Диуретики

2020 г

Профессор кафедры фармакологии
с курсом клинической фармакологии,
д.м.н., Никитина И.Л.

Диуретики

Диуретические средства повышают мочеотделение (диурез).

В медицинской практике их применяют:

1. при отеках различной этиологии (острых или хронических);
2. при отравлении лекарственными веществами и другими химическими соединениями для ускорения их выведения из организма (форсированный диурез);
3. в качестве гипотензивных средств

Диуретики реализуют свои эффекты в канальцах нефрона и в собирательных трубочках, где образуется вторичная моча

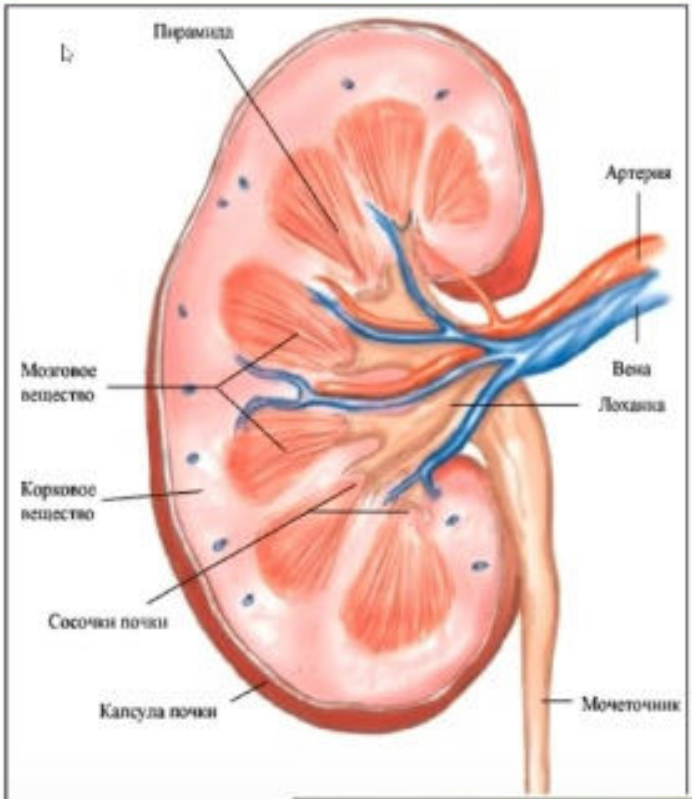
Общий механизм действия

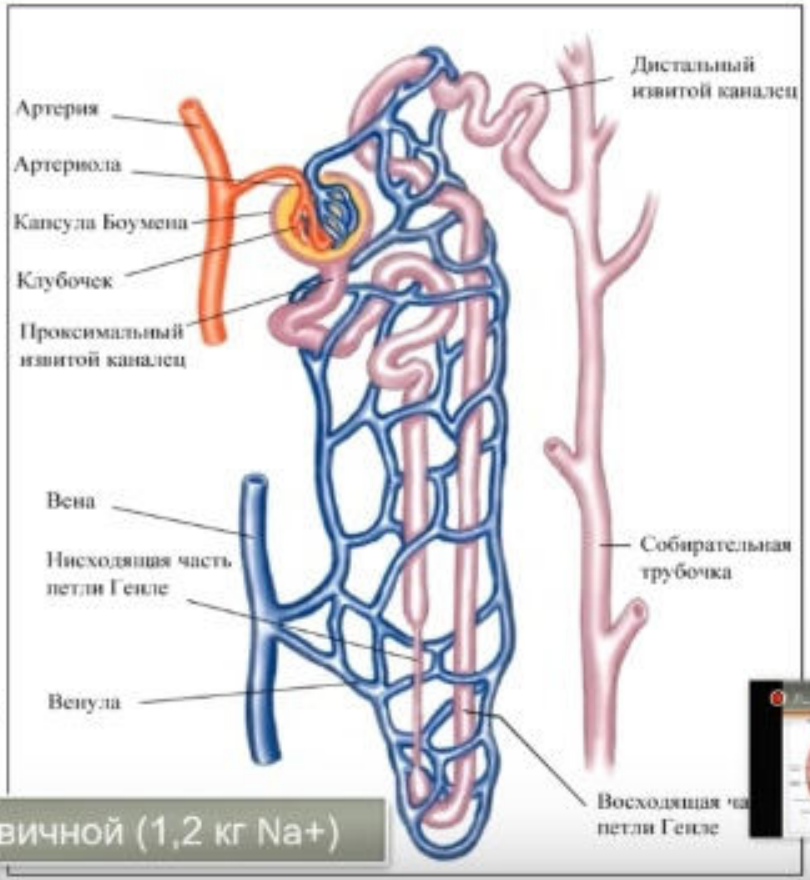
- Влияют на транспорт ионов в нефроне.
- Клинически эффективные диуретики в основном замедляют реабсорбцию Na+
- H_2O выводится пассивно для поддержания осмотического давления

Диуретики действую на структурные элементы нефрона:

- Проксимальные извитые канальцы
- Толстый сегмент восходящей части петли Генле
- Дистальные извитые канальцы
- Собирательные трубочки

Анатомия почки





150 литров мочи первичной (1,2 кг Na+)

Процесс образования мочи

проксимальные извитые канальцы

Проксимальные канальцы

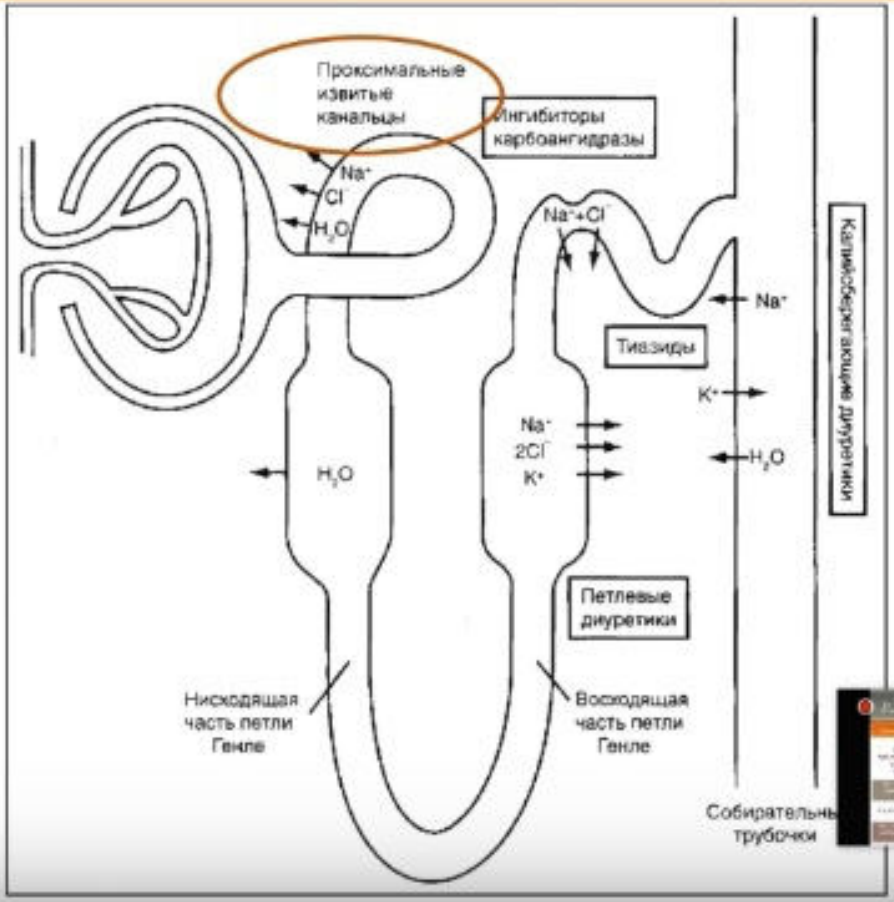
Реабсорбция:
H_2O, глюкоза, Na^+, CL^-, HCO_3^-

