

Диуретики и маточные средства

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

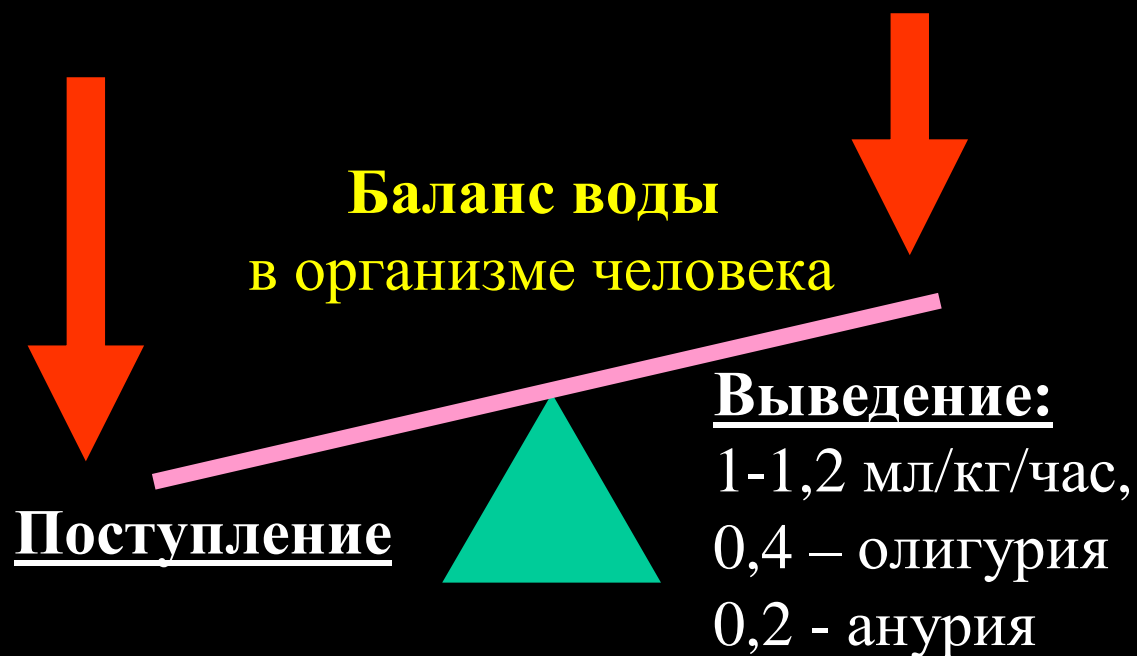
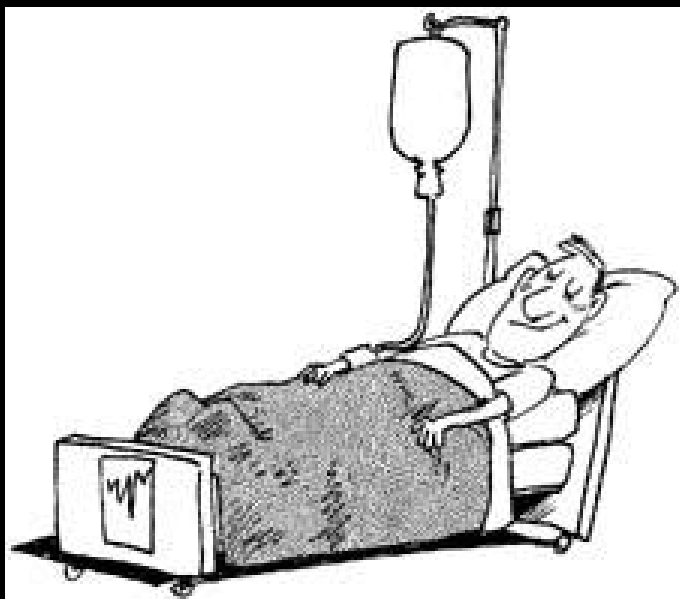


**Посредственный врач
приносит больше вреда,
чем пользы:
больные, оставленные
без медицинской помощи,
могут выздороветь,
а пользованные
этим врачом умрут**

М.Я.Мудров

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мочегонные средства (диуретики) – это лекарственные средства, усиливающие диурез (выведение из организма воды), и устраняющие отёки (код АТХ - С 03...).
Также - СГ и вазодилататоры (расширяют приносящие *vas ren.*)



Мочегонные средства

Ø Современные мочегонные по своему действию являются диуретиками - салуретиками, т.е. препаратами, для которых первичным является усиление выведения электролитов (преимущественно ионов натрия), а вторичным – воды.

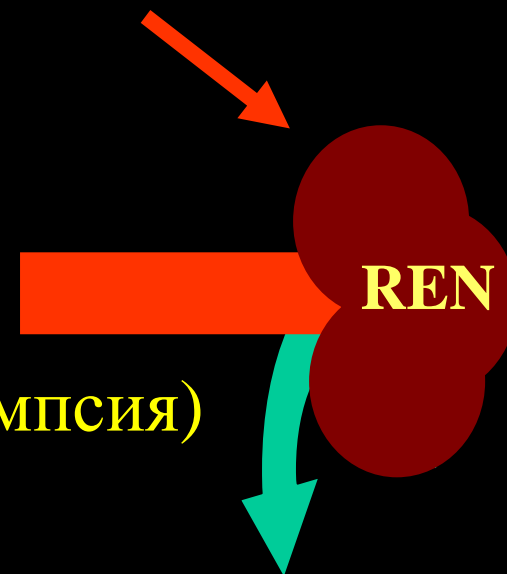
Ø Их мочегонное действие не зависит от уровня рН крови и (или) мочи.

Мочегонные средства

- Ø История изучения и практического применения синтетических мочегонных препаратов насчитывает чуть более 50 лет.
- Ø Первый тиазидный диуретик гидрохлортиазид был синтезирован в 1952 г. и через относительно короткий промежуток времени, в 1956 г, был введен в клиническую практику.
- Ø После интенсивных лабораторных исследований, в 1963 г. был впервые применен петлевой диуретик фуросемид.
- Ø Последующие годы характеризовались активным применением мочегонных средств, накоплением клинического опыта, разработкой новых классов диуретиков (осмотических, калийсберегающих).
- Ø Последние десятилетия в истории диуретиков ознаменованы появлением препаратов с новыми фармакологическими свойствами (индапамид).

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

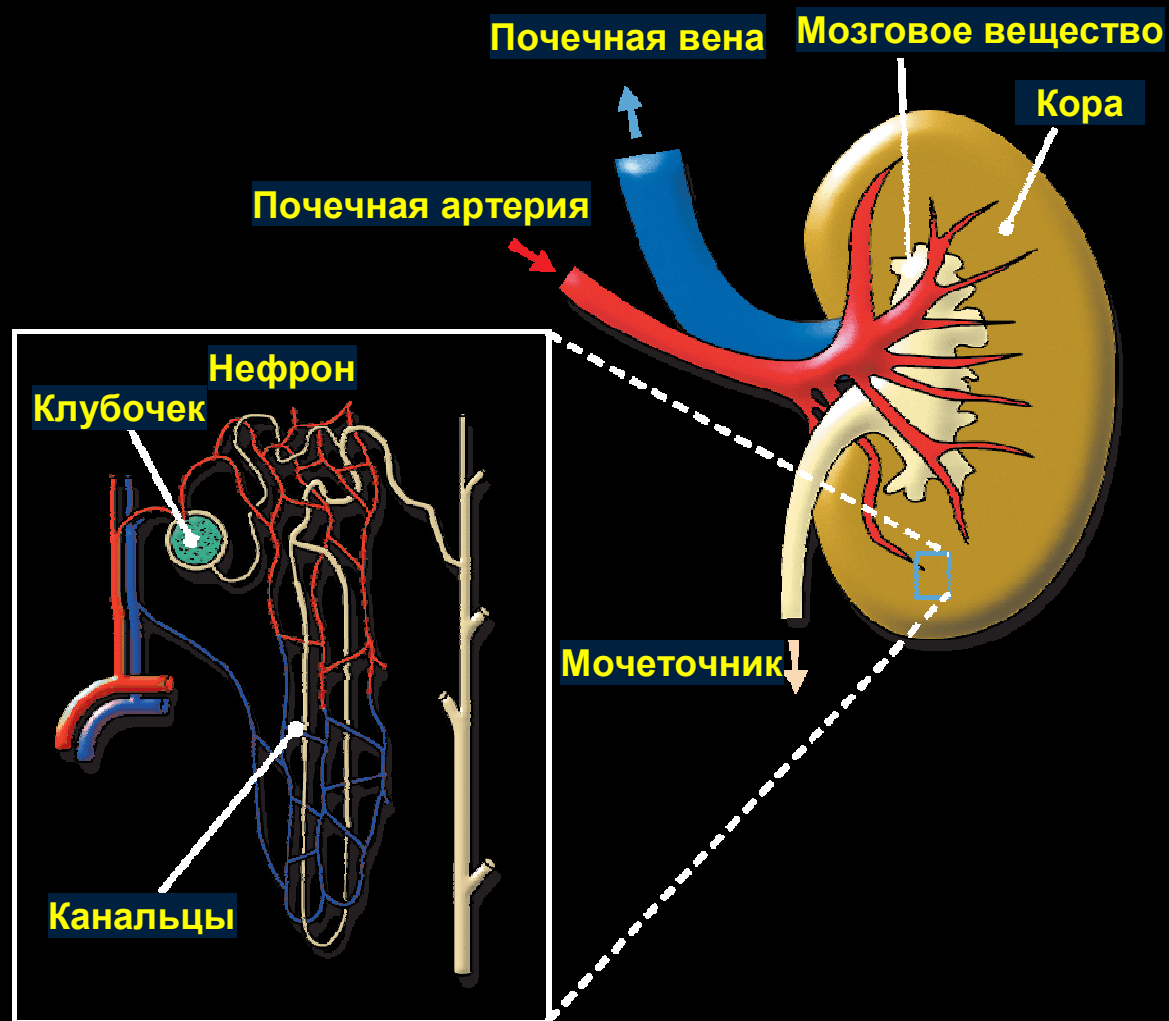
- ∅ Супраренальная олигурия (ХЗПСН, ОЛЖСН - отёк легких, ХППН, почка в шоке)
- ∅- АГ (гиперволемическая форма)
- ∅- Нарушения ВСО и КЩБ
- ∅- Острые интоксикации
- ∅- ЧМТ (отек мозга)
- ∅- Глаукома
- ∅- Асцит, гидроторакс
- ∅- Нефротический синдром
- ∅- Токсикозы беременности (эклампсия)



