

Мочегонные средства

(диуретики)

Диуретики

*(diuretica; лат. diureticus,
от греч. diuretikos мочегонный;
diureō выделять мочу)*

**– лекарственные средства,
увеличивающие выделение мочи**

Основные даты в истории диуретиков

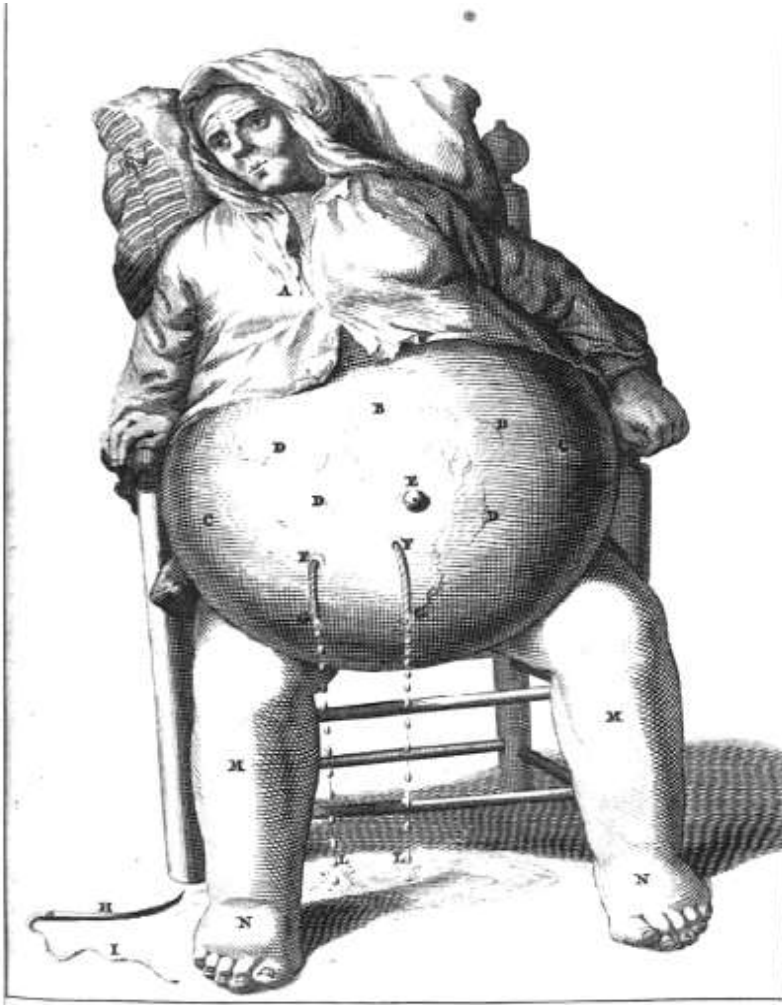


FIGURE 3. A woman with dropsy treated by paracentesis from Frederik Dekker's *Exercitationes Practicae Circa Mendendi Methodum* (Practical Exercises in Methods of Treatment) (Leyden, 1694) (courtesy of the Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library, The University of Texas Medical Branch at Galveston).

1553 г. – ртуть (Парацельс)

1679 г. – калия нитрат (Willis)

1775 г. – наперстянка (Withering)

1864 г. – кофеин (Кошляков, Россия)

1892 г. – мочевины (Friedrich)

1919 г. – ртутные мочегонные (Saxl, Vogl)

