**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Введение** | | **3** |
| **Физиология мочевыделительной системы** | | **4** |
| **Классификация диуретиков** | | **6** |
| **Механизм действия диуретиков** | | **7** |
| **I.** | **Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию** | **8** |
| **II.** | **Средства, влияющие на проксимальный каналец** | **8** |
| **III.** | **Средства, действующие в области петли Генле (“петлевые” диуретики)** | **10** |
| **IV.** | **Антагонисты альдостерона** | **12** |
| **V.** | **Блокаторы транспорта ионов натрия и калия через апикальную мембрану эпителия почечных канальцев** | **13** |
| **Заключение** | | **14** |
| **Список литературы** | | **15** |

**ВВЕДЕНИЕ**

Реферат посвящен такому актуальному вопросу, как диуретические лекарственные средства.

Данная тема представляет особую актуальность, так как мочегонные средства преимущественно применяются в комплексном лечении гипертонической болезни, патологии сердечно-сосудистой системы (CCC), печени и почек, а также других состояний, сопровождающихся отеками различных органов и тканей.

**Диуретики** (от греч. διούρησις - мочеиспускание; мочегонные средства) - средства различной химической структуры, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей и увеличивающие их выведение с мочой; повышающие скорость образования мочи и таким образом уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях. Такие вещества нередко называют салуретиками.

Диуретики издавна применяются для лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Их эффективность при сердечной декомпенсации связана главным образом с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК), снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и притока крови к сердцу и, следовательно величины пред- и постнагрузки. Таким образом, под влиянием диуретиков происходит преимущественно гемодинамическая нагрузка сердца.

На протяжении всего времени существования медицины велись интенсивные поиски органических и неорганических веществ, которые сегодня относят к группе диуретиков. Только в 1919—1920 гг. случайно, вследствие врачебной ошибки, было выявлено мочегонное действие применявшихся при лечении сифилиса ртутных соединений. Это были первые высокоактивные диуретики, однако они обладали значительной токсичностью. Сейчас мочегонные ртутные препараты не используются, но их изучение сыграло огромную роль в развитии современных представлений о мочегонном и внепочечном механизмах действия диуретиков. Благодаря этим данным, начиная с 1960-х годов, были созданы, используются в практической работе и конструируются по заранее предопределенным свойствам десятки групп диуретиков с различным механизмом действия.

**ФИЗИОЛОГИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

*Почка* - главный орган выведения. С его помощью из организма удаляется до 90% чужеродных веществ, продукты метаболизма, а также вода и электролиты.

Основной структурной и функциональной единицей почки является нефрон (рис.1).

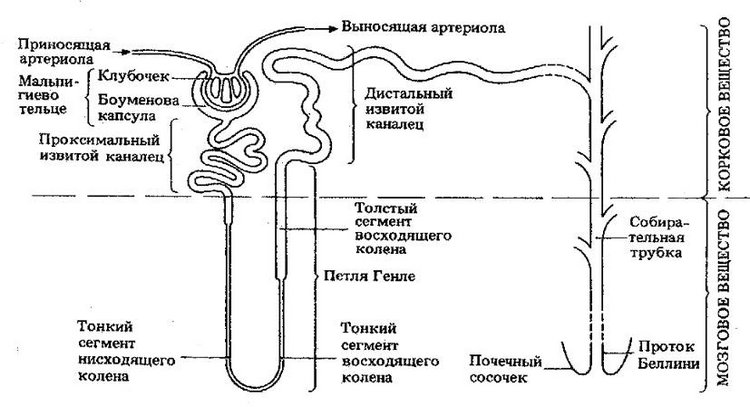


Рис.1 Строение нефрона

**Нефрон** – морфофункциональная единица почки, обеспечивающая механизм мочеобразования и выведения. В каждой почке насчитывается более 1 миллиона нефронов. В структуре нефрона выделяют такие части: *клубочек*, *капсула Боумена*, *система канальцев*.

