**Лекция №** **9**

**Тема** «Диуретические средства»

**План лекции:**

1)Определение «диуретики».

2) Классификация мочегонных средств по действию в нефроне.

3)Диуретики, действующие на клубочек.

4)Действующие в проксимальных канальцах.

5) Петлевые диуретики.

6)Тиазидные диуретики.

7) Калийсберегающие диуретики.

Диуретики это средства, которые задерживают реабсорбцию (обратное всасывание) электролитов, особенно ионов Na и Cl и воды в канальцевом аппарате почек, в следствии чего увеличивается скорость и оббьем мочеотделения, ликвидируется избыточная гидратация тканей (отеки).

**Классификауия по локализации действия в нефроне**

**1.Диуретики, действующие на клубочек:**

Производные ксантина (диметилксантины):

Аминофилин «Эуфиллин»

**2.Действующие в проксимальных канальцах:**

А.Осмотические: Маннитол «Маннит», Мочевина.

Б. Ингибиторы карбоангидразы: Ацетазоламид « Диакарб», «Фонурит»

**3.Действующие в восходящей части петли Генле (петлевые):** Фуросемид «Лазикс»**,** Торасемид «Унат», «Диувер», Буфенокс, Этакриновая кислота

**4.Действующие в начальной части дистальных канальцев:**

А.Тиазидные: Гидрохлортиазид «Гипотиазид», «Дихлотиазид»

Б.Тиазидоподобные: Оксодолин «Гигротон», «Хлорталидон», Клопамид «Бринальдикс», Индапамид «Индап», «Арифон», «Арифон-ретард»

**5.Действующие в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочках (калийсберегающие):**

А) Конкурентные антагонисты альдостерона: Спироналактон «Верошпирон», «Альдактон», «Верошпилактон»

Б) Блокаторы натриевых каналов: Триамтерен, Амилорид.

**6. Комбинированные препараты:**

«Триампур» (Триамтерен+ Гидрохлортиазид)

«Амилоретик», «Модуретик» (Амилорид + Гидрохлортиазид)

«Фурезис» (Фуросемид + Триамтерен)

«Лазилактон» (Фуросемид + Спиронолактон)

**1.Диуретики, действующие на клубочек**. **Эуфиллин.**

Слабый диуретик. Улучшает почечный кровоток, расширяя почечную артерию и усиливая сердечную деятельность; повышает объем клубочковой фильтрации, понижает реабсорбцию ионов Na и Cl в проксимальных канальцах и воды в нисходящей петле нефрона. Его диуретический эффект проявляется при в/м, но лучше при в/в введении. Применяют при задержке жидкости в организме на фоне сердечной недостаточности и нарушений общего и почечного кровообращения, т.к. разгружает сосудистое русло от избытка жидкости, облегчая работу сердца. Кардиостимулирующий эффект в сочетании с диуретическим оказывается полезным при острой застойной сердечной недостаточности.

**2. Диуретики, действующие в проксимальных канальцах**

**А.Осмотические диуретики. Мочевина**, **Маннит «Маннитол».** Растворенные в первичной моче хорошо фильтруются в клубочкх нефрона, не реабсорбируются, благодаря чему создают в проксимальных отделах нефрона высокое осмотическое давление. Реабсорбция воды понижается, выделяется большое количество свободной воды в диурезе, с диурезом выводится значительное количество ионов Na с незначительным количеством ионов К, меняется водно-электролитный баланс, одновременно возрастает почечный кровоток и увеличивается клубочковая фильтрация. Скорость фильтрата в канальцах возрастает, их просвет расширяется, как и просвет сосудов, усиливается выведение жидкости из организма, в следствии чего понижается объем и давление спиномозговой жидкости, понижается внутричерепное и внутриглазное давление. Диуретическое действие проявляется через 10-15мин. при в/в введении и продолжается 4-5 часов. **Показания:**  неотложная помощь при токсическом отеке легких, отеке мозга в следствии черепно-мозговых травм, нейрохирургических операций; профилактика и лечение острой почечной недостаточности («шоковая» почка) при ожоговом, травматическом, геморрагическом шоке, при отравлении нефротоксическими ядами, при операциях на почках. В таких случаях резко снижается фильтрационная способность почек и объем мочеотделения, что ведет к аутоинтоксикации шлаками обмена; купирование острого приступа глаукомы.

