

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Н. А. БИЗУНОК, А. В. ГАЙДУК

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК 615.254.1 (075.8)

ББК 52.81 я73

Б59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.02.2016 г., протокол № 6

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Хапалюк; канд. мед. наук, доц. А. М. Борис

Бизунок, Н. А.

Б59 Мочегонные средства : учеб.-метод. пособие / Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. – Минск : БГМУ, 2016. – 36 с.

ISBN 978-985-567-557-1.

Содержатся сведения о фармакокинетике и фармакодинамике мочегонных средств, областях их применения, побочных и токсических эффектах, а также задания для самостоятельной работы студентов.

Предназначено для студентов 3-го курса фармацевтического, лечебного, педиатрического и военно-медицинского факультетов.

УДК 615.254.1 (075.8)

ББК 52.81 я73

Учебное издание

Бизунок Наталья Анатольевна
Гайдук Александр Владимирович

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. А. Бизунок
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 17.02.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,9. Тираж 40 экз. Заказ 616.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-557-1

© Бизунок Н. А., Гайдук А. В., 2016

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2016

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 3 ч.

Диурез — объем мочи, образуемой в почках за определенный промежуток времени. Мочегонные средства (диуретики) — это средства, которые за счет выведения ионов (в первую очередь, натрия) и воды увеличивают объем выделяемой мочи и уменьшают объем водных отсеков тела. Они являются средствами первого ряда в терапии артериальной гипертензии и таких неотложных (экстренных) состояний, как отек головного мозга, отек легких, гипертонический криз, острый приступ глаукомы, острая почечная и печеночная недостаточность, эпилептический статус, отравление лекарственными средствами и др. Мочегонные средства часто используются для выведения избытка жидкости из организма при различных заболеваниях, в том числе сердечной и почечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени.

Актуальность проблемы рационального применения диуретиков обусловлена как широким использованием данного класса лекарственных средств в клинической практике, так и сопутствующими их применению водно-электролитными и метаболическими нарушениями, которые могут приводить к опасным для жизни состояниям. Эти обстоятельства определяют необходимость детального изучения диуретиков различных групп, что, несомненно, является одним из этапов подготовки высококвалифицированных врачей.

Цель занятия: приобрести специальные знания о фармакокинетике и фармакодинамике различных групп диуретических средств, областях их клинического применения, побочных и токсических эффектах.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с арсеналом мочегонных средств и принципами их классификации.
2. Изучить фармакодинамические и фармакокинетические свойства, принципы применения, возможные побочные и токсические эффекты диуретиков различных групп.
3. Закрепить практические навыки по составлению рецептов и выписыванию мочегонных средств в различных лекарственных формах (прил. 1).

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы следует повторить:

- из анатомии и гистологии: строение почек, их кровоснабжение и иннервацию; структурные и структурно-функциональные единицы почки;
- биологической химии: основные механизмы гормональной регуляции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния внутренней среды организма;
- нормальной физиологии: составляющие процесса мочеобразования: клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию и секрецию, их нейро-

гуморальную регуляцию; поворотнo-противоточную систему почек; механизмы регуляции внутриглазного и внутричерепного давления;

– патологической физиологии: причины, механизмы развития, гемодинамические проявления артериальной гипертензии, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, отека Квинке; расстройства водно-электролитного баланса; нарушения кислотно-основного состояния внутренней среды организма.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение, кровоснабжение и иннервация почек.
2. Нефрон как структурно-функциональная единица почки. Процесс мочеобразования и его механизмы (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция).
3. Механизмы регуляции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния внутренней среды организма и их взаимосвязь.
4. Основные причины и механизмы нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния внутренней среды организма, расстройства обмена веществ и физиологических функций, с ними связанных, и принципы их коррекции.
5. Этиология и патогенез сердечных, почечных, печеночных и аллергических отеков.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Классификация диуретиков.
2. Ингибиторы карбоангидразы: локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
3. Петлевые диуретики (ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$): локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
4. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$): локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
5. Калийсберегающие диуретики: локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
6. Осмотические диуретики: локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.

7. Акваретики: локализация действия в нефроне, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Каждая почка содержит около 1 млн структурно-функциональных единиц — нефронов (рис. 1). Нефрон состоит из клубочка, где происходит фильтрация, и канальцев, где осуществляется реабсорбция и секреция.

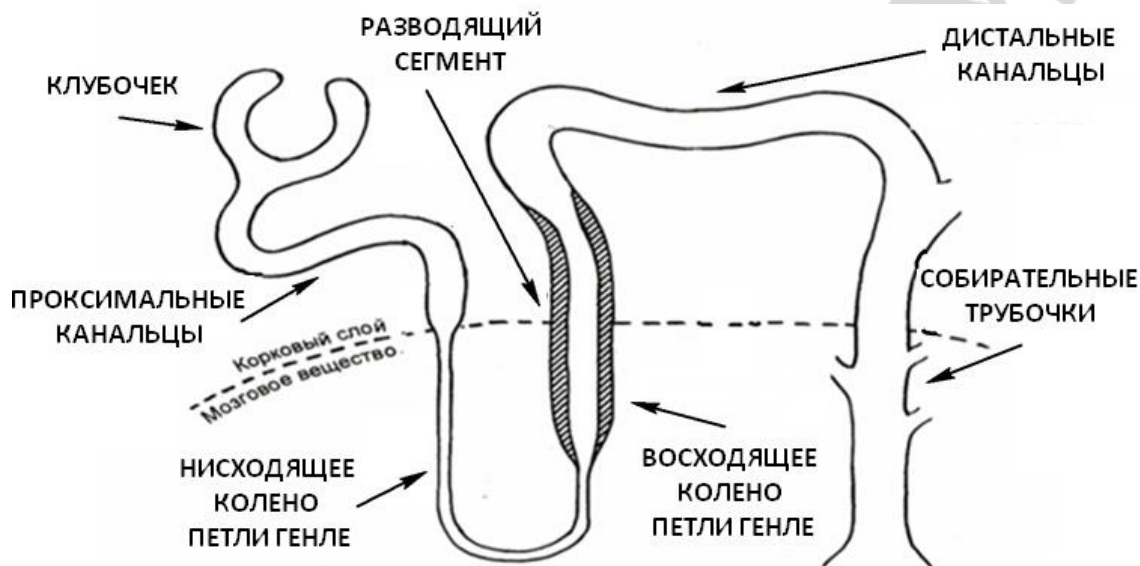


Рис. 1. Строение нефрона

Приносящая артериола каждого нефрона отдает множество ветвей, образующих почечный клубочек. Капилляры клубочка сливаются в выносящую артериолу. В капиллярах клубочков плазма проходит через фильтр, который состоит из трех основных слоев: пронизанного порами эндотелия, лежащей под ним базальной мембраны и фильтрационных щелей между ножками подоцитов (они покрывают базальную мембрану со стороны капсулы клубочка). Небольшие молекулы растворенных веществ проникают в боуменово пространство вместе с фильтрующейся жидкостью, а более крупные (с молекулярной массой более 60–70 кДа) — задерживаются фильтром. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в отдельном нефроне (СКФ_н) зависит от гидростатического давления в сосудах (P_c) и капсуле клубочка (P_k), онкотического давления в сосудах (Π_c) и капсуле клубочка (Π_k), коэффициента фильтрации (K_f) и рассчитывается по формуле

$$СКФ_n = K_f [(P_c - P_k) - (\Pi_c - \Pi_k)].$$

Принцип работы почек заключается в следующем: сначала отфильтровывается огромное количество плазмы, затем полезные для организма вещества реабсорбируются, а подлежащие выведению — остаются в канальцевой

жидкости и дополнительно секретируются в нее. Так, за минуту образуется примерно 120 мл клубочкового фильтрата (первичной мочи), за сутки — 150–180 л. В дальнейшем почти 99 % этого объема подвергается реабсорбции с огромными затратами энергии. В результате за минуту образуется всего около 1 мл вторичной мочи, за сутки — 1–2 л. На долю почек приходится только 0,5 % массы тела и вместе с тем 7 % общего потребления кислорода.

От капсулы клубочка начинается проксимальный извитой каналец, который переходит в проксимальный прямой каналец, достигающий мозгового вещества почек. В норме в проксимальных каналцах реабсорбируется около 65 % отфильтрованного Na^+ , а поскольку они высоко проницаемы для воды, реабсорбция происходит изоосмотически.

В мозговом веществе почек морфология канальцевого эпителия резко изменяется, и он переходит сначала в тонкий сегмент нисходящей части петли Генле, который образует шпилькообразный изгиб, а затем в тонкий сегмент восходящей части петли Генле. На границе между корковым и мозговым веществом начинается толстый сегмент восходящей части петли Генле.

Тонкий сегмент нисходящей части петли Генле высоко проницаем для воды, но не для Na^+ и мочевины. Напротив, тонкий сегмент восходящей части петли Генле проницаем для Na^+ и мочевины, но не для воды. Толстый сегмент восходящей части петли Генле непроницаем для воды и мочевины, но в нем активно реабсорбируется Na^+ — 25 % всего отфильтрованного Na^+ .

В месте, где толстый сегмент восходящей части петли Генле проходит между приносящей и выносящей артериолами и контактирует с приносящей артериолой, располагается плотное пятно (*macula densa*). Оно состоит из призматических эпителиальных клеток, которые улавливают изменения содержания Na^+ в жидкости, оттекающей из петли Генле. Если концентрация Na^+ слишком высока, клетки плотного пятна посылают химические сигналы к приносящей артериоле того же нефрона, вызывая ее спазм. Как следствие, снижаются гидростатическое давление и кровоток в клубочковых капиллярах, а значит, и СКФ. Этот механизм, называемый канальцево-клубочковой обратной связью, препятствует чрезмерному выведению соли и воды. Кроме того, плотное пятно регулирует секрецию ренина юкстагломерулярными клетками, расположенными поблизости в стенке приносящей артериолы.

После плотного пятна начинается дистальный извитой каналец. Он, как и толстый сегмент восходящей части петли Генле, непроницаем для воды, но в нем происходит активная реабсорбция Na^+ . Эти свойства определяют способность почек к выведению гипотонической мочи, а потому толстый сегмент восходящей части петли Генле и дистальный извитой каналец называют разводящим отделом нефрона. Жидкость в просвете дистальных извитых канальцев всегда гипотонична. В отличие от толстого сегмента восходящей части петли Генле, дистальные извитые каналцы не участвуют в поддержании гипертоничности интерстиция мозгового вещества почек, т. е. не вносят вклад в работу поворотно-противоточной системы почек.

В системе собирательных трубочек регулируется состав и объем мочи. Под влиянием альдостерона происходят окончательные изменения ее электролитного состава, а антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, регулирует проницаемость собирательных трубочек для воды.

