

МСвечернее

МДК 02.01 СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 8

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН

Подготовил - к.м.н., преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Понятие «диуретики». Классификация диуретиков
2. Строение нефрона и место действия разных ЛС, относящихся к группе диуретиков
3. Механизм действия ацетазоламида
4. Механизм действия петлевых диуретиков
5. Механизм действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков
6. Механизм действия калийсберегающих диуретиков
7. Характеристика диуретиков по силе мочегонного действия, по влиянию на кислотно-основное состояние крови, по влиянию на экскрецию ионов K^+ и Ca^{2+}
8. Фармакодинамика маннитола
9. Фармакодинамика ацетазоламида
10. Фармакодинамика петлевых диуретиков
11. Фармакодинамика тиазидных и тиазидоподобных диуретиков
12. Фармакодинамика калийсберегающих диуретиков

ПОНЯТИЕ «ДИУРЕТИКИ».

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

Диуретики (мочегонные средства), оказывая прямое влияние на функциональное состояние нефронов, повышают натрийурез и /или диурез.

«Диурез» - повышение объема мочи.

«Натрийурез» - усиление экскреции натрия почками.

Так как основные натрийуретические средства почти всегда увеличивают и выведение воды, их обычно также называют диуретиками.

Классификация:

Гидруретики (вызывают преимущественно водный диурез):

- осмотические диуретики (Маннитол)

Салуретики (первично тормозят реабсорбцию ионов):

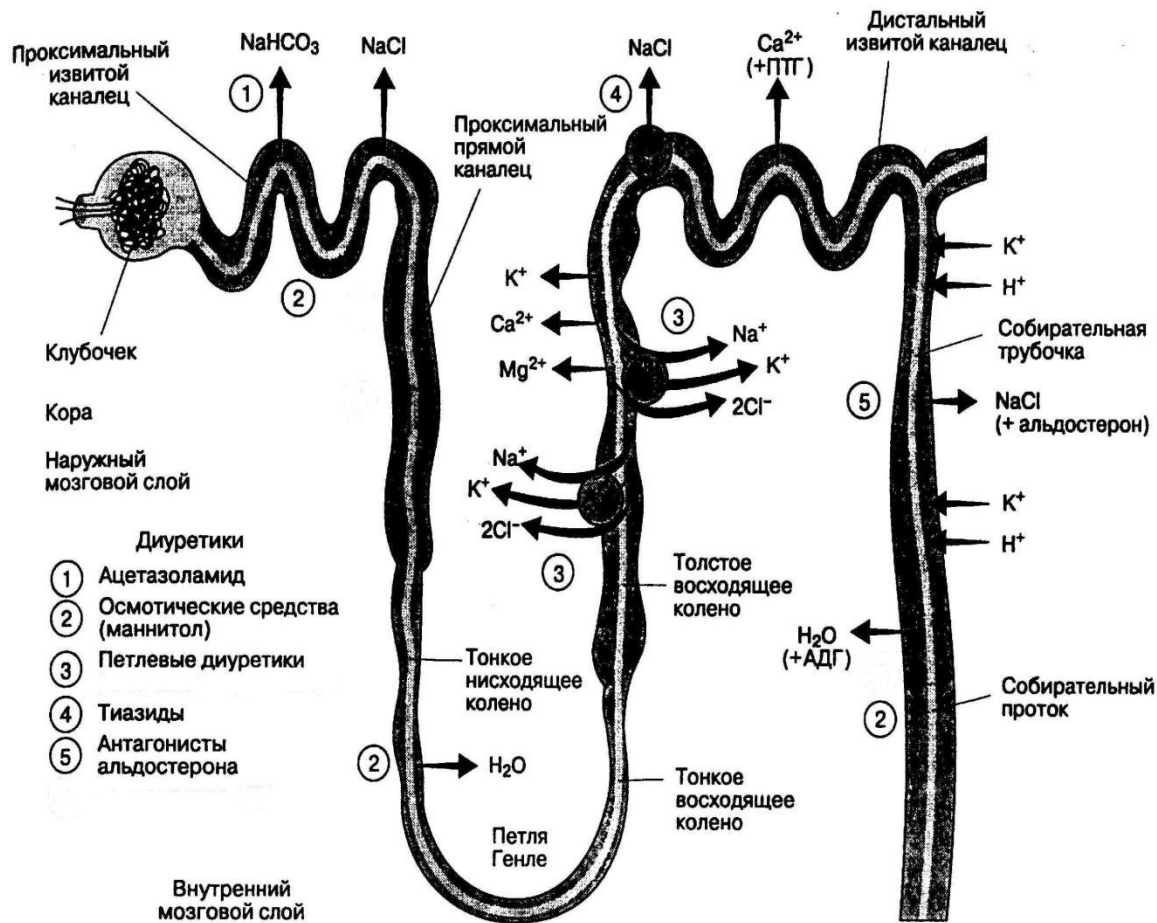
- ингибиторы карбоангидразы (Ацетазоламид)

