**Диуретики. Лекарственные средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения. Венотропные средства**

Диуретики

Диуретики (мочегонные средства) - вещества, которые увеличивают диурез (мочеотделение). Эти лекарственные средства применяют в основном:

1. для уменьшения отеков;
2. для снижения артериального давления при артериальной гипертензии;
3. для выведения токсичных веществ из организма.

Отеки могут развиваться при сердечной недостаточности, заболеваниях почек и ряде других патологических состояний. В большинстве случаев отеки связаны с задержкой в организме натрия. Ионы натрия осмотически высокоактивны; осмотическое давление межклеточной жидкости определяется в основном содержанием ионов натрия. Поэтому для уменьшения отеков нужно прежде всего выводить из организма избыток натрия. Именно так и действуют диуретики, применяемые при отеках.

Артериальная гипертензия также может быть связана с задержкой в организме натрия. При повышении содержания ионов натрия в гладких мышцах сосудов тонус гладких мышц повышается, повышается содержание ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток, сосуды суживаются. Это ведет к повышению артериального давления. Диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств, выводят из организма избыток натрия.

При отравлении токсичными веществами, которые выводятся почками, для ускоренного выведения этих веществ из организма применяют метод форсированного диуреза. Внутривенно вводят 1-2 л изотонического раствора (водная нагрузка), а затем назначают высокоэффективный диуретик. Измеряют диурез и продолжают введение изотонического раствора с той же скоростью, с которой жидкость удаляется из организма. Вместе с жидкостью из организма выводится токсичное вещество. В этом случае используют способность диуретиков выводить из организма воду.

Таким образом, в медицинской практике используют в основном способность диуретиков выводить из организма натрий и воду.

Повышение мочегонными средствами диуреза связано с их воздействием на мочеобразование. Как известно, последнее включает 3 процесса: фильтрацию, реабсорбцию и секрецию.

Начинается мочеобразование с фильтрации плазмы крови через мембраны капилляров сосудистого клубочка и его капсулы. Основной структурной единицей почек является нефрон. Через эпителий капилляров клубочков происходит фильтрация плазмы крови. В сутки у взрослых фильтруется около 170 литров воды, из которых выделяется с мочой только 1,5 литра. Фильтрат поступает в канальцы нефрона, где 99% фильтрата подвергается обратному всасыванию (реабсорбции). Процессы реабсорбции и секреции происходят на всем протяжении нефрона: в проксимальных канальцах, петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубках.

В проксимальных канальцах реабсорбируются ионы Na, С1 и связанная с ними вода. В нисходящей части петли Генле реабсорбируется только вода. В толстом сегменте восходящей части петли Генле происходит совместная реабсорбция натрия, К+, хлора, а также Са2+ и магния; вода в этом отделе не реабсорбируется и осмотическое давление фильтрата снижается. В начальном отделе дистальных канальцев реабсорбируются натрий и С1; вода не реабсорбируется.

В конечном отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок реабсорбция натрия сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) К+. Чем больше реабсорбируется натрий , тем больше выделяется К+. Этот процесс стимулирует гормон коры надпочечников альдостерон.

В собирательных трубочках под влиянием гормона задней доли гипофиза вазопрессина (антидиуретический гормон) реабсорбируется вода.

Диуретики увеличивают выведение натрия и воды за счет нарушения их обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах Большинство диуретиков первично нарушает реабсорбцию ионов натрия и вторично - реабсорбцию воды. Осмотические диуретики первично нарушают реабсорбцию воды и вторично - реабсорбцию ионов натрия.

Для того чтобы увеличить выведение из организма натрия и воды, наиболее целесообразно уменьшить их реабсорбцию.

Наиболее эффективно выводят из организма натрий диуретики, которые нарушают реабсорбцию натрия в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики). Диуретики, действующие в начале дистальных канальцев, являются препаратами средней эффективности. Препараты, которые действуют в конечной части дистальных канальцев - слабые диуретики.