Дистальные отделы собирательных трубочек проходят через мозговое вещество почек, интерстициальная жидкость которого гипертонична. В отсутствие АДГ вода в собирательных трубочках не реабсорбируется, что приводит к выделению гипотонической мочи. Под действием же АДГ их проницаемость для воды возрастает. Реабсорбция воды происходит за счет высокого концентрационного градиента между просветом канальца и интерстицием мозгового вещества.

Именно гипертоничностью мозгового вещества обусловлена жизненно важная для птиц и млекопитающих способность почек концентрировать мочу. Эта гипертоничность создается петлей Генле за счет, с одной стороны, особенностей ее строения, с другой — особенностей проницаемости каждого из ее отделов. Точные механизмы, отвечающие за поддержание гипертоничности мозгового вещества, до конца не известны, однако наиболее обоснованной является гипотеза поворотной-противоточной системы (рис. 2), высказанная Кокко и Ректором в 1972 г.

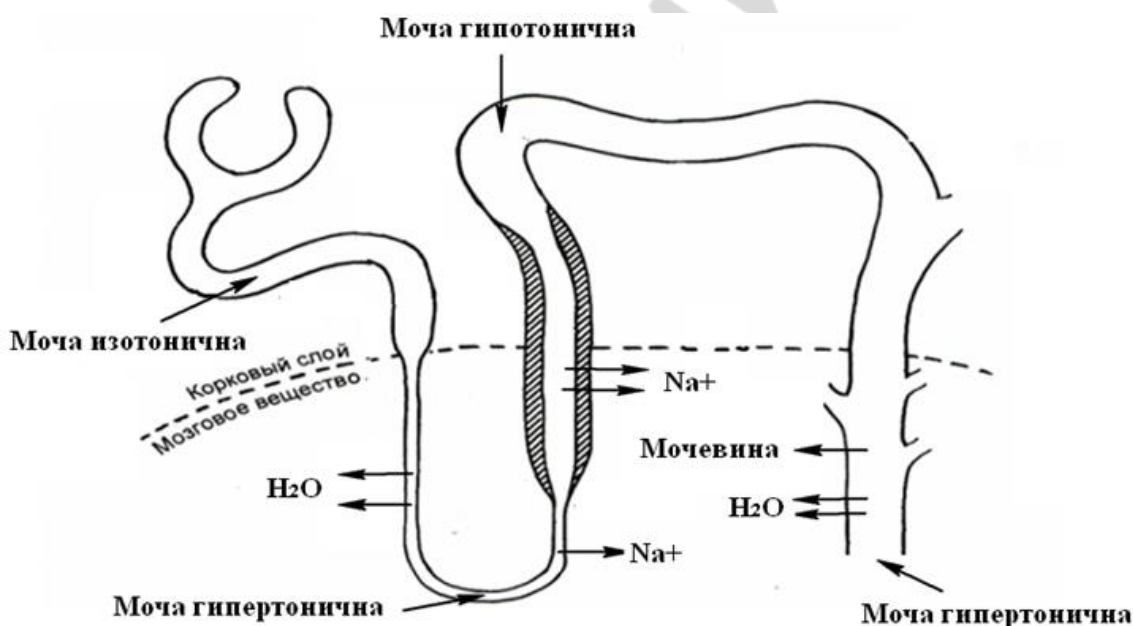


Рис. 2. Поворотной-противоточная система нефрона

Согласно этой гипотезе, благодаря активной реабсорбции натрия в толстом сегменте восходящей части петли Генле возрастает концентрация Na^+ в интерстиции мозгового вещества. При этом эффект активной реабсорбции натрия многократно усиливается за счет работы петли Генле как поворотной-противоточного множителя. Поскольку толстый сегмент восходящей части петли Генле непроницаем для воды, канальцевая жидкость становится менее концентрированной. По мере того как жидкость проходит по

системе собирательных трубочек, вода реабсорбируется, но только в присутствии АДГ. Начальные отделы собирательных трубочек мало проницаемы для мочевины, из-за чего ее концентрация в канальцевой жидкости возрастает. Однако дистальный отдел собирательных трубочек проницаем для мочевины, поэтому она диффундирует в интерстиций мозгового вещества. Тонкий сегмент нисходящей части петли Генле непроницаем для Na^+ и мочевины, но из-за высокой концентрации мочевины в интерстиции мозгового вещества здесь реабсорбируется вода. При этом концентрация Na^+ в просвете канальца возрастает. Затем канальцевая жидкость поступает в тонкий сегмент восходящей части петли Генле, проницаемый для Na^+ , и он диффундирует в интерстиций, способствуя поддержанию гипертоничности мозгового вещества.

Механизмы канальцевого транспорта. В настоящее время известно несколько механизмов транспорта через эпителий канальцев нефрона. Мелкие молекулы могут переноситься с конвекционным потоком воды (*водная диффузия*). Жирорастворимые вещества способны растворяться в липидах мембраны и диффундировать через нее по концентрационному градиенту (*липидная диффузия*). Многие вещества плохо растворяются в жирах, и для их переноса требуются встроенные в клеточную мембрану белки. В некоторых случаях эти белки образуют каналы, через которые могут пассивно проходить определенные молекулы (*облегченная диффузия*). В других случаях вещество связывается с белком-переносчиком, вызывает изменения его конформации, после чего проникает через мембрану по концентрационному или электрохимическому градиенту (*пассивный транспорт*).

Перенос веществ против концентрационного или электрохимического градиента осуществляется путем активного транспорта. При *первичном активном транспорте* на изменения конформации белка-переносчика расходуется энергия, выделяемая непосредственно при гидролизе АТФ. При *вторичном активном транспорте* энергия АТФ затрачивается на создание электрохимического градиента для одного вещества, который, в свою очередь, служит источником энергии для активного транспорта других веществ. Если совместный перенос идет в одном направлении, его называют *котранспортом*, а если в противоположных — *контртранспортом*.

Транспорт некоторых катионов и анионов. Характер транспорта в каждом отделе нефрона в значительной степени зависит от того, какие в данном отделе имеются переносчики и в каком отделе мембраны — апикальном или базолатеральном — они располагаются. Ниже приведена общая модель трансэпителиального переноса в почечных канальцах.

Имеющаяся в базолатеральной мембране Na^+ - K^+ -АТФаза расщепляет АТФ, при этом Na^+ переносится из клеток в интерстиции, а K^+ — в клетки. Именно она играет ключевую роль в транспортных процессах. Благодаря электрохимическому градиенту, который создается Na^+ - K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны, Na^+ через натриевые каналы апикальной мембраны

проникает в клетку. Кроме того, энергия электрохимического градиента для Na^+ используется белками апикальной мембраны, осуществляющими котранспорт различных веществ против их концентрационных или электрохимических градиентов (например, глюкозы, неорганического фосфата, аминокислот). В результате Na^+ и переносимые вместе с ним вещества выходят из просвета канальца в эпителиальные клетки. Точно так же энергия этого градиента используется и для контртранспорта (например, Na^+/H^+), но в этом случае H^+ переносится в противоположном направлении — в просвет канальца.

Благодаря котранспорту различных веществ с Na^+ их концентрации в эпителиальных клетках возрастают. Таким образом, для них создается градиент, служащий движущей силой диффузии (простой либо облегченной) или источником энергии для вторичного активного транспорта в интерстиций. Na^+ выходит через базолатеральную мембрану в интерстиций благодаря работе Na^+/K^+ -АТФазы, а также путем котранспорта или контртранспорта с другими ионами.

Из-за накопления Na^+ и других осмотически активных веществ осмотическое давление в интерстиции становится несколько выше, чем в эпителиальных клетках. По этой причине туда выходит вода (если эпителий данного сегмента для нее проницаем). Вода проникает через водные каналы в апикальной и базолатеральной мембранах (чрезклеточный путь), а также через плотные контакты между клетками (межклеточный путь). Вместе с конвекционным потоком воды в интерстиций увлекаются и некоторые растворенные в ней вещества.

Из-за выхода воды в интерстиций концентрации растворенных веществ в просвете канальца возрастают, и возникает градиент, за счет которого они также переносятся в интерстиций межклеточным либо чрезклеточным (с помощью всех упомянутых механизмов транспорта) путем.

Поскольку в интерстиции накапливается вода, в нем возрастает гидростатическое давление, создавая движущую силу для конвекционного потока воды в перитубулярные капилляры. Вместе с этим потоком переносятся и растворенные вещества. Вещества, которые не способны проникать через эпителий в интерстиций, остаются в просвете канальца и экскретируются вместе с соответствующим количеством воды.

В проксимальных канальцах реабсорбируется около 60–70 % отфильтрованных Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и 20–25 % Mg^{2+} . В толстом сегменте восходящей части петли Генле реабсорбируется 20–25 % Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и 70 % Mg^{2+} . Реабсорбция Ca^{2+} и Mg^{2+} в данном отделе нефрона происходит в основном межклеточным путем за счет положительного трансэпителиального потенциала. Оставшаяся часть (около 1–5 %) Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируется в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Процесс реабсорбции Ca^{2+} здесь регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), который увеличивает количество кальциевых каналов в апикальной мембране, облегчая перенос Ca^{2+} в клетки. K^+ , напротив, в дистальных извитых канальцах и соби-

рательных трубочках секретирруется, регуляция секреции обеспечивается альдостероном. Анионы — Cl^- и H_2PO_4^- , как правило, реабсорбируются вслед за Na^+ путем котранспорта. ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфата.

Почечные каналцы играют исключительно важную роль в реабсорбции HCO_3^- и секреции H^+ (закислении канальцевой жидкости), тем самым участвуя в поддержании кислотно-щелочного равновесия. Эти процессы обсуждаются в разделах, посвященных ингибиторам карбоангидразы и калийсберегающим диуретикам.

Одна из важнейших функций почек — элиминация органических веществ. Эти вещества попадают в почечные каналцы путем клубочковой фильтрации (если они не связаны с белками плазмы) либо канальцевой секреции. В проксимальных канальцах имеются две отдельные транспортные системы для элиминации органических анионов (кислот) и катионов (оснований). Энергией их обеспечивает Na^+ - K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны. В обеих системах имеется этап облегченной диффузии. Субстрат для системы транспорта органических анионов — это молекула, имеющая отрицательный или частично отрицательный заряд. Система транспорта органических катионов осуществляет транспорт многих соединений, в молекуле которых атом азота в составе аминогруппы имеет положительный заряд.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ДИУРЕТИКОВ

На протяжении всего существования человечества велись интенсивные поиски органических и неорганических веществ, которые могли бы быть эффективными при лечении отеков. К началу XX в. эти поиски были малоуспешными: в арсенале числились лишь очень слабые диуретики, такие как каломель, морской лук или близкие по строению к кофеину средства.

С начала 20-х гг. прошлого столетия в качестве диуретиков начали применять соединения ртути. Это были первые высокоэффективные мочегонные средства, однако они обладали высокой токсичностью.