Мочегонные средства

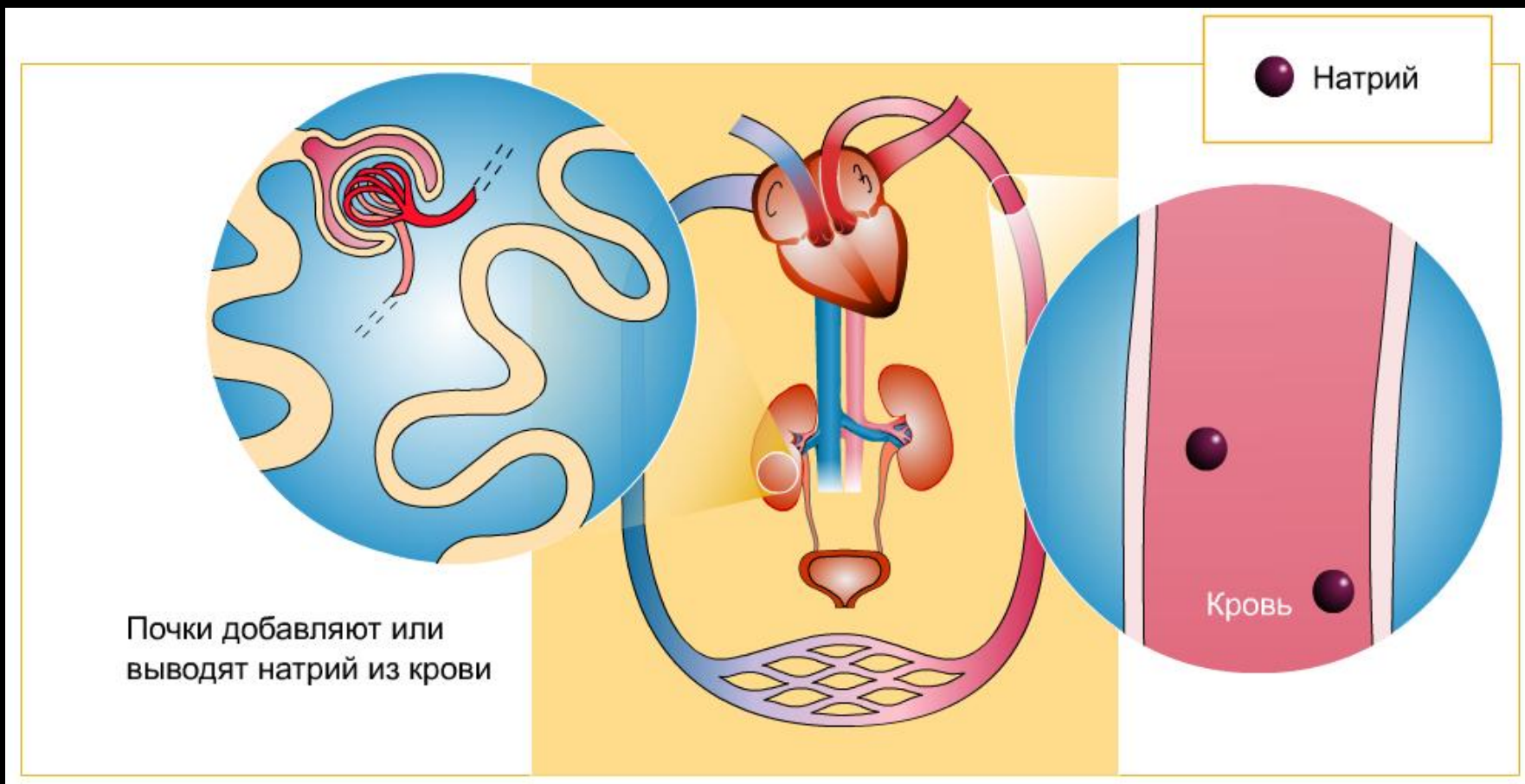
Ø Для рассмотрения фармакодинамических эффектов мочегонных препаратов необходимо вспомнить строение, механизмы фильтрации и реабсорбции, а так же регуляции диуреза.

Нефрон: функциональная единица почки



ФУНКЦИИ ПОЧЕК

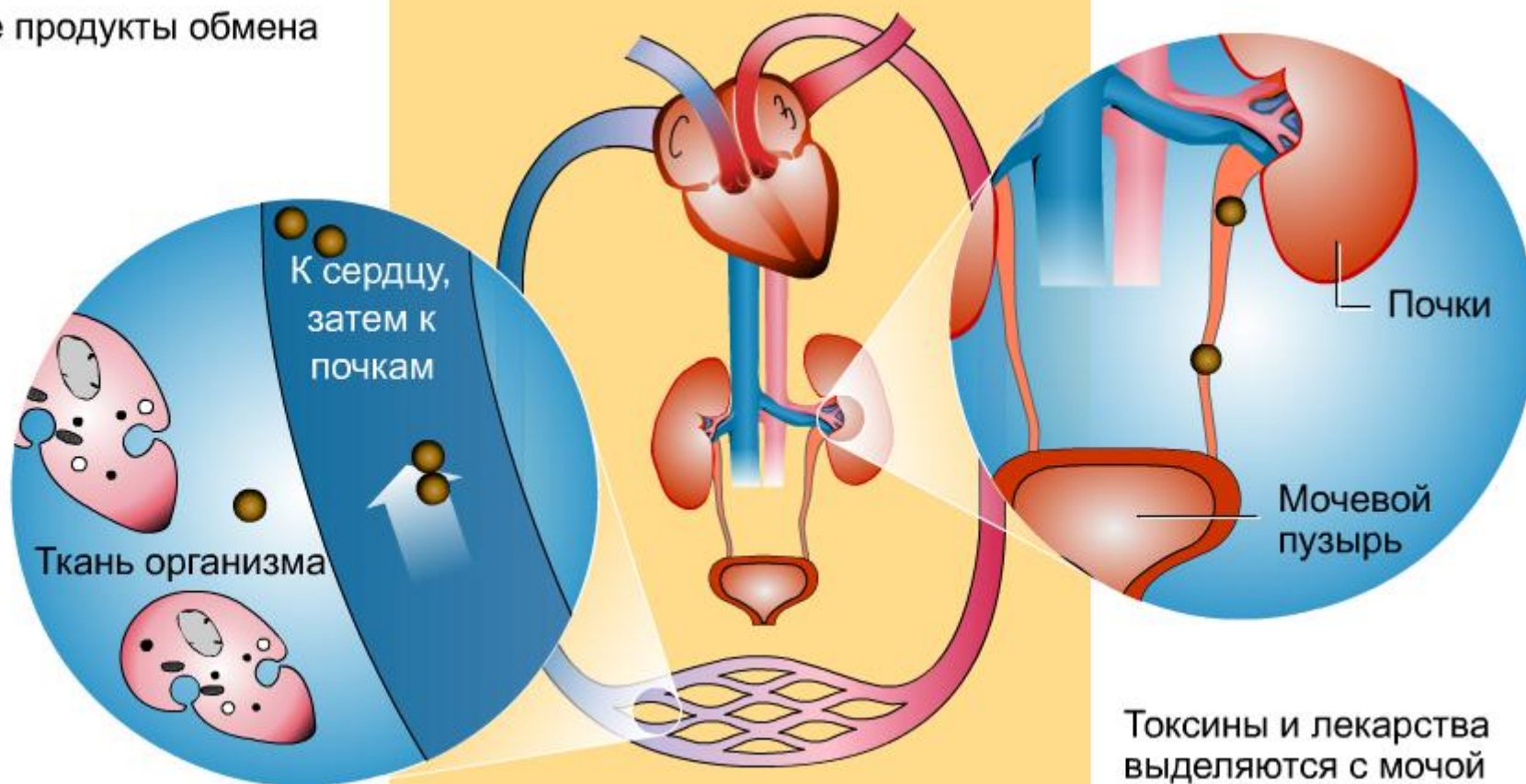
1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. Регуляция ВЭБ, КЩБ, АД (ионный обмен).
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин).



ФУНКЦИИ ПОЧЕК

1. Фильтрация, реабсорбция, секреция,
2. Регуляция ВЭБ, КЩБ, АД (ионный обмен).
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин).

Конечные продукты обмена веществ

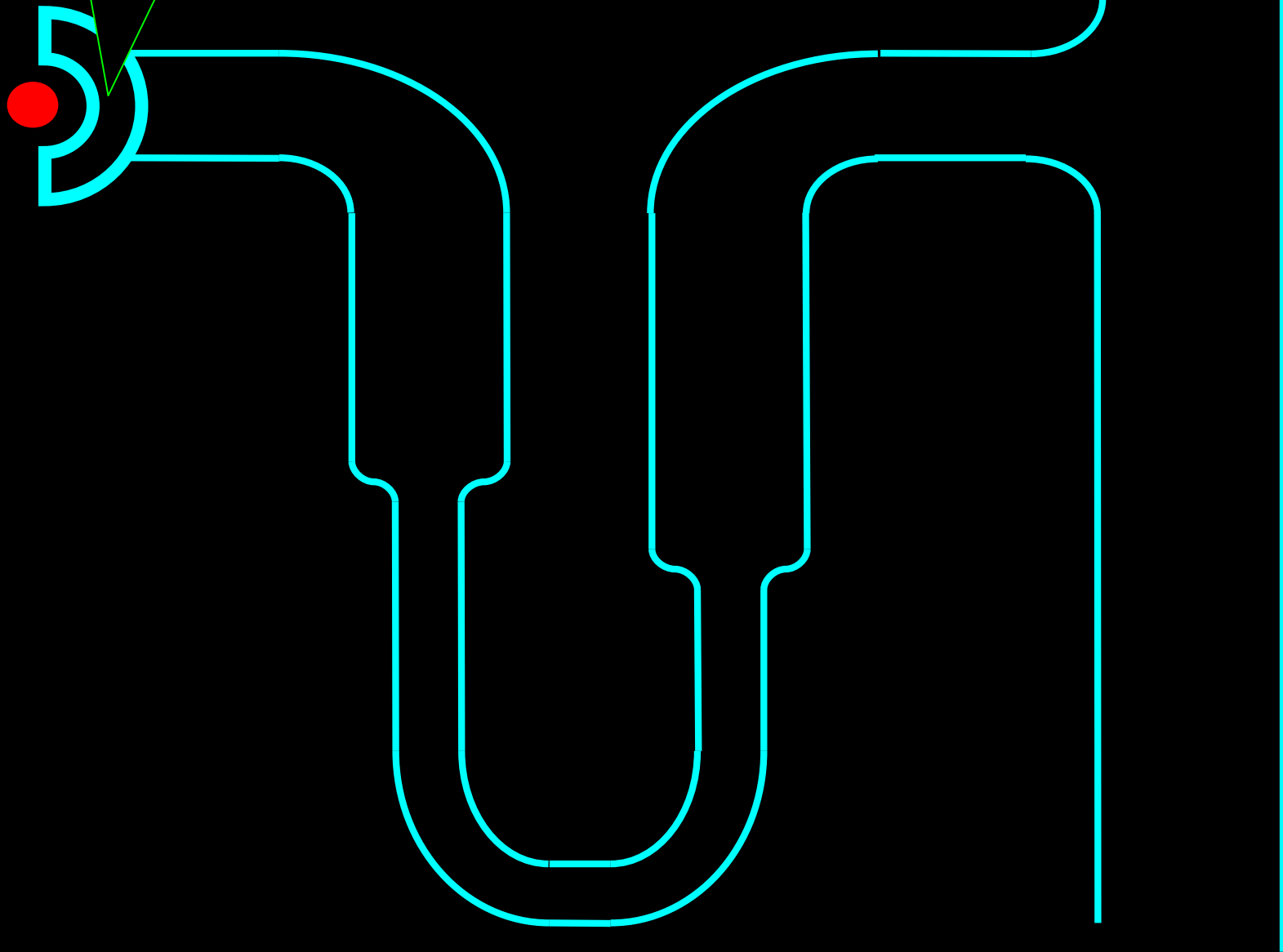


Процессы фильтрации в нефроне

- ∅ **Начинается мочеобразование с фильтрации плазмы крови через мембраны капилляров сосудистого клубочка и его капсулы.**
- ∅ **Через поры этих мембран проходит почти вся плазма, за исключением белков с высокой молекулярной массой, а так же связанных с ними веществ, кроме этого через мембраны не фильтруются липидорастворимые вещества.**
- ∅ **Клубочковая фильтрация главным образом зависит от разности гидростатического давления крови в капиллярах почки и онкотическим давлением недиффундированной части плазмы, количества функционирующих клубочков.**
- ∅ **В сутки у человека фильтруется порядка 170 л воды, из которых выделяется только 1,5 л. В связи с чем в организме постоянно идут взаимосвязанные с фильтрацией процессы реабсорбции и секреции.**

