуретиков вызывает гиповолемию с развитием

гипотонии при назначении ИАПФ и вазодилататоров и увеличивает риск развития почечной недостаточности при назначении ИАПФ

Причины рефрактерности к мочегонным препаратам и пути ее коррекции

- 1. Гипонатриемия разведения** (вследствие длительного приема на фоне гипонатриевой диеты): Введение натрия хлорида 10% 10 мл перед введением фуросемида
- 2. Гипокалиемия:** «Калиевая» диета, препараты калия внутрь или внутривенно или комбинация с калийсберегающими
- 3. Гиперальдостеронизм :** Назначение ингибиторов альдостерона (верошпирон)
- 4. Активный воспалительный процесс:** Антибактериальная, противовоспалительная терапия
- 5. Гипопротеинемия:** Введение белковых препаратов - плазмы, альбумина. Полиглюкин
- 6. Гипоксия, гипоксемия:** Проведение гипербарической оксигенации
- 7. Повышение АД:** Повторные кровопускания, пиявки на область печени
- 8. Артериальная гипотония:** Назначение глюкокортикоидов и препаратов повышающих сосудистый тонус

Графический органайзер “Ромашка”



Время проведения: цикл клинической фармакологии, текущее практическое занятие.

Место проведения: аудитория

Участники:

1. Ведущий , ассистент
- 2.Группа студентов из 7-8 человек, проходящая цикл клинической фармакологии.

Необходимые принадлежности.

Картонный лист в виде круга, на передней стороне которого вопрос студентам.

“Лепестки ромашки” из картонного листа

Преподаватель разъясняет правила игры “Ромашка”. Студенты делятся на две группы, после чего преподаватель ложит круглый лист на центр стола. По очереди из каждой группы выходят студенты, пишут ответ на “лепестке” и если ответ правилен он прикрепляется к кругу в центре стола. Выигрывает группа прикрепившая большее количество “лепестков”

Оценивание:

Максимальный балл 15	13-12 балл	11-10 балл	9-8 балл	7-6 балл
Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Плохо
100%-86%	85%-73%	70-56%	53%-46%	43% и меньше

Тестовые вопросы для самостоятельной работы.

1. Какой диуретик эффективен при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин:

1. диакарб
2. индапамид
3. торасемид
4. амилорид
5. гипотиазид

2. Какой препарат снижает эффекты фуросемида:

1. атропин
2. вентолин
3. резерпин
4. верапамил
5. вольтарен

3. При какой клинической ситуации диуретики не эффективны:

1. гиперкальциемия
2. гипонатриемия
3. гиперальбуминемия
4. артериальная гипертензия
5. печеночная недостаточность

4. Какой препарат потенцирует задержку калия при назначении амилорида:

1. небиволол
2. каптоприл
3. фуросемид.

4. нитросорбид
 5. гипотиазид
5. К факторам возникновения побочных эффектов диуретиков относится все, КРОМЕ:
1. пожилой возраст
 2. быстрота наступления эффекта
 3. снижение клубочковой фильтрации
 4. суточный диурез 3 литра
 5. гиповолемия
6. Выберите правильное утверждение:
1. фуросемид вызывает гиперкалиемию
 2. диакарб - мощный диуретик
 3. торасемид-сильный диуретик
 4. маннитол вызывает ацидоз
 5. панангин показан при гиперкалиемии
7. Укажите режим дозирования индапамида:
1. 40 мг/сутки
 2. 100 мг/сутки
 3. 1,5-5 мг\сутки
 4. 25-50 мг\сутки
 5. 0,5 мг\сутки
8. Для безопасности терапии диуретиками контролируют все, КРОМЕ:
1. показатели кислотно-щелочного состояния
 2. креатинин
 3. электролиты
 4. глазное дно
 5. центральную гемодинамику

9. Какой препарат относится к диуретикам короткого действия:

1. индапамид
2. маннитол
3. диакарб
4. гипотиазид
5. верошпирон

10. Назовите диуретик, вызывающий потерю калия 1:1:

1. фуросемид
2. диакарб
3. маннитол
4. гипотиазид
5. амилорид

11. Почему НПВС вызывают резистентность к петлевым диуретикам.

1. отек стенки кишки
2. за счет гиперурикемии
3. ускоренная элиминация
4. блокада простагландинов
5. конкуренция за связь с белком

12. Диакарб эффективен при всех состояниях, КРОМЕ:

1. метаболический алкалоз
2. глаукома
3. эпилепсия
4. внутричерепная гипертензия
5. легочное сердце

13. Тиазиды показаны при всех состояниях, КРОМЕ:

1. артериальная гипертензия
2. недостаточности кровообращения 2 степени.
3. идиопатическая гиперкальциурия
4. глаукома
5. нефрогенный сахарный диабет

14. Больному с подагрой необходимо назначить диуретик. Наиболее безопасен:

1. гипотиазид
2. оксодолин
3. фуросемид
4. диакарб
5. этакриновая кислота

15. Назначение тиазидовых диуретиков показано при:

