Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Зав. кафедрой д. м. н

Реферат

На тему:

«Влияние на почки веществ, использующихся в смежных отраслях медицины»

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к.м.н., доцент

Пенза 2010г.

# План

1. Средства, применяемые для профилактики и лечения лучевой болезни
2. Витамины
3. Противомикробные средства
4. Прочие вещества

Литература

1. Средства, применяемые для профилактики и лечения лучевой болезни

Авторы, изучавшие влияние этих средств на диурез, отмечают их выраженное антидиуретическое действие, которое они оказывают на фоне водной нагрузки (Кузнецова В. И., Танк Л. И., 1966). Сильнее других в этом отношении действует цистамин, снижающий, кроме того, и клубочковую фильтрацию, что связано с уменьшением почечного кровотока.

Можно предположить, что антидиуретическое действие меркамина, цистамина, мексамина и других препаратов этой группы связано с вызываемой ими гипотонией, а, следовательно, является косвенным. Не исключено также центральное действие их. При изучении механизма действия цистамина было получено торможение диуреза в первые 2 часа после введения препарата в общий кровоток, хотя снижение фильтрации было не столь выраженным, тогда как введение его в артерию одной из почек резко усиливало диурез именно этой почки (Брюханов В. М., 1971). Действие наступало быстро и зависело от снижения канальцевой реабсорбции. Скорость фильтрации не изменялась, а иногда несколько снижалась к концу опыта. Наряду с диурезом наблюдалось усиленное выделение натрия. Отсутствие изменений мочеотделения в контралатеральной почке свидетельствует о прямом влиянии на канальцевый транспорт натрия и воды. К концу введения препарата иногда наблюдалось некоторое снижение диуреза в контралатеральной почке, а также снижение фильтрации в обеих почках, что можно объяснить попаданием значительных количеств цистамина в общий кровоток. При введении цистамина в почечную артерию наряду с диурезом повышается также экскреция натрия и в меньшей степени калия.

Диуретическое действие цистамина на суточный диурез и экскрецию натрия у крыс связано со снижением канальцевой реабсорбции, поскольку экскреция креатинина не изменяется. У собак было отмечено двухфазное действие препарата: сначала снижение диуреза, а через 21/2— 3 часа — усиление диуреза и натрийуреза. Интересно, что это действие проявляется и на фоне диуреза после водной нагрузки (Никитин А. И., Самойлов Л. В., 1974).

Итак, при введении цистамина в общий кровоток наблюдается вначале антидиуретический эффект, особенно заметный на фоне водной нагрузки. Его можно объяснить кратковременным снижением артериального давления вследствие сосудорасширяющего действия препарата, а также усилением секреции АДГ (Самойлов Л. В., 1976). У гипофизэктомиро-ванных животных препарат в течение часа после водной нагрузки не тормозит диурез, а за 5 часов даже усиливает его. Что касается усиления диуреза и натрий-уреза в дальнейшем, то, как мы видели, оно зависит от непосредственного действия препарата на почки и связано со снижением канальцевой реабсорбции. Усиливая почечный кровоток, цистамин повышает объем внутрисосудистой жидкости, снижает концентрацию белка в плазме и показатель гематокрита (Самойлов Л. В., 1976). Это может указывать на значение физических факторов в снижении реабсорбции, а также на «вымывание» осмотического градиента в мозговом веществе. Последнее косвенно подтверждается тем, что в срезах, приготовленных из почек крыс, было снижено количество натрия после введения цистамина в наружном и, особенно во внутреннем мозговом слое, тогда как содержание его в корковом веществе не изменилось.

Важным с практической точки зрения является способность цистамина потенцировать действие диуретиков, в частности фуросемида и тиазидов. Даже в дозах, которые сами по себе почти не оказывают влияния на диурез, цистамин усиливает эффект диуретиков за счет сильного угнетения реабсорбции натрия и воды, поскольку фильтрация при этом остается неизменной. Это свойство цистамина с постоянством проявляется в опытах на крысах и собаках и, несомненно, может иметь клиническое значение. Первые исследования, проведенные Л. В. Самойловым на больных, дали обнадеживающие результаты.