С внедрением в медицинскую практику сульфаниламидов было обнаружено, что они способны увеличивать диурез и вызывать развитие метаболического ацидоза. Как позже выяснилось, ацидоз был обусловлен значительным выведением из организма HCO_3^- и Na^+ вследствие ингибирования в почках фермента проксимальных канальцев нефрона — карбоангидразы. Дальнейшие исследования привели к созданию в 1951 г. ацетазоламида — первого диуретика из группы ингибиторов карбоангидразы.

В 1956 и 1958 гг. были синтезированы первые тиазидные диуретики — хлортиазид и гидрохлортиазид. Как и ацетазоламид, они по химической структуре были близки к сульфаниламидам, однако отличались от предшественника тем, что их мочегонный эффект был обусловлен выведением пре-

имущественно Na^+ и Cl^- вследствие нарушения реабсорбции этих ионов в дистальных канальцах нефрона.

Модификация структуры тиазидных диуретиков привела к созданию в начале 1960-х гг. более эффективных петлевых диуретиков — фуросемида и этакриновой кислоты. В то же время были синтезированы мочегонные средства с антикалийуретической активностью (калийсберегающие диуретики) — спиронолактон, триамтерен и амилорид. В 1971 г. был открыт буметанид, в 1974 г. — индапамид, в конце 1980-х гг. — торасемид.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

Диуретики классифицируют следующим образом:

I. По локализации и характеру действия в нефроне:

1. Ингибиторы карбоангидразы (действующие на проксимальный отдел канальцев): ацетазоламид, метазоламид.

2. Петлевые диуретики (действующие на восходящий отдел петли Генле): фуросемид, буметанид, торасемид.

3. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (действующие на начальную часть дистальных почечных канальцев): гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, хлорталидон, индапамид, ксипамид, метолазон.

4. Калийсберегающие диуретики (действующие на дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки):

– блокаторы натриевых каналов: триамтерен, амилорид;

– антагонисты альдостерона: спиронолактон, эплеренон.

5. Акваретики (действующие на собирательные трубочки): демеклоциклин (антагонист антидиуретического гормона).

6. Осмотические диуретики (действующие на проксимальный отдел канальцев, нисходящую часть петли Генле и собирательные трубочки): маннитол, мочеви́на, сорбитол.

II. По силе, скорости наступления и продолжительности эффекта (табл.):

1. Сильные («потолочные»): петлевые, осмотические диуретики.

2. Средней силы: тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

3. Слабые: ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики, акваретики.

Сравнительная характеристика диуретиков

Показатель	Сильные	Средней силы	Слабые
Экскреция Na^+ , %	20–25	5–10	1–2
Наступление эффекта	Через 10–30 мин	Через 1–2 ч	Через 3–4 ч
Максимальный эффект	Через 1–2 ч	Через 4–6 ч	Через 8–12 ч
Продолжительность эффекта, ч	3–6	8–12	24

Сила диуретического эффекта коррелирует со способностью лекарственного средства нарушать реабсорбцию Na^+ , т. е. с его натрийуретическим действием. Чем больше выводится Na^+ , а вместе с ним и воды, тем больше выводится мочи.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Карбоангидраза содержится в эпителии почечных канальцев, ресничном теле глаза, слизистой желудка, поджелудочной железе, ЦНС, эритроцитах. Данный фермент ускоряет как реакцию образования угольной кислоты из CO_2 и воды, так и ее распад в тысячи раз. Под действием карбоангидразы ресничных отростков образуется большое количество водянистой влаги. Средства, способные подавлять активность (ингибиторы) карбоангидразы, уменьшают скорость образования водянистой влаги и тем самым снижают внутриглазное давление. Подавление активности карбоангидразы хориоидального сплетения головного мозга снижает продукцию спинномозговой жидкости и уменьшает внутричерепное давление.

Родоначальником ингибиторов карбоангидразы является ацетазоламид (рис. 3). В его молекуле содержится незамещенная сульфонамидная группа. К средствам данной группы относится и метазоламид (рис. 4).

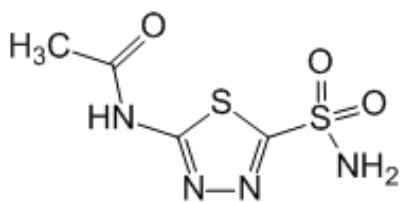


Рис. 3. Ацетазоламид

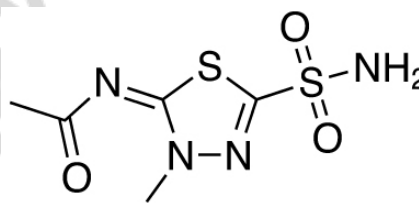


Рис. 4. Метазоламид

Механизм действия. В эпителии проксимальных канальцев находятся две изоформы цинксодержащего фермента карбоангидразы: карбоангидраза IV — на апикальной мембране, карбоангидраза II — в цитоплазме клеток. В этом отделе нефрона энергия электрохимического градиента для Na^+ , создаваемого $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазой}$ базолатеральной мембраны, используется для контртранспорта Na^+/H^+ через апикальную мембрану. При этом H^+ переносится в просвет канальца и реагирует там с отфильтрованным HCO_3^- . В результате образуется угольная кислота, которая под действием карбоангидразы IV быстро распадается на воду и CO_2 . Жирорастворимый CO_2 диффундирует через апикальную мембрану в эпителиальные клетки, где под действием карбоангидразы II реагирует с водой, образуя угольную кислоту. Контртранспорт Na^+/H^+ поддерживает низкую концентрацию H^+ в клетке, поэтому угольная кислота самопроизвольно распадается с образованием H^+ и HCO_3^- , и возникает электрохимический градиент для переноса HCO_3^- через базолатеральную мембрану. Этот градиент используется котранспортером $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ для пере-

носа NaHCO_3 в интерстиций. Вслед за NaHCO_3 выходит вода (изоосмотическая реабсорбция) (рис. 5).

Активность ингибиторов карбоангидразы в отношении обоих изоферментов карбоангидразы (II и IV) очень высока, благодаря чему данные лекарственные средства значительно подавляют реабсорбцию HCO_3^- и в некоторой степени снижают реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах. Кроме того, ингибиторы карбоангидразы действуют и на уровне собирательных трубочек, где карбоангидраза участвует в секреции титруемых кислот (с участием H^+ -АТФазы).

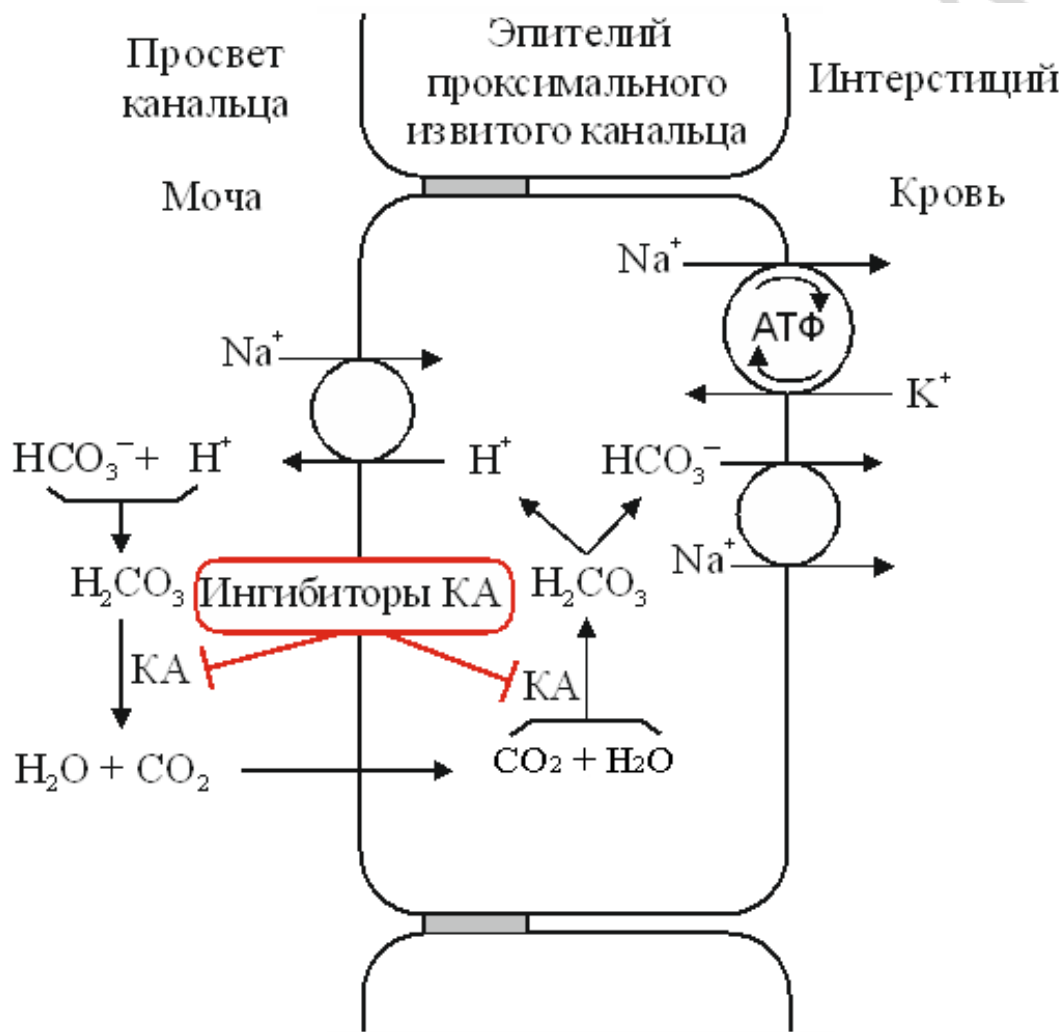


Рис. 5. Перенос ионов в проксимальном извитом канальце. Мишени ингибиторов карбоангидразы (КА)

Влияние на экскрецию ионов. При приеме ингибиторов карбоангидразы резко возрастает экскреция HCO_3^- с мочой (до 35 % отфильтрованного количества). Наряду с этим в собирательных трубочках тормозится секреция титруемых кислот и ионов аммония, из-за чего рН мочи достигает примерно 8 (ощелачивание мочи) и развивается метаболический ацидоз. Однако даже при ингибировании значительной доли карбоангидразы 65 % отфильтрованного HCO_3^- с мочой не выводятся. Полагают, что в дистальных от-

делах нефрона реабсорбция HCO_3^- может происходить и без участия карбоангидразы.