Процесс мочеобразования находится под нейрогуморальным контролем. Антидиуретический гормон задней доли гипофиза регулирует реабсорбцию воды. Гормоны коры надпочечника, особенно минералокортикоиды (альдостерон), влияют на выведение ионов натрия и хлора. Реабсорбция ионов кальция в дистальных канальцах контролируется паратиреоидным гормоном.

В качестве мочегонных средств используются антагонисты ряда гормонов, участвующих в регуляции этого процесса.

Классификация диуретиков

Мочегонные средства могут быть представлены следующими группами:

. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев:

дихлотиазид, циклометиазид, хлорталидон, фуросемид, буметанид этакриновая кислота, триамтерен, амилорид, эуфиллин.

. Антагонисты альдостерона: спиронолактон

3. Осмотические диуретики: маннитол

По локализации действия диуретики можно представить следующим образом:

*1.* Средства, действующие на проксимальные почечные канальцы: эуфиллин.

*2.* Средства, действующие на восходящую часть петли Генле («петлевые» диуретики): фуросемид, этакриновая кислота.

*3.* Средства, действующие на начальную часть дистальных почечных канальцев: дихлотиазид, циклометиазид, клопамид, оксодолин.

*4.* Средства, действующие на конечную часть дистальных почечных канальцев и собирательные трубки («калийсберегающие» диуретики): триамтерен, амилорид, спиронолактон.

*5.* Средства, действующие на протяжении всех почечных канальцев: маннит.

Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Препараты этой группы угнетают транспортные системы эпителия почечных канальцев, нарушают реабсорбцию натрия и других ионов и таким образом способствуют их выведению из организма. Вместе с ионами выводится вода.

Производные бензотиазина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики нарушают реабсорбцию ионов натрия и СГ в начальном отделе дистальных канальцев. Кроме того, увеличивается выведение ионов К+ и магния. Вместе с ионами выводится вода. Выведение ионов кальция и мочевой кислоты задерживается.

Гидрохлортиазид (дихлотиазид, гипотиазид) - диуретик средней эффективности. Назначают внутрь; длительность действия 10-12 ч.

Основные показания к применению:

отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек;

артериальная гипертензия; гидрохлортиазид снижает повышенное артериальное давление и усиливает действие других антигипертензивных средств.

Кроме того, гидрохлортиазид применяют при несахарном диабете (уменьшает диурез; механизм неясен) и уролитиазе (мочекаменная болезнь; гидрохлоротиазид снижает содержание Са2+ в почечном фильтрате и таким образом препятствует образованию нерастворимых кальциевых солей).

Побочные эффекты гидрохлортиазида: тошнота, слабость, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови), гипергликемия, аллергические реакции.

Циклометиазид (салимид) в 50 раз активнее гидрохлортиазида, т.е. применяют в дозах, которые в 50 раз меньше, чем дозы гидрохлоротиазида (0,5 и 25 мг).

Тиазидоподобные диуретики: хлорталидон (оксодолин, гигротон) и клопамид (бринальдикс). Отличаются длительностью действия - до 3 сут.

К ним же относится индапамид (арифон). Применяют преимущественно для снижения АД.Назначают 1 раз в сутки.

Петлевые диуретики действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле, нарушая совместную реабсорбцию натрия, К+, хлора, а также реабсорбцию Са2+ и магния. Указанные ионы вместе с водой выводятся из организма. Выведение мочевой кислоты задерживается.

Фуросемид (лазикс) - один из наиболее эффективных диуретиков быстрого и короткого действия. При назначении внутрь действует через 30 мин в течение 3-4 ч; при внутривенном введении действие начинается через 10-15 мин и продолжается 2-3 ч.

Показания к применению:

отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек;

острый отек легких, мозга (внутривенное введение);

артериальная гипертензия;

для выведения токсичных веществ из организма (метод форсированного диуреза).

Побочные эффекты фуросемида: слабость, головокружение, сухость во рту, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия, ухудшение слуха, кожные высыпания.