80 - 85 % фильтрата реабсорбируется

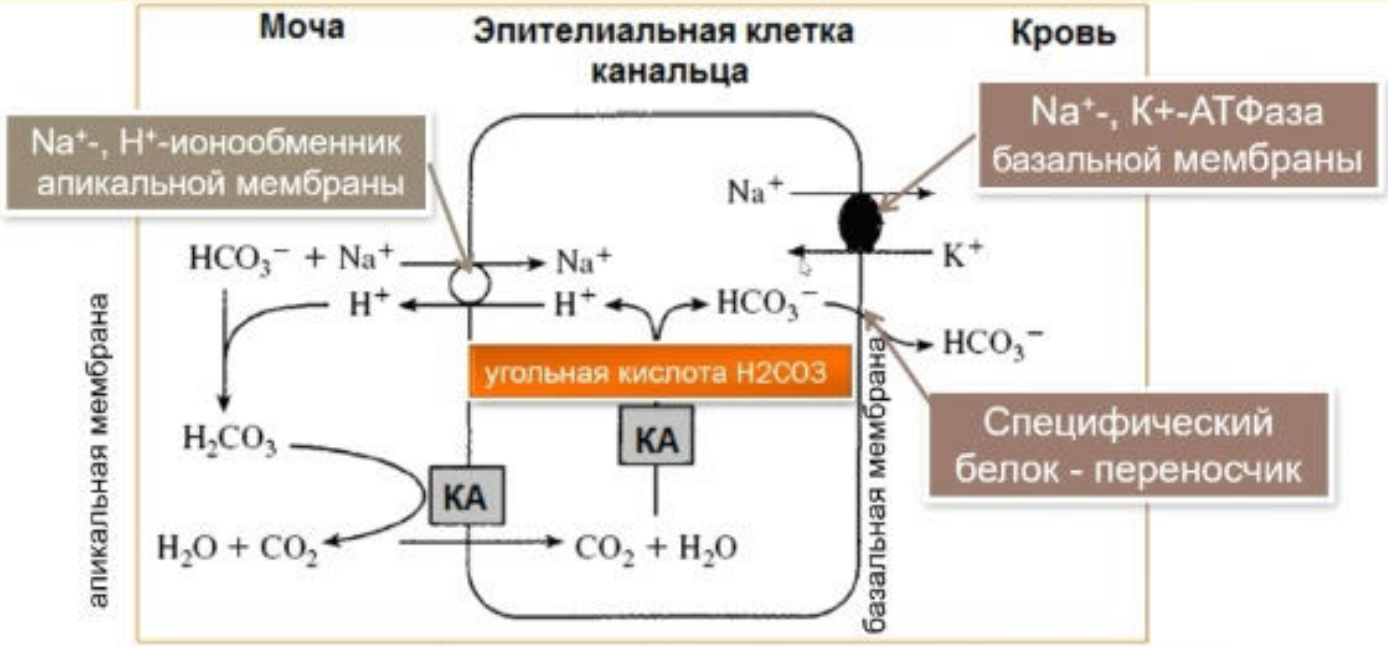
Na^+-, H^+-ионообменника апикальной мембраны эпителия

Реабсорбция Na^+

Na^+-, K^+- АТФазы базальной мембраны эпителиальных клеток



Карбангидраза (КА)



H^+ в просвет канальца взаимодействуют с HCO_3^- → образуется угольная кислота, которая при участии КА распадается на CO_2 и H_2O, легко проникающие внутрь клетки через апикальную мембрану путем простой диффузии. В эпителиальных клетках CO_2 при участии КА регидратируется в H_2CO_3, которая диссоциирует на H^+ и HCO_3^-. При этом H^+ ион вновь используется в транспортном механизме Na^+-, H^+-ионообменника (антипорт) а HCO_3^- переносится при через базальную мембрану в кровоток