1. тяжелая печеночная недостаточность
2. терминальная почечная недостаточность
3. несахарный диабет
4. подагра, фаза обострения
5. недостаточность кровообращения 3 степени

16. Мочегонный эффект "тиазидовых и нетиазидовых" препаратов прекращается при величине клубочковой фильтрации менее мл/мин:

1. 30
2. 80
3. 60
4. 70
5. 65

17. У больной ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом развился отек легких. Диуретик выбора:

1. маннитол в/венно
2. фуросемид в/венно
3. гипотиазид внутрь
4. верошпирон внутрь
5. диакарб внутрь

18. Для коррекции резистентности к диуретикам при нефротическом синдроме следует назначить:

1. альбумин внутривенно
2. фуросемид внутривенно
3. внутривенно физиологический раствор
4. поляризирующую смесь
5. реосорбилакт внутривенно

19. Механизм диуретического действия спиронолактона обусловлен (выбрать один правильный ответ):

1. Блокадой карбоангидразы.
2. Усилением клубочковой фильтрации.
3. Угнетением синтеза альдостерона.
4. Устранением влияния альдостерона на почечные канальцы.
5. Повышением осмотического давления в почечных канальцах.

20. Укажите противопоказание к назначению спиронолактона:

1. гипокалемия
2. сердечная недостаточность
3. глаукома
4. гиперкалемия
5. гиперальдостеронизм

21. Укажите показания к назначению ацетазоламида:

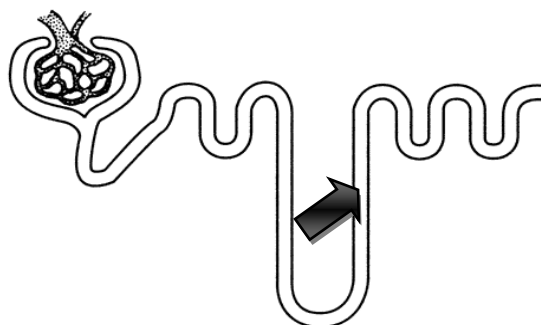
1. артериальная гипертензия
2. сахарный диабет
3. нефротический синдром
4. цирроз печени, асцит
5. внутричерепная гипертензия

22. Укажите взаимодействия петлевых диуретиков с другими препаратами:

1. снижает токсичность дигоксина
2. повышают ототоксичность аминогликозидов
3. ослабление гипотензивного эффекта
4. снижают нефротоксичность цефалоспоринов
5. снижают действие антикоагулянтов

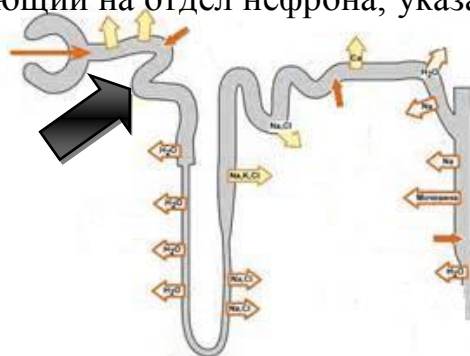
23. Какой препарат действует на указанную часть нефрона:

1. фуросемид
2. верошпирон
3. ацетазоламид
4. индапамид
5. гидрохлортиазид



24. Укажите препарат действующий на отдел нефрона, указанный на рисунке:

1. маннитол
2. торасемид
3. триамтерен
4. индапамид
5. гипотиазид



25. Какие электролитные нарушения вызывает данный препарат?

1. гипонатриемия, гипокалиемия, гиперурикемия
2. гиперкальцемиия, гипокалиемия, гипоурикемия



3. гиперкалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия
4. гипохлоремия, гиперкалиемия, гипонатриемия
5. гипернатриемия, гиперурикемия, гиперкалиемия

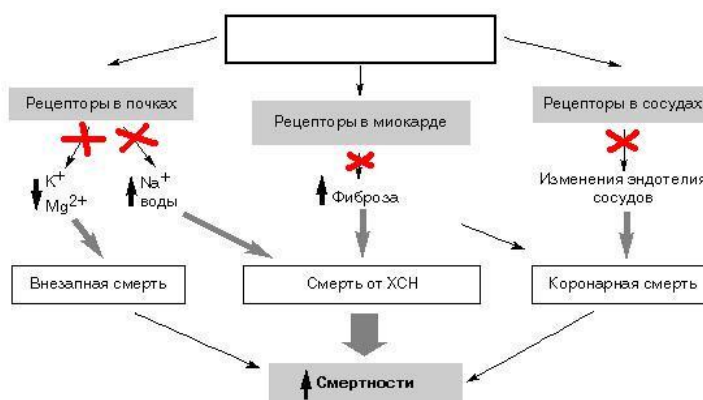
26. Какими фармакодинамическими эффектами обладает данный препарат?

1. вазодилатирующий, диуретический
2. противовоспалительный, отхаркивающий
3. антиангинальный, диуретический
4. антиагрегантный, гиполипидемический
5. антифибротный, противовоспалительный



27. Какой диуретик обладает указанным механизмом действия?

