Диуретики

Лекция

К диуретикам относятся лекарственные средства увеличивающие объем мочи.
Это достигается за счет ингибирования транспорта ионов в почечных канальцах, а именно уменьшения реабсорбции натрия в разных отделах нефрона.
Вместе с натрием может увеличиваться выведение хлора с мочой.
Повышение концентрации в просвете почечного канальца натрия и хлора увеличивает осмолярность мочи.
Вода пассивно следует в сторону большей осмолярности, это ведет к повышению диуреза.
Показания для всех диуретиков это отеки различного происхождения: при сердечной недостаточности, при заболеваниях почек – нефротический синдром, асцит при циррозе печени и лечение гипертонической болезни.

Механизм повышения диуреза мочегонными средствами связан с воздействием на процессы мочеобразования

Мочеобразование

- Фильтрация
- Реабсорбция
- Секреция

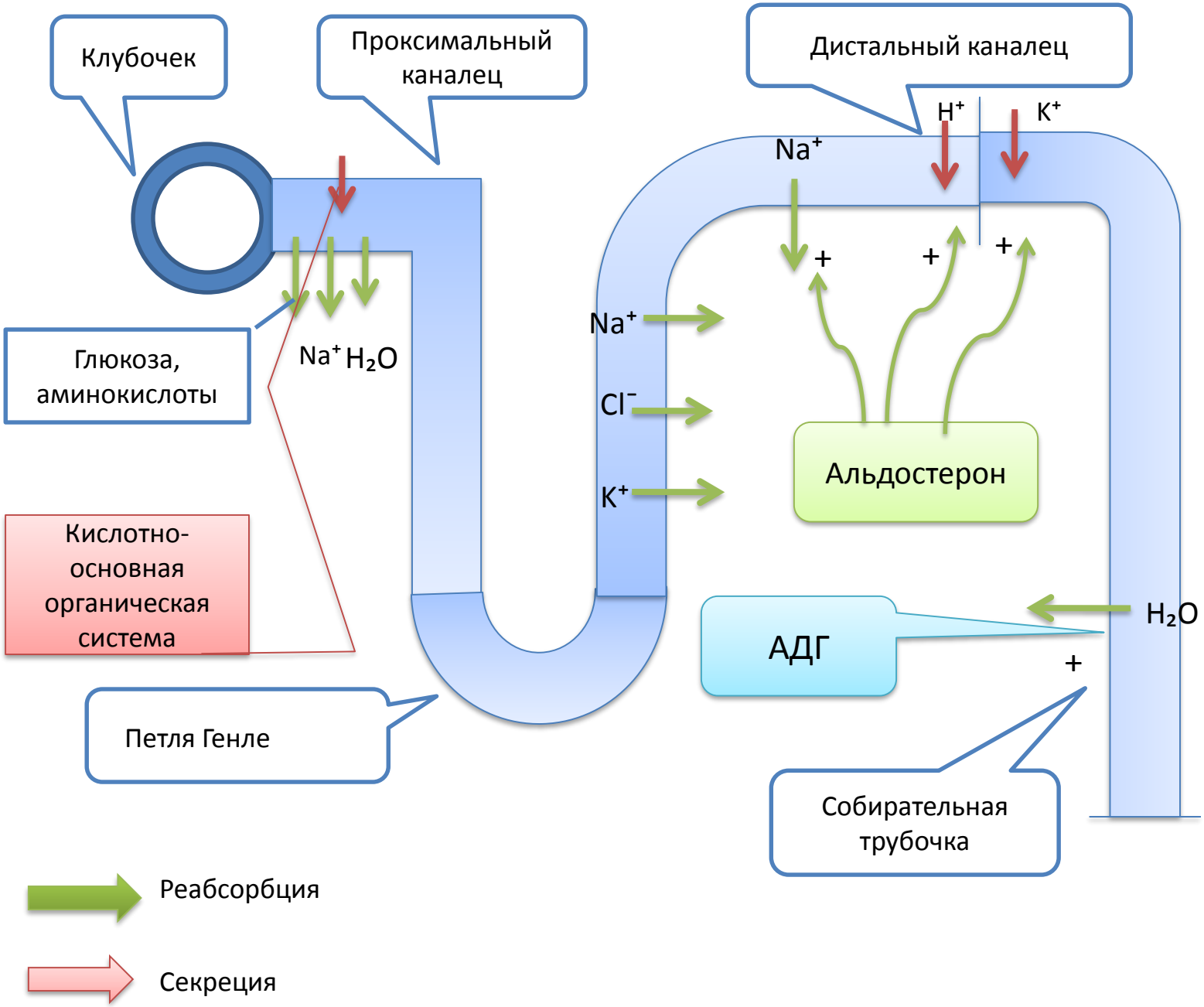
- Почечные клубочки
- Почечные канальцы
- Почечные канальцы