Процесс образования мочи

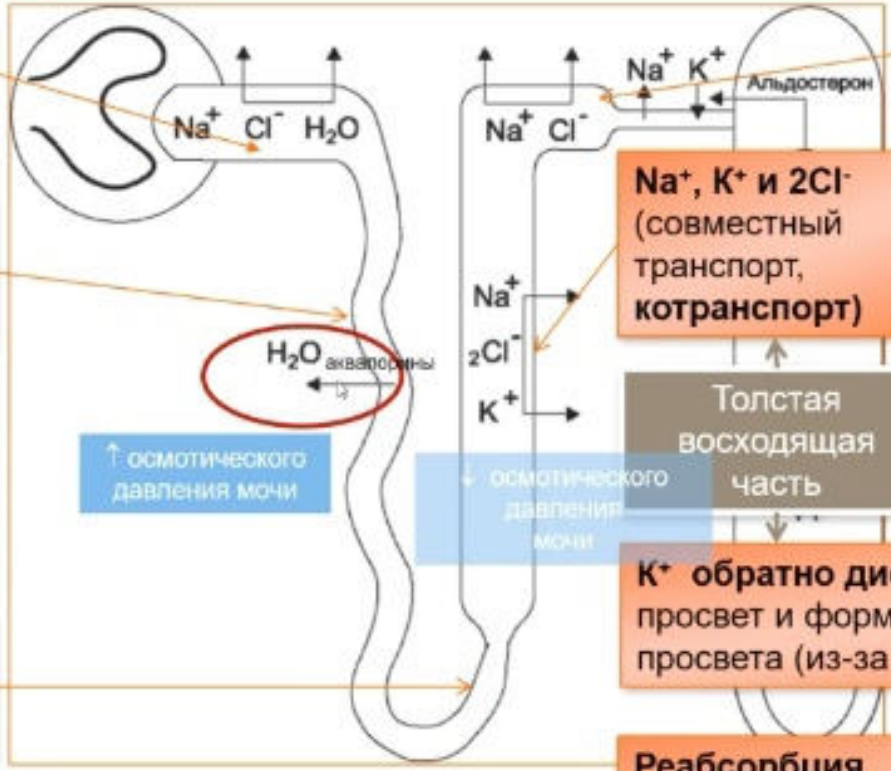
Петля Генле

Фильтрат изоосмотичен

Тонкая нисходящая часть

Активной **реабсорбции** электролитов **не происходит**

Тонкая восходящая часть



↓ осмотического давления мочи

Na^+, K^+ и $2Cl^-$ (совместный транспорт, **котранспорт)**

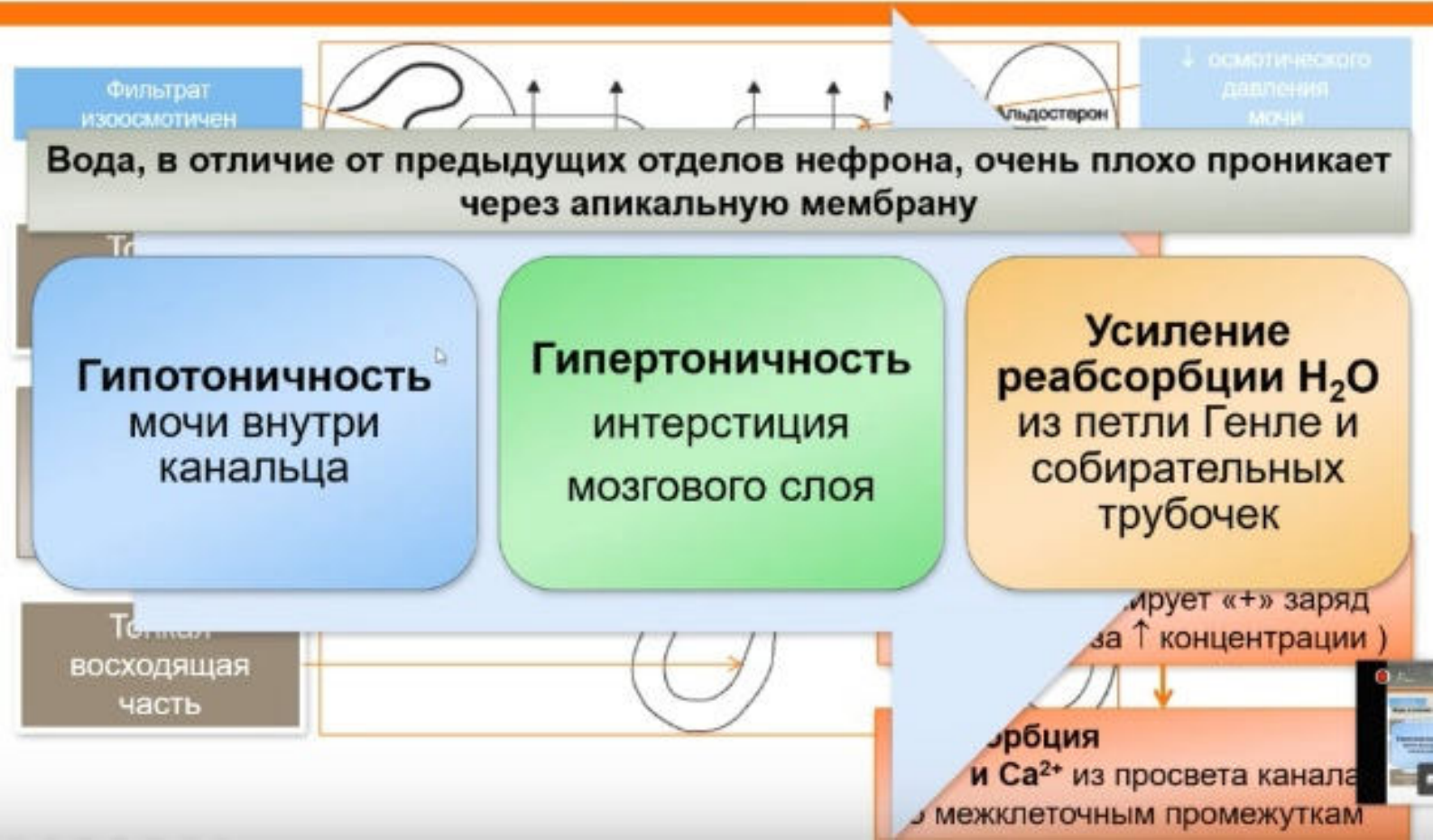
Толстая восходящая часть

K^+ обратно диффундирует в просвет и формирует «+» заряд просвета (из-за ↑ концентрации)

Реабсорбция Mg^{2+} и Ca^{2+} из просвета канала по межклеточным промежуткам

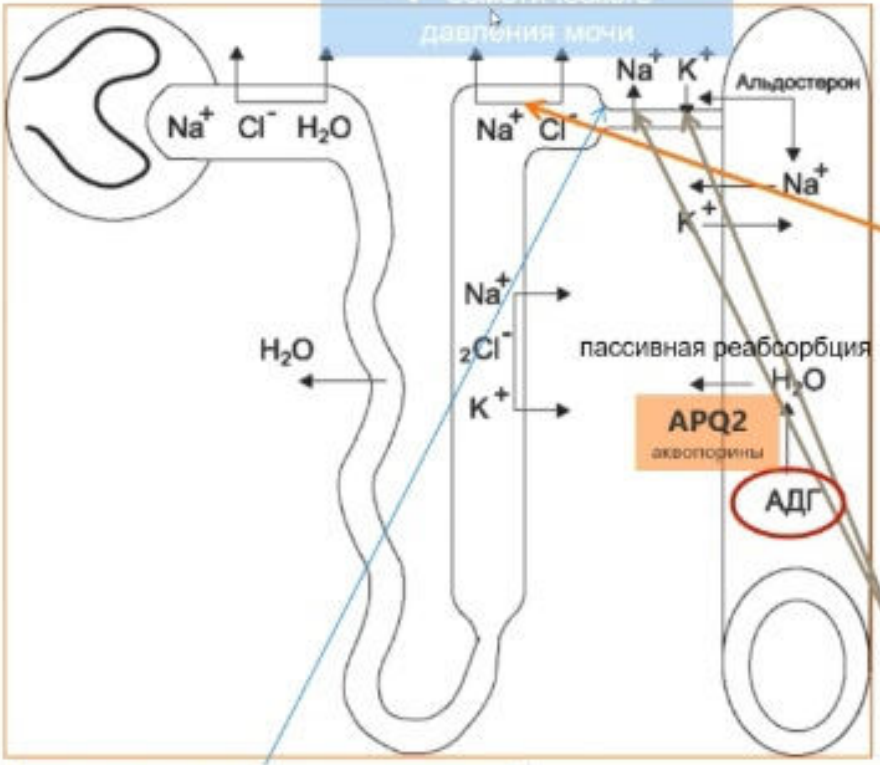
Процесс образования мочи

Петля Генле



Процесс образования мочи
Дистальный каналец

↓ осмотического давления мочи



Паратгормон-зависимая реабсорбция Ca^{2+} (TRPV5)

Начальный сегмент дистального канальца

Na^+-, Cl-транспортер (ч/з апикальную мембрану)