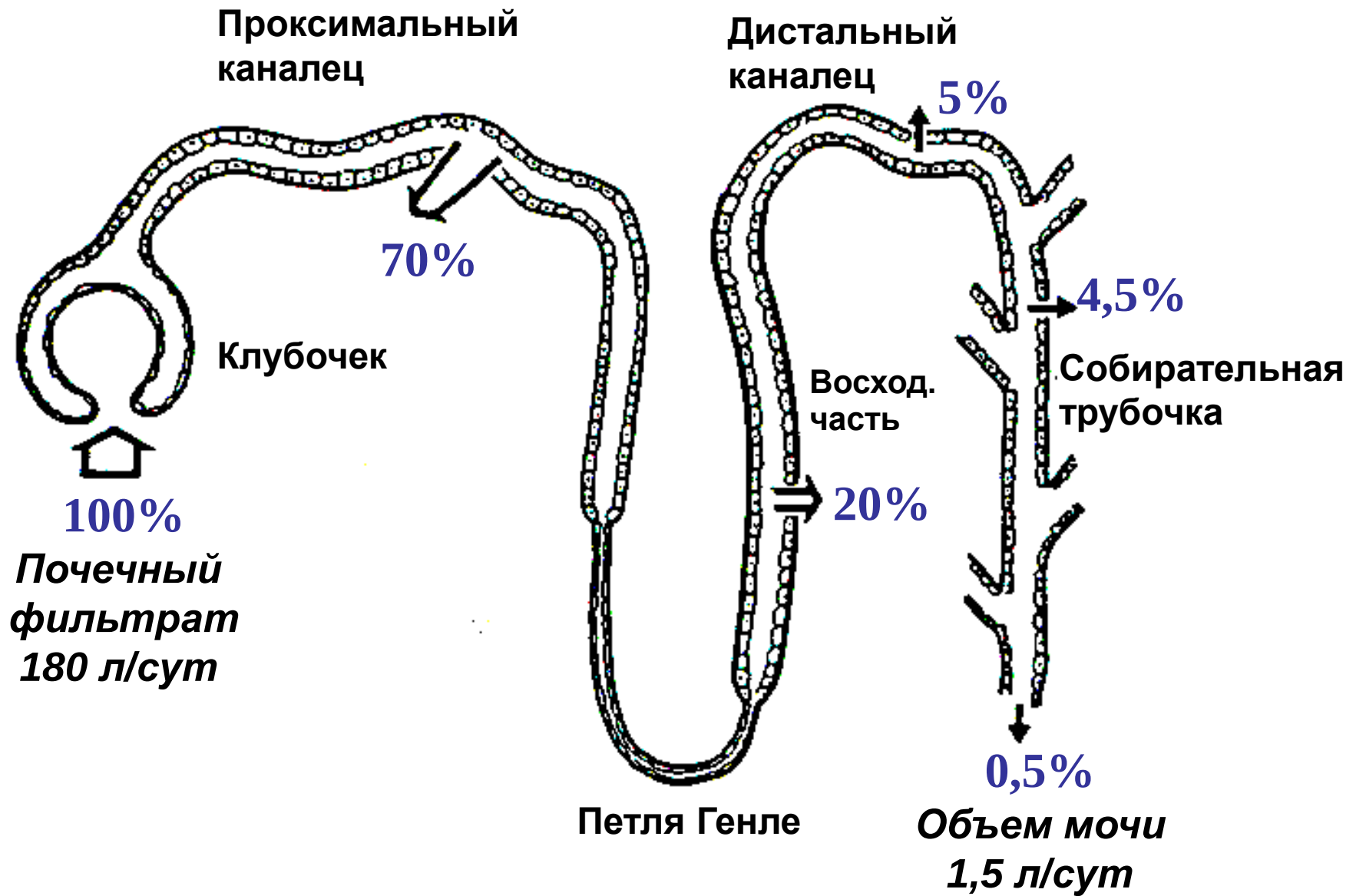
1949 г. – **сульфаниламид** (Schwarz)

1950 г. – **ацетазоламид** (Roblin)

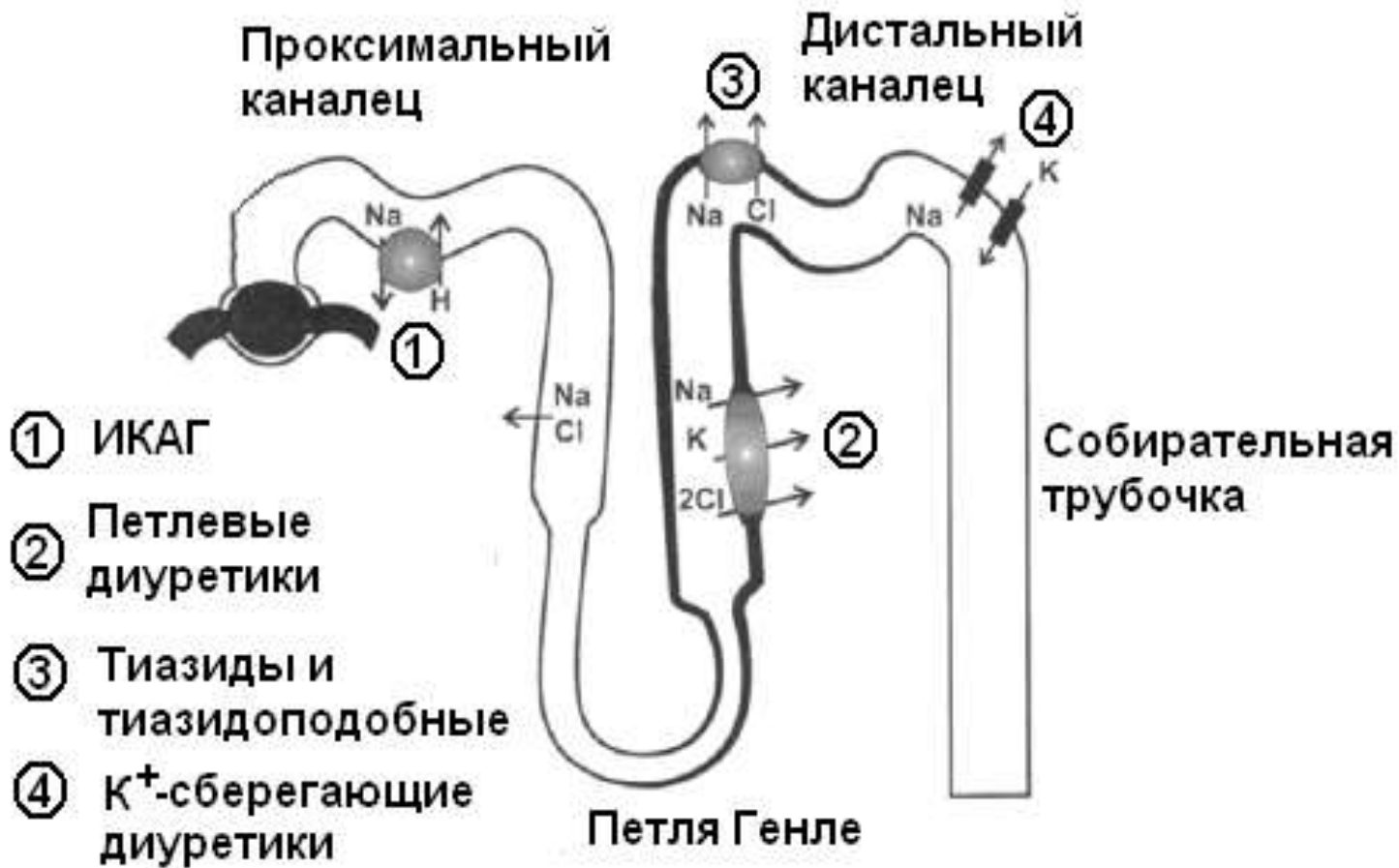
1958 г. – **хлоротиазид** (Bayer/Sprague)