Работа нефрона

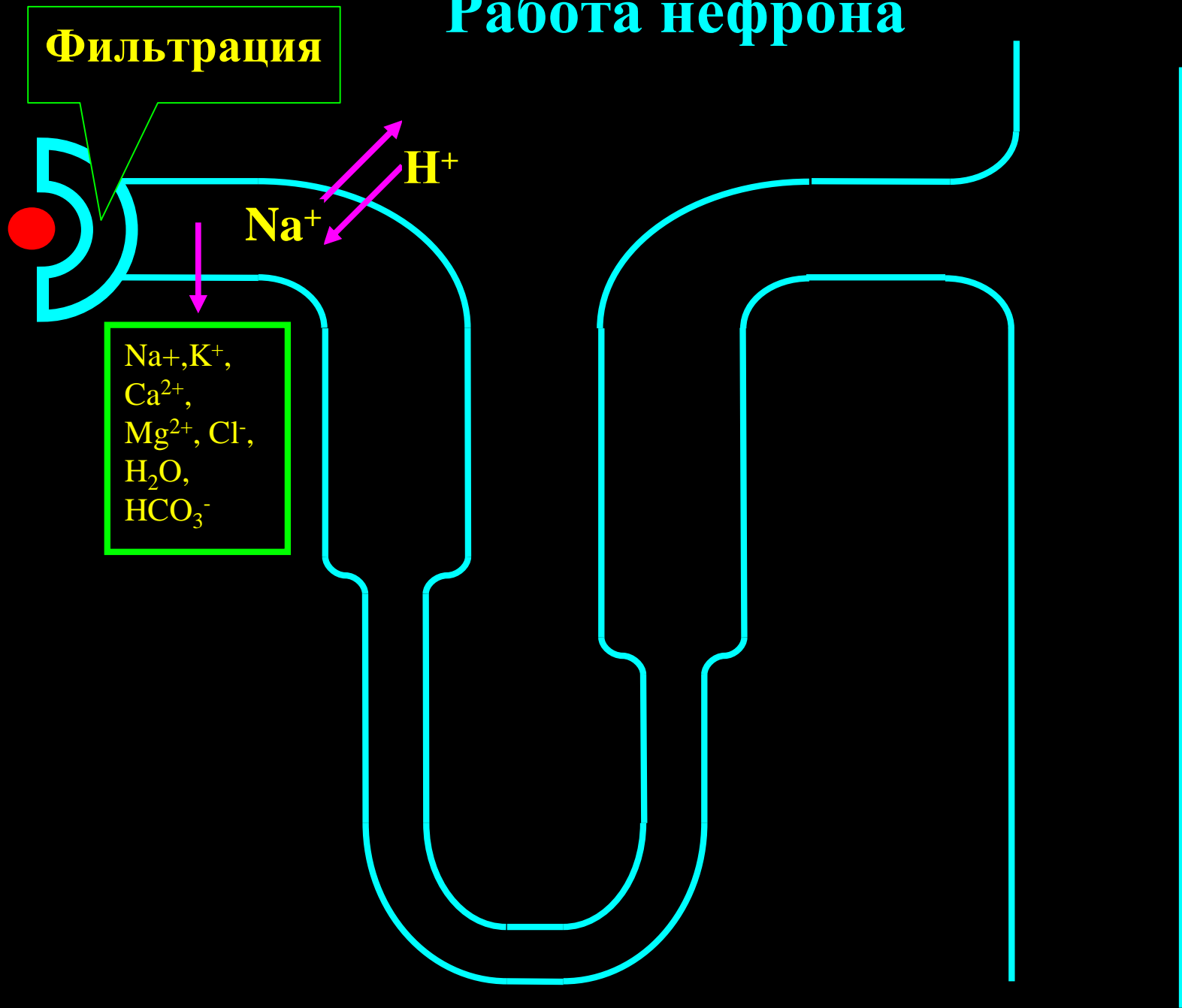
Фильтрация



Процессы реабсорбции

- ∅ В проксимальных канальцах происходит активная реабсорбция ионов натрия.
- ∅ Одновременно пассивно реабсорбируются ионы хлора и воды.
- ∅ При участии фермента карбоангидразы происходит реабсорбция гидрокарбонатов.
- ∅ Практически полностью реабсорбируются ионы калия.
- ∅ В результате этих процессов внутриканальцевая жидкость становится изоосмотической.
- ∅ В целом в проксимальных канальцах подвергается реабсорбции 70-80 % фильтрата.

Работа нефрона

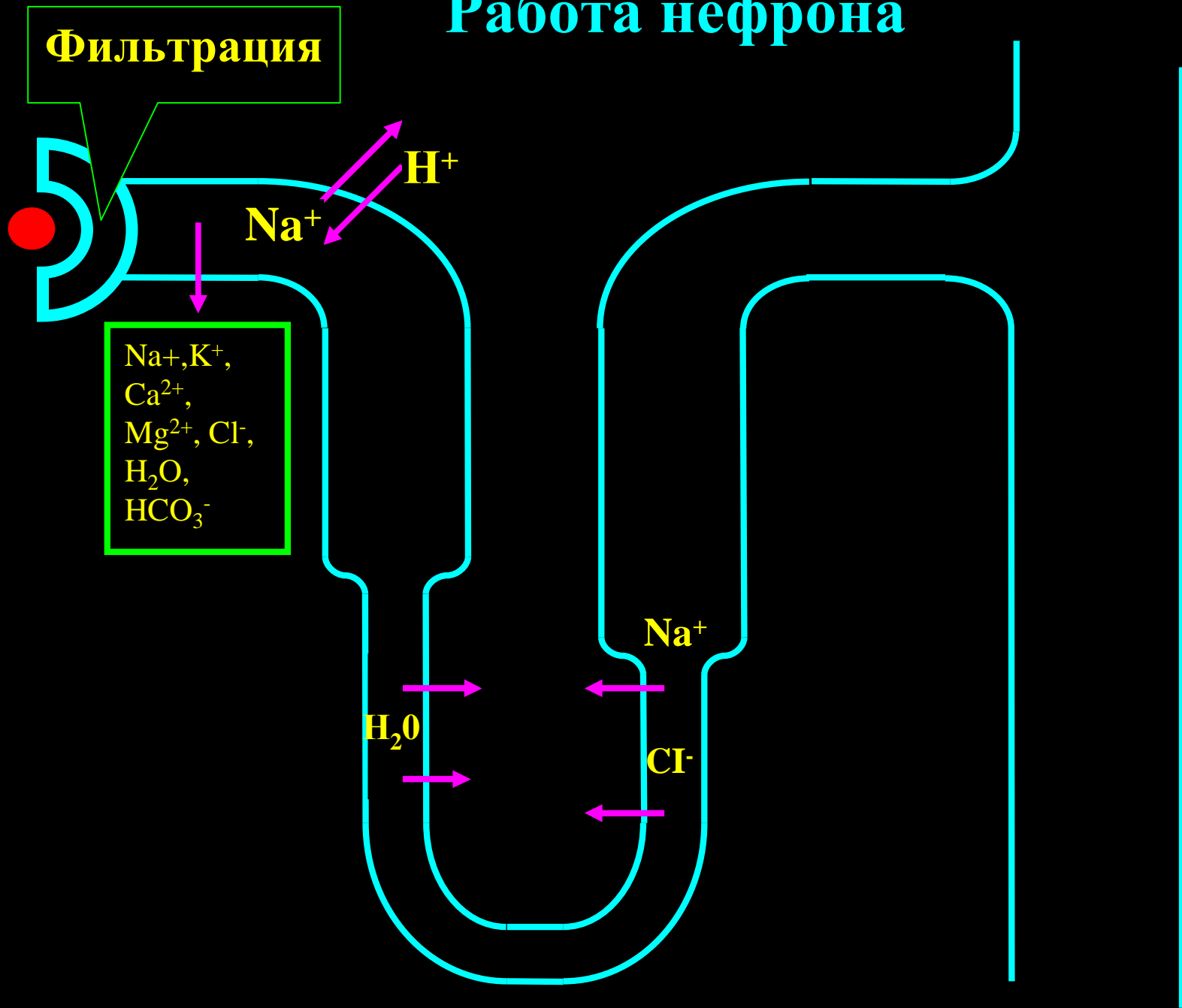


Процессы реабсорбции

∅ В нисходящей части петли нефрона реабсорбция натрия практически не происходит, но вода свободно диффундирует из канальцев.

∅ Внутриканальцевая жидкость становится гиперосмотичной и в таком виде попадает в тонкую восходящую часть петли Генли.