Активная **реабсорбции** электролитов

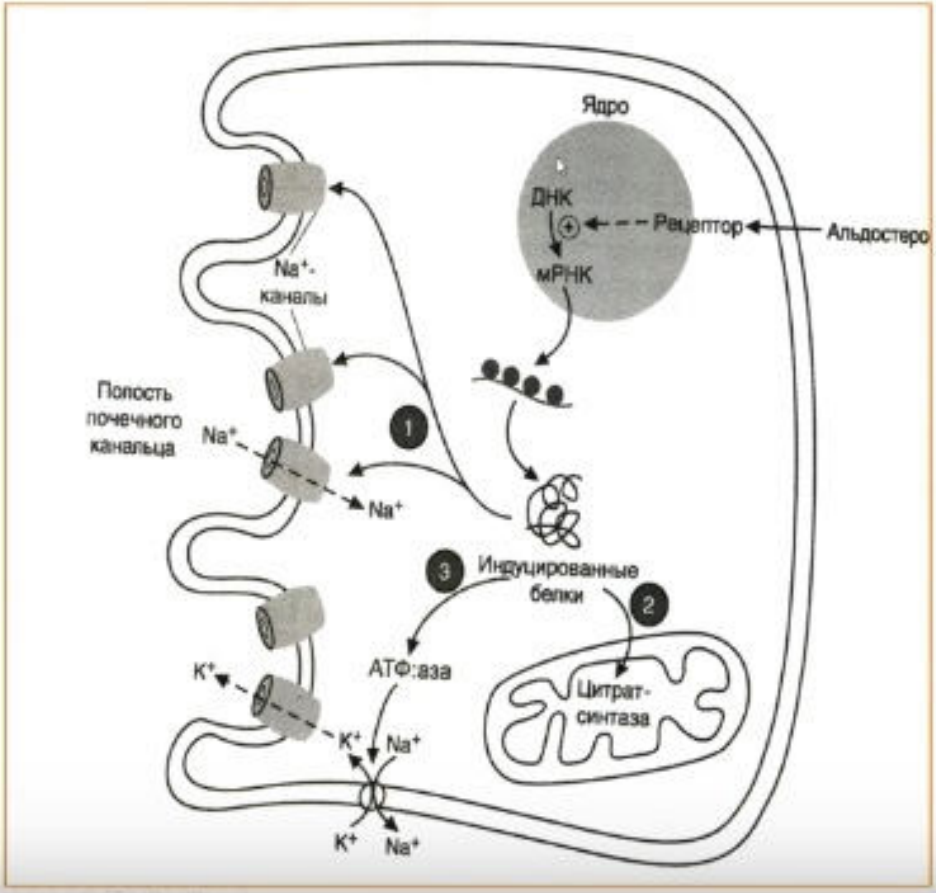
Чем больше реабсорбируется Na+, тем выше секреция K+.

Конечный сегмент дистального канальца

Раздельные **ионные каналы** для Na^+ и K^+

Реабсорбция Na^+ и **секреция** K^+

Механизм действия альдостерона (минералокортикоид коры надпочечников)



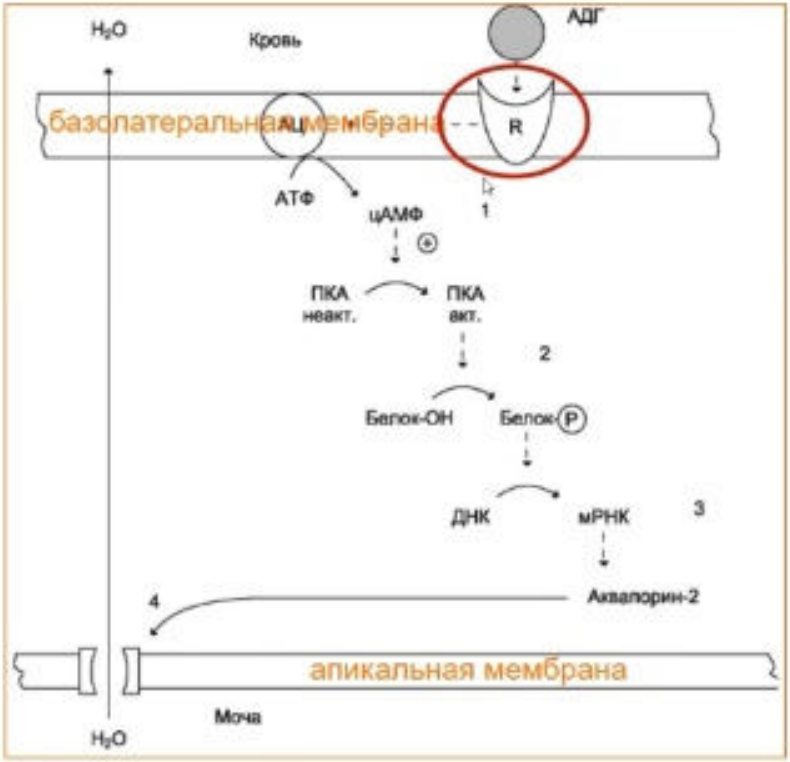
1. Альдостерон взаимодействует с белками-рецепторами цитоплазмы и ядра.
2. Комплекс гормон-рецептор является фактором регуляции транскрипциии:
   1. Na^+-каналов,
   2. симпортеров и антипортеров (белков-транспортеров) Na^+, K^+
   3. Na^+,K^+-АТФазы
   4. митохондриальных ферментов ЦТК (в частности цитратсинтазы, стимулирующих образование АТФ (необходим для активного транспорта ионо

Суммарный эффект альдостерона – увеличени реабсорбции ионов Na+

Антидиуретический гормон
(вазопрессин, АДГ)

1. Синтезируется гипоталамусом и секретируется задней долей гипофиза в системный кровоток.
2. **Поддерживает нормальное осмотическое давление в жидкостях организма.**
3. **Регулирует АД** посредством барорецепторов и влияния на сосудистую стенку (V1-R).
4. Влияет на секрецию АКТГ.
5. Вызывает **реабсорбцию H_2O в дистальном отделе нефрона**.
6. Выделяется только осмотически свободная вода, без потери ионов.
7. Синтезируется при: повышении осмоляльности плазмы, уменьшении ОЦК, гипокалиемии, гипокальциемии, снижении АД.
8. Мишень – V1 (сродство ниже) и V2 (сродство выше) рецепторы.

Действие АДГ (вазопрессина) в клетках почечных канальцев



1. АДГ связывается с мембранным рецептором V_2, → активация аденилатциклазы (АЦ) и образование цАМФ;
2. цАМФ активирует протеинкиназу, фосфорилирующую белки;
3. фосфорилированные белки индуцируют транскрипцию **гена белка аквапорина**;
4. аквапорин встраивается в мембрану клетки почечного канальца.