1959 г. – **фуросемид** (Hoechst)

1962 г. – **этакриновая кислота** (MSD Laboratories)

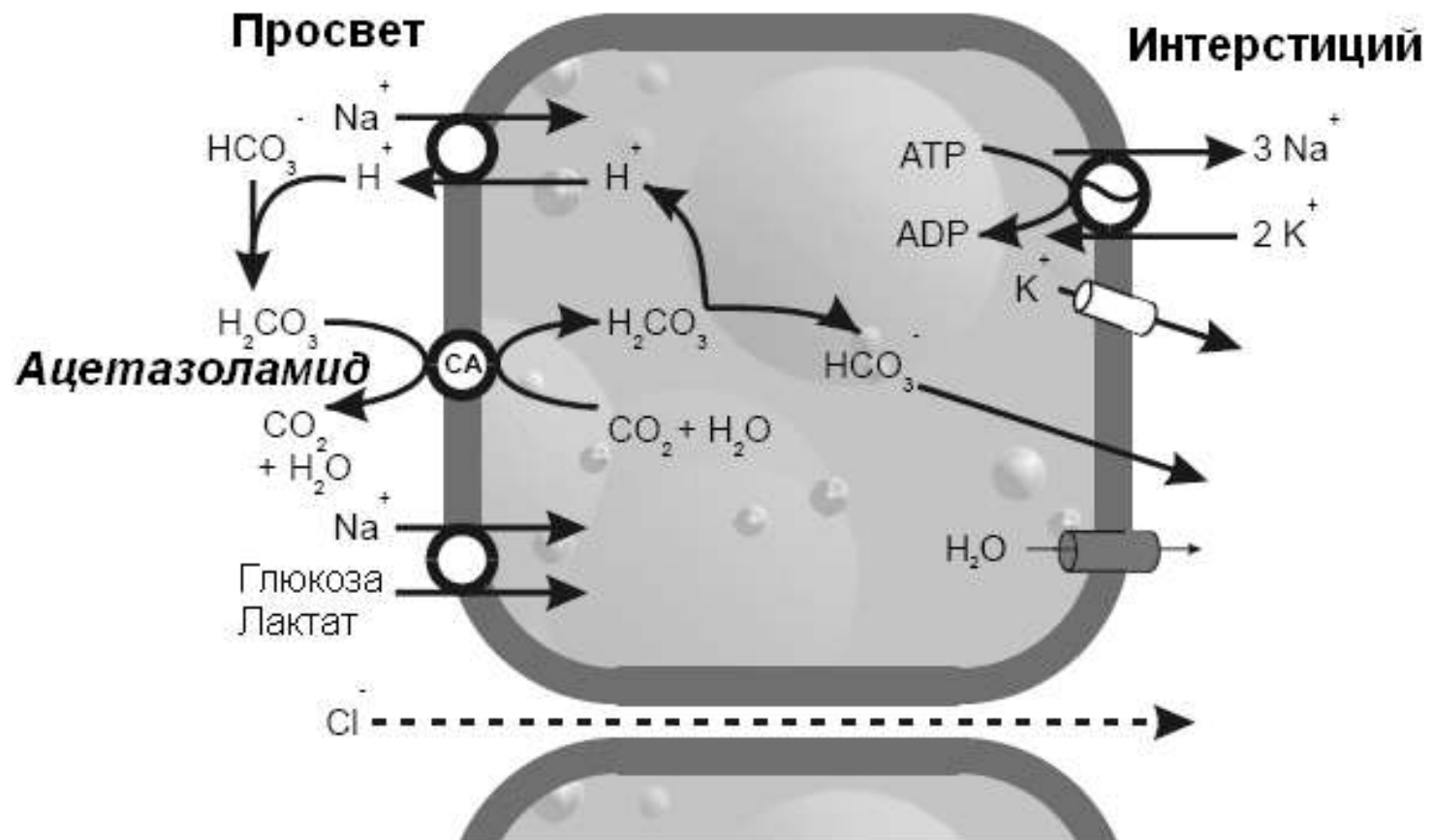


Точки приложения действия основных групп диуретиков



Механизм действия ингибиторов карбоангидразы (ИКАГ)