Буметанид сходен по действию с фуросемидом. Более активен (назначается в меньших дозах).

Этакриновая кислота (урегит) сходна с фуросемидом по действию и эффективности. Действует несколько продолжительнее (при назначении внутрь - 6-8 ч). В большей степени нарушает слух; обладает раздражающими свойствами.

Калийсберегающие диуретики.

Калийсберегающие препараты из этой группы (триамтерен и амилорид) действуют в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок непосредственно на натриевые каналы, нарушают реабсорбцию ионов натрия.

Таким образом, препараты этой группы увеличивают выведение из организма натрия и задерживают выведение К+; уменьшается также выведение магния.

Триамтерен и амилорид - слабые диуретики; действуют соответственно 12 и 24 ч. Применяют в комбинациях с диуретиками, которые способствуют выведению К+ и магния из организма (тиазиды. тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики).

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, гиперкалиемия.

Антагонисты альдостерона.

Блокируют альдостероновые рецепторы и таким образом нарушают действие альдостерона. При этом уменьшается секреция ионов К+.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) препятствует действию альдостерона и таким образом увеличивает выведение натрия и задерживает выведение К+; уменьшается также экскреция магния.

Спиронолактон - диуретик умеренной эффективности. Величина диуретического эффекта повышается при повышении уровня альдостерона.

В организме спиронолактон превращается в активный метаболит. Диуретический эффект спиронолакгона развивается в течение 2-3 дней и продолжается несколько дней.

Показания к применению: отеки, артериальная гипертензия, а также в качестве корректора диуретиков, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемию.

Побочные эффекты спиронолакгона: тошнота, рвота, диарея, головная боль, гиперкалиемия, импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

Осмотические диуретики

Маннитол - соединение, которое почти не проникает через биологические мембраны. Вводят внутривенно; повышает осмотическое давление плазмы крови, в связи с чем происходит дегидратация тканей мозга, глаз (маннитол не проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры).

Маннитол - высокоэффективный диуретик. Не метаболизируется в организме и путем фильтрации выделяется в почечные канальцы. Так как маннитол не реабсорбируется, в почечных канальцах повышается осмотическое давление. Это препятствует реабсорбции воды в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле собирательных трубках. Из-за нарушения реабсорбции воды происходит разведение фильтрата, снижается концентрация в фильтрате ионов натрия, хлора, нарушается их реабсорбция.

Таким образом, маннитол первично нарушает реабсорбцию воды и вторично - реабсорбцию ионов натрия и хлора.

В связи с указанным механизмом действия маннитол эффективен при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанной с кровопотерей, травмами, ожогами, когда другие диуретики малоэффективны.

Показания к применению: отек мозга, тяжелые приступы глаукомы, олигурия при травмах, ожогах, форсированный диурез.

Побочные эффекты маннитола: слабость, сухость во рту, тахикардия, судорожные реакции.

Препараты.

Дихлотиазид (Dichlothiazidum)

Внутрь 0.025-0,05 г.

Таблетки по 0,025 и 0,1 г.

Оксодолин (Oxodolinum)

Внутрь 0.025-0,1 г.

Таблетки по 0,05 г.

Клопамид (Clopamide)

Внутрь 0,01-0,04 г.

Таблетки по 0,02 г.

Триамтерен (Triamterenum)

Внутрь 0,05-0,1 г.

Капсулы по 0,05 г.

Фуросемид (Furosemidum)

Внутрь 0,04 г; в/м и в/в 0,02 гш.

Таблетки 0,04 г; ампулы по 2 мл 1% р-ра.

Кислота этакриновая (Acidum etacrynicum)

Внутрь 0,05-0,1 г; в/в 0,05 г.

Таблетки по 0,05 г; ампулы, содержащие 0,05 г препарата (растворяют перед употреблением)

Спиронолактон (Spironolactonum)

Внутрь 0,025-0,05 г.

Таблетки по 0,025 и 0,05 г.