2. Витамины

В этом разделе будут приведены в основном данные литературы за последние годы о влиянии на функцию почек аскорбиновой кислоты и витамина. Относительно ретинола (витамин А) известно, что при длительном приеме он может повышать фильтрацию, почечный кровоток и канальцевую секрецию у животных и людей.

Угнетение канальцевой реабсорбции воды под влиянием аскорбиновой кислоты, согласно А. Г. Гинецинскому (1963), связано с тем, что она является ингибитором гиалуронидазы и потому действует противоположно АДГ. Усиление диуреза после ее введения наблюдается как у крыс, так и у собак, причем при введении в почечную артерию получают односторонний эффект (Гинецинский А. Г., Васильева В. Ф., 1961, 1963). Диуретическое и натрийуретическое действие аскорбиновой кислоты наблюдала и А. С. Малачевская (1967, 1970). Кроме того, аскорбиновая кислота может усиливать эффект диуретиков, в частности тиазидов и теобромина. При изучении механизма действия аскорбиновой кислоты (Малачевская А. С., 1970) было выявлено, что ее эффект не зависит от стимуляции надпочечников, так как проявляется у адреналэктомированных крыс, и, повидимому, связан с прямым влиянием на канальцы, поскольку на изолированной коже лягушки величина короткозамкнутого тока при добавлении в среду аскорбиновой кислоты (0,05—0,1%) снижается (А. С. Малачевская, 1970). Правда, при введении аскорбиновой кислоты в почечную артерию собаки был отмечен двусторонний эффект, но в интактной почке он был менее выражен. Возможно, это зависит от дозы. Согласно Ю. В. Наточину (1966), нам также представляется, что влияние аскорбиновой кислоты на канальцевый транспорт воды и электролитов объясняется не только ее антигиалуронидазным действием. Сравнительно недавно было выяснено, что аскорбиновая кислота угнетает Nа, К-АТФазу в гомогенате мозга крыс в гораздо большей степени, чем Мg-АТФазу. Роль эргокальциферола (витамин D2) и холекальциферола (витамин D3) в регуляции фосфорно-кальциевого обмена общеизвестна. Одним из объектов их воздействия в этом отношении являются почки. Эргокальциферол и холекальциферол оказывают прямое влияние на почку, усиливая реабсорбцию кальция и фосфата параллельно с реабсорбцией натрия. В связи с этим экскреция данных ионов снижается. При микропункции проксимального отдела канальцев у крыс было установлено стимулирующее влияние витамина D на реабсорбцию фосфатов как в норме, так и на фоне удаления паращитовидных желез и при экспериментальном рахите. При длительной инфузии витамина D реабсорбция фосфатов вновь снижается. Внутривенное введение кальциферола (разбавленный спиртовой раствор) собакам в дозе 15000 МЕ/кг сопровождается торможением у них мочеотделения и натрийуреза, которое начинается через 10— 20 минут и продолжается в течение 1—2 часов (А. И. Никитин, 1969). В первые 20—40 минут снижается фильтрация, но затем она нормализуется. Одновременно усиливается канальцевая реабсорбция натрия и воды. Выделение калия, наоборот, несколько усиливается. Задержка натрия в организме при усиленном калийурезе напоминает таковую при действии минералокортикоидов, с которыми витамин D имеет некоторую химическую близость. Диурез после водной нагрузки у собак также заметно тормозится. Антидиуретическое действие витамина D проявляется и в том случае, если им проводят курсовое лечение (5 дней по 7500 МЕ/кг внутримышечно). Клубочковая фильтрация при этом существенно не изменяется.