Проксимальный каналец



Ингибиторы карбоангидразы

- **Ацетазоламид**

Механизм действия

- ☐ *ингибирование КАГ-II (щеточная каемка апикальной мембраны) и КАГ-IV (цитоплазма)*
- $\Rightarrow$ *$\downarrow$ реабсорбция бикарбонат иона и Na^+/K^+ транспорта*

Фармакологические эффекты

- ☐ *слабый диурез*
- ☐ *метаболический ацидоз*
- ☐ *$\downarrow$ продукция внутриглазной жидкости*
- ☐ *$\downarrow$ продукция спинномозговой жидкости*

Ингибиторы карбоангидразы

Показания

В качестве диуретика практически не используется!

- ☐ *глаукома*
- ☐ *внутричерепная гипертензия*
- ☐ *как дополнительное средство в лечении эпилепсии*

Побочные эффекты

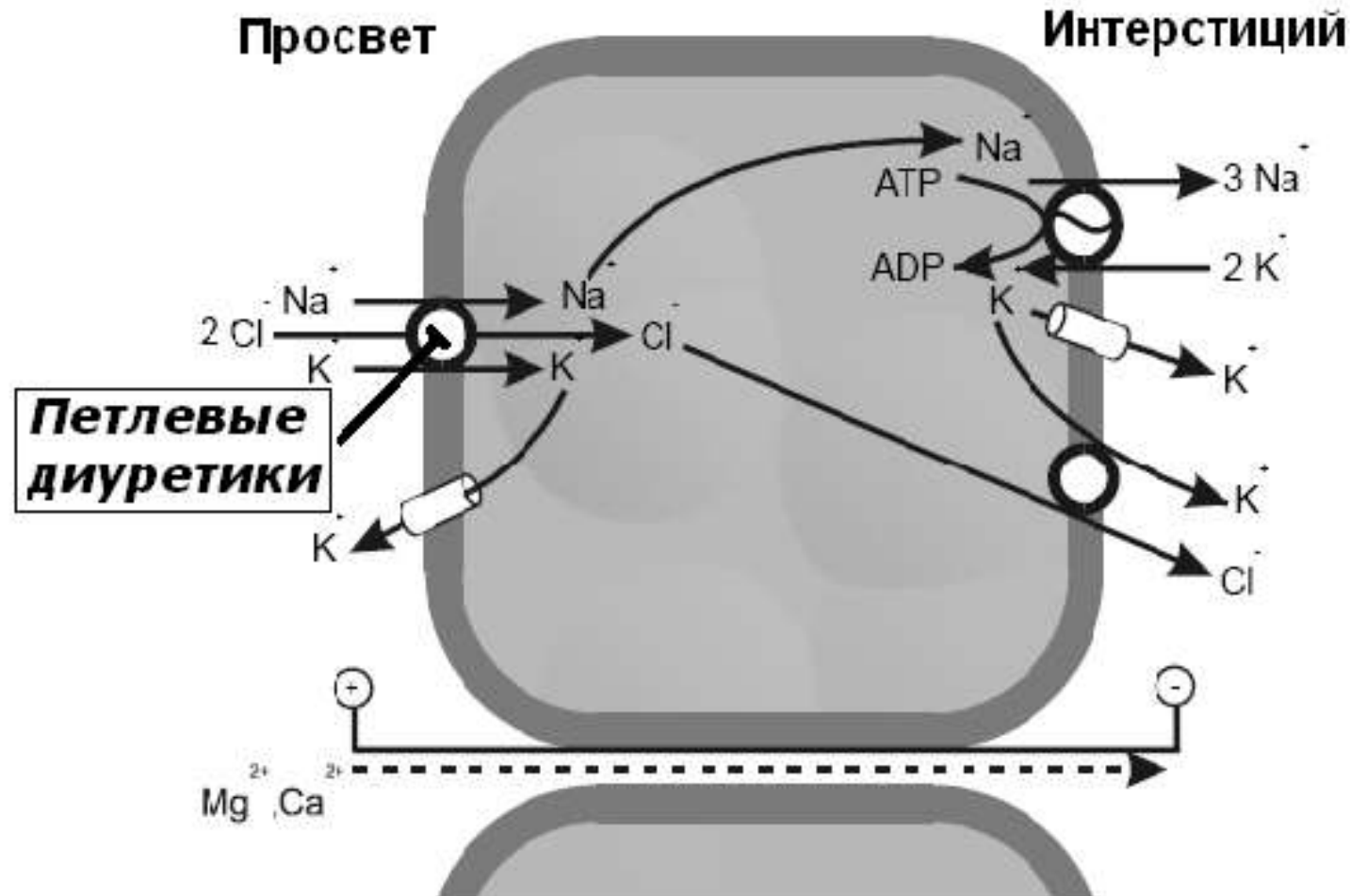
- ☐ *выраженная гипокалиемия*
- ☐ *гиперхлоремический ацидоз (из-за ↓ запасов бикарбонатов)*
- ☐ *нефролитиаз*
- ☐ *реакции гиперчувствительности (лихорадка, агранулоцитоз)*