**Клубочек** – это сеть артериальных капилляров, погруженных в капсулу Боумена. Двойные стенки капсулы формируют полость, продолжением которой являются канальцы. Канальцы нефрона образуют петлю, отдельные части которой выполняют определенные функции в механизме образования мочи. Извитая и прямая часть канальцев, примыкающая к капсуле Боумена, называется *проксимальный каналец*. Далее следуют нисходящий тонкий сегмент, восходящий тонкий сегмент, *дистальный прямой каналец* или толстый восходящий сегмент *петли Генле*, *дистальный извитой каналец* и *собирательная трубка*.

Кровь, поступающая в клубочки, под действием осмоса и диффузии фильтруется через специфическую мембрану клубочков и теряет большую часть жидкости и растворимые как полезные химические вещества, так и шлаки. Продукт фильтрации крови в клубочках поступает в капсулу Боумена. Вода, шлаки, соль, глюкоза и другие химические вещества, которые отфильтровались из крови в капсулу Боумена, называются **первичная моча**. Таким образом, первичная моча состоит из воды, избытка солей, глюкозы, мочевины, креатинина, аминокислот и других низкомолекулярных соединений. Ее образование составляет 180 л/сутки.

**Реабсорбция –** вторая составляющая механизма образования мочи, по определению, это движение веществ из почечных канальцев обратно в капилляры крови, окружающие канальцы. В механизме образования первичной мочи реализуются свойства структур эпителиальных клеток канальцев абсорбировать воду, глюкозу и другие питательные вещества, натрий и другие ионы и секретировать их в кровь. Реабсорбция начинается в проксимальных канальцах и продолжается в петле Генле, дистальных извитых канальцах и собирательных трубках. При реализации сложного механизма образования вторичной мочи более 178 литров воды в день в из проксимальных канальцев возвращается в кровь.

Ни одно из ценных питательных веществ не теряется с мочой, все они подвергаются реабсорбции в том числе глюкоза. В норме вся глюкоза (сахар крови) полностью возвращается в кровь. В том случае, если содержание глюкозы в крови превышает 10 ммоль/л (печеный порог), то та часть глюкозы выделяется с мочой. Ионы натрия (Na+) и другие ионы возвращаются в кровь частично.

Третий важный процесс в механизме образования мочи **–** канальцеваясекреция. **Канальцевая секреция** – это процесс, при котором из капилляров вокруг дистальных и собирательных канальцев, в полость канальцев, т.е. в первичную мочу, путем активного транспорта и диффузии секретируются ионы водорода (Н+), ионы калия (K+), аммиак (NH3) и некоторые лекарства. В результате процессов реабсорбции и секреции в почечных канальцах первичной мочи образуется вторичная моча. Суточный объем вторичной мочи в норме составляет 1,5 – 2,0 литра.

Канальцевая секреция в почках играет важную роль в поддержании кислотно-щелочного баланс организма. Таким образом, образование мочи осуществляется последовательной реализацией в нефронах почки процессов фильтрации, реабсорбции и секреции.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * **Классификация диуретиков по химическому строению** | | |
| **I.** | **Салуретики (препараты, усиливающие выделение из организма солей путем прямого действия на эпителий почечных канальцев)** | |
|  | Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (производные бензотиадиазина) | Гидрохлортиазид (Гипотиазид),  Индапамид, Клопамид (Бринальдикс), Дихлотиазид |
|  | Препараты органических кислот (“петлевые” диуретики) | Фурасемид (Лазикс), Торасемид, этакриновая кислота (Урегит) |
|  | Ингибиторы карбоангидразы | Ацетозоламид (Диакарб), Дорсоламид |
| **II.** | **Калийсберегающие диуретики** **(задерживающие калий в организме)** | |
|  | Антагонисты альдостерона | Спиронолактон (Верошпирон) |
|  | Ингибиторы Na+ и К+ каналов апикальной мембраны | Триамтерен, Амилорид |
| **III.** | **Осмотические диуретики** | Маннит (Маннитол), Мочевина |
| **IV.** | **Растительные диуретики** | плоды можжевельника, листья толокнянки, трава хвоща полевого, листья ортосифона, листья брусники и другие |
| **V.** | **Прочие диуретики** | |
|  | Кислотообразующие диуретики | аммония хлорид |
|  | Ксантины | Теофиллин, Эуфиллин, Теобромин |
|  | Комплексные препараты  диуретиков | Триампур композитум (Триамтерен + Гипотиазид), Модуретик (Амилорид + Гипотиазид) и др. |