Относительно других витаминов имеются разрозненные данные. Так, витамин Е в виде препарата эревит оказал хороший диуретический эффект у большинства больных с недостаточностью кровообращения II и III степени, которые до этого безуспешно лечились сердечными и мочегонными средствами (Геккер Л. Н., 1963). Препарат назначали по 25 мг в течение 20— 30 дней. Увеличение дозы до 100—300 мг ухудшало эффект и даже приводило к задержке жидкости. У животных изменение содержания в рационе витамина Е отражалось на биохимических и морфологических показателях почек. При приеме витамина Р (чайные катехины) по 0,3 г у людей на следующий день наблюдалось снижение диуреза (Белоносов И. С., Константинов А. А., 1959, 1961). Интересно, что рутин, который также обладает Р-витаминной активностью, не дал подобного действия. Авторы предполагают, что действие чайных катехинов связано с их дубильными свойствами. Имеется указание о способности пиридоксина (витамин В6) усиливать действие ртутных диуретиков, а у некоторых больных самостоятельно повышать диурез (Комаров Ф. И. и др., 1964). Что же касается цианокобаламина (витамин В12), то у собак он не оказал заметного влияния на диурез, фильтрацию, реабсорбцию и экскрецию фенолового красного (Мясоедова Н. А., 1960).

3. Противомикробные средства

Большинство работ о влиянии антибиотиков на почки посвящено их нефротоксичности и основывается главным образом на морфологических данных. Мы же уделим основное внимание функциональным исследованиям.

Принято считать, что среди антибиотиков пенициллин обладает наименьшей органотропностью. Тем не менее, в клинических работах встречаются указания о его побочном влиянии на почки (Тулеубаев Е. Т., 1969). При длительном лечении детей пенициллином снижается фильтрационная функция почек. На кроликах это действие пенициллина не было подтверждено. У собак непосредственно после введения больших доз пенициллина (200000—300000 ЕД) резко усиливается диурез (Мирзиашвили.Г., 1967). Такой же результат был получен на крысах при введении антибиотика в дозе 100—200 мг/кг (Рудзит Э. А., Дагуров В. Г., 1971). При этом выделение натрия и калия не изменяется. При сравнительном гистохимическом исследовании влияния пенициллина, стрептомицина и окситетрациклина на содержание некоторых ферментов в почках кроликов и крыс было обнаружено, что они оказывают влияние в основном на лизосомы, а позднее вызывают очаги некробиоза. При этом более активно действует пенициллин.

При исследовании антибиотиков тетрациклинового ряда было показано, что они при однократном введении 0,1—0,15 г/кг не влияют на диурез у собак, а при длительном введении снижают клубочковую фильтрацию, особенно в первые дни (Ловчиков В. А., Орловская Е. В., 1960; Тулеубаев Е. Т., 1970). Затем происходит постепенное восстановление фильтрации, несмотря на продолжающееся введение тетрациклина и окситетрациклина. Что же касается хлортетрациклина, то после его применения фильтрация нормализуется лишь через 10—20 дней после отмены препарата. Длительное введение тетрациклинов снижает выделение почками фенолового красного, что указывает на угнетение канальцевой секреции (Тулеубаев, 1972). Автор отмечает, что наиболее выраженным влиянием на почки среди этой группы антибиотиков обладает хлортетрациклин.

Синтомицин в дозе 0,2 г/кг усиливает диурез после водной нагрузки у крыс, а при увеличении дозы до 0,5 г/кг тормозит его, одновременно угнетая функции центральной нервной системы (Гладких В. Ф., 1951). У собак он незначительно повышает мочеотделение и выделение хлоридов (Попова Н. К., 1958). Левомицетин угнетает секрецию органических веществ в почках. Выраженной нефротоксичностью обладают антибиотики аминогликозидной группы. Например, неомицин может нарушать функцию почек у больных, а в эксперименте на животных вызывать некроз проксимальных отделов канальцев. У собак при повторном введении 50—75 мг/кг неомицин прежде всего угнетает канальцевую секрецию, затем снижает почечный кровоток, фильтрацию и повышает уровень остаточного азота в крови, причем эти изменения обратимы (Гольдберг Л. Е., 1967). При введении собакам различных доз неомицина в течение пяти дней альбуминурия, цилиндры и эритроциты в моче исчезают через три дня после окончания введения, если доза препарата составляла 25 мг/кг, через 10—14 дней, если доза составляла 50 мг/кг, через 3—4 недели (Клюева Е. Ф., 1970). Другой антибиотик этой группы — мономицин — действует на почки слабее неомицина (Шорин В. А. и др., 1961). Однако в дозе 150 мг/кг при многократном введении собакам он снижает у них мочеотделение вплоть до анурии (Гольдберг Л. Е., 1968). Еще меньшей нефротоксичностью обладает канамицин, но в дозе 150 мг/кг при ежедневном введении в течение месяца он вызывает у собак и крыс почечную недостаточность, причем в первую очередь снижается накальцевая секреция (Гольдберг Л. Е., 1967).