Противопоказания

*цирроз печени (усиление гипокалиемии, подщелачивание мочи ⇒
↓ выведения NH_4 ⇒ печеночная энцефалопатия)*

Механизм действия «петлевых» диуретиков

Толстый отдел восходящей части петли Генле



Петлевые диуретики

- **Фуросемид** (лазикс)

Механизм действия

□ *блокада участка связывания Cl^-*

*$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера люменальной мембраны
толстого отдела восходящей части пели Генле*

□ *↑ синтез простагландинов группы E и простациклина ⇒
расширение почечной артерии и улучшение кровоснабжения
почек*

Петлевые диуретики

Фармакологические эффекты

- ❑ «мощный» (но не продолжительный) диурез, сопровождающийся потерей K^+ и Mg^{2+}
- ❑ вазодилатация (особенно при в/в введении) $\Rightarrow$
 $\downarrow$ АД и $\downarrow$ преднагрузка на сердце
(прямое действие? $\uparrow$ простагландины? $\uparrow$ ПНФ?)

Петлевые диуретики

Показания

❑ *отечный синдром при:*

- *сердечной недостаточности*
- *циррозе печени*
- *острой и хронической почечной недостаточности*

❑ *неотложные состояния:*

- *отек легких, сердечная астма*
- *острый приступ глаукомы*
- *отравление водорастворимыми токсинами*
- *острая гиперкальциемия*