Из-за подавления вышеописанных транспортных механизмов в петлю Генле поступает больше Na^+ , где основная его часть подвергается реабсорбции. Экскретируемая фракция Na^+ (доля от общего количества отфильтрованного Na^+ , выводимая с мочой) составляет около 1–3 %. Кроме того, увеличивается экскреция K^+ , что обусловлено повышенным поступлением Na^+ в дистальные отделы нефрона и, как следствие, повышенной секрецией K^+ . Ингибиторы карбоангидразы незначительно увеличивают экскрецию H_2PO_4^- и не влияют на экскрецию Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Таким образом, с мочой в основном выводятся HCO_3^- , K^+ и Na^+ . Со временем влияние ингибиторов карбоангидразы на почечную экскрецию ионов ослабевает (прил. 2).

Влияние на основные внутрпочечные функциональные показатели. Подавляя реабсорбцию в проксимальных канальцах, ингибиторы карбоангидразы увеличивают поступление осмотически активных веществ к плотному пятну. Как следствие, активируется механизм канальцево-клубочковой обратной связи, повышается тонус приносящих артериол и снижаются почечный кровоток и СКФ (прил. 2).

Фармакокинетика. Биодоступность ацетазоламида и метазоламида при приеме внутрь составляет около 100 %, $T_{1/2}$ — 8 и 14 ч соответственно. Ацетазолamid элиминируется почками в неизмененном виде, метазолamid метаболизируется в печени (75 %), метаболиты выводятся преимущественно почками.

Показания к применению:

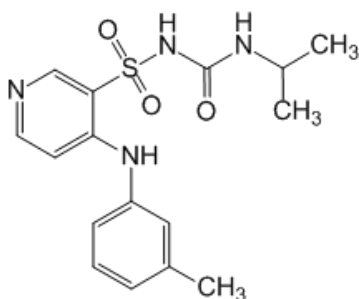
- глаукома;
- метаболический алкалоз;
- горная болезнь;
- эпилепсия (ингибиторы карбоангидразы принимаются в комбинации с противосудорожными препаратами);
- отеки (при хронической сердечной недостаточности).

Ингибиторы карбоангидразы в настоящее время имеют ограниченное применение в качестве диуретиков.

Побочные эффекты. При приеме ингибиторов карбоангидразы могут возникать сонливость, нарушение слуха или вкуса, шум в ушах, проходящая близорукость, дезориентация, парестезия, судороги. Как средства, содержащие сульфонамидную группу, они могут вызвать угнетение кроветворения, интерстициальный нефрит, а также аллергические реакции. Ингибиторы карбоангидразы обуславливают возникновение метаболического ацидоза, повышают риск развития печеночной энцефалопатии (вследствие увеличения поступления ионов аммония из мочи в системный кровоток) и образования камней в почках (в щелочной моче осаждается фосфат кальция). Гипокалиемия может провоцировать нарушение сердечного ритма.

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ (ИНГИБИТОРЫ КОТРАНСПОРТА $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-} 2\text{Cl}^-$)

Петлевые диуретики — фуросемид (рис. 6), торасемид (рис. 7), буметанид (рис. 8) — действуют на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, из-за чего и получили свое название. Примерно 65 % отфильтрованного Na^+ реабсорбируется в проксимальных канальцах, но диуретики, которые подавляют его реабсорбцию только на этом уровне, малоэффективны: даже если в канальцевой жидкости останется много Na^+ , то значительная его доля все равно будет реабсорбироваться в толстом сегменте восходящей части петли Генле (способность этого сегмента к реабсорбции чрезвычайно велика). Малоэффективны и диуретики, действующие на уровне более дистальных отделов нефрона, т. к. до них доходит лишь небольшая доля отфильтрованного Na^+ (около 5–10 %). В связи с этим лекарственные средства, действующие на уровне толстого сегмента восходящей части петли Генле, являются одними из самых эффективных диуретических



средств.

Рис. 6. Фуросемид

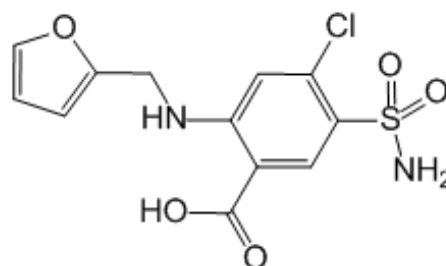
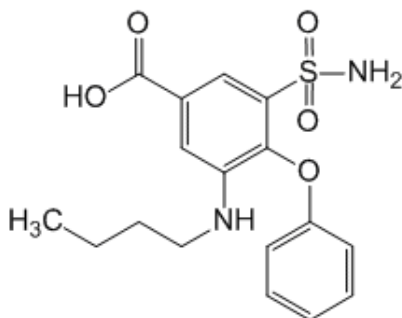


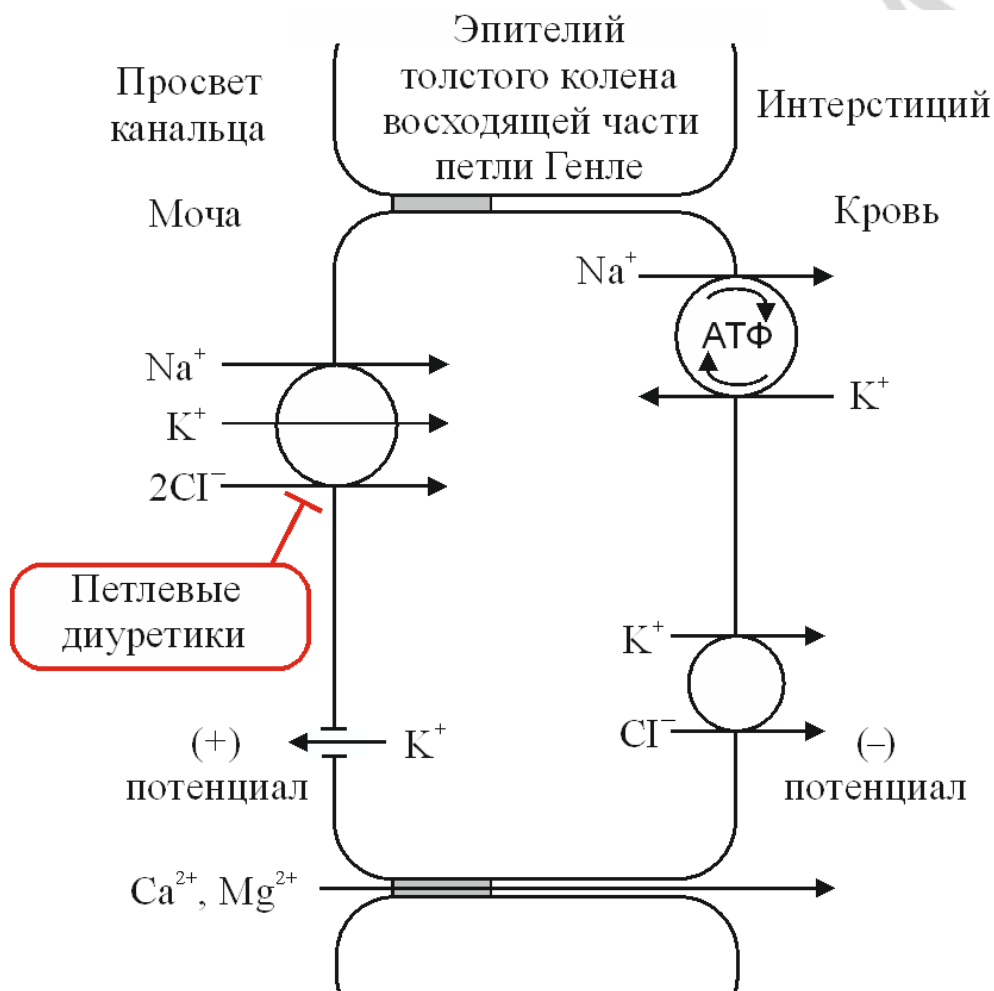
Рис. 7. Торасемид

Рис. 8. Буметанид

Механизм действия. В толстом сегменте восходящей части петли Генле ионы Na^+ , K^+ и Cl^- переносятся из просвета петли Генле в эпителиальные клетки посредством котранспорта $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-} 2\text{Cl}^-$. Источником энергии служит электрохимический градиент для Na^+ , создаваемый $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-} \text{ATФ}$ азой базолатеральной мембраны. В результате K^+ и Cl^- переносятся в клетку против их электрохимических градиентов. Оттуда K^+ через АТФ-зависимые ка-



лиевые каналы апикальной мембраны возвращается в просвет канальца, а Cl^- через хлорные каналы базолатеральной мембраны выходит в интерстиций. В апикальной мембране эпителиальных клеток толстого сегмента восходящей части петли Генле имеются только калиевые каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал равен равновесному калиевому потенциалу. Напротив, в базолатеральной мембране есть и калиевые, и хлорные каналы, поэтому ее трансмембранный потенциал меньше (за счет выхода Cl^-). Таким образом, между мембранами возникает положительный (со стороны просвета канальца)



ца) трансэпителиальный потенциал. Он служит движущей силой для выхода катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+}) через межклеточные контакты в интерстиций (рис. 9).

Рис. 9. Перенос ионов в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Мишени петлевых диуретиков

Петлевые диуретики связываются с переносчиком Na^+ - K^+ - 2Cl^- в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют его, подавляя реабсорбцию Na^+ , K^+ и Cl^- в этом отделе нефрона. Кроме того, препятствуя возникновению положительного трансэпителиального потенциала, петлевые диуретики подавляют реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} в толстом сегменте восходящей части петли Генле.

Влияние на экскрецию ионов. Ингибируя котранспорт $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, петлевые диуретики значительно повышают почечную экскрецию Na^+ и Cl^- (экскретируемая фракция Na^+ достигает 25 % отфильтрованного Na^+). Они препятствуют возникновению положительного трансэпителиального потенциала, из-за чего заметно возрастает экскреция Ca^{2+} и Mg^{2+} . Петлевые диуретики, имеющие сульфонамидную группу, являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, поэтому в незначительной степени могут усиливать почечную экскрецию HCO_3^- и H_2PO_4^- . Они повышают экскрецию K^+ и H^+ (титруемых кислот), что отчасти обусловлено увеличением поступления Na^+ в дистальные каналцы и, как следствие, повышением секреции K^+ и H^+ (титруемых кислот) (прил. 2).

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели. Петлевые диуретики подавляют транспорт Na^+ в клетки плотного пятна, и оно перестает улавливать изменения концентрации Na^+ в просвете каналца. В результате тормозится каналцево-клубочковая обратная связь. Таким образом, в отличие от ингибиторов карбоангидразы, эти средства не снижают СКФ и почечный кровоток. Кроме того, они значительно усиливают секрецию ренина (прил. 2).

Фармакокинетика. Фармакокинетические данные петлевых диуретиков представлены в прил. 3.

При приеме внутрь петлевых диуретиков эффект наступает через 15–30 мин, достигает максимума спустя 1–2 ч и длится около 4–6 ч. При внутривенном введении диуретический эффект проявляется через 5–10 мин, пик — через 30 мин, продолжительность составляет 2–3 ч.