* **Классификация по локализации действия в нефроне**

**I. Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию:**

*• производные ксантина*.

**II. Средства, действующие на проксимальный каналец нефрона:**

*• осмотические диуретики;*

*• ингибиторы карбоангидразы (ИКА).*

**III. Средства, действующие в области петли Генле**.

**IV. Антагонисты альдостерона**.

**V. Блокаторы транспорта ионов натрия и калия через апикальную мембрану эпителия почечных канальцев**.

* **Классификация по силе диуретического действия**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Сила**  **действия** | **Активность торможения реабсорбции профильтровавшегося в клубочках натрия (%)** | **Группа препаратов** |
| **I.** | Сильные, (мощные,  “потолочные”) | Тормозят реабсорбцию в клубочках натрия на 10-20% (скорость выделения мочи более 8 мл/мин | Петлевые диуретики;  осмотические |
| **II.** | Средней силы | Тормозят реабсорбцию натрия на 5-10% | Тиазидные и тиазидоподобные; |
| **III.** | Слабые | Тормозят реабсорбцию натрия менее чем на 5% | Калийсберегающие;  ИКА; метилксантины;  препараты лекарственных растений |

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ**

* Улучшение почечного кровотока (ксантины);
* Блокада ионных каналов, по которым осуществляется пассивная диффузия Na+ и K+ (Триамтерен, Амилорид);
* Блокада работы энергозависимых помп (АТФаз), обеспечивающих перенос ионов через мембраны (петлевые, тиазидные);
* Антагонизм по отношению к альдостерону (Спиронолактон);
* Блокада фермента карбоангидразы (ИКА).

**I. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КЛУБОЧКОВУЮ ФИЛЬТРАЦИЮ**

* **Механизм действия ксантинов**

Ксантины способны ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это проявляется спазмолитическим эффектом, т.е. расширением сосудов почек, сердца, головного мозга, а также гладких мышц бронхов. Расширение сосудов клубочков почек вызывает усиление кровообращения и увеличение образования первичной мочи, а также увеличение скорости прохождения первичной мочи по нефрону. Последнее приводит к уменьшению времени контакта первичной мочи с эпителием канальцев, что сказывается на уменьшении реабсорбции, а значит и на увеличении выделяемой мочи.

**Эуфиллин**

Содержит основное действующее вещество – теофиллин.

Эуфиллин улучшает кровоснабжение почек, благодаря чему увеличивается образование и выведение мочи.

**Показания к применению:**

1) для снятия приступов бронхиальной астмы;

2) при сердечной недостаточности;

3) стенокардии;

4) отеке легких и других состояниях, связанных с застойными явлениями.

**Побочные эффекты:**

Головокружение, тахикардия, рвота и даже судороги, которые (по степени выраженности) обратно пропорциональны скорости инфузии препарата.

**II. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ**

* **Механизм действия осмотических диуретиков**

Осмотические диуретики являются метаболически инертными, т.е. не метаболизируются в организме и выводятся из него в неизмененном виде. Но в то же время они осмотически активны, циркулируя в сосудах, они не всасываются из крови в ткани. При этом внутри сосуда образуются так называемые гидратированные молекулы, которые представляют собой молекулы диуретика с удерживающимися на нем молекулами (диполями) воды, эти гидратированные молекулы в почках легко подвергаются фильтрации, но не реабсорбируются, и в таком же неизменном виде выделяются с мочой, унося с собой и воду.