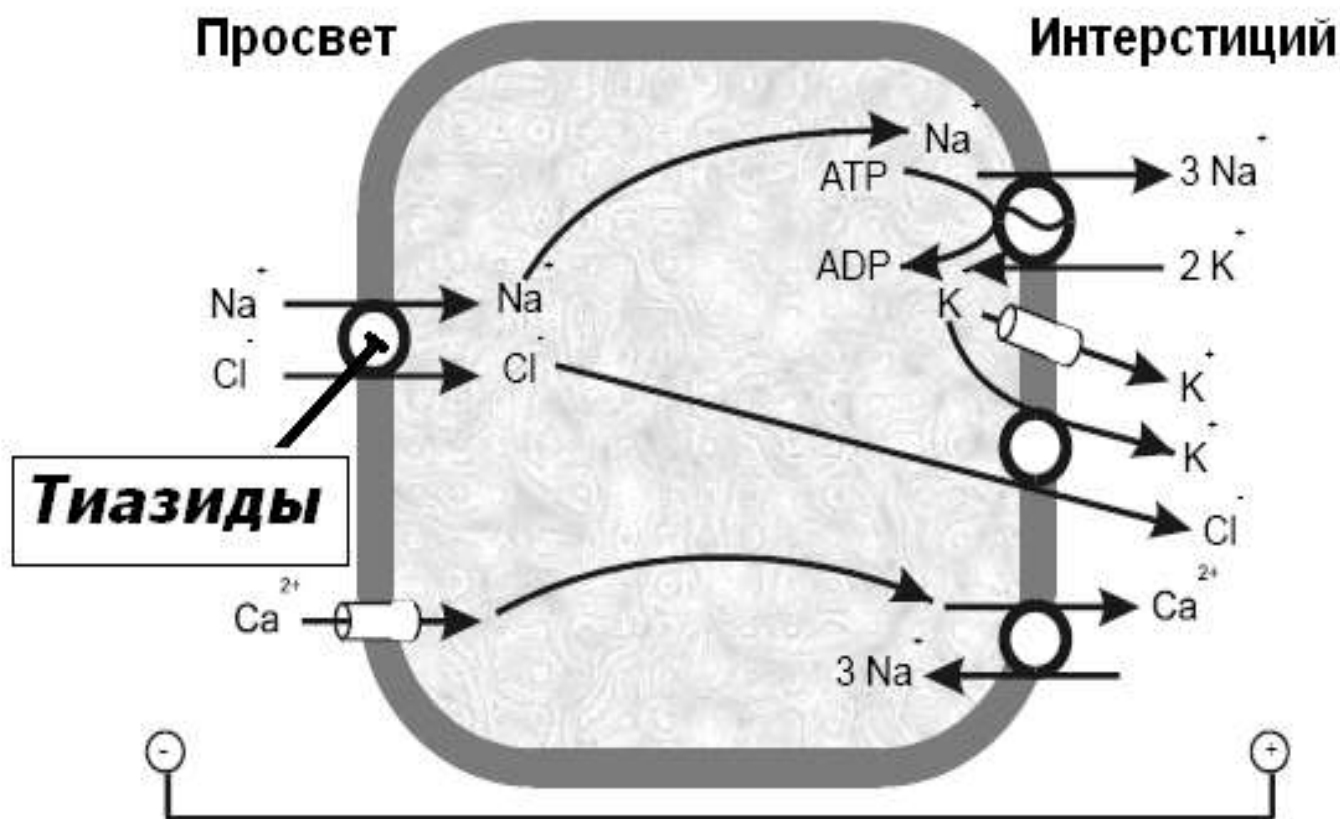
Петлевые диуретики

Побочные эффекты

- ☐ *гипокалиемия*
- ☐ *гипомагниемия*
- ☐ *гиперурикемия*
- ☐ *метаболический алкалоз*
- ☐ *ототоксичность (особенно при быстром в/в введении)*
- ☐ *дегидратация и постуральная гипотензия*
- ☐ *аллергические реакции*

Механизм действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Дистальный извитой каналец



Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

- Гидрохлоротиазид
- Хлорталидон
- Индапамид

Механизм действия

- ↓ Na^+/Cl^- -котранспортер в дистальных канальцах, блокируя участок связывания с Cl^-
- ↑ реабсорбция Ca^{2+} в дистальном канальце (механизм неясен)
- ↓ КАГ проксимальных извитых канальцев
- ↓ вход Na^+ , Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов
- ↓ плотность и чувствительность циторецепторов, реагирующих на сосудосуживающие вещества

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Фармакологические эффекты

- ☐ умеренный (продолжительный) диурез
- ☐ ↓ ОЦК + вазодилатация ⇒ ↓ АД
- ☐ ↓ продукция внутриглазной жидкости
- ☐ ↓ потери Ca^{2+}

NB!

Гидрохлоротиазид не изменяет или даже ухудшает кровоснабжение почек!

При тяжелом течении сердечной или почечной недостаточности мочегонное действие отсутствует.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Показания

- ❑ *гипертоническая болезнь*
(плановая терапия, препараты выбора)
- ❑ *отечный синдром при:*
 - *хронической сердечной недостаточности*
 - *циррозе печени*
 - *почечной недостаточности (кроме тяжелых форм с нарушением клубочковой фильтрации)*
- ❑ *нефролитиаз при идиопатической гиперкальциурии*

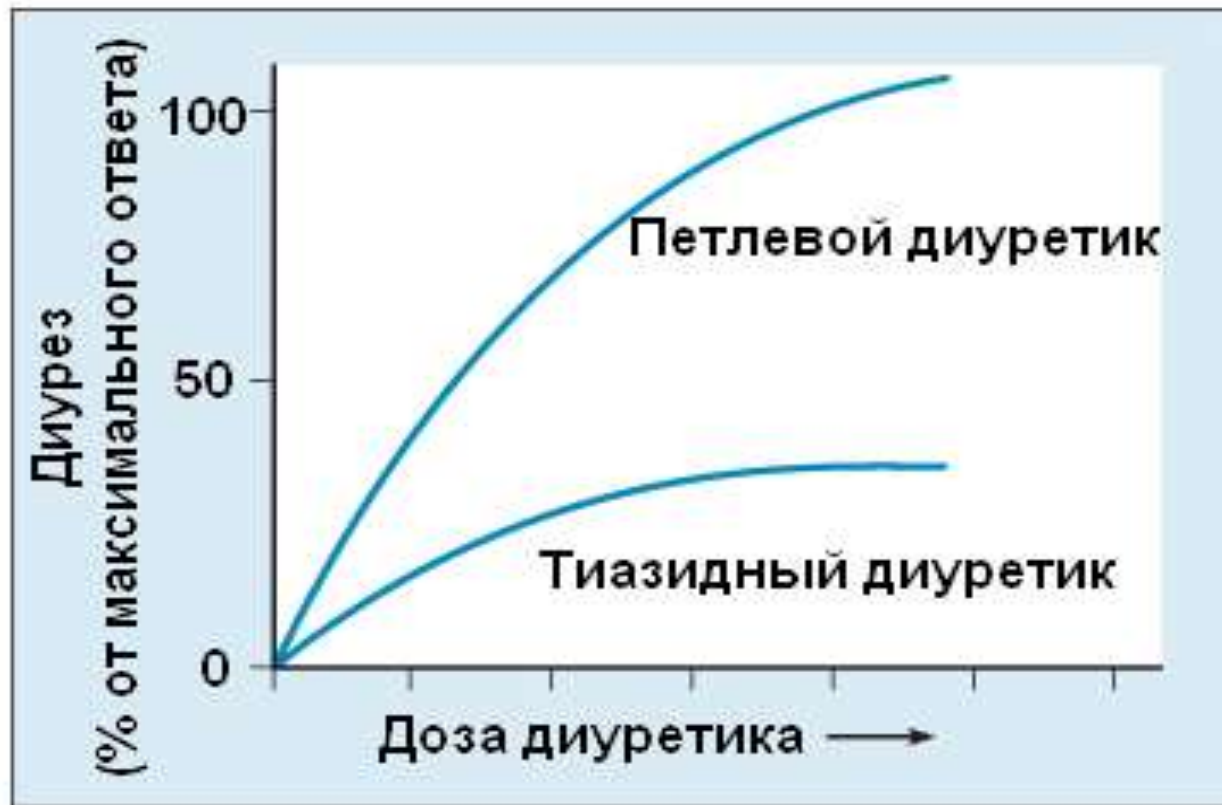
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Побочные эффекты