Б.**Ингибиторы карбоангидразы. Диакарб «Фонурит».** Диуретик слабого действия. **Механизм действия:** угнетает фермент карбоангидразу, участвующий в гидратации и дегидратации угольной кислоты (Н2СО3) в различных тканях и почках. Угнетение карбоангидразы в почках обеспечивает диуретический эффект. Тормозится реабсорбция ионов натрия и, бикарбонатов в проксимальных канальцах нефронов. Усиливается выведение из организма бикарбонатов. РН мочи становится более щелочной. Однако ионы натрия активно реабсорбируются в петле нефрона, дистальных канальцах и собирательных трубочках, поэтому диуретический эффект слабый. В щелочной среде плохо реабсорбируются фосфаты и усиливается их выведение. Диакарб сильно тормозит реабсорбцию ионов К, но слабо - ионов Сl. Мочегонное действие наступает через 2 часа, длится до 12 часов. Назначают курсом 3-5 дней с перерывом на 2-3 дня для восполнения щелочного резерва крови и калия. **Показания:** эмфизема легких, отеки на фоне легочно-сердечной недостаточности, при которых наблюдается повышенное содержание в крови СО2 и бикарбонатов. Гиперкалиемия. Гипохлоремический алкалоз. Отравление лекарствами-кислотами (салицилатами, барбитуратами), которые в щелочной среде диссоциируют, теряют липофильность и способность реабсорбироваться. Лечение глаукомы т.к. ингибирует карбоангидразу ресничного тела глаза, которая участвует в секреции камерной влаги глаза. Секреция глазной влаги снижается и улучшается ее отток. Лечение гидроцефалии, т.к. угнетение карбоангидразы приводит так же к снижению выработки спинномозговой жидкости и снижению внутричерепного давления. Лечение абсансов при эпилепсии связано с угнетением карбоангидразы мозга. В связи с большим выведением фосфатов применяется при гиперфосфатомии.

**3.Диуретики, действующие в восходящей части петли Генле (петлевые)**

**Фуросемид «Лазикс», Торасемид»Диувер»**, **Буфенокс, Этакриновая кислота.** Это мощные диуретики. **Механизм действия:** блокируют белок -симпортер в утолщенной части восходящей петли Генле, что снижает реабсорбцию ионов Na, Cl, К и воды, что приводит к значительному увеличению диуреза. С мочой выводится большое количество ионов Mg и Ca.Умеренноингибируют карбоангидразу (кроме этакриновой кислоты) в проксимальных канальцах и повышают выведение бикарбонатов и фосфатов.Но активны и в условиях алкалоза и в условиях ацидоза. Мочегонное действие фуросемида и ксипамида сохраняется при снижении клубочковой фильтрации до 5 мл/мин., тогда как у других диуретиков прекращается при клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. Этакриновая кислота ослабляет действие вазопрессина (антидиуретического гормона) в собирательных трубочках.Фуросемид и Буфенокс активируют синтез простагландинов группы Е и простациклина из арахидоновой кислоты жировых депо, которые расширяют почечную артерию и улучшают кровоснабжение почек, расширяют венозное русло, снижают венозный возврат к сердцу и облегчают работу сердца. НПВС снижают мочегонное действие петлевых диуретиков.Мочегонный эффект при приеме внутрь наступает быстро, через 30-60 минут и длится 4-6 (у ксипамида 12-24) часов. При в/в введение действие развивается через 5-15 минут и длится2- 4часа. Уже при повторном приеме в большом количестве выводятся с мочой ионы К, Cl, Na, Mg, Са, развивается гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, возникает электролитный дисбаланс. Гипокалиемия проявляется сонливостью, нарушением ориентации, утомляемостью, депрессией, парестезией, мышечной слабости, непроходимостью кишечника, сердечной аритмией, нефропатией. Для ее профилактики назначают диету, богатую калием или препараты калия («Панангин», «Аспаркам»). **Показания:** лечение отечного синдрома различного генеза (почечного происхождения, на фоне нарушения кровообращения, легких и мозга). Назначают внутрь по 1таблетке 1 раз в день, утром, курсом в 3-5 дней с перерывами для восстановления электролитного баланса. В/в вводят для оказания неотложной помощи, часто начинают с высоких доз: острая почечная недостаточность с явлениями олигурии и анурии, токсический отек легких, гипертонический криз, отек мозга, глаукомный криз когда противопоказаны осмотические диуретики, острое отравление техническими жидкостями или ядами, лекарственными веществами.