**Маннитол (Mannitol,** син. **Mannit)**

*Осмотически действующий диуретик.*

При внутривенном введении попадает в общий кровоток. Из сосудистого русла практически не выходит в ткани, так как практически не проходит через гистогематический барьер.

**Показания к применению:**

1) Для поддержания клубочковой фильтрации и образования мочи при угрозе развития острой почечной недостаточности;

2) лечение острого приступа глаукомы;

3) лечение отека мозга.

**Побочные эффекты:**

Дегидратация (сухость кожных покровов, диспепсия, миастения, судороги, сухость во рту, жажда, галлюцинации, снижение АД), нарушения электролитного баланса, тахикардия, боль за грудиной, тромбофлебит, кожная сыпь.

* **Механизм действия ингибиторов карбоангидразы**

Карбоангидраза – это фермент, катализирующий гидратацию СО2 (карбоангидраза II типа) и регидратацию Н2СО3 (карбоангидраза IV типа).

СО2 + Н2О →Н2СО3. Угольная кислота диссоциирует на Н+ и НСО3–

При образовании Н+ происходит обмен в клетках проксимальных канальцев ионов водорода на ионы натрия, а вместе с ним Сl– и Н2О. При действии *диакарба* эта реакция блокируется, т.е. не происходит образование Н+, а, следовательно, его обмен с внеклеточным Na+. Тем самым блокируется вход ионов натрия в клетку, а вместе с ним Сl– и Н2О, что, в итоге, приводит к увеличению количества мочи.

***Ацетазоламид (Acetasolamide, Diacarb)***

*Ингибитор карбоангидразы.* Действует в области проксимальных канальцев.

*Ацетазоламид*, ингибируя карбоангидразу и предотвращая, таким образом появление протонов в клетках почечного эпителия, нарушает реабсорбцию ионов Na+. Ионы Na+, оставаясь в первичной моче, повышают осмотическое давление в просвете канальца, что задерживает реабсорбцию соответствующего количества воды. Повышение концентрации ионов Na+ в моче стимулирует усиление его обмена в дистальных отделах нефрона на ионы К+, так что усиливается выведение калия из организма*,* поэтому их следует назначать под прикрытием калийсодержащих препаратов: *калия хлорид, калия оротат, аспаркам.*

Длительность действия до 10 часов.

В крови развивается ацидоз и снижается содержание ионов К+.

**Показания к применению:**

1) отечный синдром (слабой и умеренной степени выраженности, в сочетании с алкалозом);

2) глаукома (первичная и вторичная, а также при остром приступе);

3) эпилепсия (в составе комбинированной терапии);

4) острая высотная (горная) болезнь.

**Побочные эффекты:**

1) агранулоцитоз;

2) гипокалиемия;

3) гипотония;

4) тошнота, рвота; диарея;

5) мышечная слабость;

6) аллергические реакции.

**III. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ**

Точкой их приложения является восходящая часть петли Генле. Эти диуретики еще называются мощными. Диуретическая активность длится до 2 часов при парентеральном пути введения, и 6 – 8 часов при пероральном.

Под действием петлевых диуретиков сильно увеличивается калийурез (в 2-5 раз), поэтому их следует назначать под прикрытием калийсодержащих препаратов, а также периодически производить лабораторный контроль концентрации калия в крови.

Гипокалиемия развивается довольно быстро и имеет следующие клинические признаки: быстрая утомляемость; мышечная слабость; аритмии; запоры; судороги; нефропатия.

* **Механизм действия петлевых диуретиков**

В основе механизма действия лежит способность угнетать энергообеспечение (выработку АТФ) процесса реабсорбции Na+ и Сl–. При применении петлевых диуретиков в больших дозах возможно развитие профузного диуреза, составляющего до 10 л в сутки. Поэтому в неострых ситуациях петлевые диуретики целесообразно назначать в таблетированных формах. Кроме того, на фоне введения петлевых диуретиков уменьшается выделение мочевой кислоты, что может спровоцировать обострение подагры.