- петлевые диуретики (Фуросемид, Торасемид)

- тиазиды и тиазидоподобные диуретики (Гидрохлоротиазид, Индапамид)

- калийсберегающие диуретики (Триамтерен, Спиронолактон)

СТРОЕНИЕ НЕФРОНА И МЕСТО ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ

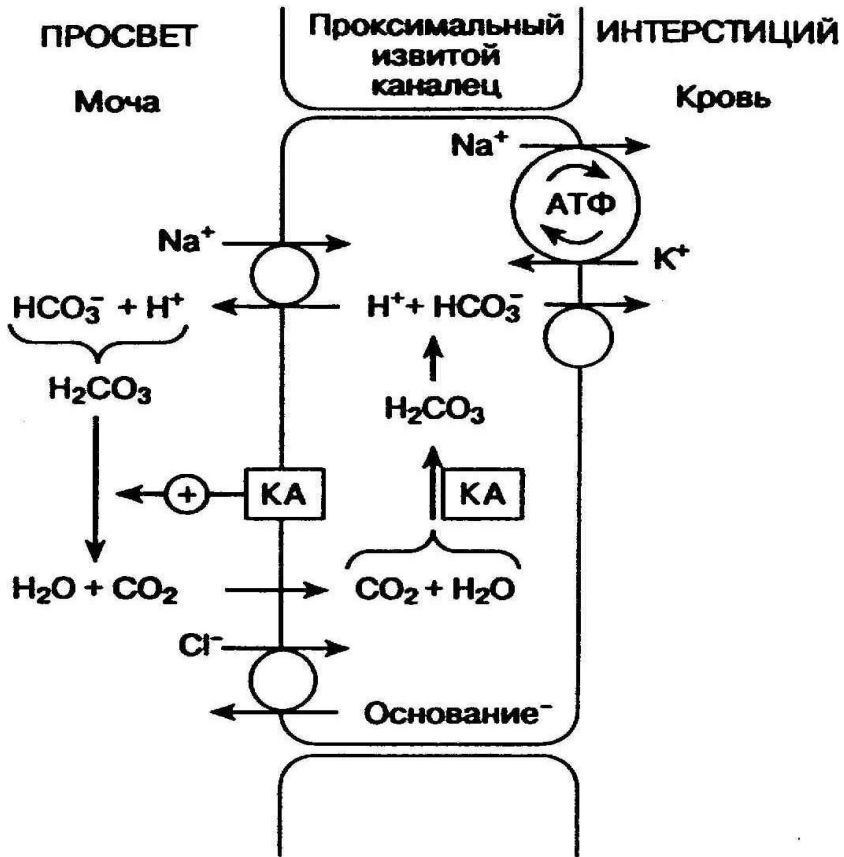


Процессы на уровне нефрона, обеспечивающие образование мочи:

- фильтрация
- реабсорбция
- секреция

Каждый мочегонный препарат действует преимущественно на один анатомический сегмент нефрона. Так как эти сегменты имеют различные транспортные функции, то терапевтический эффект каждого диуретика определяется его местом действия в нефроне и нормальной физиологией этого сегмента.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА (ДИАКАРБА)



На уровне проксимального каналца реабсорбируется $\approx 85\%$ профильтрованного бикарбоната натрия, 40% хлорида натрия, 60% воды и практически все профильтровавшиеся органические соединения.

