

# Лекарственные средства, регулирующие водно-солевой обмен.

## Мочегонные средства (диуретики).



# ПОНЯТИЕ О ДИУРЕТИКАХ

***Мочегонные средства (диуретики)*** - средства, которые увеличивают диурез (мочеотделение) и применяются для выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков.

Эта группа препаратов, которая оказывает стимулирующее влияние на выведение мочи из организма.

Их также применяют для снижения АД при артериальной гипертензии, для выведения токсичных веществ из организма (форсированный диурез).

# ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

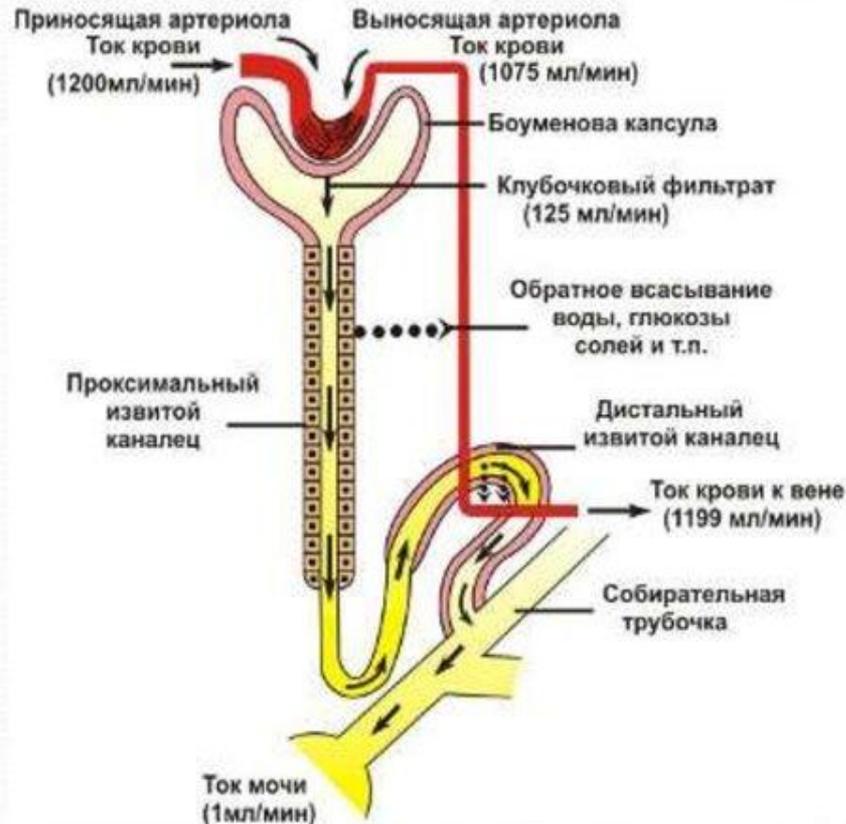
Процесс образования мочи происходит в почках. Физиологический смысл этого процесса заключается в очищении крови от конечных продуктов метаболизма и ненужных организму веществ.

Моча образуется в результате нескольких последовательных этапов: вначале в почечных клубочках фильтруется вся жидкая часть плазмы крови, кроме высокомолекулярных белков и липидов. Это так называемая *первичная моча*, которой в сутки образуется до 200 литров. В последующем, проходя через канальцы почек и собирательные трубочки, большая часть первичной мочи подвергается *реабсорбции* (обратному всасыванию) и в итоге выводится из организма лишь 1,5-2 литра мочи в сутки, в которой в основном находятся вещества, которые не представляют ценности для организма (*вторичная моча*).

В процессах реабсорбции основную роль играют движения ионов – натрия, калия, хлора и других, а вода играет пассивную роль и движется вслед за ними.

# Механизм мочеобразования

Мочеобразование – это процесс, который протекает в две фазы.



# ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

Мочеобразование в организме регулируется **вазопрессином (АДГ)**, который является гормоном задней доли гипофиза, и минералкортикоидом **альдостероном**, который синтезируется в коре надпочечников. Оба этих гормона в конечном итоге уменьшают количество образующейся мочи и тем самым приводят к задержке жидкости в организме.

Современные диуретики, таким образом, могут иметь 2 основных механизма действия - они могут влиять либо непосредственно на процессы мочеобразования в почках, либо на гормональную регуляцию мочеобразования. Кроме того, имеются еще *осмотические диуретики*, которые повышают осмотическое давление первичной мочи и тем самым препятствуют ее реабсорбции.