Что касается антибиотиков других групп, то имеются экспериментальные данные относительно полимиксина. В дозах, превышающих терапевтические (25 мг/кг), при длительном введении внутрь он не оказывает влияния на функцию почек у кроликов, а при подкожном введении по 15 мг/кг в течение 8 дней значительно снижает канальцевую секрецию, почечный кровоток и фильтрацию, что сопровождается азотемией.

Помимо антибиотиков, имеются некоторые данные о влиянии на функцию почек других противомикробных веществ. Так, сульфаниламидные препараты при однократном введении собакам не оказывают влияния на диурез после водной нагрузки, но при многодневном введении тормозят его (Николаева М. М., 1947). В отличие от собак, у которых сульфаниламидные препараты мало ацетилируются, длительное введение их кроликам, у которых процессы ацетилирования выражены значительно, приводит к уменьшению диуреза и экскреции мочевины (Штейнберг А. Д., 1951).

Из соединений хинолинового ряда изучали влияние хинина на почечный кровоток. При однократном и длительном введении его отметили заметное усиление кровотока и фильтрации, как у интактных собак, так и у животных с нейрогенной гипертонией. Большие дозы акрихина (12— 15 мг/кг) повышают у собак диурез и увеличивают выделение хлоридов (Штейнберг А. Д., Лихачева В. В., 1937). У крыс многодневное введение хингамина (хлорохин) приводит к снижению натрийуреза и одновременному усилению экскреции калия (Широкова Т. П., 1969). Приведенные данные, к сожалению, не позволяют сколько-нибудь определенно судить о влиянии этой группы веществ на функцию почек.

7. Прочие вещества

Антидиуретическое действие можно предупредить подкожным введением за 10—15 мин до введения гистамина 20—25 мг/кг димедрола (Дяблова П. Е., 1958; В. И. Сидоркин, 1968). Таким образом, было обнаружено новое проявление а нтигиста минного влияния димедрола, которое связано, по мнению П. Е. Дябловой (1965), с его антигиалуронидазным действием. Однако димедрол усиливает диурез после водной нагрузки и у интактных собак, т. е. его действие независимо от действия гистамина (Сидоркин В. И., 1961). Этот эффект вряд ли связан с прямым влиянием на почки, так как, согласно наблюдениям Г. Д. Аникина (1971), димедрол, введенный в почечную артерию, вызывает односторонний антидиурез и снижение выделения электролитов за счет уменьшения клубочковой фильтрации. Аналогичное действие вызывает введение в почечную артерию другого антигистаминного препарата супрастина. Кроме того, из антигистаминных веществ довольно подробно изучено влияние на функцию почек дипразина (пипольфен).

В клинике было обращено внимание на диуретическое действие некоторых желчегонных веществ и, в частности, дегидрохолевой кислоты (хологон). Внутривенное введение ее натриевой соли дехолина (5—10 мл 20% раствора) сопровождается повышением диуреза у здоровых людей и у больных с отеками и усилением клубочковой фильтрации (Кононяченко В. А., 1952).

Благоприятный эффект был отмечен и у больных с недостаточностью кровообращения, получавших дегидрохолевую кислоту внутрь в течение 10—20 дней (Хаит Э. В., Рафес Ю. И., 1956). У собак внутривенное введение желчи (1 мл/мин в течение 15 мин) приводит к увеличению диуреза и натрийуреза за счет снижения реабсорбции.