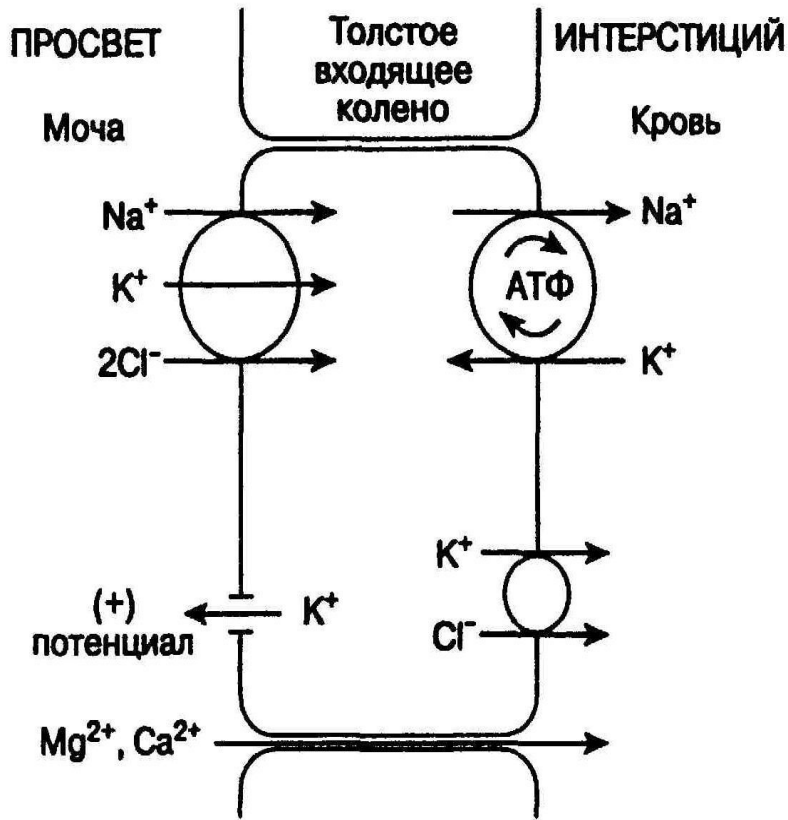
Ацетазоламид действует преимущественно на проксимальный каналец, блокируя исключительно реабсорбцию бикарбоната натрия.

Физиологическая роль карбоангидразы.

Она ускоряет в 1000 раз реакции гидратации и дегидратации угольной кислоты. В щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных каналцев функционирует изофермент II карбоангидразы, в цитоплазме находится изофермент IV.

При **блокаде карбоангидразы** ацетазоламидом нарушаются дегидратация угольной кислоты в первичной моче и её образование в цитоплазме нефроцитов, поэтому снижается реабсорбция Na^+ , HCO_3^- и выход в мочу H^+ . Реакция мочи смещается в щелочную сторону ($\text{pH} = 8,0$).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

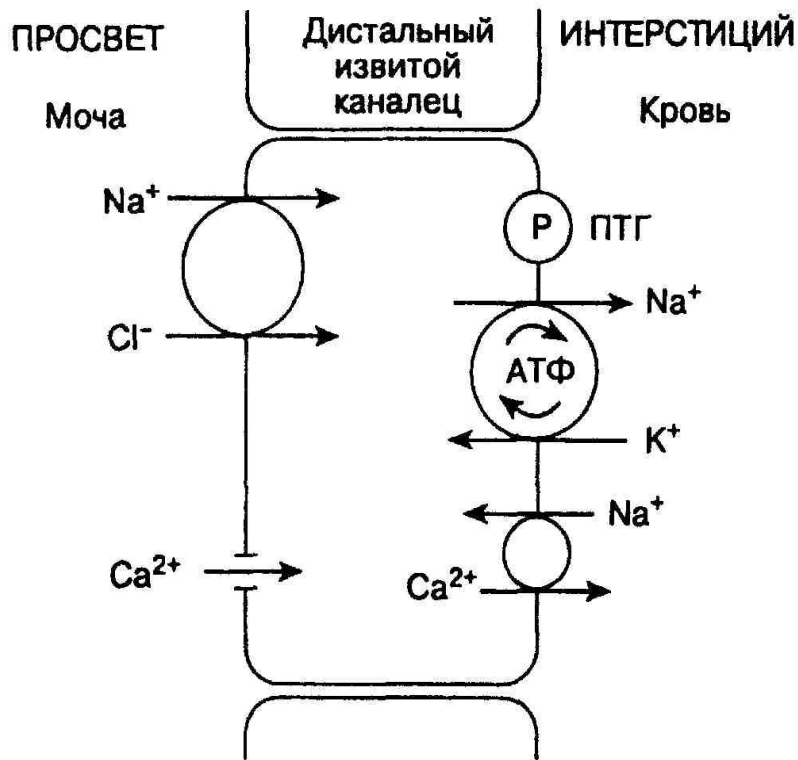


Толстое восходящее колено петли Генле активно реабсорбирует около 35 % профильтровавшегося NaCl , но в отличие от проксимального канальца и тонкого колена петли оно плохо проницаемо для воды.