Рецепторы V_2, опосредующие главный физиологический эффект гормона, обнаружены на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек и дистальных канальцев

5 механизмов реабсорбции в почках

1. **Фильтрация** (воды)
2. **Простая диффузия** (липотропных веществ)
3. **Транспорт по ионным каналам** (по эл-хим град.)
4. **Облегченная диффузия** (белком-переносчиком)
   - а. **Унипорт** (по электро-химическому градиенту)
   - б. **Симпорт** (контр-транспорт) (общий белок для катиона и аниона, перенос в одном направлении)
   - в. **Антипорт** (анти-транспорт) (общий белок для ионов с одинаковым зарядом, перенос в разных направлениях)
5. **Активный транспорт в базальной мембране**:

Обмен 3 Na^+ на 2 K^+ (Na^+ и K^+-зависимая АТФ-аза)

Удаление Ca^{2+} и Mg^{2+} (Ca^{2+} и Mg^{2+}-зависимые АТФ-азы)

Следствия изменений фильтрации и реабсорбции на 10%

	Фильтрация л/сутки	Реабсорбция	Диурез, л/сутки
Норма	100	99 %	1
↑ фильтрации на 10% (мах - до 50%)	**110**	99 %	1,1
↓ реабсорбции на 10% (мах - до 50%)	100	**89 %**	11

Классификация диуретиков (смешанная)

I. Диуретики, оказывающие прямое угнетающее влияние на функцию эпителия почечных канальцев

- Средства, действующие на толстый сегмент восходящей части петли Генле («петлевые» диуретики - ингибиторы симпорта Na^+-K^+-$2CL^-$)
  - Фуросемид, Этакриновая кислота, Буметанид, Торасемид
- Средства, действующие на начальный отдел дистальных канальцев (ингибиторы симпорта Na^+-CL^-)
  - Тиазиды: Гидрохлортиазид (Дихлотиазид*), Циклопентиазид (Циклометиазид*)
  - Тиазидоподобные: Индапамид (Арифон*), Хлорталидон (Оксодолин*), Клопамид (Бринальдикс*), Ксипамид (Аквафор*), Индапамид
- Средства, действующие на конечный отдел дистальных канальцев и собирательные канальцы (блокаторы Na^+ каналов)
  - Триамтерен

II. Антагонисты альдостерона

- Спиронолактон
- Эплеренон

III. Осмотические диуретики

- Маннитол
- Трисамин

Классификация диуретиков (смешанная)

IV. Разные диуретические средства

- Ингибиторы карбоангидразы (действующие на проксимальный каналец)
  - Ацетазоламид;
  - Дорзоламид
  - Бринзоламид
- Метилксантины
  - Аминофиллин
  - Теофиллин
- Комбинированные препараты:
  - Бринзоламид + тимолол
  - Триамтерен + гидрохлортиазид (Триампур*)
  - Амилорид + гидрохлортиазид (Модуретик*)
  - Фуросемид + триамтерен (Фурезис*)
  - Фуросемид + спиронолактон (Спиро-Д *)

Классификация диуретиков (по силе действия)

Сила диуретика оценивается по выраженности натрийуретического эффекта. Рассчитывается в % экскретируемого Na+ от общего кол-ва Na+, профильтрованного в почечных клубочках

- **Сильнодействующие (экскреция Na^+ >15-20%)**
  - фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота
- **С умеренно-выраженным эффектом (экскреция Na^+ 5-10%)**
  - Тиазиды и тиазидоподобные (гидрохлортиазид, циклопентиазид, хлорталидон, клопамид, индапамид)
  - Осмотические диуретики (манитол)
- **Слабодействующие (экскреция Na^+ < 5%)**
  - Калийсберегающие диуретики - амилорид, триамтерен, спиронолактон.
  - Ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламид; дорзоламид.
  - Метилксантины - аминофиллин

Классификация (продолжение)

По влиянию на кислотно-щелочное равновесие крови различают вызывающие:

1. выраженный метаболический ацидоз - ингибиторы карбоангидразы;
2. умеренный метаболический ацидоз - калийсберегающие диуретики;
3. умеренный метаболический алкалоз - сильнодействующие диуретики, тиазиды, тиазидоподобные диуретики.

По влиянию на экскрецию ионов калия выделяют:

1. Сильные калийуретики (диурез/калийурез = 1/1)
   - ингибиторы карбоангидразы
   - тиазиды, тиазидоподобные диуретики;
2. Средние калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,75)
   - сильнодействующие диуретики (кроме торасемида);
3. Малые калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,25)
   - осмотические диуретики;
4. Калийсберегающие диуретики.

По влиянию на экскрецию ионов кальция различают:

1. повышающие экскрецию Ca^{2+} - сильнодействующие диуретики;
2. снижающие экскрецию Ca^{2+} - тиазиды, тиазидоподобные диуретики.

Почему важно знать локализацию действия диуретиков?

- Это помогает предсказать:
  - Величину и характер диуреза
  - Побочные эффекты препаратов
  - Характер потери электролитов

5 основных групп диуретиков

1. Ингибиторы карбангидразы
2. Петлевые диуретики
3. Тиазидные диуретики
4. Осмотические диуретики
5. Калийсберегающие диуретики
   - антагонисты альдостерона
   - блокаторы Na^+ каналов

Влияние диуретиков на гемодинамику почек и клубочковую фильтрацию

Диуретики	Почечный кровоток	Скорость гломерулярной фильтрации	Фильтруемая фракция крови	Канальцево – клубочковая обратная связь
Ингибиторы КА	↓	↓	—	↑
Осмотические	↑	↑	↑	Вариабельный эффект
Петлевые	↑*	Вариабельный эффект	Вариабельный эффект	
Тиазиды	—	Вариабельный эффект	Вариабельный эффект	↓
Антагонисты альдостерона	—	—	—	—
Триамтерен	—	—	—	—

Примечания: ↑ - повышение; ↓ - понижение;--отсутствие изменений;* - почечный кровоток повышают фуросемид и торасемид

Влияние диуретиков на экскрецию ионов и мочевой кислоты

Группа диуретиков	Na^+	K^+	H	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3	HPO_4^{2-}	Мочевая кислота	
									одн.	длит.
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑↑	↓	–	–	↑	↑↑	↑↑	В	↓
Осмотические	↑↑	↑	В	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	В
Петлевые	↑↑	↑[1]	↑	↑↑	↑↑	↑	↑[2]	↑[2]	↑	↓
Тиазиды	↑↑	↑↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Антагонисты альдостерона	↑	↓	↓	–	↓	↑	–	В	В	↓
Триамтерен	↑	↓	↓	↓	↓	↑	–	–	В	↓

↑ - повышение;
↓ - понижение;
- - отсутствие изменений;
В - действие вариабельное

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазиды:

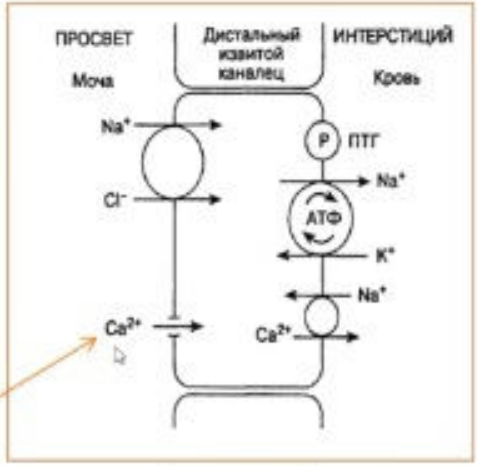
- Гидрохлортиазид
- Циклопентиазид

Тиазидоподобные:

- Хлорталидон
- Клопамид
- Индапамид

Тиазиды & тиазидоподобные

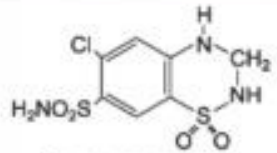
- Место действия: начальный отдел дистальных извитых канальцев («разводящий сегмент»)
- **Блокируют Na^+/Cl^- - котранспортер в апикальной мембране эпителиоцитов (салуретики)**
- Умеренно эффективны (большая часть Na^+ фильтруется до дистальных канальцев)
- Все препараты одинаково эффективны и отличаются только активностью
- **↓ экскрецию Ca^{2+}** (↑ реабсорбцию через кальциевые каналы TRPV5)
- ↑ экскрецию K^+, Mg^{2+} и H^+ (компенсаторно в дистальной части ДИК в ответ на реабсорбцию Na^+)
- **Задерживают выведение мочевой кислоты** (конкурируют с мочевой кислотой за связывание с белками – транспортерами в **проксимальных канальцах** (где идет секреция)
- **Прямой сосудорасширяющий эффект**



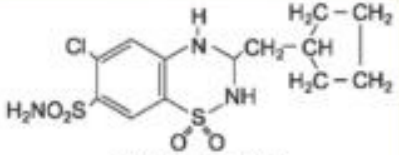
сохраняют диуретический эффе
при ацидозе и при
алкалозе

Тиазиды & тиазидоподобные

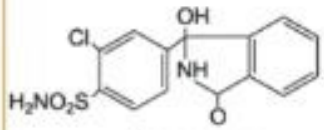
Структурные формулы диуретиков:



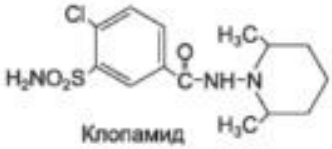
Гидрохлоротиазид



Циклопентиазид



Хлорталидон



Клопамид

Побочные эффекты:

1. Гипокалиемия
2. Гиперурикемия
3. Приступы подагры
4. Гипергликемия (↓ инсулина)
5. ↑ уровня атерогенных липопротеинов
6. Гиперкальциемия
7. Импотенция

1. **Гидрохлоротиазид -** хорошо всасывается из ЖКТ, эффект через 30 - 60 мин и max через 2 ч, продолжительность 8 - 12 ч, назначают 1 раз в сутки (ОС, ХСН, АГ), (СТД – 0,025 г).
2. **Циклопентиазид - в 50 раз активнее** гидрохлоротиазида (СТД – 0,0005 г; max через 3 – 6 ч., длите. 10 – 12 ч).
3. **Хлорталидон -** продолжительность действия до 3 сут, назначают 2-3 раза неделю (ОС при ХСН и нефротическом синдроме, АГ, несахарный диабет.)
4. **Клопамид** характеризуется высокой активностью и относительно продолжительным действием (до 18 ч), назначают 1 раз в сутки.

Индапамид (indapamide)

- Тиазидоподобный диуретик (по химической структуре сходен с хлорталидоном)
- Сосудорасширяющие свойства (за счет блокады кальциевых каналов)
- Большая продолжительность действия (до 36 ч)
- Max концентрация - **через 2 ч** при использовании непролонг. л.ф., через 12 ч после приема табл. с модифицированным (модиф.) высв.
- Вызывает менее выраженные метаболические нарушения:
  - меньше отрицательно влияет на течение СД.
- Гипотензивный эффект накапливается не сразу, в течение нескольких дней (до двух недель).

- Показания: АГ
- Незарегистрированное показание: ОС при ХСН.

Доза - по 2,5 мг (1 табл.) в сутки

- Отличительная особенность – в дозе 2,5 мг/сут практически не оказывает диуретического действия, но ↓ АД и ОППС
- Повышение дозы не ведет к повышению эффекта (гипотензивного), но приводит к диуретическому эффекту

Не повышать дозу + другой анти – АГ-ЛП

Применение тиазидов

- **Отеки при сердечной недостаточности** (0,025 – 0,05 г 2 раза в сутки)
- **АГ** (0,025 1 раз в сутки)
- **При несахарном диабете** (особенно при нефрогенном) для ↓ диуреза (механизм не ясен, вазопрессин-подобное действие (↓ФДЭ→ ↑ цАМФ → ↑ гиалуронидазы)
- **Уролитиаз** (препятствует образованию нерастворимых почечных камней)
- **Отечный синдром различного генеза:**
  - токсикоз беременных
  - предменструальный синдром
  - осложнения ГК –терапии
  - цирроз печени (портальная гипертензия)
  - нефрозы & нефриты
  - ХПН

Высокий гипотензивный эффект:

1. Потеря Na+ - ↓ чувствительности сосудов к КА.
2. Прямое спазмолитическое действие.
3. Синергизм с антигипертензивными средствами

Падение эффективности

1. Ч/з 6 – 7 дней привыкание к диуретическому эффекту (↑ ренина) → целесообразно комбинировать с β- а/б
2. Антигипертензивное действие не снижается

Изменение толерантности к глюкозе

1. Диуретики и β-блокаторы могут провоцировать нарушение толерантности к глюкозе
2. Механизм подобного эффекта тиазидов связан с блокадой K^+-каналов, открытие которых в конечном счете вызывает выброс инсулина из β-клеток поджелудочной железы.
3. Прием пероральных сахароснижающих препаратов уменьшает действие тиазидов, а инсулин не оказывает на их эффект никакого влияния

Тиазиды ухудшают состояние у больных с сахарным диабетом,
но их действие может быть сведено до min
с помощью назначения не слишком больших доз
и поддержания адекватного баланса K+

Не рекомендуются гипертониками с сахарным диабетом

Тиазиды - не диабетогенные препараты

Петлевые диуретики

«высокопотолочные диуретики»

фуросемид, буметанид, этакриновая кислота, торасемид

Петлевые диуретики

- Локализация и механизм действия: ↓ **переносчик- котранспортер $Na^+/K^+/2Cl^-$** (конкурентно, обратимо) на апикальной мембране в толстом отделе восходящей петли Генле.
- **Диуретики высокой эффективности (**25 -35 % NaCl реабсорбируется в ТСВП Генле, другие части (ДИК и СТ) не способны полностью компенсировать угнетение реабсорбции Na^+)
- ↑ экскрецию Ca^{2+} Mg^{2+} с мочой (из-за ↓ трансэпителиальной разности потенциалов)
- **↑ экспрессию ЦОГ2 и ↑ синтез ПГЕ2 →↑ реабсорбции Na+**
- **Эффективны при любых колебаниях pH**
- Фуросемид – действует 2 – 3 часа (per os); 1 - 2 ч (в/в)
- Буметанид – самый активный (в 5 раз ↑ фуросемида)
- Торасемид - (в 3 - 4 раза ↑ фуросемида), не ↑ почечный кровоток, 1 р/с
- Обостряют течение подагры
- Этакриновая кислота – max ототоксичность, низкая эффективность, применяют редко (действует 3 – 4 ч при в/в)

Фуросемид Furosemid, Лазикс	Буметанид Bumetanid, Буфенокс	Этакриновая к-та Etakrynyc acid, Урегит