Регуляция водного и электролитного баланса почками.

❖ Около 16 – 20% крови, проходящей через почки, фильтруются в клубочковых капиллярах капсулы Боумена. Фильтрат не содержит белков и клеток крови, но содержит низкомолекулярные компоненты плазмы и концентрация их такая же как в плазме. Это глюкоза, бикарбонат натрия, аминокислоты и другие органические соединения, плюс электролиты, такие как Na^+, K^+ и Cl^-. Регуляция ионных компонентов и объема мочи осуществляется путем реабсорбции и секреции ионов и воды в пяти функциональных зонах нефрона, которые называются проксимальный извитой каналец, нисходящая и восходящая часть петли Генле, дистальный извитой каналец и собирательные трубочки.

❖ *Проксимальный каналец:* основная часть глюкозы, бикарбоната, аминокислот и других метаболитов реабсорбируются , к тому же ⅔ Na^+ также реабсорбируются в проксимальном канальце; хлориды и вода следуют пассивно за основными электролитами в осмотических эквивалентах.

Кислотная секреторная система: в проксимальных канальцах находится секреторная система для органических кислот и оснований. Эта система секретирует различные органические кислоты (такие как мочевая кислота, некоторые антибиотики, например пенициллие, диуретики) из крови в люминальную мембрану канальца. Большинство диуретиков секретируются в просвет канальца через эту систему. Кислотная органическая система насыщаема, а диуретические средства конкурируют с эндогенными органическими кислотами, такие как мочевая кислота. Это объясняет гиперуриконемию, которая может быть при лечении диуретиками: фуросемидом и хлоротиазидом.



Реабсорбция

Секреция

❖ *Нисходящая часть петли Генле*: фильтрат, который был изотоничен плазме, проходя через петлю Генле, повышает свою осмолярность, (в этой части петли присутствует концентрационный механизм), в 3 раза повышается концентрация солей.

❖ *Восходящая часть петли Генле:* эпителий восходящего канальца не проницаем для воды, но эти клетки активно реабсорбируют хлор, а натрий следует пассивно. В этой части нефрона слабая секреция. За счет реабсорбции в этой части нефрона около 25% хлорида натрия возвращается в интерстициальную жидкость и повышается ее осмолярность. Хотя в этой части канальца много мест реабсорбции солей, но диуретические средства – петлевые диуретики – наиболее эффективны.

❖ *Дистальный извитой каналец:* натрий активно реабсорбируются в этом канальце, а хлор и вода следуют пассивно; в терминальной части канальца происходит Na^+/K^+ обмен, калий секретируется в просвет канальца. Этот обмен стимулируется альдостероном, который выделяется из надпочечников в ответ на повышение уровня ангиотензина II в крови.

❖ *Собирательные трубочки:* в собирательных трубочках активно реабсорбируется вода; этот процесс стимулируется антидиуретическим гормоном, который повышает уровень цАМФ в эпителии трубочек.