Дегидрохолевая кислота оказывает неодинаковое влияние на обычное мочеотделение и диурез после водной нагрузки (Е. Б. Берхин, 19686). Диурез после водной нагрузки у мышей и крыс заметно снижается, причем выраженность эффекта зависит от дозы. В то же время суточный диурез у крыс повышается при неизменной экскреции креатинина. Еще более заметно усиливается натрийурез. После введения дегидрохолевой кислоты внутрь (0,2 г/кг) выделение натрия в ближайшие сутки увеличивается в среднем на 94%. У собак при внутривенном введении дегидрохолевой кислоты (0,02 г/кг) спустя час и более повышается выделение электролитов. Диурез усиливается позднее и не во всех случаях. Создается впечатление, что натрий-уретическая реакция на введение дегидрохолевой кислоты является ведущей. Не исключено, что она связана с усиленным выделением печенью какого-то агента, влияющего на почки.

Некоторым диуретическим действием обладают антикоагулянты. Так, гепарин, согласно клиническим наблюдениям, обладает противоотечным действием, усиливая диурез и натрийурез. Некоторые исследователи отметили при этом снижение секреции альдостерона, а у части больных задержку калия, что также говорит в пользу антиальдостеронового действия препарата. С другой стороны, гепарин может угнетать активность гиалуронидазы, что является причиной снижения реабсорбции воды у крыс и собак (Гинецинский А. Г., Васильева В. Ф., 1961, 1963). Из непрямых антикоагулянтов варфарин и нафарин также оказывают диуретическое действие (Лакин К. М., Сергеев П. В., 1967).

Из препаратов, влияющих на обменные процессы, глутаминовая кислота при внутривенном введении собакам снижает диурез, фильтрацию и почечный кровоток, а при увеличении дозы усиливает реабсорбцию фосфатов. АТФ при введении собакам в почечную артерию вызывает на соответствующей почке примерно равное снижение фильтрации, диуреза и натрийуреза (Аникин Г. Д., 1969). Это действие, по-видимому, зависит от сосудорасширяющего эффекта препарата.

Влияние солей лития на мочеотделение. У больных при лечении препаратами лития встречается полиурия с нарушением концентрационной функции почек (Авруцкий Г. Я., Степанян-Тараканова, 1972). В эксперименте было показано, что введение карбоната лития крысам в течение пяти дней приводит к повышению суточного диуреза и экскреции натрия и калия (Комиссарова Р. А., 1966). Диуретическое действие при однократном и длительном введении хлорида лития крысам происходит главным образом за счет снижения реабсорбции воды и натрия (Фоменко Г. Ф., Чернов В. А., 1976). Существует мнение, что прлиурическое действие лития связано, по крайней мере, частично, со снижением эффекта АДГ, возможно, чувствительности к нему эпителия собирательных трубок. Быть может, это объясняется способностью лития угнетать аденилатциклазу в мозговом веществе почки. Однократное введение лития обезьянам уменьшает у них транспорт «осмотически свободной» воды, что указывает на антагонизм его с АДГ.

При изучении механизма действия лития на мочеотделение было установлено, что после введения его крысам в течение шести дней в надзрительных ядрах гипоталамуса и нейрогипофизе происходят изменения, свидетельствующие об угнетении нейросекреции, что совпадает с диуретическим действием лития (Любимов Б. И. и др., 1977). После однократного введения лития нейросекреция, наоборот, активизируется, что сопровождается снижением диуреза у животных. Авторы обнаружили также периферический антагонизм между литием и АДГ. Питуитрин снижает полиурию, вызванную литием на третий день введения, но после пятой инъекции лития, когда диурез повышается более чем втрое, питуитрин не проявляет свой диуретический эффект. Следует отметить, однако, что действие лития на функцию почек требует более глубокого анализа. В частности, следует иметь в виду, что АДГ неодинаково влияет в зависимости от исходного фона мочеотделения и может, например, не снижать, а усиливать суточный диурез у крыс. По-видимому, представляет интерес выяснить, не могут ли ионы лития взаимодействовать с механизмами активного транспорта натрия, вступая с ним в конкурентные отношения или иным путем снижая его реабсорбцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакология почек и ее физиологические основы Е.Б. Берхин. – М.: Медицина,1979.
2. Физиология почек А. Вандер Санкт-Петербург, 2000.