Фуросемид

1. **Сильный диуретик**
2. Эффект кратковременный и зависит от дозы
   - После п/о: через 15–30 мин, max спустя 1–2 ч и длится 6–8 ч
   - При в/в: через 5 мин, пик — через 30 мин, продолжительность — 2 ч
3. Экскреция Na+ значительно ↑, после прекращения действия скорость выведения Na+ ↓ ниже исходного уровня (**феномен «рикошета» или отдачи**); связан:
   - ✓ с резкой ↑ ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез:
     - ↑ аргининвазопрессиновую и СНС,
     - ↓ предсердный натрийуретический фактор в плазме
4. **Из-за феномена «рикошета» при приеме 1 раз в день может не оказывать существенного влияния на суточную экскрецию ионов Na+.**
5. **Эффективен при СН (как острой, так и хронической), улучшает ФК СН**:
   - ↓ давление наполнения ЛЖ
   - ↓ периферические отеки,
   - ↓ застойные явления в легких, сосудистое легочное сопротивление, давление заклинивания легочных капилляров в легочной артерии и правом предсердии.
6. **Сохраняет эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, поэтому используется для лечения АГ у больных с ПН**

Торасемид

1. **Активнее фуросемида,** не влияет на проксимальные канальцы, поэтому вызывает меньшую потерю фосфатов, бикарбонатов и калия с мочой
2. **Особенности ФК**
   - ✓ Применяется 1 раз в сутки (5, 10 или 20 мг)
   - ✓ Эффект более длительный, чем у фуросемида, наступает позднее и дозозависим
     - После п/о: через 60 мин, max спустя 3–6 ч и длится 8–10 ч
     - При в/в: через 5 мин, пик — через 30 мин, продолжительность — 6 ч
   - ✓ Метаболизм - печень (75–80 %)
   - ✓ Можно на фоне почечной и печеночной недостаточности
3. **Нет феномена «рикошета»; что связано:**
   - ✓ Длительное действие
   - ✓ Не вызывает гипокалиемии (противодействие эффекту альдостерона)
   - ✓ Антиальдостероновая активность:
     - блокада рецепторов альдостерона (надпочечники, сердце, канальцы почек)
     - ↓ секрецию альдостерона в надпочечниках
4. **Прямое К+-уретическое действие + калийсберегающее = экскреция суточная калия не изменяется**
5. Показания:
   - ХСН (улучшает ФК СН) и ОСН
   - АГ (= ГХ (25 мг/сут) + триамтерен (50 мг/сут))
   - ОС при ХПН и ПечНед

Не требуется контроля за электролитами, добавлени калийсберегающих препаратов

Петлевые диуретики

Показания к применению

- Состояния, требующие быстрого ↓ ОЦК
  - Отек легких
  - Острая сердечная недостаточность
  - Гипертензивные кризы
- Цирроз печени
- Острая гиперкальциемия и гиперкалиемия
- ОПН
- Форсированный диурез
- Ангионевротический отек

- Расширяют легочные сосуды + ↓ ОЦК (при отеке легких) → ↓ преднагрузки → ↓ одышки (до развития диуретического эффекта)

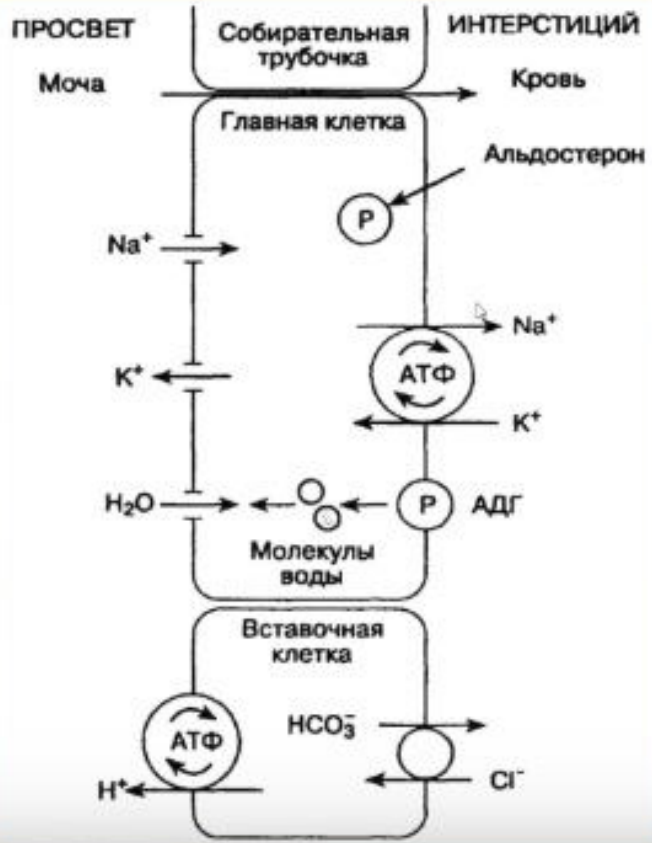
Побочные эффекты

- гиповолемия
- ототоксичность (обратимая)
- гиперурикемия (↓ секреции в ПИК)
- гипо-K^+емия + гипо-K^+-эмический алкалоз
- гипо-Mg^{++}емия
- гипо-Ca^{++}емия
- гипер-Cl^- емический метаболический алколоз
- интерстициальный нефрит
- гипергликемия
- гиперлипидемия

Калийсберегающие диуретики

Спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид

Спиронолактон



- Конкурентный антагонист альдостерона (↓ альдостероновые рецепторы в дистальной части ДИК и СТ)
- По структуре схож с альдостероном-синтетик
- Диуретический эффект слабый (не >3% Na^+), развивается через 2 - 5 суток, длится до нескольких дней, самостоятельного значения не имеет.
- ↓ K^+- уреза развивается сразу
- ↑ Ca^{2+}- уреза
- Прямое «+» инотропное действие
- **Внепочечный эффект – ↓ альдостерон - стимулированно фиброза в миокарде!!!**

Антагонисты альдостерона

Спиронолактон (Spironolactone)

1. Кокурентный антагонист минералокортикоидных рецепторов (концентрация > в 2 – 10 тыс. альдостерона)
2. Частичное сродство к ГК - рецепторам
3. **Снижает кислотность мочи**
4. ↓ CYP 450 в эндокринных органах
5. ↑ CYP 450 в печени
6. Активный метаболит канренон
7. Эффект через 2 – 5 суток

Эплеренон (Eplerenone)

1. Производное спиронолактона
2. Большая специфичность для минералкортикоидных рецепторов
3. Меньшее количество прогестационных и анти-андрогенных эффектов
4. Нет влияет на CYP 450 в эндокринных органах
5. Минимальная индукция CYP 450 печени

Величина диуретического эффекта повышается при повышении уровня альдостерона

Спиронолактон (таб. 25 мг)

Применение

- первичный гиперальдостеронизм, отеки;
- АГ;
- застойная СН (задерживает развитие фиброза миокарда);
- Для коррекции гипокалиемии и гипомагниемим при введении диуретиков

Побочные эффекты

- тошнота, рвота, диарея, головная боль;
- гиперкалиемия, спазмы скелетных мышц;
- импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла (блокада андрогенных и гестагенных рецепторов);
- кожные сыпи.

Показания препарата Инспра® (Эплеренон, таб 25 мг)

- ИМ — в дополнение к стандартной терапии, с целью ↓ риска СС смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤40%) клиническими признаками СН после перенесенного ИМ;
- ХСН — в дополнение к стандартной терапии, с целью ↓ риска СС смертнос и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК при дисфункции ЛЖ (ФВ ≤35%).