Классификация диуретиков

Классификация диуретиков

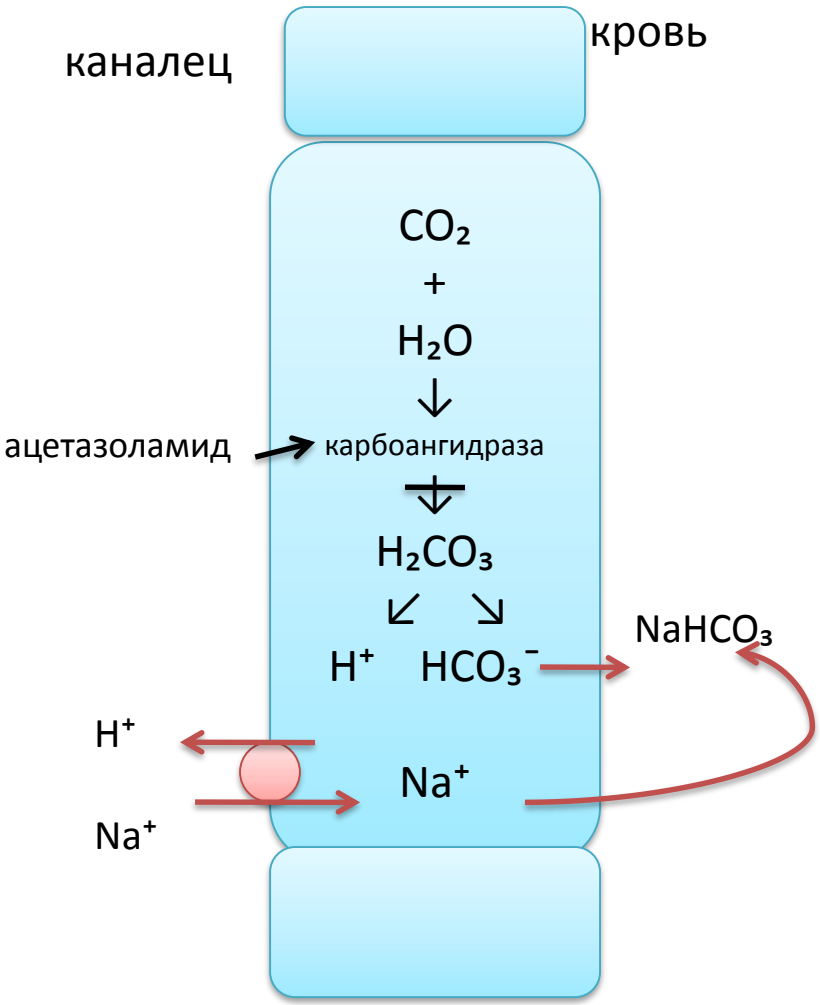
Эффективность диуреза и натрийуреза	Класс	Локализация	Представители
А. Высокая (экс креция Na > 15-20%)	Петлевые диуретики	Восходящая часть петли Генле	✓Фурасемид ✓Торасемид ✓Этакриновая кислота
Б. Умеренная (экскреция Na 5 – 10%)	Тиазидные диуретики	Начальный сегмент дистальных канальцев	✓Гидрохлортиазид ✓Клопамид ✓индапамид
В. Слабая (экскреция Na < 5%)	Калийсбе - регающие диуретики Ингибито-ры карбо-ангидразы	Дистальные канальцы, со-бирательные трубочки Проксималь-ные канальцы	✓Триамтерен ✓Спиронолактон ✓Энлеренон ✓Ацетазоламид ✓Дорзоламид

Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид

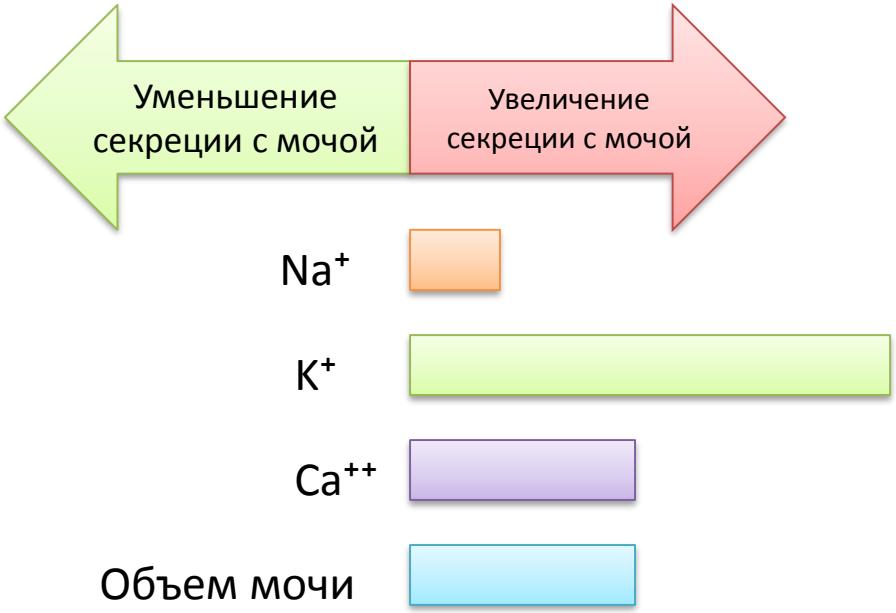
Механизм действия: производное сульфоамида без антибактериальной активности. Ингибирует карбоангидразу, которая является компонентом плазмы. Карбоангидраза катализирует реакцию образования бикарбоната из CO_2 и H_2O. H^+ в норме экскретируется в обмен на Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах. Ингибиторы карбоангидразы уменьшают пул водородных ионов, что ведет к снижению реабсорбции натрия в проксимальном канальце. Но в петле Генле больше мест реабсорбции для натрия, поэтому большая часть этого натрия там реабсорбируется. Диуретический эффект у ацетазоламида слабый.

Показания: глаукома, так как ацетазоламид снижает продукцию внутриглазной жидкости, блокируя карбоангидразу в цилиарном теле; эпилепсия, для профилактики высотной болезни здоровых, физически активных индивидуумов , которые быстро поднимаются на 3000 метров. Ацетазоламид дают на ночь за 5 дней до подъема, что предунреждает слабость, одышку, головокружение , тошноту, а так же отек легких и мозга.

Побочные эффекты: метаболический ацидоз, снижение калия в плазме, усталость и парастезии.



Роль карбоангидрзы в ретенции Na^+ канальцевым эпителием почечных клубочков.



Эффекты ацетазоламида на состав мочи

Ингибиторы карбоангидразы

Механизм действия

- Ингибирование карбоангидразы в цитозоле и люминальной мембране почечного эпителия проксимального канальца
- Тормозит реабсорбцию гидрокарбоната и снижает секрецию водородных ионов в просвет канальца

Показания

- Отеки при сердечной недостаточности
- Глаукома

Побочные эффекты

- Метаболический ацидоз
- Снижение йодирования тирозина

Петлевые диуретики: фуросемид, буметанид, этакриновая кислота

Механизм действия: петлевые диуретикиингибируют $Na^+/K^+/Cl^-$ котранспорт в люминальной мембране восходящего отдела петли Генле. Петлевые диуретики наиболее эффективны по сравнению с другими диуретиками, так как в этой части нефрона реабсорбируется около 30 – 40% профильтровавшего хлорида натрия, и увеличение экскреции натрия, вызванная петлевыми диуретиками, не может полностью компенсироваться реабсорбцией в нижележащих отделах нефрона.

Эффекты: петлевые диуретики вызывают диуретический эффект даже у пациентов, у которых снижена функция почек или которые не дают ответа на тиазидные диуретики. Петлевые диуретики увеличивают концентрацию кальция в моче. Эта группа диуретиков уменьшает спазм почечных сосудов и повышают почечный кровоток.

Показания: препараты выбора при отеке легких, связанного с сердечной недостаточностью, гиперкальцийемия, при повышенном внутричерепном давлении.

Побочные эффекты: ототоксичность – снижение слуха, гиперурекемия – фуросемид и этакриновая кислота конкурируют в ренальной и биллиарной экскреторной системах с мочевой кислотой; острая гиповолемия, гипотензия, шок и аритмии; гипокалемия и гипокалемический алкалоз.

Петлевые диуретики

- Локализация действия – восходящее колено петли Генле

- Механизм действия - блокируют Na/K/2Cl котранспорт в люминальной мембране почечного эпителия

- Показания отеки при хронической застойной сердечной недостаточности, патологии печени и почек, отеке мозга, форсированный диурез при при отравлении некоторыми ядами

- Побочные эффекты - гипокалиемия, метаболический алкалоз, нарушение слуха, задержка мочевой кислоты.