**Фуросемид (Furosemid,** син. **Lasix)**

*Производное сульфомоилантраниловой кислоты. Петлевой диуретик.*

Диуретический эффект проявляется даже при выраженном нарушении функций почек при минимальных значениях клубочковой фильтрации (5‒10 мл/мин).

Повышение содержания Na+ в моче стимулирует его обмен в дистальных отделах нефрона на ионы К+ и Н+, что может явиться причиной гипокалиемии и алкалоза в организме. В моче увеличивается содержание Na+, Cl-,H2O, Ca2+, Mg2+, K+, H+. В организме развивается алкалоз, снижается содержание К+, Са2+, повышается уровень мочевой кислоты.

Нарушение экскреции мочевой кислоты связано, как полагают, с тем, что *Фуросемид*, будучи слабой кислотой, экскретируется в мочу, используя те же транспортные механизмы, общие для органических кислот, что и ураты.

**Показания к применению:**

1) для уменьшения отеков при сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени;

2) для купирования гипертонического криза;

3) для лечения отека легких, мозга;

4) для форсированного диуреза при острых отравлениях.

**Побочные эффекты:**

Выраженное снижение АД; гипокалиемия; гипомагниемия; гипокальциемия; запор; аритмия; анорексия.

**Дихлотиазид** относится к средствам, влияющим на водно-солевой обмен. Это тиазидный диуретик, имеющий среднюю силу действия. Снижает обратное всасывание Na+ в кортикальном отделе ***петли Генле*** и не влияет на участок петли мозгового слоя. Именно это определяет менее выраженный эффект по сравнению с [***Фуросемидом***](http://medside.ru/furosemid)**.** Усиливает выведение К+, Mg2+, фосфатов и гидрокарбонатов. Задерживает в организме кальций и **мочевую кислоту.**

**Показания к применению:**

1) ХСН;

2) нефротический синдром;

3) отечный синдром разной этиологии;

4) субкомпенсированной глаукоме.

**Побочные эффекты:**

При применении больших доз препарата иногда наблюдаются слабость, тошнота, рвота, понос, проходящие при уменьшении дозы или перерыва в приёме препарата.

**IV. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА**

Это калийсохраняющие диуретики. Назначение их не требует контроля уровня калия в крови.

**Спиронолактон**

*Слабый калийсберегающий диуретик.*

*Спиронолактон* по химической структуре очень похож на альдостерон (стероид), а потому блокирует альдостероновые рецепторы в дистальным канальцах нефрона, что нарушает обратное поступление (реабсорбцию) натрия в клетку почечного эпителия и увеличивает экскрецию натрия и воды с мочой. Этот диуретический эффект развивается медленно - через 2-5 суток и довольно слабо выражен. Торможение реабсорбции профильтровавшегося в клубочках натрия составляет не более 3 %. Вместе с тем, торможение калийуреза проявляется сразу же после введения препарата. Активность *Спиронолактона* не зависит от кислотно-основного состояния.

Препарат обладает существенной длительностью действия (до нескольких суток). Это препарат медленного, но длительного действия. Препарат повышает кальцийурез, оказывает прямое положительное инотропное действие на сердечную мышцу.

**Показания к применению:**

1) Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна - опухоль надпочечников);

2) при вторичном гиперальдостеронизме, развивающемся при ХСН, циррозе печени, нефропатическом синдроме;

3) в комплексной терапии больных гипертонической болезнью.

**Побочные эффекты:**

Диспепсические расстройства (боли в животе, диарея); гиперкалиемия (при длительном использовании совместно с препаратами калия); сонливость, головные боли, кожные сыпи; гормональные расстройства (препарат имеет стероидное строение); у мужчин может возникнуть гинекомастия; у женщин - вирилизация и нарушения менструального цикла.