Система транспорта NaCl в люминальной мембране (обращена в просвет канальцев к первичной моче) толстого восходящего колена представлена Na^+ , K^+ , 2Cl^- - котранспортером. Хотя этот контранспортер сам по себе электрически нейтрален (два катиона переносятся с двумя анионами), его действие ведет к избыточному накоплению K^+ в клетке, так как Na^+ , K^+ - АТФаза также переносит калий в клетку (с базолатеральной стороны). Это ведет к обратной диффузии K^+ в просвет канальца, что формирует положительный электрический потенциал просвета. Этот потенциал создает движущую силу для реабсорбции двухвалентных катионов – Mg^{2+} и Ca^{2+} по парацеллюлярным путям (между клетками).

«Петлевые» диуретики селективно **блокируют** Na^+ , K^+ , 2Cl^- - котранспортер, что вызывает повышение экскреции с мочой NaCl и Mg^{2+} с Ca^{2+} .

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ

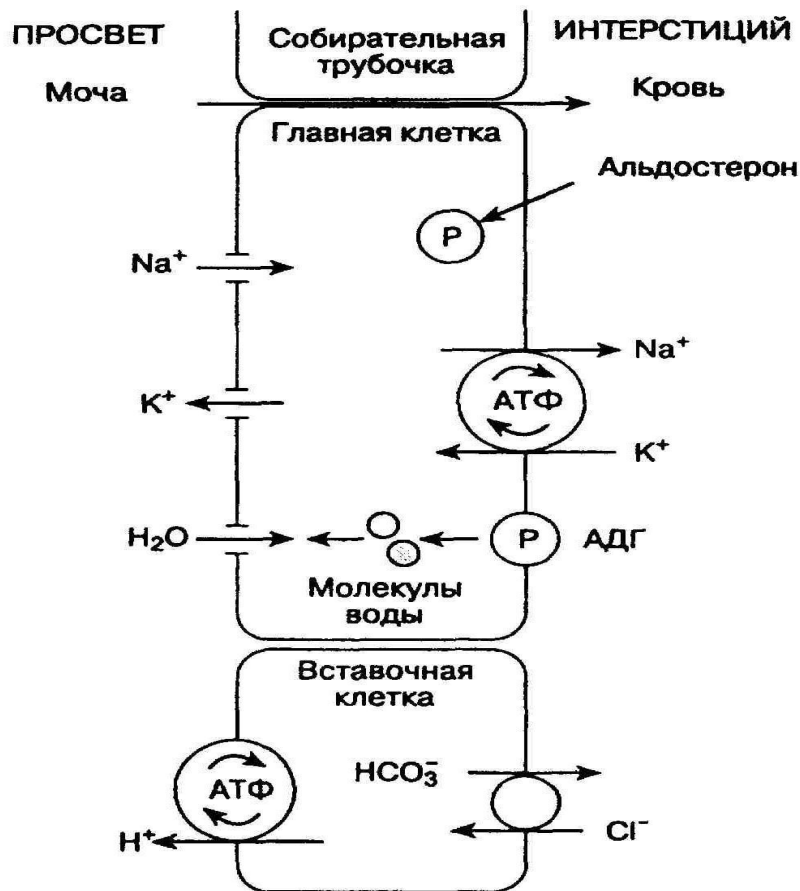


В дистальном извитом канальце всасывается около 10% профильтровавшегося NaCl. Он относительно непроницаем для воды.

Здесь основной механизм транспорта NaCl заключается в электрически нейтральном сочетанном транспорте Na⁺ и Cl⁻. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики **блокируют** работу этого транспортера.

Ca²⁺ активно реабсорбируется эпителиальными клетками дистального извитого канальца через апикальные Ca²⁺ - каналы и базолатеральный Na⁺, Ca²⁺ - ионообменник. Этот процесс регулируется гормоном паращитовидных желез (ПТГ).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ



Собирательные трубочки реабсорбируют всего 2-5% NaCl.