Тиазидные диуретики

Механизм действия: тиазидные диуретики уменьшают реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах, ингибируя Na^+/Cl^- котранспорт; эти диуретики мало изменяют кислотно-основной баланс в организме: кроме того эти диуретики уменьшают выведения кальция с мочой. Тиазидные диуретики уменьшают периферическое сопротивление сосудов, следовательно снижают артериальное давление. Эти эффекты связаны со снижением натрия в сосудистой стенке.

Показания: гипертоническая болезнь, препараты выбора при отеках, связанных с хронической сердечной недостаточностью, нефротический синдром, гиперкальцеурия и как следствие оксалатные камни в мочевыводящих путях, несахарный диабет.

Побочные эффекты: гипокалемия, гиперурикемия, так как тиазидные диуретики экскретируются почками экскреторной системой для органических кислот, и там конкурируют с мочевой кислотой.гиперкальцемия, гипергликемия.

Тиазидные диуретики

Механизм действия

- Блокируют Na/Cl котранспорт в дистальном канальце нефрона
- Частично ингибируют карбоангидразу

Показания

- Отеки при сердечной недостаточности, гипертоническая болезнь
- Отеки при печеночной и почечной недостаточности

Побочные эффекты

- Гипокалиемия, метаболичекий алкалоз
- Снижение толерантности к глюкозе, снижение эффекта антидиабетических препаратов

Калийсберегающие диуретики: спиронолактон

Механизм действия: спиронолактон синтетический антагонист альдостерона, он конкурирует с альдостероном за связь с внутриклеточными цитозольными рецепторами; этот комплекс неактивен, поэтому не происходит перенос его в ядро клетки мешени и не связывается с ДНК. Снижается синтез протеинов, которые стимулируют Na^+/K^+ обмен дистальных канальцах. Следовательно уменьшается реабсорбция натрия и секреция калия и протонов.

Показания: совместно с тиазидными и петлевыми диуретиками для потенцирования эффекта и предотвращения гипокалемии; вторичный гиперальдостеронизм.

Фармакокинетика: спиронолактон полностью всасывается в кишечнике, связывается с белками, превращается в активный метаболит канкренон, который медленно выводится из организма.

Побочные эффекты: гинекомастия у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин, гиперкалемия, тошнота.

Калийсберегающие диуретики

Механизм действия

- Конкурентный антагонизм с альдостероновыми рецепторами в дистальных канальцах (спиронолактон)
- Ингибирует натриевые каналы апикальной мембраны, снижает реабсорбцию натрия и секрецию калия (триамтерен)

Показания

- Отеки при сердечной недостаточности, при патологии почек и печени
- Гиперальдостеронизм первичный и вторичный, усиление эффектов петлевых и тиазидных диуретиков и ослабление побочных эффектов – гипокалийемии.

Побочные эффекты

- Гиперкалиемия, андрогенный эффект у спиронолактона
- Мегабластическая анемия и уролитиаз при приеме триамтерена.