Петлевые диуретики (особенно фуросемид) оказывают прямое вазодилатирующее действие на сосуды. Они быстро увеличивают емкость венозного русла и тем самым снижают преднагрузку левого желудочка.

Показания к применению:

- отек легких;
- отек головного мозга;
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия, гипертонический криз;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- отечный синдром при печеночной недостаточности;
- гиперкальциемия;
- острые отравления лекарственными средствами, солями тяжелых металлов, галогенами и др. (форсированный диурез).

Побочные эффекты. Почти все побочные эффекты петлевых диуретиков связаны с водно-электролитными нарушениями. Гипонатриемия и уменьшение объема внеклеточной жидкости могут привести к артериальной гипотонии вплоть до шока, снижению СКФ, тромбоэмболии, а при сопутствующем поражении печени — печеночной энцефалопатии. Увеличение поступления Na^+ в дистальные каналцы приводит к усилению почечной экс-

креции K^+ (гипокалиемия — причина аритмий), Cl^- и H^+ (гипохлоремический алкалоз). Из-за усиленной экскреции Mg^{2+} и Ca^{2+} возможны дефицит магния (повышает риск аритмий) и гипокальциемия (судороги, кровотечения).

Все средства данной группы могут вызывать изменения электролитного состава эндолимфы внутреннего уха. Это является причиной ототоксичности, которая проявляется шумом в ушах, снижением слуха вплоть до глухоты, головокружением, чувством заложенности в ухе. Снижение слуха в большинстве случаев обратимо. Ототоксичность чаще возникает при быстром внутривенном введении, реже при приеме внутрь.

При длительном приеме петлевых диуретиков почечная экскреция мочевой кислоты снижается. Это обусловлено усилением транспорта ионов и молекул в проксимальных канальцах вследствие гиповолемии, что приводит к увеличению реабсорбции мочевой кислоты. Кроме гиперурикемии (подагра), петлевые диуретики могут вызывать гипергликемию (сахарный диабет) и гиперлипидемию (повышение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности).

К другим побочным эффектам относят аллергические реакции, угнетение кроветворения, нефротоксичность (обусловленные наличием сульфонамидной группы в молекуле диуретиков), расстройства желудочно-кишечного тракта.

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ (ИНГИБИТОРЫ КОТРАНСПОРТА Na^+-Cl^-)

Все ингибиторы котранспорта Na^+-Cl^- в дистальных извитых канальцах — гидрохлоротиазид (рис. 10), бендрофлуметиазид (рис. 11), хлорталидон (рис. 12), метолазон (рис. 13), ксипамид (рис. 14), индапамид (рис. 15) — содержат сульфонамидную группу. Многие из них — тиазидные диуретики — являются аналогами 1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксида. Не относящиеся к тиазидам, но сходные с ними по химической структуре и фармакологическим свойствам средства называются тиазидоподобными диуретиками.

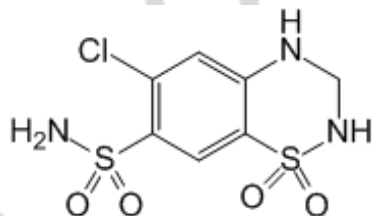


Рис. 10. Гидрохлоротиазид

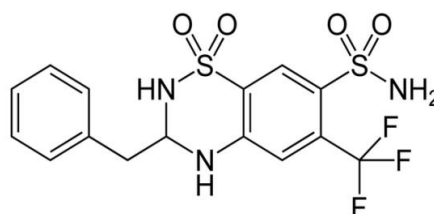
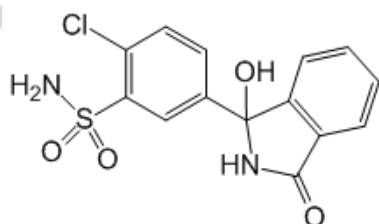


Рис. 11. Бендрофлуметиазид



18

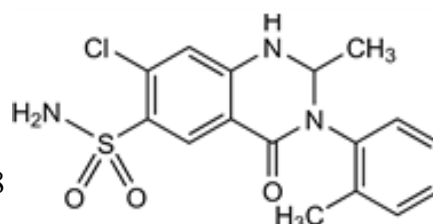


Рис. 12. Хлорталидон

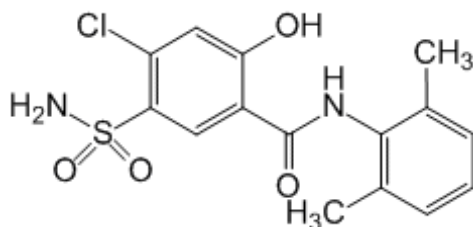


Рис. 13. Метолазон

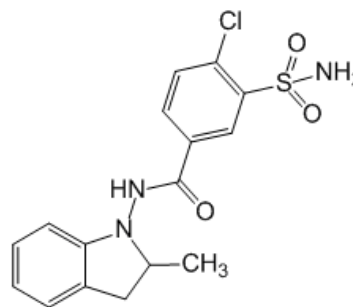


Рис. 14. Ксипамид

Рис. 15. Индапамид

Механизм действия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики блокируют транспорт Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах. Na^+ - K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны, как и в других отделах нефрона, создает электрохимический градиент для Na^+ , и его энергия используется для котранспорта Cl^- против градиента через апикальную мембрану в клетки (рис. 16). Тиазидные диуретики ингибируют Na^+ - Cl^- -переносчик.

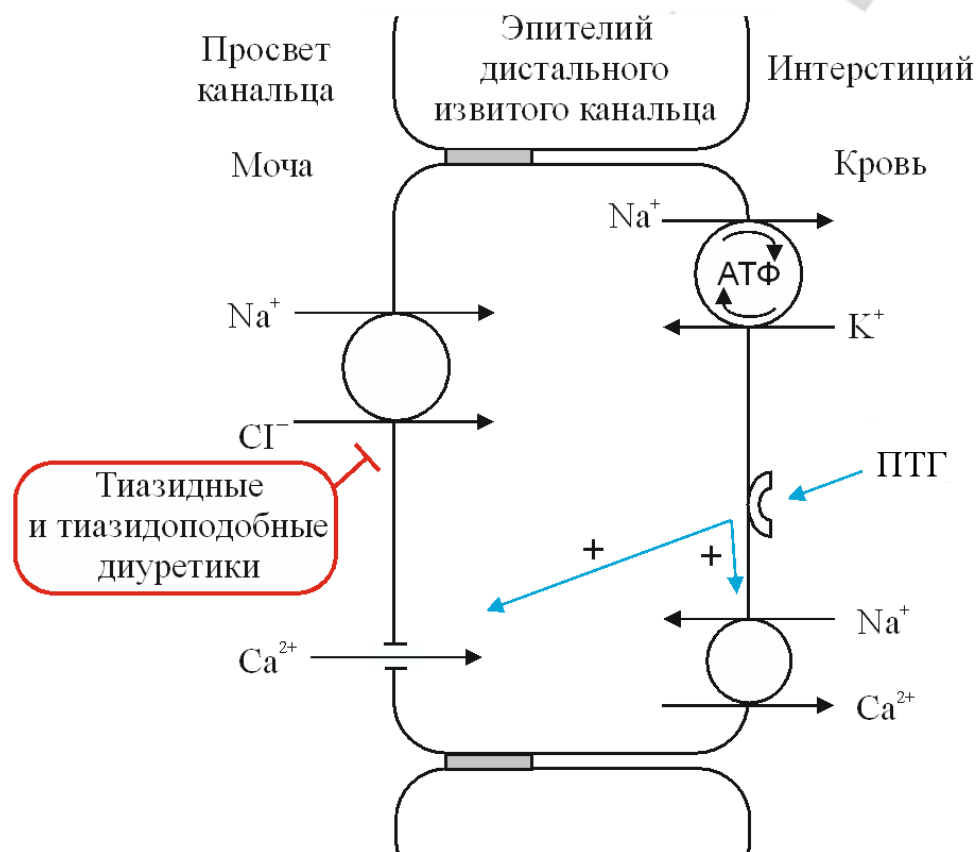


Рис. 16. Перенос ионов в дистальном извитом канальце.
Мишени тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Влияние на экскрецию ионов. Ингибируя котранспорт Na^+ - Cl^- , тиазидные и тиазидоподобные диуретики повышают экскрецию Na^+ и Cl^- . Однако их эффект довольно умеренный (экскретируемая фракция Na^+ достигает не более 5–10 %), т. к. примерно 90 % Na^+ реабсорбируется еще до попа-

дания в дистальные извитые канальцы. Некоторые тиазидные диуретики являются слабыми ингибиторами карбоангидразы, из-за чего незначительно возрастает экскреция HCO_3^- и H_2PO_4^- . Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как и петлевые, повышают экскрецию K^+ и H^+ (титруемых кислот), увеличивая поступление Na^+ в дистальные канальцы. При длительном приеме тиазидных диуретиков экскреция Ca^{2+} снижается, что может быть обусловлено увеличением чувствительности рецепторов к ПТГ (прил. 2).

Влияние на основные внутривисочечные функциональные показатели. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики значительно не влияют на почечный кровоток и СКФ. Они действуют дистальнее плотного пятна, а потому почти не влияют на канальцево-клубочковую обратную связь (прил. 2).

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлены в прил. 3.

В отличие от петлевых, тиазидные и тиазидоподобные диуретики неэффективны при СКФ менее 30–40 мл/мин (исключение составляют метолазон и индапамид).

При длительном применении тиазидные и тиазидоподобные диуретики (особенно индапамид) снижают чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, что обусловлено уменьшением содержания Na^+ в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимулируют синтез простагландинов (PGE_2) и таким образом уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов.

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность, предменструальный синдром);
- нефрогенный несахарный диабет (тиазидные и тиазидоподобные диуретики увеличивают чувствительность рецепторов к АДГ);
- профилактика образования камней в мочевыводящей системе у предрасположенных лиц (за счет уменьшения гиперкальциурии);
- отравление галогенами.

Побочные эффекты. Основные побочные эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, как и петлевых, связаны с водно-электролитными нарушениями. К ним относятся: уменьшение объема внеклеточной жидкости, артериальная гипотония, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, гиперкальциемия.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают толерантность к глюкозе (уменьшают секрецию инсулина и нарушают метаболизм глюкозы), и, как следствие, развивается гипергликемия (сахарный диабет). Они могут вызывать гиперлипидемию (повышать уровень холестерина липопротеинов

низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов), а также гиперурикемию, как и петлевые диуретики.

При приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков могут возникать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, ксантопсия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, понос, запор, холецистит, панкреатит), почек (интерстициальный нефрит), системы кроветворения (анемия, нейтропения), а также аллергические реакции (в том числе перекрестные).