**V. БЛОКАТОРЫ ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ И КАЛИЯ ЧЕРЕЗ АПИКАЛЬНУЮ МЕМБРАНУ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ**

Препараты действуют в дистальном отделе нефрона.

* **Механизм действия**

Основан на способности блокировать специфические ионные каналы для входа Nа+ из просвета нефрона в клетку. Они также являются калийсберегающими. Этот эффект является как бы вторичным действием, т.е. при отсутствии тока натрия в клетку нет и обратного тока калия из клетки.

К этой группе относятся Триамтерен и Амилорид. Эти препараты блокируют пассивный транспорт натрия и калия через апикальную мембрану. Они уменьшают выделение калия с мочой, дают слабый диуретический эффект (последний более выражен у Амилорида).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В реферате были рассмотрены 3 типа классификации диуретиков: по химическому строению, по локализации действия в нефроне и по силе диуретического действия. Также были рассмотрены механизмы действия групп препаратов.

*Диуретики* оказывают различное по силе и продолжительности влияние на мочеобразование, что зависит от их физико-химических свойств, механизма действия и его локализации (разные участки нефрона).

Наиболее мощными из существующих диуретиков являются “*петлевые*” (Фуросемид, и др.). Действуют петлевые диуретики на всем протяжении восходящего отдела петли нефрона (петли Генле) и резко угнетают реабсорбцию ионов хлора (Сl–) и натрия (Na+); усиливается также выделение ионов калия (К+).

К весьма эффективным диуретикам относятся производные бензотиадиазина (Дихлотиазид и др.). Их эффект развивается главным образом в кортикальном сегменте петли нефрона, где блокируется реабсорбция катионов (Na+ и К+). Характерна для них гипокалиемия, иногда весьма опасная.

Как *петлевы*е диуретики, так и *бензотиадиазины* используют при лечении гипертонической болезни и ХСН. Увеличивая диурез, они уменьшают ОЦК, соответственно венозный ее возврат к сердцу и нагрузку на миокард, уменьшают застойные явления в легких. Тиазиды, кроме того, непосредственно расслабляют стенку сосудов: изменяются обменные процессы в клеточных мембранах артериол, в частности снижается концентрация ионов натрия, что приводит к уменьшению набухания и снижению периферического сопротивления сосудов.

*Калийсберегающие диуретики* также увеличивают выделение Na+, но вместе с тем уменьшают выделение К+. Они действуют в области дистальных канальцев в местах, где обмениваются Na+ и К+. По силе и продолжительности эффекта они значимо уступают “петлевым”, но не вызывают гипокалиемии.

Грамотное использование диуретиков может стать весьма эффективным оружием в борьбе с рядом серьезных заболеваний ССС. Следует иметь в виду, что их немотивированное и бесконтрольное применение, напротив, может спровоцировать ряд очень серьезных побочных явлений вплоть до летального исхода.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анатомия. Виртуальный атлас. Строение человека. http://www.e-anatomy.ru/265/

2. Википедия. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Диуретики>

3. Конорев, М.Р. Курс лекций по фармакологии: Пособие / М.Р. Конорев, И.И.

Крапивко, Д.А. Рождественский – Витебск: ВГМУ, 2013. – 365 с.

4. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева - Барнаул: изд-во Спектр, 2014. - 560с.

5. Новости медицины и фармации <http://www.mif-ua.com/archive/article/17734>

6. Пятифан. <http://5fan.ru/wievjob.php?id=11379>

7. Спортивная энциклопедия <http://sportwiki.to/Классификация_диуретиков>

8. Справочник лекарств <http://instrukciya-otzyvy.ru/263-diakarb-po-primeneniyu-analogi-tabletki-epilepsiya-otechny-sindrom-u-vzroslyh-detey.html>

9. ЭтоПочки. <http://etopochki.ru/diuretiki/vajno/klassifikatsiya-diuretikov.html>