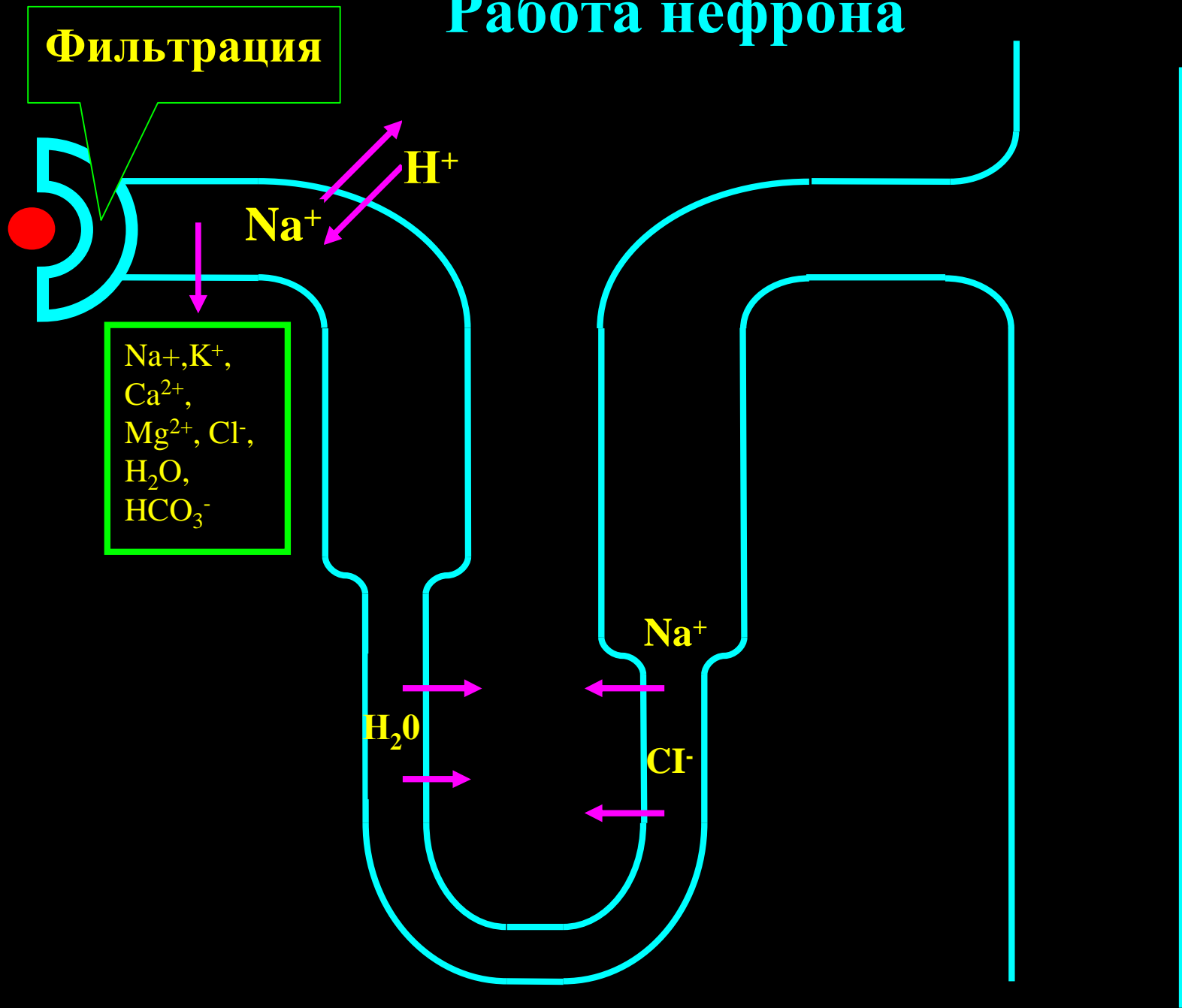
Работа нефрона



Работа нефрона

- Ø В толстом участке восходящей части петли Генли происходит активная откачка ионов из содержимого мочи, в частности, ионов натрия, хлора, кальция, магния.
- Ø Для воды этот участок нефрона малопроницаем.
- Ø Поэтому внутриканальцевая жидкость становится в начале изоосмотичной, а затем по мере продвижения по восходящей части нефрона – все более гипотоничной.

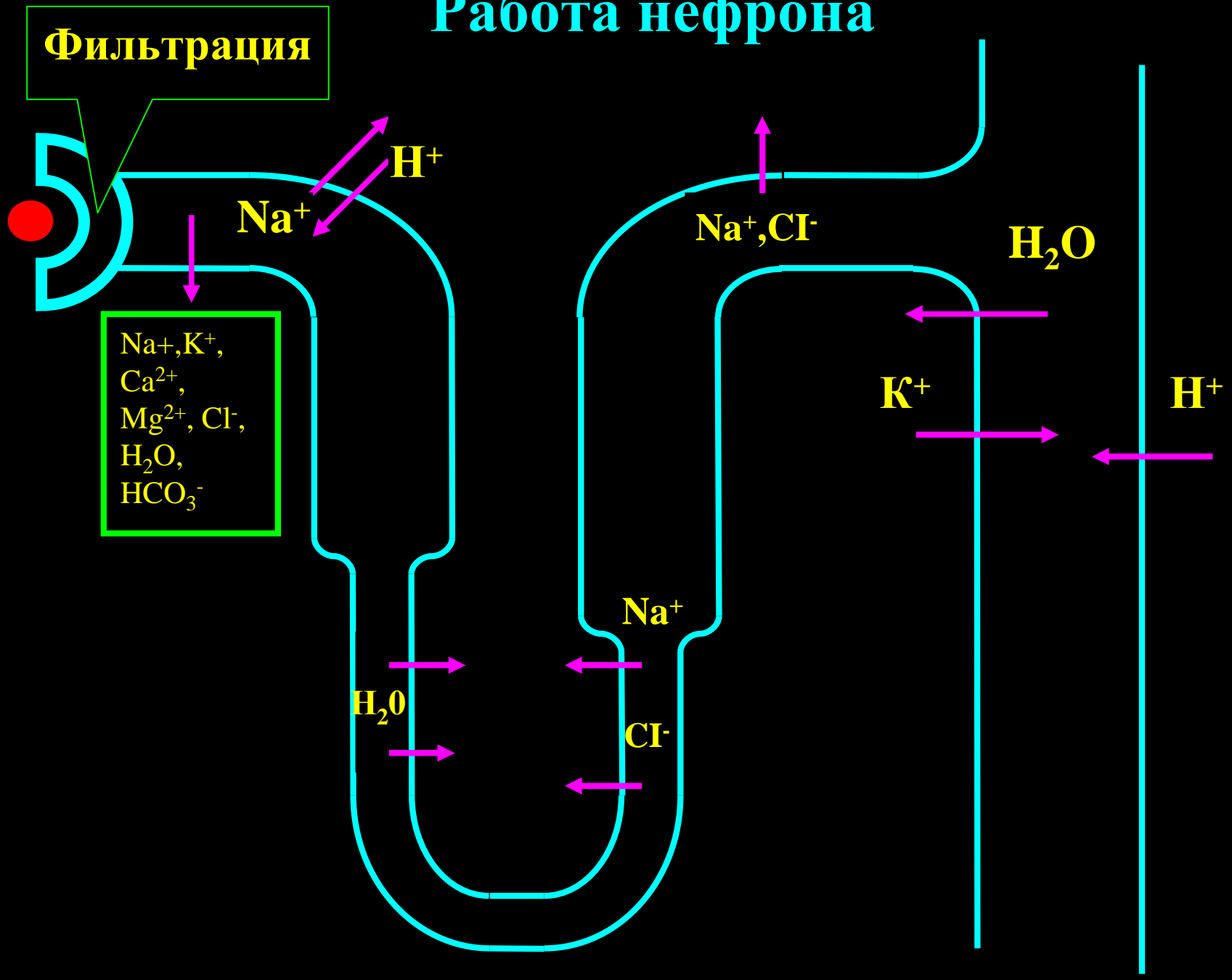
Работа нефрона



Процессы реабсорбции

- ∅ В дистальных канальцах в их начальной части происходит реабсорбция ионов натрия и хлора, без реабсорбции воды.
- ∅ Однако в конечной части дистального канальца реабсорбируется и вода, данный процесс по видимому регулируется вазопрессинном.
- ∅ В последней трети трубочек жидкость становится изотоничной. Характерна для дистальных канальцев пассивная секреция (выведение) ионов калия и ионов водорода.
- ∅ Секретируемые ионы калия являются источниками тех ионов которые обнаруживаются в моче.

Работа нефрона

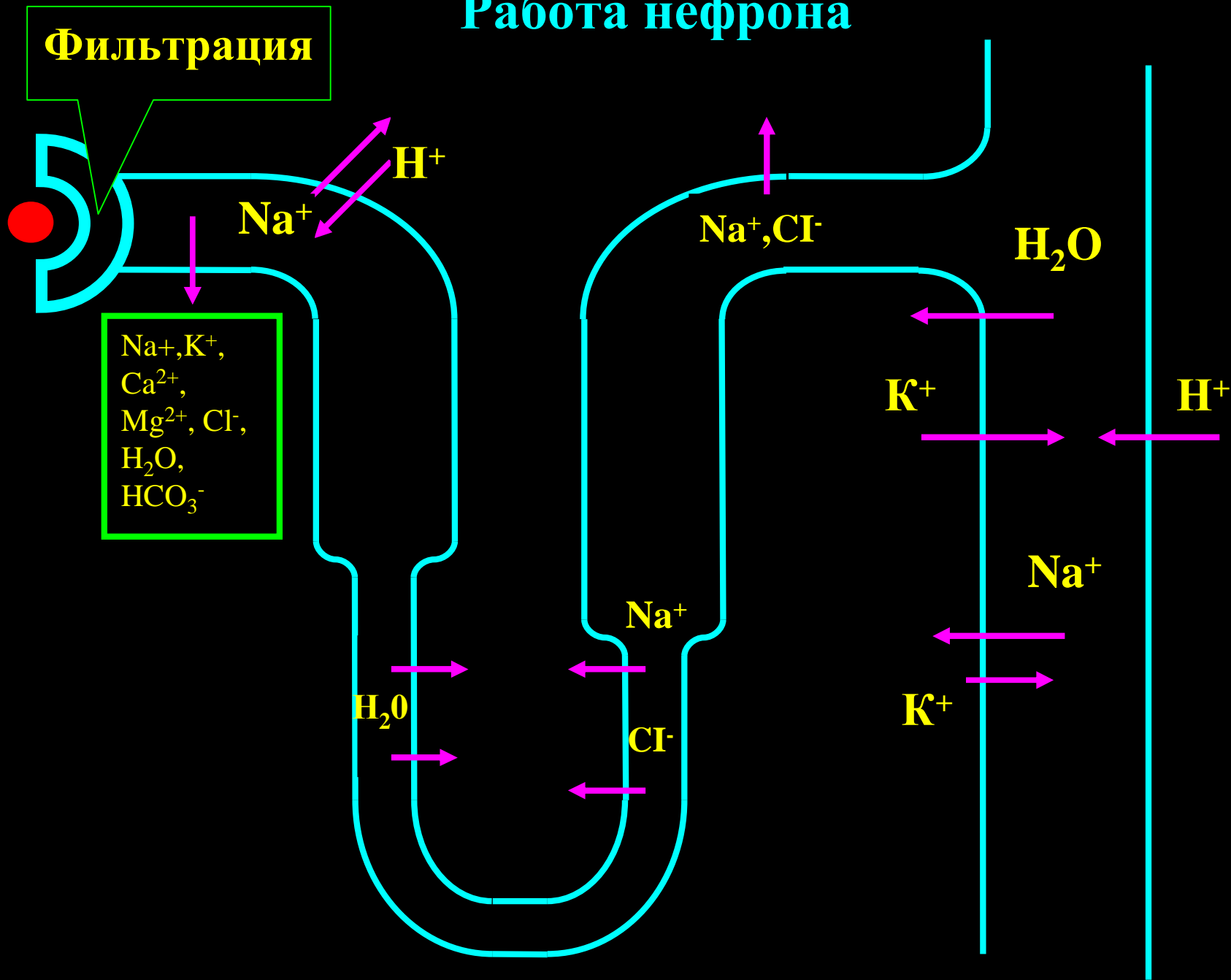


Процессы реабсорбции

Ø В собирательных трубочках, происходит зависимость от минералокортикоидов (альдостерона) реабсорбция ионов натрия и секреция ионов калия.