Манит (Mannitum)

В/в 0,5-1,5 г/кг.

Порошок; флаконы, содержащие по 30 г препарата (растворяют перед употреблением); флаконы по 200, 400, 500 мл 15% р-ра.

Лекарственные средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения

диуретик кровообращение мозг венотропный

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения являются одной из главных причин смертности и инвалидизации населения, поэтому фармакологическая регуляция мозгового кровообращения относится к числу важнейших проблем медицины.

По сравнению с другими тканями мозг наиболее чувствителен к ишемии, поэтому при ее возникновении необходимо принимать экстренные меры к устранению или уменьшению нарушений кровоснабжения мозга.

Патология мозгового кровообращения чаще всего связана со спазмом сосудов, атеросклерозом, тромбозом и эмболией.

Одним из основных принципов профилактики и терапии недостаточности мозгового кровообращения является расширение сосудов мозга. Для этого используются сосудорасширяющие вещества, которые снижают тонус периферических сосудов. Но подобные препараты обычно вызывают и общую гипотензию, что снижает кровоснабжение мозга, и конечный результат может быть неблагоприятным. Поэтому требуются вещества, которые расширяют преимущественно мозговые сосуды, не влияя на системную гемодинамику. Создание таких препаратов - задача достаточно сложная. Из известных препаратов только нимодипин, винпоцетин (кавинтон), пикамилон обладают выраженной тропностью в отношении мозговых сосудов. Другой принцип лечения заключается в повышении устойчивости нервных клеток к ишемии (гипоксии) - нейропротекторы.

Средства, улучшающие кровообращение в мозге при его ишемии, могут быть представлены следующими группами:

. Средства, влияющие на агрегацию и свертываемость крови:

антиагреганты

антикоагулянты

. Средства, повышающие мозговой кровоток:

блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин)

производные алкалоидов растения барвинка (винпоцетин)

производные алкалоидов спорыньи (ницерголин)

производные никотиновой кислоты (ксантинола никотинат)

ГАМК и ее производные (аминалон, пикмилон)

производные пуриновых алкалоидов (пентоксифиллин).

Нимодипин - блокатор кальциевых каналов. Снижает тонус артериол мозга. Увеличивает оксигенацию тканей мозга. Применяется после перенесенной острой ишемии мозга, при кровоизлияниях, хронической ишемии мозга. Улучшает деятельность мозга у пожилых людей. Аналогично действуют циннаризин (стугерон), флунаризин (сибелиум). На системную гемодинамику оказывают незначительное влияние. Переносятся хорошо. Возможны сонливость, седативный эффект, сухость во рту, диспепсические расстройства. Они усиливают действие этилового спирта.

Широко используется при ишемии мозга производное барвинка - винпоцетин (кавинтон). Оказывает спазмолитическое действие, расширяет преимущественно сосуды мозга. Нормализует обмен веществ в тканях мозга. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает патологическую вязкость крови. В итоге улучшается микроциркуляция.

Ницерголин (сермион) - обладает α-адреноблокирующей и спазмолитической активностью. Расширяет мозговые и периферические сосуды. Используют при нарушении мозгового кровообращения, при мигрени, расстройствах периферической гемодинамики. Возможны побочные эффекты - гипотензия, головокружение, покраснение кожных покровов, зуд.

Благоприятное действие на мозговое кровообращение оказывают препараты из группы ГАМК - аминалон и пикамилон. Они нормализуют мозговое кровообращение и метаболические процессы, протекающие в мозговой ткани.

Уже давно было отмечено, что производные пурина (кофеин) усиливают мозговой кровоток. Из этой группы в настоящее время используют пентоксифиллин (агапурин, трентал). Он оказывает умеренное сосудорасширяющее действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Его используют также при расстройствах периферического кровообращения.