- ☐ *гипокалиемия*
- ☐ *гипомагниемия*
- ☐ *гиперурикемия (конкуренция с уратами на уровне канальцевой секреции)*
- ☐ *гиперкальциемия*
- ☐ *гипергликемия*
- ☐ *метаболический алкалоз*
- ☐ *дегидратация, приводящая к постуральной гипотензии (особенно у пожилых пациентов)*

В настоящее время выраженность побочных эффектов невысока, т.к. используются невысокие дозы препаратов.

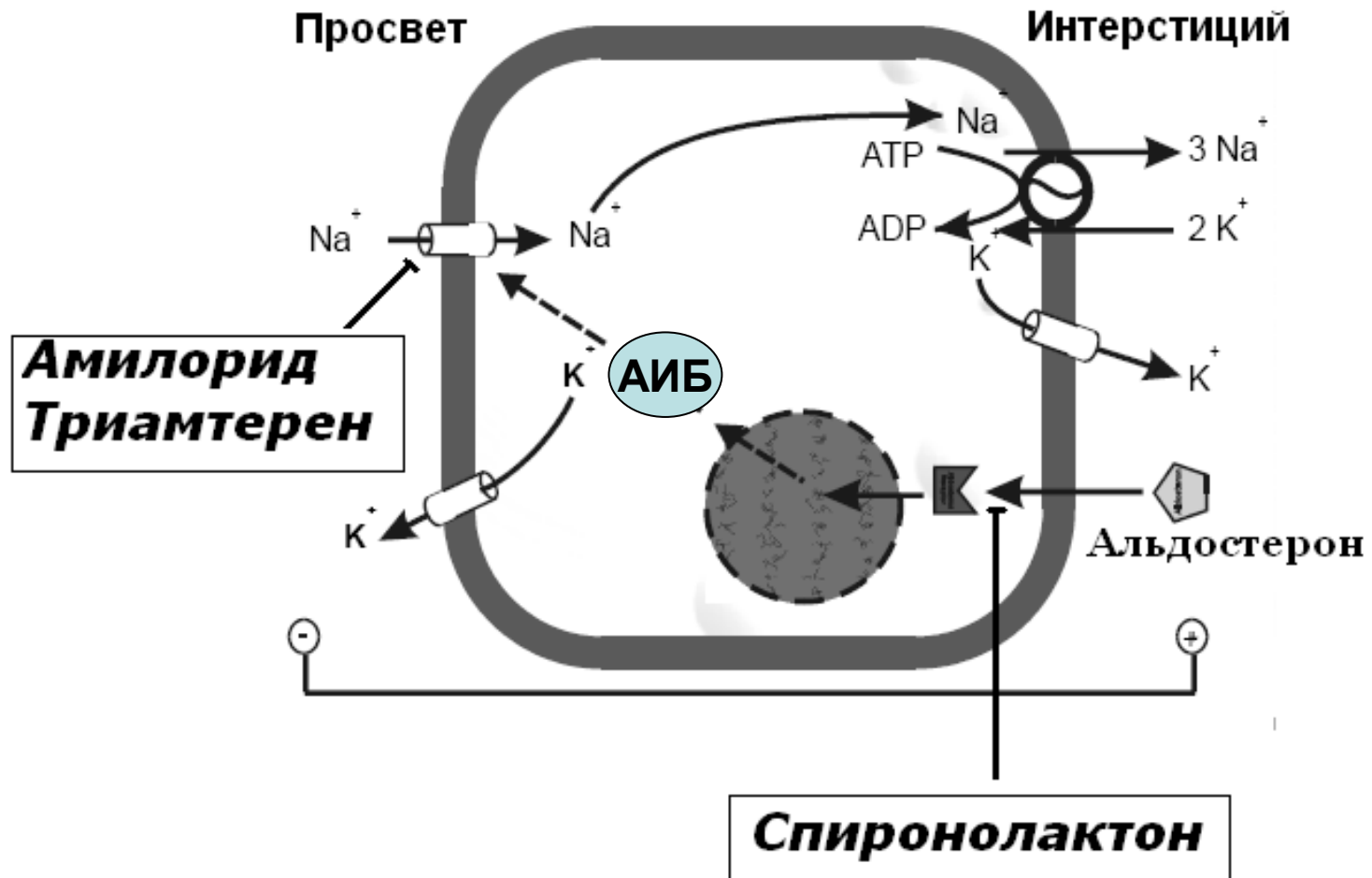
Кривые зависимости «доза – эффект» петлевых диуретиков и тиазидов