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Препараты этой группы слабо повышают экскрецию Na^+ , обычно их назначают для того, чтобы уменьшить почечные потери K^+ , вызываемые другими диуретиками. Благодаря этому триамтерен, амилорид, спиронолактон и эплеренон часто называют калийсберегающими диуретиками.

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амилорид (рис. 17) — производное пиразиноилгуанидина, а триамтерен (рис. 18) — птерицина. Оба средства представляют собой органические основания. Они секретируются в проксимальных канальцах, как и другие органические катионы, и действуют сходным образом.

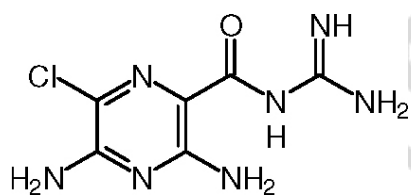


Рис. 17. Амилорид

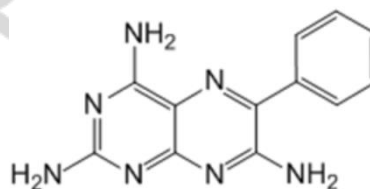


Рис. 18. Триамтерен

Механизм действия. В апикальной мембране главных клеток конечных отделов дистальных канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются натриевые каналы. Через них по электрохимическому градиенту, создаваемому Na^+ - K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны, входит Na^+ . В результате апикальная мембрана деполяризуется, а потенциал базолатеральной мембраны остается прежним — возникает отрицательный трансэпителиальный потенциал. Он, в свою очередь, служит движущей силой для выхода K^+ через АТФ-зависимые калиевые каналы апикальной мембраны в просвет канальца.

Ингибиторы карбоангидразы, петлевые и тиазидные диуретики увеличивают поступление Na^+ в дистальные канальцы и начальные отделы собирательных трубочек, что часто сопровождается усилением экскреции K^+ и H^+ . Механизм этого эффекта следующий: повышение концентрации Na^+ в про-

свете дистальных извитых канальцев способствует деполяризации апикальной мембраны, при этом трансэпителиальный потенциал становится еще более отрицательным и экскреция K^+ повышается.

Помимо главных клеток в начальных отделах собирательных трубочек есть вставочные клетки, отвечающие за секрецию H^+ . Ее осуществляет H^+ -АТФаза апикальной мембраны, работа которой облегчается благодаря отрицательному трансэпителиальному потенциалу (рис. 19). Триамтерен и амилорид блокируют натриевые каналы апикальной мембраны главных клеток в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек.

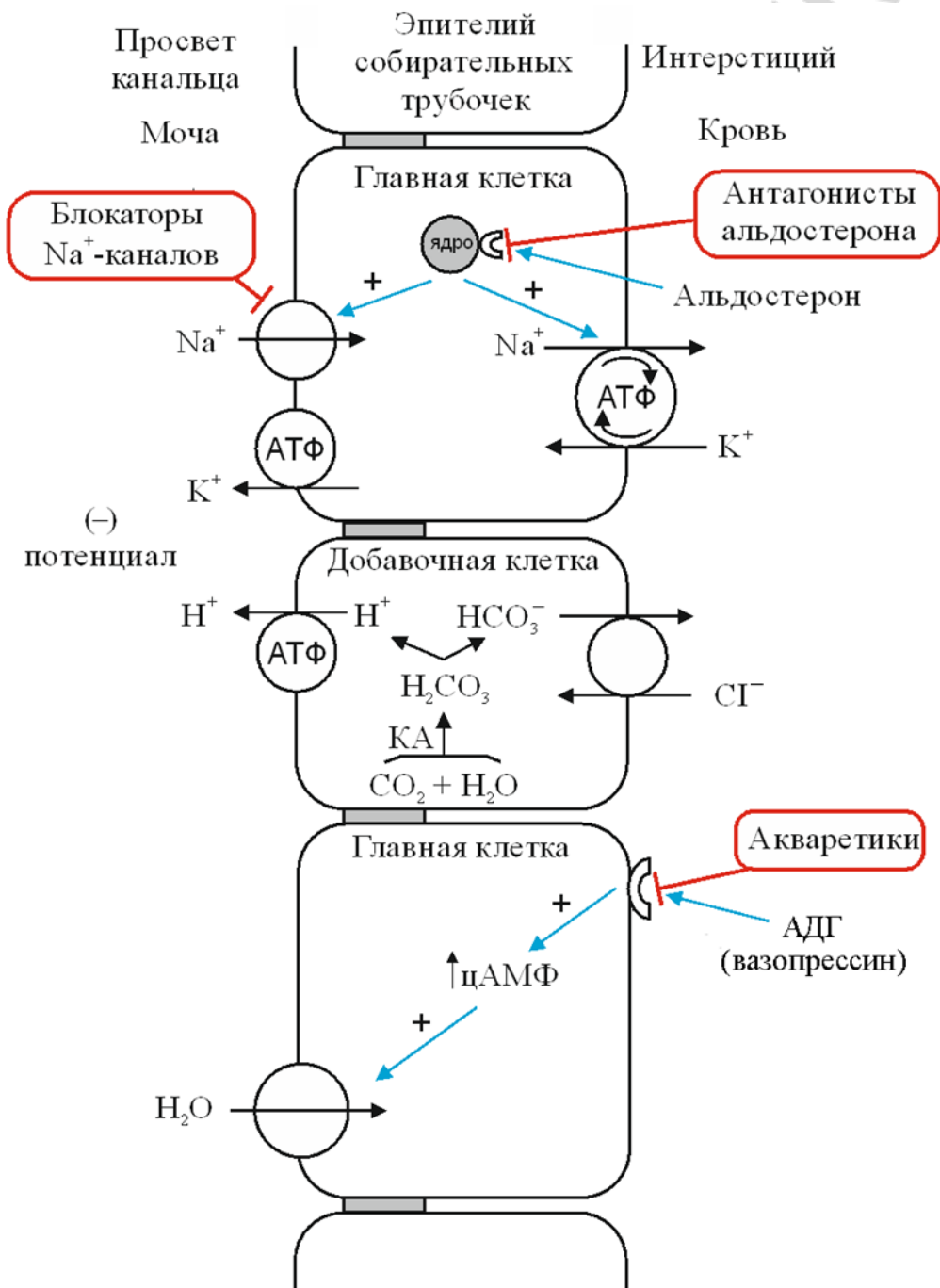


Рис. 19. Перенос ионов в собирательных трубочках.
Мишени калийсберегающих диуретиков и акваретиков

Влияние на экскрецию ионов. Блокада натриевых каналов в конечных отделах дистальных извитых канальцев и начальных отделах собирательных трубочек приводит к повышению экскреции Na^+ (экскретируемая фракция Na^+ достигает лишь 1–2 %, т. к. интенсивность его реабсорбции в данных отделах невелика). Из-за уменьшения поступления Na^+ в клетку апикальная мембрана гиперполяризуется, что приводит к уменьшению отрицательного трансэпителиального потенциала и снижению секреции K^+ и H^+ (прил. 2).

Влияние на основные внутривисочечные функциональные показатели. Амилорид и триамтерен почти не влияют на почечный кровоток, СКФ и канальцево-клубочковую обратную связь (прил. 2).

Фармакокинетика. Данные о фармакокинетике блокаторов натриевых каналов представлены в прил. 3.

Амилорид и триамтерен вызывают лишь слабый натрийурез, из-за чего при артериальной гипертензии или отеках их редко назначают в виде монотерапии. Обычно их сочетают с другими диуретиками, т. к. они усиливают мочегонное и гипотензивное действие тиазидных и петлевых диуретиков. Кроме того, способность амилорида и триамтерена уменьшать экскрецию K^+ помогает свести к минимуму его потери при приеме тиазидных и петлевых диуретиков. В итоге уровень K^+ в плазме остается нормальным.

Показания к применению:

- артериальная гипертензия (в комплексной терапии);
- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность).

Побочные эффекты. Самые значительные побочные эффекты — гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Амилорид и триамтерен могут вызывать побочные реакции со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, парестезия, слабость), ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, запор), опорно-двигательной системы (болезненные спазмы икроножных мышц), системы кроветворения. Возможно возникновение аллергических реакций.

Триамтерен — слабый антагонист фолиевой кислоты — может способствовать развитию мегалобластной анемии, а также вызывать интерстициальный нефрит и камнеобразование в почках.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

(БЛОКАТОРЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

Минералокортикоиды (альдостерон) задерживают в организме Na^+ и воду и увеличивают экскрецию K^+ и H^+ . Спиринолактон (рис. 20) и эплеренон (рис. 21) — избирательные блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

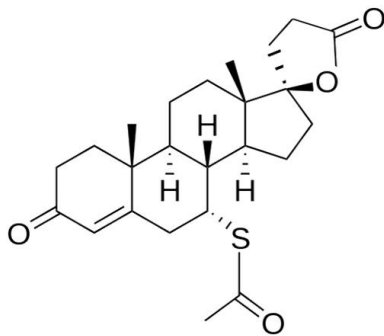


Рис. 20. Спиронолактон

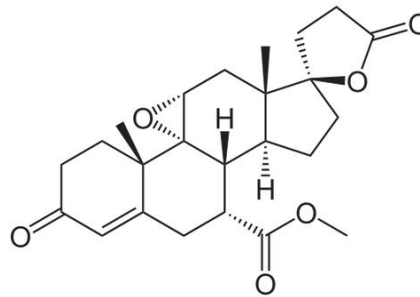


Рис. 21. Эплеренон

Механизм действия. В эпителиальных клетках конечных отделов дистальных извитых канальцев и начальных отделов собирательных трубочек имеются внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы, обладающие высоким сродством к альдостерону. Альдостерон через базолатеральную мембрану проникает в эпителиальную клетку и связывается с этими рецепторами. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и взаимодействует с особыми участками ДНК. В результате повышается синтез так называемых альдостерон-индуцируемых белков, которые активируют натриевые каналы и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазу}$ в клеточной мембране, а также усиливают их синтез и ускоряют встраивание в мембрану. Все это ведет к повышению проницаемости апикальной мембраны для Na^+ , а также увеличению активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ базолатеральной мембраны. Как следствие, усиливается реабсорбция Na^+ и возрастает отрицательный трансэпителиальный потенциал, способствующий секреции K^+ и H^+ (см. рис. 19).

Спиронолактон и эплеренон конкурируют с альдостероном за минералокортикоидные рецепторы (блокируют их). Комплекс «рецептор – антагонист альдостерона» не способен усиливать синтез альдостерон-индуцируемых белков. Следовательно, спиронолактон и эплеренон блокируют биологические эффекты альдостерона, из-за чего их называют антагонистами альдостерона.

Для действия блокаторов минералокортикоидных рецепторов, в отличие от всех других диуретиков, не требуется попадание в канальцевую жидкость.