**4. Действующие в начальной части дистального канальца:**

**Тиазидные.** Гидрохлортиазид «Гипотиазид», «Дихлотиазид»**,** Оксодолин «Гигротон»**,** Клопамид»Бринальдикс»**,** Индапамид «Индап», «Арифон», «Арифо-ретард»**.** Это диуретики умеренного действия.Блокируют белок - симпортер в начальных отделах дистальных извитых канальцев и уменьшают реабсорбцию ионовNa и Cl. Умеренно угнетают карбоангидразу проксимальных извитых канальцев и частично понижают реабсорбцию бикарбонатов и фосфатов. Диуретический эффект проявляется при ацидозе и при алкалозе, не снижается при длительном применении. В проксимальных извитых канальцах наблюдается усиленная реабсорбция Са (гиперкальциемия). Применяют внутрь, длительными курсами, годами, действие наступает через 1-3 часа и длится от 8-12 ч и до 2 суток (оксодолин, политиазид). Выводят ионы К, через 5-7 дней наблюдается картина гипокалиемия, которая вызывает аритмии. Поэтому курсовое лечение в 3-5 дней проводят с перерывами в 2-4 дня для компенсации ионов К, для чего принимают препараты калия («Аспаркам», «Панангин») или переходят на калийсберегающую диету.

**Гидрохлортиазид** снижает артериальное давление т.к. понижает ОЦК, расширяет артерии и снижает чувствительность рецепторов к прессорным веществам. При гипертензии его назначают в дозе 12.5-25 мг, или в комбинации с антигипертензивным средством. Парадоксально уменьшает жажду и полиурию у больных нефрогенным несахарным диабетом. Это связано с компенсаторной реабсорбцией NaCl в проксимальных канальцах, на фоне снижения объема внеклеточной жидкости, тогда в дистальные канальца поступает меньшее количество мочи. **Показания:** застойная сердечная недостаточность, гипертензия (самостоятельно и в комбинации с гипотензивными средствами). Отеки беременных, при ПМС, на фоне терапии глюкокортикоидами, при хронических заболеваниях печени (цирроз), почек (нефроз, нефрит). Гипокальциемия, остеопороз, гипервитаминоз D. Бромизм (ускоряет выведение брома). Нефрогенный несахарный диабет.

**Индапамид** оказывает мочегонное и гипотензивное действие, в дозе 2.5 мг только гипотензивное. Снижает АД у 80% больных, резистентных к терапии ИАПФ. Стимулирует синтез простагландина Е2, снижая влияние прессорных аминов и поток ионов кальция в эндотелии, расширяет сосуды.

Применяется при артериальной гипертензии.

**5.Действующие в конечной части дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках (калийсберегающие).** Это слабые диуретики. Обладают ценным калийсберегающим действием. Блокируют реабсорбцию Na и повышают его выведения с мочой, без увеличения выведения ионов К. **Спиронолактон** это антагонист минералокортикоида альдостерона, который регулирует Na/К систему (усиливает реабсорбцию ионов Na в почечных канальцах и секрецию ионов К). Спиронолактон конкурентно связывается с рецепторами альдостерона и вытесняет его из связи с ними. В следствии чего усиливается выведение ионов Na и воды, и сохраняются ионы К в крови. Мочегонное действие проявляется только на фоне избыточной продукции альдостерона. Эффект развивается медленно, через 1-2 дня после приема и продолжается 2-3 дня. **Показания:** гиперсекреция альдостерона при опухоли коры надпочечников (первичный гиперальдостеронизм); гиперсекреция альдостерона при сердечной недостаточности или циррозе печени(вторичный гиперальдостеронизм), гипокалиемия, гипертония и сердечная недостаточность. **Триамтерен, Амилорид.** Блокируют натриевые каналы, где осуществляется реабсорбция Na, в собирательных трубках, оказывают более выраженное калийсберегающее действие, чем верошпирон, т.к. их эффект от уровня альдостерона не зависит. Тоже являются слабыми диуретиками. Мочегонное и калийсберегающее действие развивается через 1-2 часа, длится от приема триамтерена 7-9 часов; амилорида 12-24 часа. **Показания:** длительная терапия хронической сердечной недостаточности, гипертонии, цирроза печени в сочетании с петлевыми и тиазидными диуретиками для усиления мочегонного эффекта и уменьшения гипокалиемии (под контролем уровня ионов К в крови). Отравление литием (ускоряют его выведение). Калийсберегающие диуретики хорошо сочетаются с сердечными гликозидами при лечении сердечной недостаточности: восстанавливают уровень ионов К в организме, потерю которого вызывают сердечные гликозиды; Триамтеренуменьшает токсичность сердечных гликозидов, Спиронолактон усиливает их терапевтическое действие.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.В чем особенность функционирования нефронов?

2.На чем основана классификация диуретиков?

3.Какие мочегонные препараты называют салуретиками и почему?

4. Какие правила приема салуретиков?

5. Какой препарат называют «антагонист альдостерона» и почему?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме «Диуретические средства».