Триамтерен

Характеристика

- Конкурентно блокирует Na^+-каналы (EnaC (epithelial Na+ channel)) ДИК и СТ
- Нарушение реабсорбции Na^+ в этом отделе канальцев ведет к ↓ секреции K^+, Mg^{2+} и H^+
- Слабый диуретик; назначается внутрь; действует 6 – 8 ч
- Эффективен при любых значениях ph – не изменяют КЩС
- Применяют 2 – 4 раза /сутки, натощак

Применение

- Применяют:
  - При гипо-К+-емии
  - Для усиления Na-уретического эффекта других диуретиков
- В комбинациях с диуретиками, которые способствуют выведению K^+ и Mg^{2+} из организма (тиазиды, тиазидоподобные, петлевые диуретики)
- **Болезнь Лиддла** (наследственная ГБ, связанная с мутацией EnaC)

- Комбинированный ЛП: гидрохлортиазид + триамтерен (Триампур композитум)

С триамтереном сходен по свойствам **амилорид** (Amiloride), действует более продолжительно **ДО 24 Ч (нет в РФ).**

Осмотические диуретики

маннитол, глюкоза 20%, трисамин, ацетат калия

Осмотические диуретики
. Маннитол

1. не проникает через биологические мембраны (неэффективен при назначении внутрь);
2. не проникает через ГЭБ и ГОБ;
3. фильтруется почками; не реабсорбируется;
4. ↑ осмотическое давление плазмы крови → дегидратация тканей мозга, глаз
5. ↑ осмотическое давление в канальцах и препятствует реабсорбции H_2O → удержание H_2O в канальцах и ↑ V мочи. Одновременно значительно ↑ Na^+-урез **без существенного ↑ K^+-уреза**
6. Na^+ идет за H_2O , т.е. он - вторичный салуретик; эффективный аквaретик.
7. увеличение проницаемости базальной мембраны, которые в норме для Na^+ не проницаема → Na^+ пассивно входит в клетку → ↓ градиента
8. стимуляция синтеза белка – натрийуретического фактора (в печени, в предсердиях) → торможение реабсорбции Na^+ в канальцах;
9. ↓ синтеза альдостерона за счет >ОЦК (ток H_2O)
10. ↑ почечного кровотока (стимуляция синтеза ПГ)
11. диуретический эффект тем >, чем > доза!!!

Осмотические диуретики
Маннитол

1. не проникает через биологические мембраны (неэффективен при назначении внутрь);
2. не проникает через ГЭБ и ГОБ;
3. фильтруется почками; не реабсорбируется;
4. ↑ осмотическое давление плазмы крови → дегидратация тканей мозга, глаз
5. ↑ осмотическое давление в канальцах и препятствует реабсорбции H_2O → удержание H_2O в канальцах и ↑ V мочи. Одновременно значительно ↑ Na^+-урез **без существенного ↑ K^+-уреза**
6. Na^+ идет за H_2O , т.е. он - вторичный салуретик; эффективный акваретик.
7. увеличение проницаемости базальной мембраны, которые в норме для Na^+ не проницаема → Na^+ пассивно входит в клетку → ↓ градиента
8. стимуляция синтеза белка – натрийуретического фактора (в печени, в предсердиях) → торможение реабсорбции Na^+ в канальцах;
9. ↓ синтеза альдостерона за счет >ОЦК (ток H_2O)
10. ↑ почечного кровотока (стимуляция синтеза ПГ)
11. диуретический эффект тем >, чем > доза!!!

Показание к применению
Маннитол

- Отек мозга
- ↑ ВЧД при почечной или почечно-печеночной недостаточности
- Эпилептический статус
- Острый приступ глаукомы
- Форсированный диурез
- Отек гортани
- **Олигурия при травмах, ожогах (когда салуретики не эффективны)**

Не рекомендуют при сердечной недостаточности:
Из-за ↑ ОЦК и возможности ↑ интерстициального отека легких при ЛЖН

1. ↓ ВЧД и ВГД через 15 мин от начала инфузии; эффект 3- 6 ч
2. При глаукоме эффект через 30-6 мин; длительность действия - 6- 8 ч.

Ингибиторы карбангидразы

Ацетазоламид (диакарб)
Дорзоламид

Диакарб (Ацетазоламид)

- Ингибирует карбангидразу
  (в норме КА катализирует соединение в нефроцитах CO_2 и H_2O с образованием угольной кислоты – H_2CO_3)
- ↓ кол-во H^+ , необходимого для обмена Na^+ → нарушается реабсорбция Na^+ , HCO_3, но не CL^-
- ↑ выведение Na^+ с мочой в виде гидрокарбонатов (ph мочи 8,0)
- Развитие гиперхлоремического ацидоза
- Компенсаторно – ↑ K^+-урез → гипокалиемия
- Место действия - в просвете нефрона и в цитозоле эпителиальных клеток проксимального канальца

Как мочегонное средство используется редко!

Побочные эффекты диакарба

- Парастезии и сонливость
- Гиперхлоремический метаболический ацидоз – вызван потерей бикарбонатов
- Гипокалиемия
- Камни в почках – из-за защелачивания мочи – осаждение солей Ca^{2+}

Малоэффективный диуретик

В других частях нефрона компенсаторно ↑ реабсорбция Na^{+}

- ↓ КА ресничного тела приводит к ↓ секреции водянистой влаги и ↓ ВГД
- ↓ КА в головном мозге → торможение чрезмерных пароксизмальных разрядов нейронов и противоэпилептическую активность.

Используется в клинике

Применение диакарба

- Глаукома (внутрь, можно в/в) - ↓ КА ткани глаз.
- Черепно-мозговая травма с ↑ ВЧД - ↓ КА мозга
- Малые эпилептические припадки (Petit mal) в комбинации с др. противоэпилептическими ЛС
- Профилактика и устранение метаболического алкалоза (в сочетании с петлевыми диуретиками)
- При отравлении салицилатами или барбитуратами для увеличения диуреза и щелочности мочи.
- Горная болезнь (↓ КА мозга устранение отека мозга, для сокращения времени акклиматизации).

Конъюнктивально 3р/с Конъюнктивально 2 р/с Конъюнктивально 2 р/с

Как мочегонное средство используется редко!

Применение диакарба

- Глаукома (внутрь, можно в/в) - ↓ КА ткани глаз.
- Черепно-мозговая травма с ↑ ВЧД - ↓ КА мозга
- Малые эпилептические припадки (Petit mal) в комбинации с др. противоэпилептическими ЛС
- Профилактика и устранение метаболического алкалоза (в сочетании с петлевыми диуретиками)
- При отравлении салицилатами или барбитуратами для увеличения диуреза и щелочности мочи.
- Горная болезнь (↓ КА мозга устранение отека мозга, для сокращения времени акклиматизации).

Дорзоламид Dorzolamid, Трусопт	Бринзоламид Brinzolamid, Азопт	Бринзоламид + тимолол Brinzolamid, Азарга
Конъюнктивально 3р/с	Конъюнктивально 2 р/с	Конъюнктивально 2 р/с

Как мочегонное средство используется редко!