Осмотические диуретики

Механизм действия

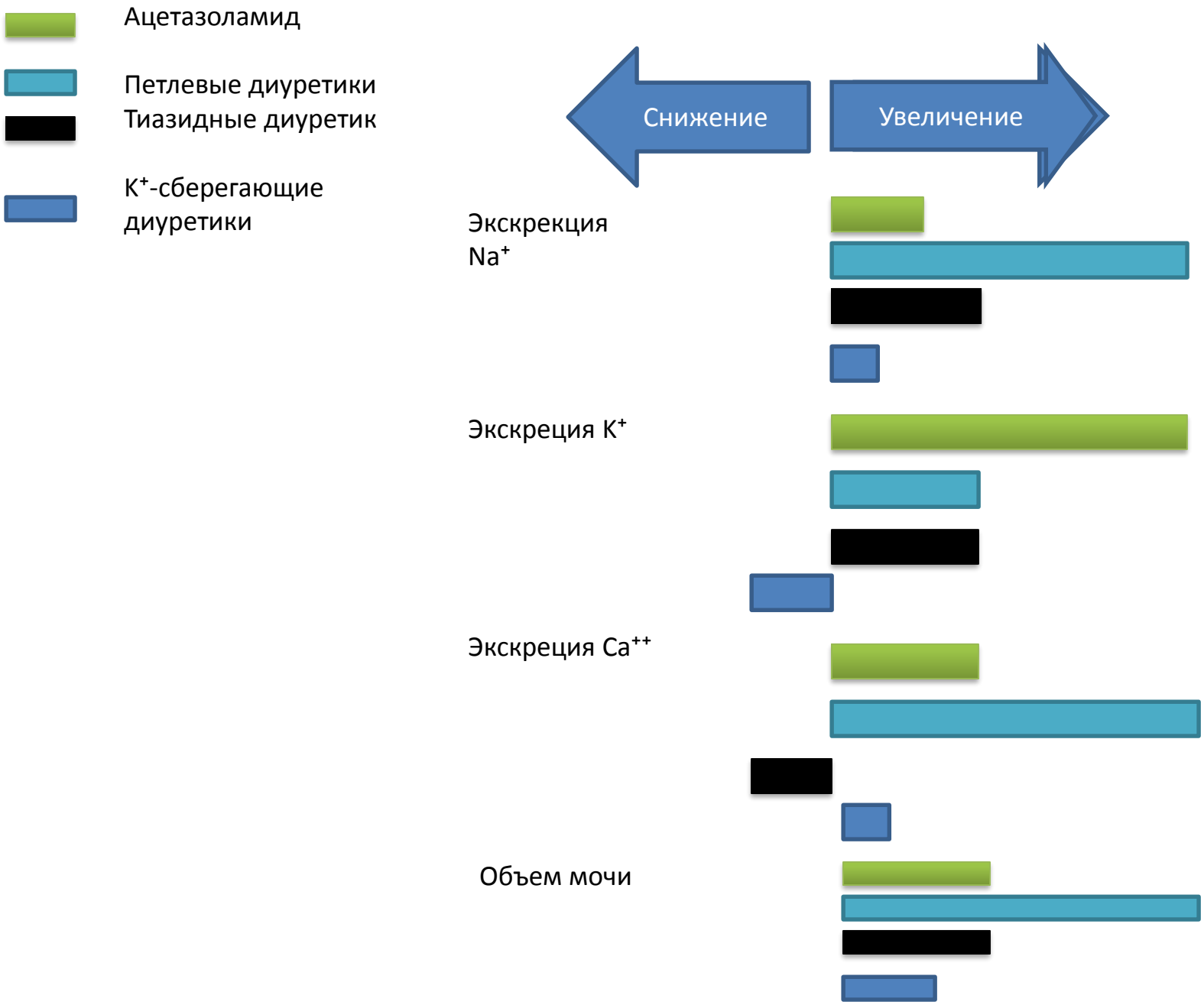
- Повышение осмотического давления в просвете сосуда
- Повышение осмотического давления в просвете канальцев нефрона

Показания

- Отек головного мозга, острый приступ глаукомы
- Профилактика острой почечной недостаточности и ее раннее лечение

Побочные эффекты

- Осторожно при декомпенсации сердечной деятельности
- Флебит


Ацетазоламид
Петлевые диуретики
Тиазидные диуретик
K⁺-сберегающие диуретики
Снижение
Увеличение
Экскрекция Na⁺
Экскреция K⁺
Экскреция Ca⁺⁺
Объем мочи

Фармакокинетика ряда мочегонных средств при энтеральном введнии

Препараты	Био-доступ-ность %	Скорость развития эффекта ч	Макси-мальная концентрация в крови ч	Связывания с белками плазмы %	Период полувыведения ч	Общая продолжительность мочегонного эффекта ч
Дихлотиазид клопамид	55-85 -	0,5-1 1-2	1,5-2,5 3-6	55-65 46	2,3-2,8 5,8-7,2	8-12 ≥24
Фуросемид Урегит	43-73 100	0,3-0,5 0,-1	0,6-2,5 2	96-99 70-80	0,5-2 1	3-4 6-8
Триамтерен	33-68	2-4	1,3-4,5	59-63	3,5-5	6-8
Спиронолактон	65-90	2-3 дня	2-3 дня	90 98	1,6 16	>2-3 дней