Действие диуретиков реализуется в нефроне (структурном элементе почек), в котором происходит процесс образования мочи. В сосудистом клубочке нефрона происходит фильтрация плазмы крови через мембраны капилляров, в канальцевом аппарате нефрона 99% фильтрата реабсорбируется (подвергается обратному всасыванию), в канальцах происходит не только реабсорбция, но и секреция различных веществ в просвет канальцев.

# ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

- В проксимальных канальцах обратному всасыванию подвергаются натрий, бикарбонаты, вода, ионы хлора. В целом подвергается реабсорбции 80-85% фильтрата. Реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$  осуществляется с участием транспортных систем. С помощью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы базальной мембраны эпителиальных клеток происходит дальнейшее выведение реабсорбированного  $\text{Na}^+$  в межклеточную жидкость.
- В нисходящей части, в колене и тонкой восходящей части петли Генле активной реабсорбции электролитов не происходит. Вместе с тем вода легко проникает из нисходящей части петли Генле путем простой диффузии (эта часть нефрона проницаема для воды).
- В толстой восходящей части петли Генле активно реабсорбируются ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  (совместный транспорт, котранспорт). Транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  осуществляется котранспортером, который сам по себе электрически нейтрален, так как одновременно через апикальную мембрану переносятся два катиона и два аниона. При этом в клетках эпителия накапливается избыток ионов  $\text{K}^+$ , так как калий переносится через базальную мембрану внутрь клетки с помощью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы.

# ПРОЦЕСС МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

**В начальном сегменте дистального канальца активно реабсорбируются ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .**

**В конечном сегменте дистального канальца и корковом отделе собирательных трубочек** реабсорбция  $\text{Na}^+$  сопряжена с секрецией  $\text{K}^+$ . В апикальной мембране канальцев этой части нефрона имеются отдельные ионные каналы для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .  $\text{Na}^+$  реабсорбируется через натриевые каналы в апикальной мембране и далее удаляется из эпителиальных клеток с помощью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы базальной мембраны в обмен на  $\text{K}^+$ , который затем секретируется через калиевые каналы в апикальной мембране в просвет канальцев.

**В собирательных трубочках** происходит пассивная реабсорбция воды. Транспорт воды через апикальную мембрану регулируется гормоном задней доли гипофиза вазопрессином. При его отсутствии или значительном снижении концентрации в крови собирательные трубки непроницаемы для воды.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

В соответствии с основными механизмами действия мочегонные средства можно разделить на следующие группы (*классификация*):

1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев.
2. Антагонисты альдостерона.
3. Осмотические диуретики.

## 1. Средства, действующие преимущественно в начальной части дистальных канальцев

*Тиазидные диуретики:* Гидрохлоротиазид

*Тиазидоподобные диуретики:* Хлорталидон, Клопамид, Индапамид

К этой группе диуретиков относятся тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Их диуретический эффект обусловлен способностью подавлять реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану в начальной части дистальных канальцев и таким образом способствовать выведению этих ионов. Выведение ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  также увеличивается, а выведение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  задерживается.

Препараты этой группы обладают близкими фармакологическими свойствами и показаниями к применению. Они хорошо всасываются из ЖКТ, выводятся почками и кишечником.

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Основными показаниями к применению препаратов этой группы являются отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и печени, гипертоническая болезнь.

Поскольку эти препараты задерживают кальций и уменьшают его выведение, их можно использовать при нефролитиазе с явлениями гиперкальциурии (препятствуют образованию нерастворимых кальциевых солей), эффективны при несахарном диабете, при котором они снижают диурез, в ряде случаев применяются при глаукоме.

*Основные различия между препаратами этой группы касаются их активности и продолжительности действия.*

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

**Гидрохлоротиазид (ГХТ)** – лекарственный препарат, обладающий выраженным салуретическим действием. Значительно снижает реабсорбцию жидкости, а также ионов хлора и натрия в дистальных канальцах. Препарат повышает выведение ионов магния, калия и бикарбонатов с мочой и снижает выведение ионов кальция вследствие воздействия на дистальные канальцы. За счет уменьшения выведения кальция с мочой предотвращается образование кальциевых камней в почках. Оказывает также некоторое гипотензивное действие и уменьшает полиурию у пациентов с несахарным диабетом.



## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Хорошо всасывается из ЖКТ, действие развивается через 30-60 мин и достигает максимума через 2 ч, продолжительность эффекта 8-12 ч.