1. фуросемид
2. амилорид
3. спиронолактон
4. триамтерен
5. гидрохлортиазид



28. Выбрать диуретики, обладающие сильным эффектом.

1. Ацетазоламид.
2. Гидрохлортиазид.
3. Фуросемид.
4. Спинонолактон.
5. Триамтерен.
6. Этакриновая кислота.
7. Эуфиллин.

29. . Указать препарат, применяемый для форсированного диуреза.

- 1.Ацетазоламид.
- 2.Циклометиазид.
- 3.Триамтерен.
- 4.Спиринолактон.
- 5.Фуросемид.
- 6.Гидрохлортиазид.

30. Отметить диуретики, обладающие слабым эффектом.

- 1.Циклометиазид.
- 2.Теобромин.
- 3.Ацетазоламид.
- 4.Этакриновая кислота.
- 5.Фуросемид.
- 6.Спиринолактон.
- 7.Гидрохлортиазид.

Ситуационные задачи для самоконтроля.

Задача № 1

Больной 36 лет находится в стационаре с диагнозом: Хронический гломерулонефрит, гипертоническая форма. ХПН, терминальная стадия. АД 180/120 мм.рт.ст. Суточный диурез 0,8 л. Количество принятой жидкости около 1 л. Калий в плазме 6,0 ммоль/л, белок 50 г/л. Клубочковая фильтрация – 24 мл/мин.

1. Какой диуретик показан больному?
2. Какие группы диуретиков противопоказаны?
3. Возможная причина рефрактерности к диуретической терапии в данном случае?
4. Какой положительный диурез должен быть у больного?
5. Укажите абсолютные противопоказания к выбранному препарату.

Задача №2

Больной 40 лет с диагнозом: «Микронадулярный (портальный) цирроз печени, прогрессирующее течение, стадия декомпенсации. Синдром портальной гипертензии (асцит, отеки)».

1. Подберите диуретическую терапию с учетом патогенеза отечного синдрома.
2. Подберите необходимые методы контроля за эффективностью и безопасностью проводимой терапии.
3. Какой диурез следует считать эффективным и безопасным (в отношении к принятой жидкости).
4. Механизм действия выбранного вами диуретика

Задача №3

У больного мочекаменная болезнь. Оперирован, камни - кальцинаты. В послеоперационном периоде приступы болей возобновились, в моче обнаружены соли кальция.

1. Для предупреждения рецидива мочекаменной болезни какие диуретики можно рекомендовать больному?
2. Чем обоснован выбор?
3. Перечислите их противопоказания

Задача №4

Больная 62 лет, страдающая 10 лет гипертонической болезнью II стадии, получает в течении последних 6 месяцев Эналаприл 10 мг/сутки, гипотиазид 100 мг, периодически фуросемид по 1 таб. (приблизительно раз в неделю). В последнее время несмотря на стабильные цифры А/Д 140/80 мм рт.ст., беспокоят боли в области сердца, перебои, общая слабость, ухудшение аппетита, вздутие живота. На ЭКГ стали регистрироваться экстрасистолы, снижение сегмента ST в грудных отведениях.

1. Оцените клиническую ситуацию.

2. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
3. Осуществите коррекцию лечения:

Задача №5

У больного постинфарктный кардиосклероз, застойная сердечная недостаточность IIБ степени (периферические отеки, асцит). А/Д 120/80 мм рт.ст. ЧСС 83 в минуту, экстрасистолия. Прием 40 мг фуросемида внутрь оказался не эффективным. Больному был назначен фуросемид 40 мг внутривенно и верошпирон 300 мг (в три приема) внутрь ежедневно. Суточный диурез составлял 1,2-1,5л в первые 4 дня лечения (количество выпиваемой ежедневной жидкости 0,9-1л). Через 4 дня лечения концентрация калия в плазмы крови 4,4 ммоль/л, натрия 142 ммоль/л, общего белка 51 г/л.

1. Оцените правильность выбора диуретиков в стационаре:
2. Оцените правильность первоначального выбора режимов дозирования диуретиков:
3. Укажите возможные причины развития рефрактерности к диуретической терапии:
4. Какую диуретическую терапию вы назначите больному в случае рефрактерности?

Список литературы.

1. В.Г. Кукес. Клиническая фармакология. М., 2018.
2. Ю.Б. Белоусов. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 2010.
3. Бертрам Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. М., 2001.
4. Суворова Г.Ю., Мартынов А.И. Отечный синдром: клиническая картина М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Физиология почек – Вандер. А – Учебное пособие, 2000

6. Багрий А.Э., Щукина Е.В. - Диуретики в современной клинической практике, 2014
7. Craig Davis, Ph.D., Steven R. Harris, Ph.D. Pharmacology Lecture notes, 2017
8. Бизунок Н.А., Гайдук А.В. – Мочегонные средства. Учебно-методическое пособие 2010
9. Мареев В. Н. «Диуретики в терапии сердечной недостаточности», 2001

Интернет ресурсы

www.tma.uz,

www.ziyonet.uz,

www.book.ru,

medinfo.ru.

<http://elibrary.ru>

<http://www.medscape.com/>

<http://www.mededucation.net/>