Ø Кроме этого на данном этапе происходит пассивная реабсорбция воды регулируемая вазопрессином, и наряду с этим происходит секреция ионов калия и водорода.

Работа нефрона



Регуляция процесса мочеобразования нейрогуморальными факторами

∅ **Альдостерон.**

∅ **Антидиуретический гормон**
(вазопрессин).

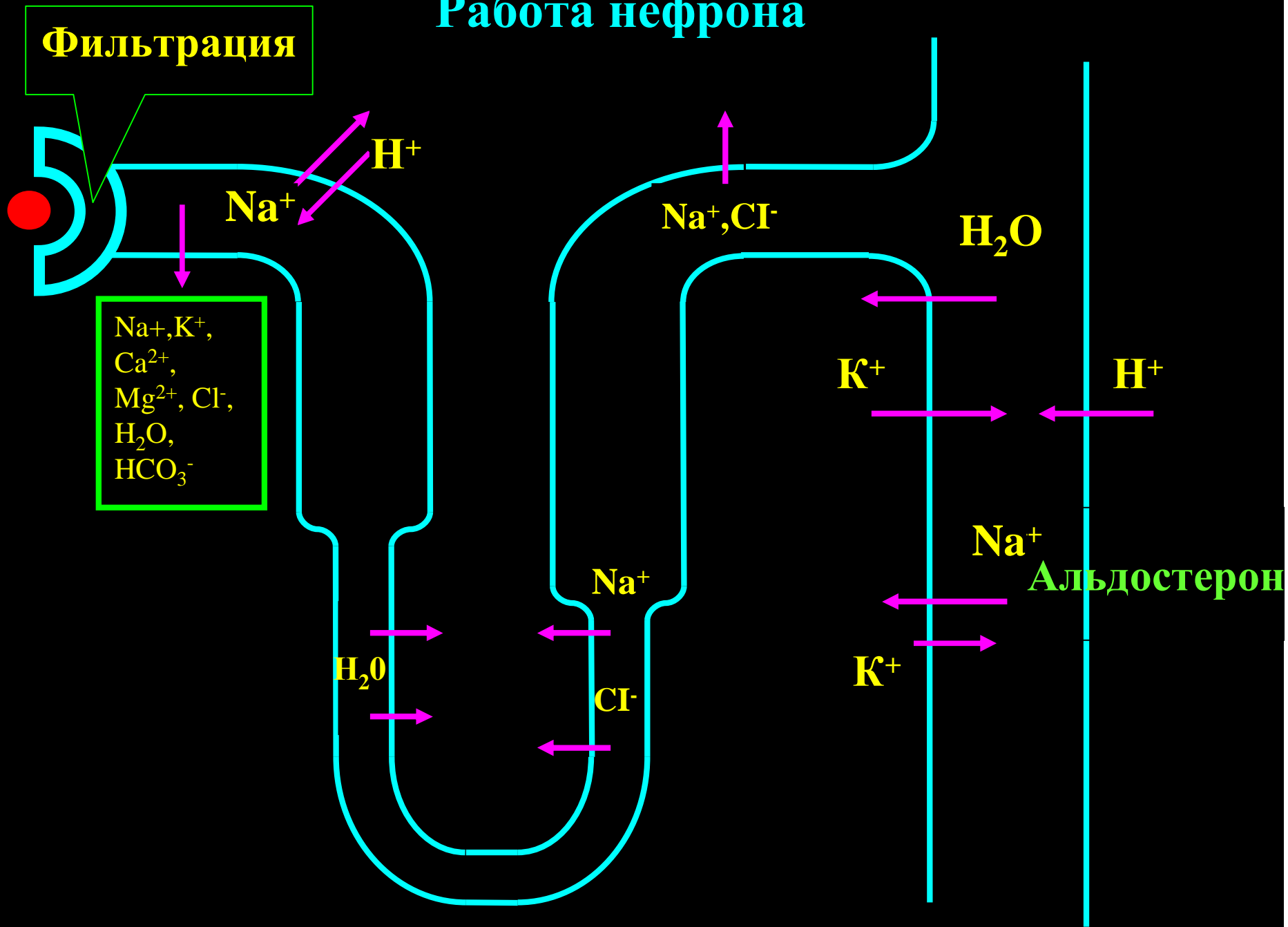
∅ **Предсердный натриуретический**
фактор.

∅ **Простагландины.**

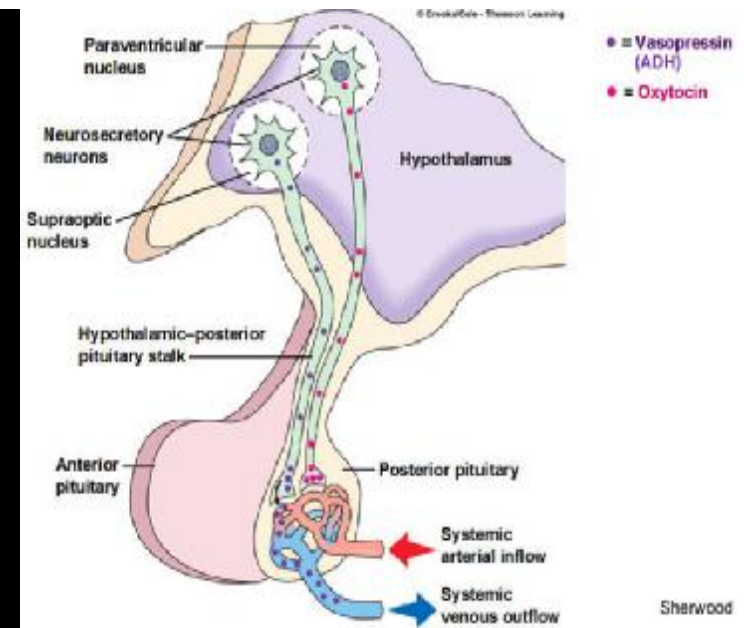
Регуляция процесса мочеобразования нейрогуморальными факторами

Ø **Альдостерон минералокортикоидный гормон, который продуцируется, корой надпочечников, основная точка приложения это действие на эпителиальные клетки дистальных канальцев почек, в результате происходит увеличение синтеза пермеазы, фермента который задерживает натрий в организме.**

Работа нефрона



Регуляция процесса мочеобразования нейрогуморальными факторами



∅ Антидиуретический гормон (вазопрессин), синтезируется в задней доли гипофиза.

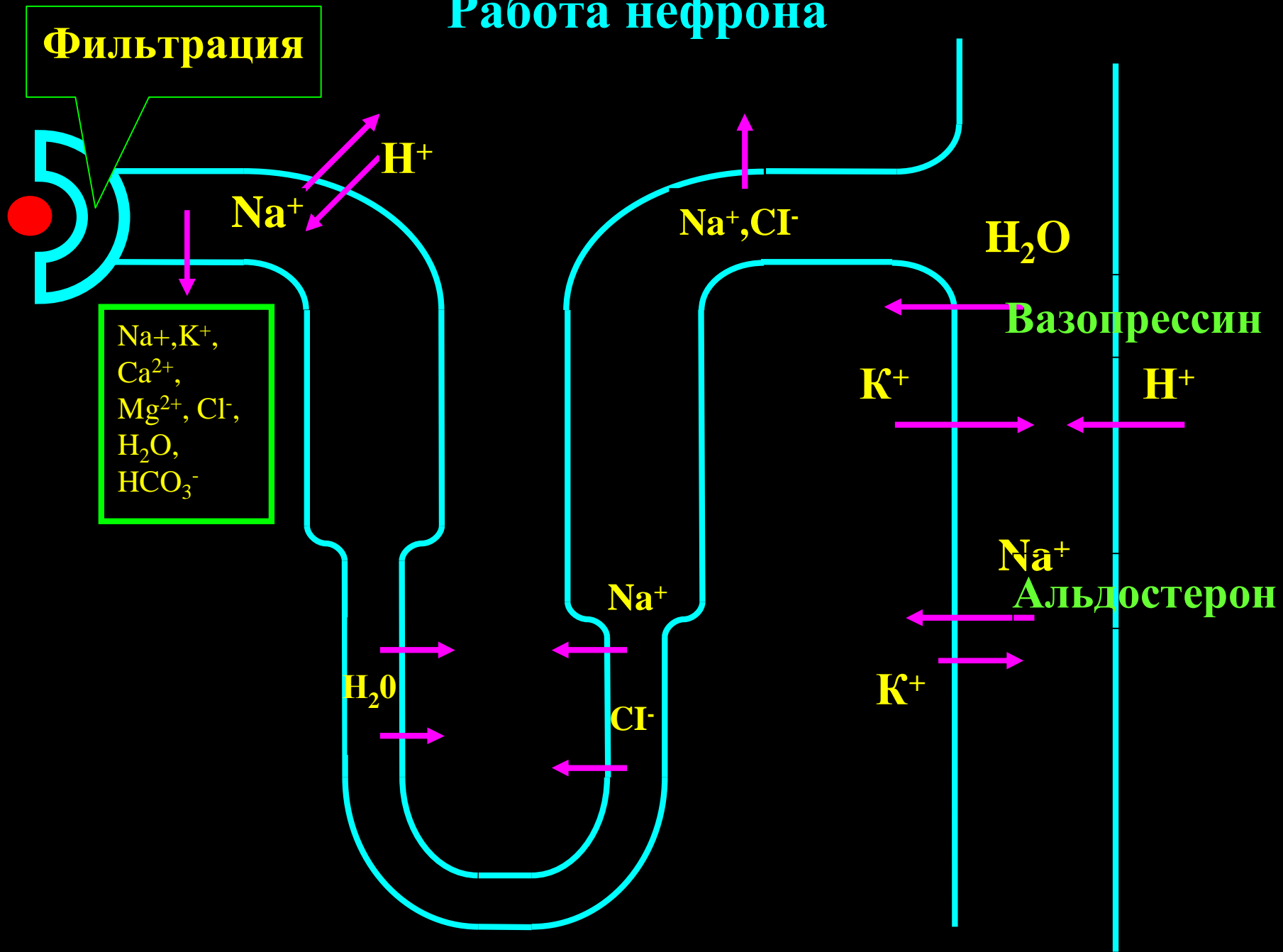
Механизм его действия многогранный:

- ∅ Взаимодействует с V-рецепторами, они подразделяются на 2 основных класса V_1 и V_2 .
- ∅ V_2 -рецепторы сопряжены с аденилатциклазой, а V_1 – с фосфатидилинозитольным циклом (вторичные передатчики – инозитолтрифосфат и диацилглицерол).
- ∅ Поэтому действие вазопрессина будет довольно, так и отличаться от того которое сложилось в нашем представлении.