Механизм реабсорбции NaCl в собирательной трубчатке отличается от механизмов, свойственных другим участкам нефрона. Главные клетки – основное место транспорта Na^+ , K^+ и H_2O , а вставочные клетки – область секреции протонов.

В главных клетках реабсорбция Na^+ происходит через ионные каналы апикальной мембраны без участия белков-переносчиков. Вход Na^+ в главные клетки вызывает деполяризацию апикальной мембраны с последующим открытием каналов для выхода K^+ в первичную мочу. Систему Na^+/K^+ обмена активирует минералокортикоид альдостерон.

В вставочных клетках осуществляется секреция ионов H^+ с помощью протонной АТФ-азы.

Калийсберегающие диуретики *нарушают реабсорбцию Na^+ , действуя через гормон альдостерон или блокируя натриевые каналы.* Они также уменьшают секрецию ионов H^+ протонной АТФ-азой вставочных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО СИЛЕ МОЧЕГОННОГО ДЕЙСТВИЯ

- Сильные диуретики – петлевые диуретики (15-25%)*;
- Диуретики средней силы - осмотические диуретики (5-8%), тиазиды и тиазидоподобные диуретики (5-10%);
- Слабые диуретики – ингибиторы карбоангидразы; калийсберегающие диуретики (3-5%).

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ

- Диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз, - ингибиторы карбоангидразы
- Диуретики, вызывающие умеренный метаболический ацидоз, - калийсберегающие диуретики
- Диуретики, вызывающие умеренный метаболический алкалоз, - сильнодействующие диуретики, тиазиды, тиазидоподобные диуретики

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА ЭКСКРЕЦИЮ ИОНОВ K^+

Сильные калийуретики (диурез/калийурез = 1/1) -
ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, тиазидоподобные
диуретики

Средние калийуретики ((диурез/калийурез = 1/0,75) -
петлевые диуретики

Малые калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,25) -
осмотические диуретики

Калийсберегающие диуретики

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА ЭКСКРЕЦИЮ ИОНОВ Ca^{2+}

Диуретики, повышающие экскрецию Ca^{2+} - петлевые диуретики

Диуретики, снижающие экскрецию Ca^{2+} - тиазиды и тиазидоподобные диуретики

ФАРМАКОДИНАМИКА МАННИТОЛА

Показания для применения:

1. Острая почечная недостаточность (в фазе олигурии)
2. Отек мозга у пациентов с неповрежденным гематоэнцефалическим барьером
3. Острая печеночная недостаточность
4. Острая печеночно-почечная недостаточность
5. Форсированный диурез при отравлении барбитуратами, салицилатами, бромидами, препаратами лития и при др. отравлениях
6. Операции с экстракорпоральным кровообращением
7. Посттрансфузионные осложнения после введения несовместимой крови

Побочные эффекты:

1. Обезвоживание (сухость кожи, диспепсия, миастения, судороги, сухость во рту, жажда, галлюцинации, снижение АД)
2. Тромбофлебит

ФАРМАКОДИНАМИКА АЦЕТАЗОЛАМИДА

Показания для применения:

1. Глаукома (в ресничном теле глазного яблока тормозит продукцию внутриглазной жидкости)
- курсовое лечение
2. Гидроцефалия (подавляет продукцию ликвора со снижением внутричерепного давления)
3. Острая горная болезнь (при быстром подъеме выше 3000 м). В целях профилактики применяют его внутрь за 24 ч до восхождения.

Побочные эффекты:

1. Гиперхлоремический метаболический ацидоз
2. Сильная гипокалиемия
3. Образование в почках камней из фосфата и цитрата кальция
4. Реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, угнетение костного мозга, интерстициальный нефрит)

ФАРМАКОДИНАМИКА ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ. ФУРОСЕМИД

Показания для применения:

1. Острая и хроническая сердечная недостаточность (II-III функциональные классы)
2. Отек легких
3. Отек мозга
4. Острая и хроническая почечная недостаточность
5. Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
6. Гипертонический криз
7. Глаукоматозный криз
8. При проведении форсированного диуреза при отравлении водорастворимыми веществами
9. Гиперкальциемия (например, при передозировке витамина Д, на фоне длительного постельного режима, при грубой пальпации паращитовидных желез)

ФАРМАКОДИНАМИКА ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ. ФУРОСЕМИД (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия
2. Гипокалиемический метаболический алкалоз
3. Гиперурикемия с обострением подагры
4. Гипергликемия
5. Гиперхолестеролемиа
6. Лейкопения, тромбоцитопения
7. Ортостатическая гипотензия
8. Ототоксичность (обычно носит обратимый характер)
9. Аллергические реакции
10. Образование в почках оксалатных и фосфатных камней
11. Фотосенсибилизация

ФАРМАКОДИНАМИКА ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ. ТОРАСЕМИД*

Механизм диуретического действия как у фуросемида.