Влияние на экскрецию ионов. Спиронолактон и эплеренон по влиянию на экскрецию ионов очень сходны с блокаторами натриевых каналов — амилоридом и триамтереном: они повышают экскрецию Na^+ и снижают секрецию K^+ и H^+ . Их клиническая эффективность пропорциональна уровню альдостерона в организме: чем он выше, тем сильнее спиронолактон и эплеренон влияют на почечную экскрецию (прил. 2).

Влияние на основные внутривисочечные функциональные показатели. Антагонисты альдостерона практически не влияют на СКФ, почечный кровоток и канальцево-клубочковую обратную связь (прил. 2).

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры антагонистов альдостерона представлены в прил. 3.

Показания к применению:

– первичный (аденома или гиперплазия надпочечников, эктопическая продукция адренокортикотропного гормона) и вторичный гиперальдостеронизм (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, печеночная недостаточность);

– артериальная гипертензия (антагонисты альдостерона используются в комбинации с тиазидными и тиазидоподобными или петлевыми диуретиками).

Побочные эффекты. Как и блокаторы натриевых каналов, антагонисты альдостерона могут вызывать гиперкалиемию и метаболический ацидоз. Молекулы спиронолактона и эплеренона содержат стероидное ядро, из-за чего лекарственные средства могут вызывать гинекомастию, импотенцию, снижение полового влечения у мужчин, гирсутизм, огрубение голоса, нарушения менструального цикла у женщин. Кроме того, при приеме антагонистов альдостерона возникают расстройства со стороны ЖКТ (понос, гастрит, желудочное кровотечение, язва желудка) и ЦНС (сонливость, заторможенность, атаксия, спутанность сознания, головная боль), аллергические реакции.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Осмотические диуретики — маннитол (рис. 22), мочеви́на (рис. 23), сорбитол (рис. 24) — легко проходят через клубочковый фильтр, практически не реабсорбируются в канальцах и относительно неактивны в фармакологическом отношении. Для того чтобы значительно увеличить осмоляльность плазмы и канальцевой жидкости, их назначают в достаточно высоких дозах.

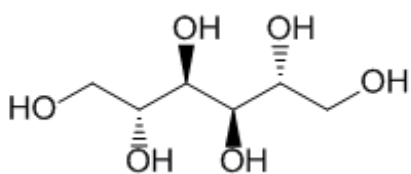


Рис. 22. Маннитол

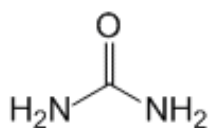


Рис. 23. Мочевина

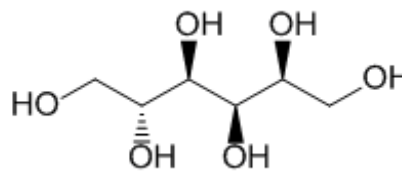


Рис. 24. Сорбитол

Механизм действия. Осмотические диуретики действуют на уровне проксимальных канальцев, тонких сегментов нисходящей и восходящей частей петли Генле и собирательных трубочек. Являясь осмотически активными веществами, они не реабсорбируются, а потому препятствуют перемещению воды в интерстиций (по осмотическому градиенту). Из-за этого концентрация Na⁺ в просвете канальца падает настолько, что прекращается его реабсорбция.

Повышая осмоляльность плазмы крови, осмотические диуретики обеспечивают дегидратацию внутриклеточного компартмента («вытягивают» воду из клеток), увеличивают объем циркулирующей крови (объем

внечелочной жидкости) и, как следствие, снижают вязкость крови. При этом возрастает синтез и секреция натрийуретического гормона, снижается секреция ренина и альдостерона. Нарушения поворотно-противоточной системы обусловлены повышением кровотока в почке, в том числе в мозговом веществе. С кровью из него вымываются Na^+ и мочевины, и осмоляемость мозгового вещества падает. Это приводит к уменьшению реабсорбции воды в тонком сегменте нисходящей части петли Генле, из-за чего снижается концентрация Na^+ в канальцевой жидкости, поступающей в тонкий сегмент восходящей части петли Генле. Как следствие, в нем тормозится пассивная реабсорбция Na^+ .

Влияние на экскрецию ионов. Осмотические диуретики повышают почечную экскрецию практически всех ионов: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4^- и H^+ (прил. 2).

Влияние на основные внутрпочечные функциональные показатели. Осмотические диуретики увеличивают почечный кровоток и незначительно повышают СКФ (прил. 2).

Фармакокинетика. Осмотические диуретики вводят внутривенно. Их $T_{1/2}$ в среднем составляет 1–3 ч, элиминируются они преимущественно почками.

Показания к применению:

- токсический отек легких;
- отек гортани;
- эпилептический статус;
- острый приступ глаукомы;
- отек головного мозга (при сохраненном гематоэнцефалическом барьере);
- острая почечная (при сохраненной фильтрационной функции почек) и печеночная недостаточность;
- острые отравления барбитуратами и другими лекарственными веществами (форсированный диурез).

Побочные эффекты. Осмотические диуретики распределяются во внечелочной жидкости и способствуют повышению ее осмоляемости, в результате чего вода выходит из клеток и объем внечелочной жидкости возрастает. У пациентов с застоем в малом круге кровообращения это может привести к отеку легких. Разведение водой внечелочной жидкости может стать причиной относительной гипонатриемии, с которой связаны такие побочные эффекты, как головная боль, тошнота и рвота. Кроме того, избыточный диурез опасен гиповолемией (сухость кожных покровов, диспепсия, миастения, судороги, сухость во рту, жажда, галлюцинации, снижение артериального давления).

Осмотические диуретики противопоказаны при анурии, связанной с тяжелым поражением почек, а также в случае отсутствия эффекта от первой дозы.

АКВАРЕТИКИ И АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН

АДГ выполняет роль регулятора в системе, удерживающей воду в организме. АДГ секретируется нейрогипофизом при повышении осмоляльности плазмы в результате нехватки жидкости, а также при таких гемодинамических нарушениях, как гиповолемия или артериальная гипотония.

Основной мишенью АДГ служат V_2 -рецепторы. Они располагаются на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек. Эти рецепторы сопряжены с G_s -белком, альфа-субъединица которого стимулирует аденилатциклазу. Таким образом, связывание АДГ с V_2 -рецептором приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, что активирует протеинкиназу А. Протеинкиназа А фосфорилирует белок водных каналов — аквапорин, запускает слияние внутриклеточных везикул, в мембрану которых он встроен, с апикальной мембраной клеток собирательных трубочек и тормозит возврат везикул внутрь клетки. При этом аквапорин оказывается преимущественно в апикальной мембране клетки, а не во внутриклеточных везикулах. Аквапорин — это белок водных каналов, посредством которых вода проходит через клеточную мембрану. Он повышает проницаемость клеточной мембраны для воды, облегчая ее пассивный транспорт по осмотическому градиенту (см. рис. 19).

Стимуляция V_2 -рецепторов увеличивает также проницаемость собирательных трубочек внутреннего мозгового вещества для мочевины до 400 %. Это связано с активацией чувствительного к АДГ переносчика мочевины — белка UT1 — после фосфорилирования протеинкиназой А. Кроме того, активация V_2 -рецепторов вызывает увеличение реабсорбции Na^+ в толстом сегменте восходящей части петли Генле, что связано с нарастанием уровня цАМФ, активацией протеинкиназы А и усилением синтеза переносчика $Na^+-K^+-2Cl^-$. Это, в свою очередь, усиливает работу поворотной системы, еще больше увеличивает осмоляльность мозгового вещества почки и повышает реабсорбцию воды.

Если воды в организме достаточно, то осмоляльность плазмы находится в пределах нормы и уровень АДГ крайне мал. При этом собирательные трубочки непроницаемы для воды, и в итоге моча оказывается разведенной. В случае обезвоживания осмоляльность плазмы нарастает и уровень АДГ повышается. При этом проницаемость собирательных трубочек увеличивается, и по осмотическому градиенту вода перемещается из разведенной канальцевой жидкости в гипертонический интерстиций мозгового вещества почки. В результате у человека осмоляльность мочи может достигать 1200 мосм/кг, что позволяет значительно уменьшить потери воды.

Синдром гиперсекреции АДГ. При избыточной секреции АДГ нарушается выведение воды из организма, что сопровождается гипонатриемией и гипоосмоляльностью плазмы. К симптомам гипоосмоляльности плазмы относятся: снижение аппетита, тошнота и рвота, мышечные спазмы, судороги,

сонливость, кома. Причины синдрома гиперсекреции АДГ различны. Это могут быть злокачественные новообразования и заболевания ЦНС (черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, опухоли), прием лекарственных средств (например, цисплатина, алкалоида розового барвинка, циклофосфамида, хлорпропамида, карбамазепина, клофибрата, трициклических антидепрессантов, наркотических анальгетиков).

Само по себе повышение уровня АДГ у здоровых людей не вызывает гипоосмоляльности плазмы, потому что у человека пропадает желание пить и он перестает потреблять жидкость. Таким образом, гипоосмоляльность плазмы возникает только при избыточном введении жидкости (внутрь или внутривенно) на фоне сохраняющейся секреции АДГ.

Для предупреждения развития гипоосмоляльности плазмы ограничивают потребление жидкости, внутривенно вводят гипертонический раствор NaCl, назначают петлевые диуретики (они уменьшают концентрационную способность почек), а также средства, ослабляющие действие АДГ на собирательные трубочки, например антагонист АДГ, блокатор V₂-рецепторов демеклоциклин.

Следует отметить, что у большинства пациентов с синдромом гиперсекреции АДГ уровень Na⁺ в плазме сохраняется в пределах 125–132 ммоль/л, при этом проявлений гипоосмоляльности нет и лечения не требуется. Лечение демеклоциклином начинают, только когда уровень натрия падает ниже 120 ммоль/л и появляются симптомы гипоосмоляльности плазмы. Эти симптомы связаны с поступлением воды внутрь клеток, что приводит к отеку головного мозга. Цель лечения — повысить осмоляльность плазмы до нормального уровня.

Фармакокинетика. Биодоступность демеклоциклина при приеме внутрь составляет 60–80 %. С белками плазмы крови связывается 50 % введенной дозы вещества. T_{1/2} равен 12–18 ч, метаболизируется демеклоциклин в печени (> 70 %), метаболиты элиминируются преимущественно почками.

Побочные эффекты. При приеме демеклоциклина возможно развитие дисбактериоза ЖКТ, сопровождающегося метеоризмом, болезненными спазмами, диареей, тошнотой и рвотой. Демеклоциклин вызывает фотосенсибилизацию (повышенную чувствительность к солнечному свету и ультрафиолетовому излучению). Тяжелым побочным эффектом является поражение почек и печени, характерно развитие аллергических реакций.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТЫ

1. Укажите верные для ацетазоламида утверждения:

а) ингибирует фермент карбоангидразу в проксимальных канальцах нефрона;

б) угнетает реабсорбцию Na^+ , HCO_3^- ;

в) является слабым диуретиком;

г) задерживает K^+ в организме;

д) применяется при глаукоме.