Направленность действия вазопрессина

Влияние на R	Локализация действия	Механизм действия	Эффекты
V_1	Тромбоциты	Стимуляция агрегации и дегрануляция тромбоцитов	Стимуляция тромбообразования
V_{1a}	Артериальные сосуды	Повышение тонуса гладких мышц сосудов	Вазопрессорное действие
V_{1b}	Передняя доля гипофиза	Стимуляция высвобождения кортикотропина	Стимуляция высвобождения гидрокортизона
V_2	Дистальная часть нефрона	Усиление реабсорбции воды	Антидиуретическое действие
V_2	Система свертывания крови	Повышение VIII фактора свертывания крови	Гемостатическое действие

Работа нефрона



Регуляция процесса мочеобразования нейрогуморальными факторами

∅ Предсердный натриуретический фактор - продуцируется кардиоцитами предсердий, заполненных секреторными гранулами. Взаимодействует со специальными рецепторами, которые связаны с гуанилатциклазой. Их стимуляция приводит к повышению концентрации внутри клетки цГМФ.

Основные эффекты проявляются в виде:

- ∅ Повышения выведения ионов натрия и воды,
- ∅ расслабление гладких мышц,
- ∅ повышения проницаемости сосудов.
- ∅ Диуретический эффект связан с повышением фильтрации (афферентные сосуды почек расширяются, а эфферентные сосуды почек суживаются) и угнетение реабсорбции ионов натрия.
- ∅ Эффект в 10-20 раз сильнее фуросемида, действует кратковременно 10-20 мин.

Регуляция процесса мочеобразования нейрогуморальными факторами

- ∅ **Функция почек так же регулируется простагландинами.**
- ∅ **Их эффект проявляется главным образом при повышении АГ.**
- ∅ **Под влиянием последнего происходит компенсаторное высвобождение простагландинов, которые вызывают компенсаторную вазодилатацию сосудов почек.**
- ∅ **Кроме этого механизма они могут реализовывать свое действие путем увеличения выделения воды за счет снижения эффекта вазопрессина, и уменьшения реабсорбции натрия хлорида, в толстом сегменте восходящей части петли нефрона.**

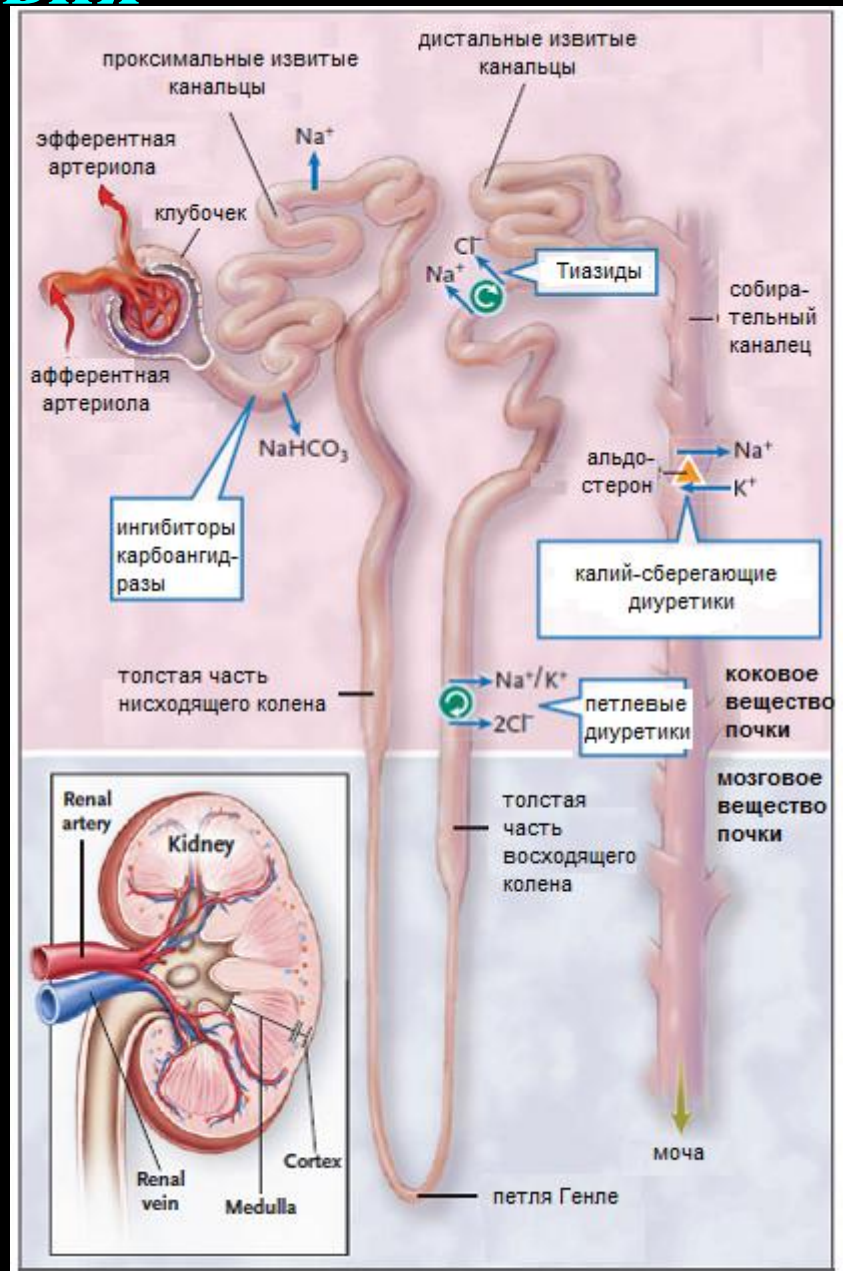
Классификация мочегонных средств по месту приложения в нефроне

- ✓ Действующие на клубочек:
 - *Эуфиллин*
- ✓ Действующие на всем протяжении нефрона:
 - *Осмотические диуретики - Маннит, Сорбид, Мочевина;*
- ✓ Действующие на проксимальный каналец:
 - *Ингибиторы карбоангидразы – Ацетазоламид (диакарб).*
- ✓ Петлевые:
 - *Фуросемид (лазикс), Этакриновая кислота (урегит), Торасемид (унат);*
- ✓ Действующие на начальную часть дистального канальца:
 - *Тиазидные сульфонамиды – Гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), Метолазон.*
 - *Нетиазидные сульфонамиды – Клопамид (бринальдикс), Хлорталидон, (гигротон, оксодолин), Индапамид (арифон), Ксипамид (аквафор).*
- ✓ Действующие на конечную часть дистального канальца:
 - *Конкурентные антагонисты альдостерона – Спиронолактон (верошпирон), Канреонат калия;*
 - *Блокаторы транспорта Na – Триамтерен (птерофен), Амилорид (мидамор).*
- ✓ Растительные диуретики: *Толокнянки лист, Березы почки, Брусники лист, Хвоща полевого трава, Можжевельника плоды.*
- ✓ Комбинированные диуретики: *Триампур, Модуретик.*

Классификация мочегонных средств по силе действия

Ø О силе действия мочегонных препаратов судят по их способности увеличивать экскрецию натрия с мочой.

Ø По этому показателю все диуретики делят на:



Следствия изменений фильтрации и реабсорбции на 10%

	Фильтрация л/сутки	Реабсорбция	Диурез, л/сутки
Норма	100	99 %	1
- фильтрации на 10% (мах - до 50%)	110	99 %	1,1
- реабсорбции на 10%	100	89 %	11

Классификация мочегонных средств по силе действия

Сильные	Средние	Слабые
Снижают реабсорбцию ионов натрия на 10-25%	Снижают реабсорбцию ионов натрия на 5-8%	Снижают реабсорбцию ионов натрия менее чем на 3%
<ul style="list-style-type: none">Ø ФуросемидØ Этакриновая кислотаØ БуметанидØ Осмодиуретики	<ul style="list-style-type: none">Ø ДихлотиазидØ ХлорталидонØ КлопамидØ Оксодолин	<ul style="list-style-type: none">Ø АцетазоламидØ КсантиныØ СпиринолактонØ АмилоридØ Триамтерен

Классификация мочегонных средств по скорости наступления эффекта

Мочегонные препараты экстренного действия.

ü Начало их эффекта от нескольких минут с момента введения до 1 часа, продолжительность от 2 до 8 часов.

ü Фуросемид (лазикс, фурантрил), этакриновая кислота (урегит), буметанид (буфенокс), пиретанид (ареликс), торасемид (унат), маннит, сорбит, мочеви́на.

Классификация мочегонных средств по скорости наступления эффекта

Мочегонные средней скорости и длительности действия.

- Û Действие этих препаратов начинается через 1-4 часа и продолжается от 9 до 24 часов.**
- Û Гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлортиазид), индапамид (арифон), ксипамид (аквафор), клопамид (бринальдикс), метазолон, амилорид (мидамор), триамтерен (птерофен), ацетазоламид (диакарб).**

Классификация мочегонных средств по скорости наступления эффекта

ü Мочегонные медленного и длительного действия:

ü Оксодолин (гигротон, хлорталидон), действие начинается через 1-4 часа и продолжается 3 дня.

ü Спиринолактон (верошпирон, альдактон), начало мочегонного действия отмечается через 2-5 дней, продолжительность от 5 до 7 дней. Эффект длится 2-3 дня после отмены.

Классификация мочегонных средств по длительности действия

Малая (до 8 часов)	Средняя (12-24 часа)	Большая (более 24 часов)
<ul style="list-style-type: none">Ø ФуросемидØ Этакриновая кислотаØ МаннитолØ Триамтерен	<ul style="list-style-type: none">Ø ДихлотиазидØ ЦиклометиазидØ ИндапамидØ КлопамидØ Амилорид	<ul style="list-style-type: none">Ø СпиринолактонØ Хлорталидон

Классификация по влиянию на параметры кисотно-основного состояния

- ∅ Препараты, прием которых сопровождается выраженным *метаболическим ацидозом* (ацетозоламид).
- ∅ Препараты, при длительном введении высоких доз возникает *умеренный метаболический ацидоз* (амилорид, триамтерен, спиронолактон, канкреонат калия).
- ∅ Препараты, при длительном лечении высокими дозами возникает *умеренный метаболический алкалоз* (все остальные).

Осмотические мочегонные средства

Ø Маннит,

Ø Сорбит,

Ø Мочевина.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Точка приложения

∅ На всем протяжении нефрона, преимущественно проксимальные канальцы.