Особенности:

Блокирует альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, его действие после приема более продолжительно.

Применение торасемида является наиболее обоснованным выбором для проведения длительной терапии.

Показания для применения:

1. Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек;
2. Артериальная гипертензия (лечение)

Побочные эффекты (см. фуросемид)

* Выпускается в лекформе только для приема внутрь

ФАРМАКОДИНАМИКА ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ (ГИДРОХЛОРОТИАЗИД, ИНДАПАМИД)

Показания для применения:

1. Артериальная гипертензия (самостоятельно и в комбинации с другими антигипертензивными средствами)
2. Хроническая сердечная недостаточность
3. Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
4. Предменструальный синдром
5. Токсикоз беременных (нефропатия, эклампсия)
6. Несахарный диабет
7. Отеки, вызванные терапией глюкокортикоидами и АКТГ
8. Глаукома (субкомпенсированная форма)

ФАРМАКОДИНАМИКА ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ (ГИДРОХЛОРОТИАЗИД, ИНДАПАМИД) (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гипокалиемия
2. Гиперхлоремический алкалоз
3. Гиперурикемия (вследствие уменьшения выведения из организма мочевой кислоты)
4. Гиперхолестеролемия (повышение уровня холестерина ЛПНП)
5. Гипергликемия
6. Тромбоцитопения
7. Ортостатическая артериальная гипотензия
8. Головная боль, головокружение, слабость
9. Эректильная дисфункция
10. Кожная сыпь, фотосенсибилизация

ФАРМАКОДИНАМИКА АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА (СПИРОНОЛАКТОН)

Показания для применения:

1. Первичный гиперальдостеронизм, или синдром Кона (опухоль или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников)
2. Вторичный гиперальдостеронизм (повышенная секреция альдостерона при сердечной недостаточности, нарушение инактивации альдостерона цитохромом Р-450 при циррозе)

Побочные эффекты:

1. Гиперкалиемия
2. Метаболический ацидоз
3. Тромбоцитопения
4. Гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин; огрубение голоса и нарушение овариально-менструального цикла у женщин
5. Диарея, гастрит, пептическая язва желудка (нарушаются процессы репарации в слизистой желудка)

ФАРМАКОДИНАМИКА ИСТИННЫХ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ (ТРИАМТЕРЕН)

Показания для применения:

1. Отеки сердечного, почечного или печеночного происхождения
2. Хроническая сердечная недостаточность (как вспомогательное средство)
3. Отравление литием
4. Синдром Лиддля (псевдогиперальдостеронизм)
5. Для профилактики гипокалиемии при длительном назначении тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид)

ФАРМАКОДИНАМИКА ИСТИННЫХ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ (ТРИАМТЕРЕН) (окончание)

Побочные эффекты:

1. Гиперкалиемия
2. Задержка экскреции мочевины
3. Снижение толерантности к глюкозе
4. Интерстициальный нефрит
5. Макроцитарная анемия (триамтерен за счет блокады дигидрофолатредуктазы)
6. Артериальная гипотония
7. Тошнота, рвота

КОМБИНИРОВАННЫЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ ТРИАМТЕРЕН

- Триампур композитум (25 мг триамтерена и 12,5 мг гидрохлоротиазида)
- Апо-Триазид (50 мг триамтерена и 25 мг гидрохлоротиазида)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Что означает термин «диуретики»? Как классифицируют группу диуретиков?
2. В каких отделах нефрона действуют ЛС, относящиеся к группе диуретиков?
3. Каков механизм действия ацетазоламида?
4. Каков механизм действия петлевых диуретиков?
5. Каков механизм действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков?
6. Каков механизм действия калийсберегающих диуретиков?
7. Какова фармакодинамика маннитола?
8. Какова фармакодинамика ацетазоламида?
9. Какова фармакодинамика петлевых диуретиков?
11. Какова фармакодинамика тиазидных и тиазидоподобных диуретиков?
12. Какова фармакодинамика калийсберегающих диуретиков?