Применяют в первой половине дня, 1 раз в сутки.

**Торговые названия:** Гидрохлортиазид, Гипотиазид.

**Формы выпуска:** таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

В настоящее время ГХТ входит в состав комбинированных антигипертензивных препаратов, в комбинации с веществами из различных групп.

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

**Хлорталидон (Оксодолин)** - диуретик, усиливающий выведение натрия и хлора, пролонгированного действия. Оказывает также гипотензивное действие. Относится к группе сульфаниламидов. Мочегонный эффект начинается через 4-6 часов и длится более суток (до 3 сут). Назначают 2-3 раза в неделю.  
Лекарственная форма: таблетки 0,05 г.



**Клопамид (Бринальдикс)** характеризуется высокой активностью и относительно продолжительным действием (до 18 ч), назначают 1 раз в сутки.  
Лекарственная форма: таблетки 0,02 г.

Входит в состав комбинированного препарата «**Вискалдикс**» (пиндолол 10 мг + клопамид 5 мг). Выпускается в форме таблеток.



# Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

**Индапамид** – вещество, напоминающее по структуре тиазидный диуретик. Является производным сульфонилмочевины. Применяется в терапии артериальной гипертензии. Из-за особенностей механизма действия препарат вызывает уменьшение АД без существенного влияния на объем мочеиспускания. Точка приложения препарата - сосуды и почечная ткань. За счет высокой липофильности препарат изменяет проницаемость мембран для кальция, следствием чего является уменьшение сократительной способности гладкомышечных элементов сосудистой стенки.

**Форма выпуска:** таблетки с пролонгированным действием 1,5 мг.

**Торговые наименования:**

Акрипамид-ретард, Арифон-ретард, Индап, Равел СР.



## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

При длительном применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков возможно развитие *гипокалиемии*. С целью предотвращения побочного действия препараты этой группы следует назначать в комбинации с препаратами, содержащими калий и магний - **«Аспаркам»**, **«Панангин»**.



Другим *побочным эффектом* длительного приема препаратов этой группы может быть *гиперурикемия* и *учащение приступов подагры*. Это явление связано со снижением секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах при участии транспортных систем для органических кислот.

Кроме того, возможны гипергликемия и повышение уровня атерогенных липопротеинов.

## 2. Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)

Препараты: Фуросемид, Торасемид, Буметанид, Этакриновая кислота

Препараты этой группы являются наиболее мощными из существующих сегодня диуретиков. Их быстрый и очень сильный диуретический эффект позволяет применять их при многих неотложных состояниях - отеке легких, отеке мозга, при острых отравлениях (для форсированного диуреза).

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Петлевые диуретики подавляют сочетанный транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, селективно блокируя транспортную систему, осуществляющую активный перенос этих электролитов внутрь клетки.

Таким образом, подавляется реабсорбция этих ионов и они выводятся из организма. Кроме того, петлевые диуретики увеличивают выведение из организма ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Гипокальциемия обычно не развивается, так как ионы  $\text{Ca}^{2+}$  активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что же касается ионов  $\text{Mg}^{2+}$ , то продолжительное применение петлевых диуретиков может вызывать развитие гипомагниемии.

Петлевые диуретики быстро всасываются при введении внутрь. Фуросемид проявляет свое действие через 30 мин, Буметанид - через 30-40 мин, а Этакриновая кислота - через 1 ч, продолжительность действия 3-4 ч, 4-6 ч и 6-8 ч соответственно. Препараты в неотложных случаях вводят парентерально (внутривенно и внутримышечно).

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

**Торасемид (Диувер)** - в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом проявляет большую активность и его действие

более продолжительно.

Максимальный диуретический эффект развивается через 2-3 ч после приема препарата внутрь.

Диуретический эффект сохраняется до 18 ч, это облегчает переносимость терапии из-за отсутствия очень частого мочеиспускания в первые часы после приема препарата внутрь, что ограничивает активность пациентов.

Торасемид можно применять в течение длительного времени.



Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием препарата с котранспортером  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящего отдела петли Генле.

В результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды.

Блокирует альдостероновые рецепторы в миокарде, улучшает диастолическую функцию миокарда.

Лекарственная форма: таблетки 5 мг, 10 мг.

### 3. Средства, действующие в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочках (калийсберегающие диуретики)

Препараты этой группы оказывают слабый диуретический эффект, но они занимают особое место среди диуретических средств, поскольку способны усиливать выведение ионов  $\text{Na}^+$ , одновременно задерживая в организме ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ .

**Триамтерен** и **Амилорид** блокируют транспорт ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки через натриевые каналы. Это снижает транспорт ионов  $\text{K}^+$  в обмен на  $\text{Na}^+$  через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в просвет канальцев. **Триамтерен** и **Амилорид** всасываются и проявляют свое действие довольно быстро (при приеме внутрь через 2-3 ч).

По диуретическому эффекту значительно уступают тиазидным и петлевым диуретикам. Продолжительность диуретического действия составляет 8-12 ч у Триамтерена и до 24 ч - у Амилорида. Назначают эти диуретики обычно в несколько приемов (от 2 до 4 раз в сутки).

## Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Препараты этой группы имеют определенное значение как средства, усиливающие натрийуретическую активность других диуретиков, но главное их достоинство - *способность сохранять эндогенный калий*. Поэтому указанные препараты часто применяют в комплексной терапии с другими диуретиками для предупреждения развития гипокалиемии, особенно в тех случаях, когда сильные мочегонные препараты применяются длительно.

В связи с этим в последние годы появилось немало комбинированных препаратов, в которых калийсберегающие диуретики сочетаются с тиазидными и петлевыми диуретиками (**Фуросальдопур**, **Триампур Композитум**).

Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приемов в первой половине дня.



# II. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

- **Спиронолактон (Альдактон, Верошпирон, Верошпилактон)** является конкурентным антагонистом альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубочек.



- Диуретический эффект препарата выражен весьма умеренно, развивается сравнительно медленно и начинает проявляться спустя 2-5 суток после начала приема. Это связано с особенностями его фармакокинетики и скоростью развития эффекта в клетках-мишенях. Действие продолжается несколько дней. Принимают 2-4 раза в день.
- ЛФ: таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.
- Основными показаниями к применению препарата являются отеки, связанные с избыточной продукцией минералокортикоидов, гипертоническая болезнь. Назначают препарат также в сочетании с диуретиками, вызывающими гипокалиемию с целью ее коррекции.

# III. ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

- ***Маннитол (Маннит)*** - осмотически активное вещество, плохо проникающее через биологические мембраны. Маннитол не метаболизируется и выводится из организма путем клубочковой фильтрации в течение 30-60 мин после внутривенного введения.

- Кроме диуретического эффекта маннитол оказывает дегидратирующее действие, что связано с его способностью повышать осмотическое давление плазмы крови. Маннитол вызывает дегидратацию тканей, защищенных гистогематическими барьерами, через которые он не проникает (тканей мозга, глаз).
- Препарат применяют при отеке мозга, острых приступах глаукомы, а также при отравлениях химическими веществами (форсированный диурез), при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанном с травмами, кровопотерей, ожогами.
- *Побочные эффекты:* слабость, сухость во рту, тахикардия, возможны судорожные реакции.
- Из других лекарственных средств, которые обладают диуретическими свойствами в медицинской практике, применяют ингибитор карбоангидразы **Ацетазоламид** и ксантины - **Кофеин, Теофиллин** и **Аминофиллин**.

# Ацетазоламид (Диакарб)

- Ингибирует карбоангидразу, фермент, локализованный в апикальной мембране канальцев, который активирует процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты.
- Ингибирование карбоангидразы нарушает процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальных канальцах, что приводит к усилению выведения бикарбонатов и к истощению их запасов в крови и тканях. Вместе с тем нарушается и реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$ .
- Ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, что также связано с ингибированием карбоангидразы, которая содержится в ресничном теле, а также уменьшает продукцию спинномозговой жидкости. Препарат хорошо всасывается после приема внутрь. Эффект его начинает развиваться через 40-60 мин, достигает максимума через 2-4 ч и сохраняется в течение 10-12 ч.

- ЛФ: таблетки 250 мг.
- Ацетазоламид в качестве мочегонного средства может применяться при отеках, связанных с недостаточностью кровообращения, циррозом печени, почечной недостаточностью.
- Ацетазоламид в основном применяют при глаукоме (назначают внутрь при остром приступе глаукомы, для предоперационной подготовки больных). Местно (в виде глазных капель) при глаукоме применяется другой ингибитор карбоангидразы ***Дорзоламид (Дорзопт)***. Ацетазоламид назначают также при повышенном внутричерепном давлении, при эпилепсии (малых припадках у детей), при горной болезни.

Спасибо за  
внимание!