Georg M. Brenner, Craig W. Stevens. Pharmacology, 2007

Механизм действия калийсберегающих диуретиков

Конечная часть дистального канальца и собирательная трубочка



Внепочечные эффекты K^+ -несберегающих диуретиков



Georg M. Brenner, Craig W. Stevens. Pharmacology, 2007

Калийсберегающие диуретики

- **Спиронолактон**
- Амилорид
- **Триамтерен**

Механизм действия

Спиронолактон (конкурентный антагонист альдостерона)

блокирует связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором нефроцитов дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек ⇒

↓ экспрессия генов, кодирующих синтез белков натриевых каналов, Na^+ , K^+ -АТФазу ⇒

↑ секреция Na^+ и ↓ секреция K^+

Амилорид, Триамтерен

блокируют вход Na^+ в апикальной мембране нефроцитов дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек ⇒

↑ секреция Na^+ и ↓ секреция K^+

Калийсберегающие диуретики

Фармакологические эффекты

☐ ***слабый (длительный) диурез в калийсберегающем режиме***

начало действия спиронолактона через 72 ч, длительность действия после отмены 3 суток

☐ ***блокада альдостероновых рецепторов сердца и сосудов ⇒ ↓ гипертрофия левого желудочка и сосудов***

Калийсберегающие диуретики

Показания

Спиронолактон

- ☐ *первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона)*
- ☐ *вторичный гиперальдостеронизм*
 - *хроническая сердечная недостаточность*
 - *цирроз печени*
- ☐ *гипертоническая болезнь*
- ☐ *гипокалиемия*
- ☐ *гиперандрогенемия у женщин*

Калийсберегающие диуретики

Побочные эффекты

- ☐ *гиперкалиемия*
- ☐ *гинекомастия*
- ☐ *эректильная дисфункция*
- ☐ *вирилизация у женщин*
- ☐ *раздражающее действие на ЖКТ*
- ☐ *кожные поражения*
- ☐ *тромбоцитопения*

Осмотические диуретики

- **Маннитол** (шестиатомный спирт)

Механизм действия

- *↑ осмотическое давление первичной мочи, препятствуя всасыванию воды практически на всем протяжении нефрона (особенно в проксимальном канальце и петле Генле)*
- *↑ синтез простагландина E_2 и простациклина в эндотелии почечной артерии $\Rightarrow$ ↑ кровоснабжение почек*

Осмотические диуретики

Фармакологические эффекты

Вводится внутривенно.

2 фазы действия:

1-я фаза – гиперволемическая

↑↑ осмотическое давление крови ⇒ переход воды из клеток в кровь (дегидратация) ⇒ ↑ ОЦК

2-я фаза – гиповолемическая

по мере развития диуреза ↓ ОЦК

Показания

- ☐ *отек мозга*
- ☐ *острый приступ глаукомы*

Противопоказания

- ☐ *острая и хроническая сердечная недостаточность*

Побочные эффекты диуретиков

Побочные эффекты	Препараты
Гипокалиемиия	<i>Т, ПД (индапамид — крайне редко)</i>
Гипонатриемия	<i>ПД, Т</i>
Гипомагниемия	<i>ПД, Т</i>
Гиперкальциурия	<i>ПД</i>
Гиперкалиемиия	<i>Калийсберегающие диуретики</i>
Нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия	<i>Т, ПД (индапамид — крайне редко)</i>
Гиперурикемия	<i>Т (индапамид — крайне редко)</i>
Эректильная дисфункция	<i>Т (индапамид — крайне редко), спиронолактон</i>
Ототоксичность	<i>ПД</i>
Гинекомастия	<i>Спиронолактон</i>
Дисменорея	<i>Спиронолактон</i>

Основные группы диуретиков

ГРУППА	ПРЕПАРАТЫ	МЕСТО ДЕЙСТВИЯ	СИЛА ДЕЙСТВИЯ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
Петлевые диуретики	Фуросемид	Восходящ. часть петли Генле	Мощные	Ингибиторы $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ транспорта	СФА производные
Тиазидные и тиазидоподобные	Гидрохлорти азид, Хлорталидон Индапамид	Дистальн. каналец	Умеренные Слабый	Ингибиторы Na^+/Cl^- транспорта	СФА производные
K^+ -сберегающие диуретики	Триамтерен Амилорид	Конечная часть проксим. канальца и собирает. трубочки	Слабые	Ингибиторы Na^+ каналов эпителия почек	Не СФА соединения разной структуры
K^+ -сберегающие диуретики	Спиронолак- тон	То же	Слабые	Блокатор альдостероно вых рецепторов	Стероидное соединение

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!