Механизм действия

- ∅ Препараты повышают осмотическое давление в плазме крови, что приводит к извлечению воды из отёчных тканей и увеличению объёма циркулирующей крови («отёку крови»).
- ∅ В результате увеличивается кровоток в клубочках почек, что сопровождается большей фильтрацией, а также кровоток в перитубулярном пространстве, что влечёт за собой нарушение работы противоточно-поворотной системы петли Генле.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

- ∅ Препараты – хорошо фильтруются в клубочках и практически не реабсорбируются из первичной мочи.
- ∅ Их концентрация и осмотическое давление мочи в канальцах по мере продвижения в дистальном направлении возрастают. Это нарушает концентрационную функцию нефрона, задерживает реабсорбцию воды и ионов натрия. В результате увеличивается их выведение.
- ∅ Кроме того, возрастание объёма циркулирующей крови вызывает усиление выработки специальными клетками правого предсердия и печенью натрийуретического фактора, нарушающего реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и уменьшающего секрецию альдостерона, что тормозит реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

✓ Скорость и длительность действия

- Экстренного действия.

✓ Выраженность действия

- Сильные препараты.

✓ Изменение кислотно-основного
состояния в крови

- Не меняется.

Фармакокинетика осмотических диуретиков

- Ø Препараты вводят внутривенно струйно, медленно (*но не капельно!*).
- Ø Маннит плохо (около 10%) проникает в клетки тканей, он практически полностью остается в кровеносном русле.

Фармакокинетика осмотических диуретиков

- ∅ Мочевина и сорбит довольно быстро поступают в клетки.
- ∅ При этом мочевина очень медленно там биотрансформируется, повышает осмотическое давление в тканях и этим привлекает жидкость из кровеносного русла (эффект рикошета).
- ∅ Сорбит, наоборот, быстро и практически полностью в тканях превращается в гликоген, что снижает его эффективность.
- ∅ В раннем детском возрасте (до 3-4 мес) элиминация маннита осуществляется медленнее, чем у более старших детей, в связи с чем «высушивающее» действие маннита у них сильнее выражено и более длительно.

Побочные эффекты осмотических диуретиков

- ∅ Головная боль, тошнота, рвота;**
- ∅ При попадании препаратов под кожу возникают болезненные кровоизлияния и некроз тканей;**
- ∅ Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ и билирубина, что может вызвать развитие билирубиновой энцефалопатии и кровоизлияний;**
- ∅ Эффект рикошета и повышение уровня остаточного азота в крови при применении мочевины.**

Показание к использованию осмотических диуретиков

∅ При угрозе или возникновении острого отёка мозга.

Но если отёк мозга является следствием травмы черепа, воспаления ткани мозга или его оболочек, осмотические диуретики не применяют, т.к. из-за нарушенной функции гематоэнцефалического барьера не создаётся разница осмотического давления в крови и цереброспинальной жидкости.

∅ Токсический отёк лёгких, возникший после воздействия на них бензина, керосина, скипидара, формалина. Если причиной отёка лёгких явилась сердечная недостаточность, применять данные препараты нельзя, т. к. привлекая жидкость из тканей в ровеносное русло они увеличивают нагрузку на сердце.

Показание к использованию осмотических диуретиков

- Ø Отёк гортани.
- Ø Глаукома во время криза или предоперационной подготовки.
- Ø Острые отравления лекарственными веществами (барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, ПАСК, борной кислотой), ядами.
- Ø Шок, ожог, сепсис, перитонит, остеомиелит.
В этих случаях осмотические диуретики улучшают выведение токсических веществ, способствуют повышению сниженного артериального давления.
- Ø Осмотические диуретики нельзя применять при отравлениях, если возникает кардиотоксический эффект.

Дозирование

- ∅ Маннит назначают 0,5-1,5 г/кг/ массы тела больного в/в;
- ∅ Мочевина 45 г. растворить в 115 мл. 10% р-ра глюкозы в/в.

«Петлевые» мочегонные средства

- ∅ Фуросемид (лазикс),
- ∅ Этакриновая кислота (урегит),
- ∅ Торасемид (унат).

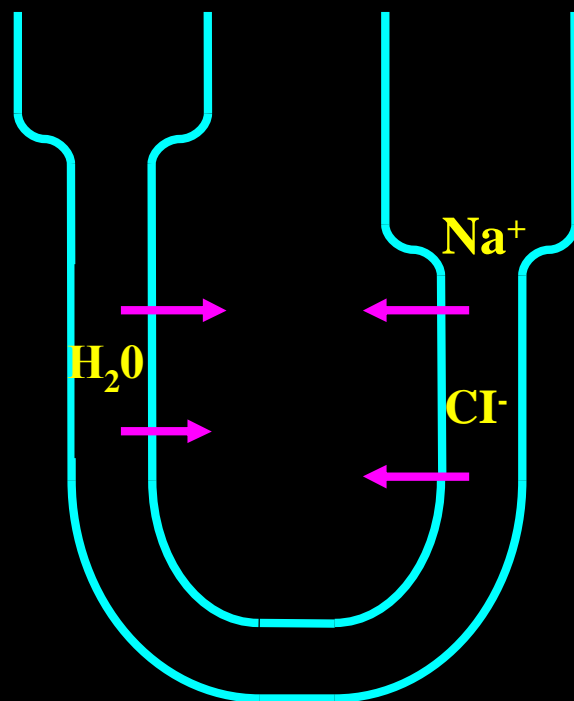
∅ Названные диуретики начинают оказывать свое действие только после их попадания в первичную мочу путем секреции в проксимальных канальцах.



Механизм действия

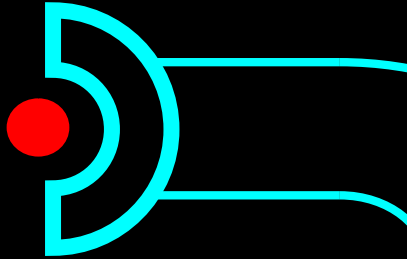
Ø За счет прямой блокады сульфгидрильных групп ферментов в эпителиальных клетках восходящей части петли Генле угнетает процессы энергообразования (окислительное фосфорилирование и гликолиз), что понижает активную реабсорбцию ионов натрия, хлора и частично калия.

Ø Это приводит к нарушению работы противоточно-поворотной системы петли Генле.



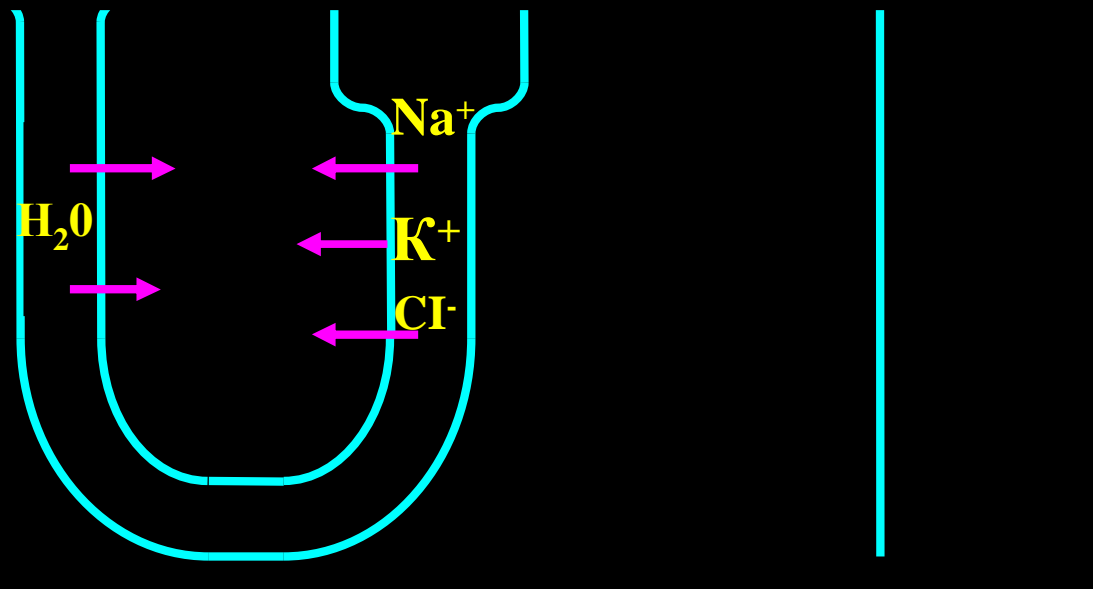
Место действия
Восходящая часть
петли Генле

Механизм действия

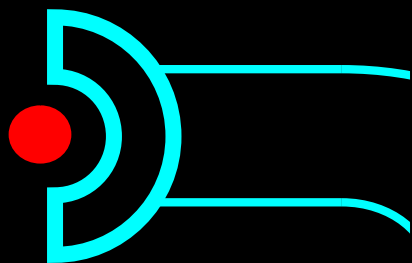


∅ Ингибирование в клетках эпителия утолщённой части восходящей петли Генле электронейтрального переносчика, осуществляющего совместную реабсорбцию иона натрия (положительный заряд) и иона калия (положительный заряд) и двух ионов хлора (отрицательный заряд).

∅ Ионы остаются в просвете канальца и уменьшается реабсорбция воды.

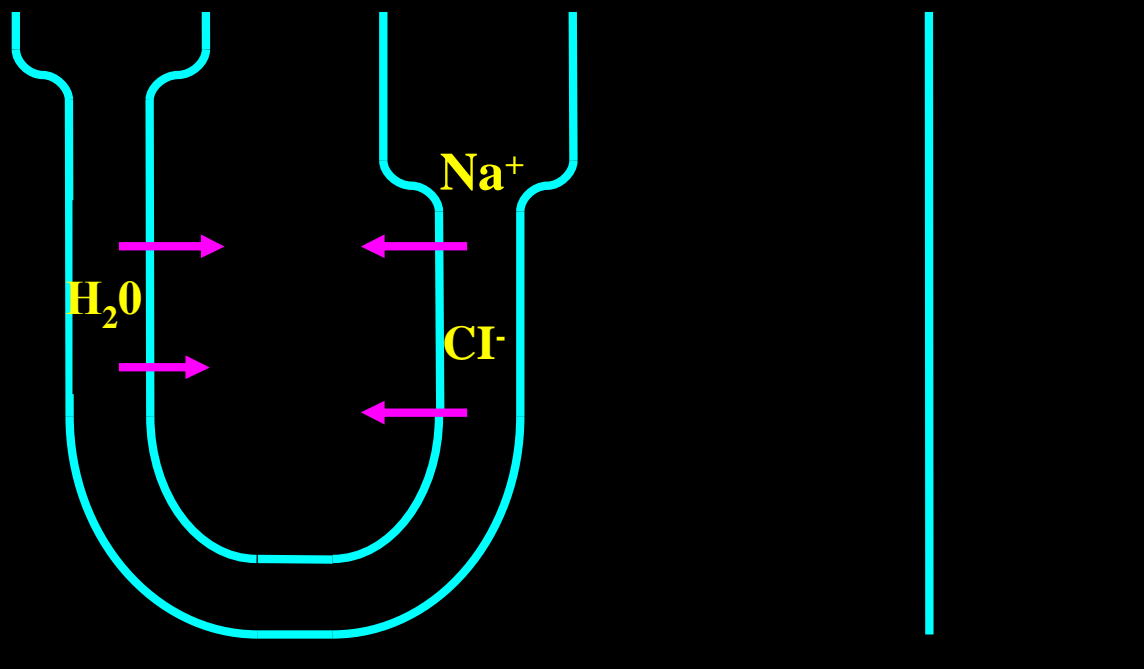


Механизм действия



Ø Препараты расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, в частности повышают почечный кровоток за счет увеличения синтеза простагландинов (I₂, E₂) в эндотелиальных клетках сосудов.