Второе направление в фармакотерапии ишемии мозга - создание нейропротективных препаратов. К веществам, которые подавляют метаболизм и повышают устойчивость мозга к гипоксии, относятся барбитураты. Благоприятное воздействие на обменные процессы в нервной ткани оказывают препараты группы ГАМК и блокаторы кальциевых каналов (см. выше).

В целом успехи в области фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения относительно скромны. Однако важность проблемы заставляет вести интенсивные поиски новых эффективных препаратов.

Венотропные (флеботропные) средства

Состояние венозной системы имеет важнейшее значение для кровообращения. В связи с большой распространенностью патологии венозной системы, большое значение имеют венотропные средства.

В регуляции сосудистого тонуса принимают участие симпатическая (адренергическая) иннервация и большое количество вазоактивных соединений. К числу последних относятся вещества эндотелиального происхождения, а также циркулирующие в крови гормоны и биологически активные соединения. Повышение тонуса мышц сосудов обычно происходит в результате увеличения внутриклеточного содержания ионов кальция. Расслабление гладких мышц сосудов соответственно возникает при снижении в клетке концентрации кальция. Подобный эффект наблюдается при использовании антагонистов кальция (нифедипин). Релаксацию мышц сосудов можно вызвать донаторами NO (нитраты). Все эти закономерности касаются как артериальных, так и венозных сосудов.

В данном разделе основное внимание будет уделено венозной системе.

Иннервация вен (как и артерий) осуществляется симпатическими (адренергическими) нервами. В венах находятся α1- и α1-адренорецепторы; их стимуляция вызывает веноконстрикцию. Кроме того, имеются β2-адренорецепторы, активация которых приводит к венодилатации.

Лекарственные средств влияющие на венозные сосуды, могут вызывать их дилатацию и констрикцию. Следует учитывать, что чаще всего речь идет не о специфических веществах, воздействующих только на вены, а о препаратах разных групп с выраженным венотропным компонентом действия.

К венодилататорам можно отнести:

. Донаторы оксида азота (нитраты, молсидомин).

2. α-адреноблокаторы (празозин)

. Симпатолитики (октадин).

Эти препараты применяют при лечении острой и хронической СН, так как они уменьшают преднагрузку на сердце. Также эти препараты используют в качестве гипотензивных средств.

Веноконстрикторные препараты повышают тонус гладких мышц вен.

К этой группе относятся:

1.α -адреномиметики (фетанол, мидодрин).

. алкалоиды спорыньи (дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, вазобрал).

Их используют для лечения ортостатической гипотензии.

Венопротективный эффект включает способность препаратов уменьшать повреждение вен, снижать проницаемость венул, препятствовать развитию отека, воспаления, нарушения микроциркуляции.

К этой группе относятся:

. Препараты рутина и его производные (рутин, троксевазин).

2. Препараты листьев дерева Гинкго двулистного (экстракт листьев Гинкго билоба - билобил, гинкио, мемоплант, гинкор).

. Синтетический препарат (доксиум).

Препараты смешанного действия (веноконстрикорные + венопротективные):

. Биофлавоноиды - детралекс, диосмин.

2. Препараты из плодов конского каштана - эскузан, анавенол.

. Экстракт виноградных косточек - эндотелон.

Эти препараты наиболее часто используют для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Варикозное расширение вен наблюдается у 10-40% трудоспособного населения развитых стран. Одно из наиболее тяжелых проявлений этой патологии - трофические язвы кожи, отмечаются у 1-2%.

Вводят препараты внутрь. Местное применение препаратов имеет вспомогательное значение. Для местного применения использую гели, мази, содержащие эти препараты.

Для нормализации нарушенного кровообращения используют препараты, препятствующие образованию тромбов или способствующие их растворению: антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики, а также средства, улучшающие реологические свойства крови.

Литература:

. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. - МЕДГИЗ ленинградское объединение, 1955.

. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. - М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.

. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства: серия "Медицина". - М.: Знание, 1975

. Прозоровский В.Б. Рассказы о лекарствах. - М.: Медицина, 1986. - 144 с. - (Науч.-попул. мед. лит.).