2. Укажите верные для фуросемида утверждения:

а) ингибирует Na^+ - K^+ - 2Cl^- -котранспорт в толстом отделе восходящего сегмента петли Генле;

б) угнетает реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} ;

в) является сильным диуретиком;

г) применяется при отеке головного мозга и отеке легких;

д) задерживает H^+ в организме.

3. Укажите верные для индапамида утверждения:

а) ингибирует Na^+ - Cl^- -котранспорт в дистальных извитых канальцах;

б) задерживает K^+ и H^+ в организме;

в) усиливает реабсорбцию Ca^{2+} ;

г) является диуретиком средней силы;

д) применяется при артериальной гипертензии.

4. Укажите верные для спиронолактона утверждения:

а) блокирует натриевые каналы дистальных канальцев и начальных отделов собирательных трубочек;

б) задерживает K^+ и H^+ в организме;

в) является сильным диуретиком;

г) применяется при гиперальдостеронизме;

д) блокирует минералокортикоидные рецепторы.

5. Укажите верные для маннитола утверждения:

а) увеличивает осмоляльность плазмы крови и канальцевой жидкости;

б) повышает почечную экскрецию Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- и HCO_3^- ;

в) является сильным диуретиком;

г) применяется при острых отравлениях лекарственными средствами;

д) блокирует V_2 -рецепторы.

6. Гипокалиемия может развиваться при применении:

а) фуросемида;

б) индапамида;

в) спиронолактона;

г) гидрохлортиазида;

д) амилорида.

7. Метаболический алкалоз может развиваться при применении:

- а) ацетазоламида;
- б) буметанида;
- в) хлорталидона;
- г) триамтерена;
- д) торасемида.

8. Определите диуретик (ацетазоламид, фуросемид, индапамид, триамтерен):

Критерий	А	Б	В	Г
Локализация действия в нефроне	Дистальные каналы (начальный отдел)	Проксимальные каналы	Дистальные каналы (конечный отдел)	Восходящая часть петли Генле
Механизм действия	Ингибирует Na^+ - Cl^- -котранспорт	Ингибирует карбоангидразу	Блокирует натриевые каналы	Ингибирует Na^+ - K^+ - 2Cl^- -котранспорт
Влияние на экскрецию ионов	Выведение Na^+ , K^+ и Cl^-	Выведение HCO_3^- , Na^+ и K^+	Выведение Na^+	Выведение Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} и Mg^{2+}
Нарушение электролитного баланса	Гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия	Гипонатриемия, гипокалиемия	Гипонатриемия, гипокалиемия	Гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомагниемия
Нарушение кислотно-основного состояния	Алкалоз	Ацидоз	Ацидоз	Алкалоз

Ответы: 1 — а, б, в, д; 2 — а, б, в, г; 3 — а, в, г, д; 4 — б, г, д; 5 — а, б, в, г; 6 — а, б, г; 7 — б, в, д; 8А — индапамид; 8Б — ацетазоламид; 8В — триамтерен; 8Г — фуросемид.

ЗАДАЧИ

1*. Сколько миллилитров 1%-ного раствора фуросемида необходимо ввести пациенту массой 70 кг для достижения терапевтической концентрации 10 мкг/мл?

Справочные данные: $\text{Cl} = 0,88 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг})$, $T_{1/2} = 1,5 \text{ ч}$.

2*. Пациенту массой 75 кг назначен триамтерен в таблетках. Предварительное обследование пациента выявило снижение экскреторной функции печени на 10 %. Рассчитайте индивидуальный режим дозирования препарата.

Справочные данные: $F = 60 \%$, $\text{Cl} = 70 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг})$, $V_d = 15 \text{ л}/\text{кг}$, $T_{1/2} = 4 \text{ ч}$, терапевтический диапазон — 5–35 нг/мл, почечная экскреция составляет 10 %.

* Для решения студентами, обучающимися по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия».

3. Пациенту с артериальной гипертензией был назначен индапамид. После нескольких дней приема препарата пациент начал жаловаться на перебои в работе сердца. На электрокардиограмме отмечаются частые желудочковые экстрасистолы. С чем может быть связано появление аритмии? Какой диуретик можно применить в комбинации с индапамидом для коррекции сердечного ритма?

Ответы:

1. 8 мл.

2. 46 мг (610 мкг/кг) 3 раза в сутки либо 23 мг (305 мкг/кг) 6 раз в сутки при $C_{ss} = 12$ нг/мл.

3. Гипокалиемия. Калийсберегающий диуретик (триамтерен, амилорид, спиронолактон, эплеренон).

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. / Б. Г. Катцунг. М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2008. Т. 1–2.
2. Майский, В. В. Элементарная фармакология / В. В. Майский. М., 2008.
3. Харкевич, Д. А. Фармакология : учеб. / Д. А. Харкевич. 11-е изд. М. : ГЭОТАР-медиа, 2013.

Дополнительная

4. Гаевый, М. Д. Фармакология : учеб. для студ. вузов / М. Д. Гаевый, В. И. Петров, П. М. Гаевая. М., Ростов н/Д : МарТ, 2008.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А. Г. Гилмана. М. : Практика, 2006.
6. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М. : Новая волна ; Издатель Умеренков, 2010.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М. : АстраФармСервис, 2015.

8. *Энциклопедия* лекарств. Регистр лекарственных средств России. Ежегодный сборник. М., 2015.

Репозиторий БГМУ

Формы выпуска и способы применения некоторых диуретиков

Название	Формы выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Амилорид (Amiloride)	Таблетки по 0,005 и 0,025 г	Внутрь по 5–25 мг в сутки
Ацетазоламид (Acetazolamide)	Таблетки по 0,25 г	Внутрь по 250 мг 1–3 раза в сутки
Бендрофлуметиазид (Bendroflumethiazide)	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Внутрь по 2,5–10 мг 1–2 раза в сутки
Буметанид (Bumetanide)	Таблетки по 0,001 г; раствор 0,025 % в ампулах по 2 мл	Внутрь по 1 мг 1 раз в сутки (наощак утром). Внутримышечно или внутривенно медленно 0,5–1 мг
Гидрохлортиазид (Hydrochlorothiazide)	Таблетки по 0,025 и 0,1 г	Внутрь по 25–50 мг 1 раз в сутки (утром); при необходимости дозу увеличивают до 200 мг в сутки в 2 приема
Индапамид (Indapamide)	Таблетки по 0,00125 и 0,0025 г; капсулы по 0,0025 г	Внутрь по 1,25–2,5 мг 1 раз в сутки (утром до еды)
Ксипамид (Xipamide)	Таблетки по 0,01 и 0,04 г	Внутрь по 10–40 мг в сутки (утром) в 1–2 приема
Метолазон (Metolazone)	Таблетки по 0,0025 и 0,005 г	Внутрь по 2,5–20 мг в сутки в 1–2 приема
Маннитол (Mannitol)	Раствор 15 % для инфузий во флаконах по 200 и 400 мл	Внутривенно медленно струйно или капельно в дозе 0,5–1,5 г/кг
Спиронолактон (Spironolactonium)	Таблетки по 0,025 и 0,1 г; капсулы по 0,05 и 0,1 г	Внутрь 50–300 мг в 2–4 приема
Торасемид (Torasemide)	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Внутрь по 5–40 мг 1–4 раза в сутки
Триамтерен (Triamterene)	Таблетки по 0,05 г	Внутрь по 50 мг 1–3 раза в сутки
Фуросемид (Furosemide)	Таблетки по 0,04 г; раствор 1 % в ампулах по 2 мл	Внутрь по 40–120 мг 1–3 раза в сутки. Внутримышечно или внутривенно медленно по 20–60 мг 1–2 раза в сутки
Хлорталидон (Chlortalidone)	Таблетки по 0,05 г	Внутрь по 50–200 мг в 1–3 раза в сутки
Эплеренон (Eplerenone)	Таблетки по 0,025 и 0,05 г	Внутрь по 25–50 мг 1 раз в сутки

Влияние диуретиков на выведение ионов и основные внутрипочечные функциональные показатели

Группа диуретиков	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	H ⁺	Cl ⁻	НСО ₃ ⁻	Н ₂ РО ₄ ⁻	СКФ	Почечный кровоток
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑	-	-	-	-	↑↑↑	↑(-)	Снижается	Снижается
Петлевые диуретики	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑(-)	↑(-)	-	-
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	↑↑	↑↑	↓(-)	-	↑↑	↑↑	↑(-)	↑(-)	-	-
Блокаторы натриевых каналов	↑	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-
Антагонисты альдостерона	↑	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-
Осмотические диуретики	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Повышается	Повышается

Примечание: «↑» — выведение, «↓» — накопление, «↔» — отсутствие влияния.

Фармакокинетические параметры некоторых диуретиков

Таблица 1

Петлевые диуретики

Показатель	Фуросемид	Буметанид	Торасемид
Активность	1	40	3
Биодоступность при приеме внутрь, %	60–70	80	80
T _{1/2} , ч	0,5–1,5	1–1,5	3–4
Связывание с белками плазмы, %	91–97	85–95	99
Элиминация путем метаболизма, %	30–40	40–50	80
Выведение почками (в неизменном виде), %	60–70	50–60	20

Таблица 2

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Показатель	Гидрохлортиазид	Бендрофлуметиазид	Хлорталидон	Индапамид	Ксипамид	Метолазон
Активность	1	10	1	20	–	10
Биодоступность при приеме внутрь, %	70	100	65	90–95	80–90	60–70
T _{1/2} , ч	3	4–8	30–50 80–90	14–18 70–80	7–10	2–4
Связывание с белками плазмы, %	40–60	95	80–90	70–80	95–99	80–90
Элиминация путем метаболизма, %	< 5	70	25–35	> 90	< 10	< 15
Выведение почками (в неизменном виде), %	< 95	30	65	< 5	> 80	> 8

Калийсберегающие диуретики

Показатель	Триамтерен	Амилорид	Спиронолактон	Эплеренон
Активность	0,1	1	-	-
Биодоступность при приеме внутрь, %	45-55	15-25	65	70
T _{1/2} , ч	2-4	15-21	1-2	3-6
Связывание с белками плазмы, %	40-60	20-30	90-95	50
Элиминация путем метаболизма, %	> 80	> 70	> 90	> 90
Выведение почками (в неизмененном виде), %	< 15	< 25	< 5	< 5

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Анатомия и физиология почек	5
История создания диуретиков	10
Классификация диуретиков	11
Ингибиторы карбоангидразы.....	12
Петлевые диуретики (ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$)	15
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ингибиторы котранспорта $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$).....	18
Калийсберегающие диуретики	21
Осмотические диуретики	25
Акваретики и антидиуретический гормон	27
Самоконтроль усвоения темы.....	29
Литература	31
Приложение 1	33
Приложение 2	34
Приложение 3	35