Ø Это приводит к повышению клубочковой фильтрации, что способствует усилению мочегонного эффекта.



Механизм действия

- Ø В этом же отделе препараты тормозят процесс активной реабсорбции магния, увеличивая его выведение с мочой. Снижение уровня магния в плазме крови приводит к уменьшению продукции паратгормона, что сопровождается снижением реабсорбции кальция.
- Ø Этакриновая кислота конкурирует с антидиуретическим гормоном за рецепторы на эпителии в собирательных трубочках почек.

«ПЕТЛЕВЫЕ» ДИУРЕТИКИ

✓ Скорость и длительность действия

**Препараты экстренного действия
(парентерально). Энтерально – через
30 мин. До 4-6 часов.**

✓ Выраженность действия

**Препараты с сильным мочегонным
эффектом.**

**✓ Изменение кислотно-основного
состояния в крови**

Гипохлоремический алкалоз.

Фармакокинетика петлевых диуретиков

- Ø Препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, биоусвоение составляет 60-70%.
- Ø В крови «петлевые» диуретики связываются с белками более, чем на 95%.
- Ø Биотрансформация осуществляется в печени за счет образования парных соединений с глюкуроновой кислотой.
- Ø Препараты экскретируются почками путем фильтрации и канальцевой секреции (75%) и частично печенью с желчью.
- Ø Период полуэлиминации из крови колеблется от 30 до 90 мин.
- Ø Кратность назначения 1 (2) раза в сутки.

Фармакокинетика диуретиков

Препарат	Биодоступность (%)	T 1/2, (ч.)	Основной путь элиминации	Начальная доза в сутки (мг)	Длительность действия (часы)	Терапевтические дозы (мг/сутки)	Кратность приема в сутки
Фуросемид	10 - 90	0,3 - 3,4	почки + печень (40%)	10 - 40	6 - 8	20 - 200	3-2-1
Буметанид	60 - 90	60 - 90	почки + печень	0,5 - 1,0	4 - 6	10	1
Торасемид	80 - 90	0,8 - 6.0	почки + печень	5-10	24	10-100	1

Побочные эффекты при использовании петлевых диуретиков

- ∅ Артериальная гипотония, ортостатические явления.
- ∅ Обезвоживание организма («высушивающий» эффект).
Может привести к сгущению крови и тромбозу.
- ∅ Гипонатриемия.
Может приводить к поражению центральной нервной системы. Сопровождается следующими симптомами: тошнота, рвота, диарея, слабость.
- ∅ Гипокалиемия.
Сопровождается слабостью, анорексией, запором, нарушением сердечной деятельности.
- ∅ Гипомагниемия и гипокальциемия.
Сопровождается болями в сердце, судорожными сокращениями, аритмиями, нарушениями со стороны свёртывающей системы крови, уро- и холелитиазом (последний можно предотвратить одновременным приёмом гидрохлортиазида).

Побочные эффекты при использовании петлевых диуретиков

∅ Гипохлоремический алкалоз.

Для уменьшения алкалоза назначают калия хлорид.

∅ Гиперурикемия.

Возникает как следствие нарушения препаратами секреции мочевой кислоты в просвет канальца. Появляется опасность артралгий, ятрогенной подагры.

∅ Повышение концентрации глюкозы в крови.

Связано с подавлением секреции инсулина.

∅ «Фуросемид-зависимая почка» - результата длительного применения «петлевых» диуретиков.

∅ Ототоксичность.

При комбинировании препаратов с другими ототоксичными средствами, при наличии у больного отита, менингита, почечной недостаточности возникает необратимая патология органов слуха.

Взаимодействие петлевых диуретиков

✓ Взаимодействие

- ∅ Комбинируют с триамтереном или амилоридом.
- ∅ Комбинируют с антигипертензивными препаратами.
- ∅ Комбинируют с препаратами для лечения сердечной недостаточности.

✓ Нельзя назначать

1. Одновременно с ото- и нефротоксичными препаратами (усиление нежелательных эффектов).
2. С нестероидными противовоспалительными средствами (фармакодинамический антагонизм).
3. При взаимодействии с препаратами, интенсивно связывающимися с белком (непрямые антикоагулянты, клофибрат) происходит вытеснение диуретиков из связи с альбуминами и ослабление их эффектов.

Показание к использованию петлевых диуретиков

- 1. Ликвидация острой и рефрактерной хронической сердечной недостаточности.**
- 2. Гипертонический криз (фуросемид, этакриновая кислота).**
- 3. Гипертоническая болезнь (эпизодически).
Снижают объём циркулирующей крови.**

Показание к использованию петлевых диуретиков

4. Отёк лёгких и мозга любого генеза.

При отёке мозга на фоне менингита резко увеличивается концентрация антидиуретического гормона в крови, поэтому препаратом выбора следует считать этакриновую кислоту,

которая конкурирует с гормоном за его рецепторы.

5. Острая и хроническая почечная недостаточность.

Препараты можно назначать в любую фазу почечной недостаточности.

6. Глаукоматозный криз. После снятия острого болевого синдрома переходят на диакарб.

7. Острое отравление техническими жидкостями, ядами, лекарственными веществами.

8. Эссенциальная гиперкальциемия, гиперкальциемия, возникшая на фоне передозировки витамина Д.

Показание к использованию петлевых диуретиков

- ✓ Кратность назначения 1-2 раза в сутки.**
- ✓ Вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно).**
- ✓ Принимают внутрь натощак.**
- ✓ Один или несколько курсов по 3-5 дней с перерывами для компенсации электролитного дисбаланса.**

ФУРОСЕМИД

∅ Rp: Furosemidi 0,04

D. t. d. N. 50 in tab.

S. По 1/2 таблетке 1 раз в 3 дня утром.

∅ Rp: Sol. Furosemidi 1% - 2ml

D t. d. N. 5 in amp.

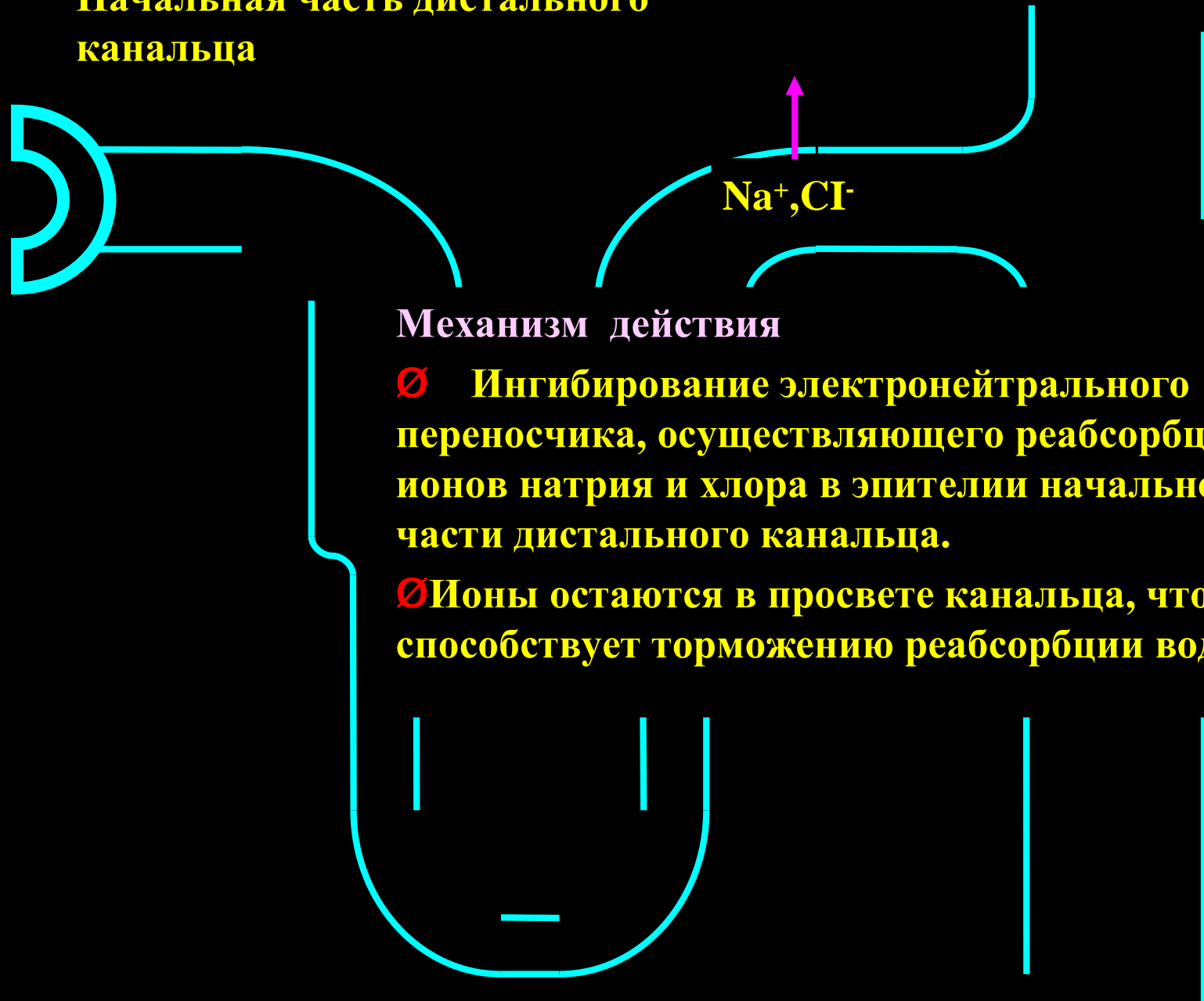
S. По 1 ml в/м однократно

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

- Ø Тиазидные сульфонамиды –
*Гидрохлортиазид (гипотиазид,
дихлортиазид), Метолазон.*
- Ø Нетиазидные сульфонамиды –
*Клопамид (бринальдикс), Хлорталидон
(гигротон, оксодолин), Индапамид
(арифон), Ксипамид (аквафор).*

Место действия

Начальная часть дистального канальца



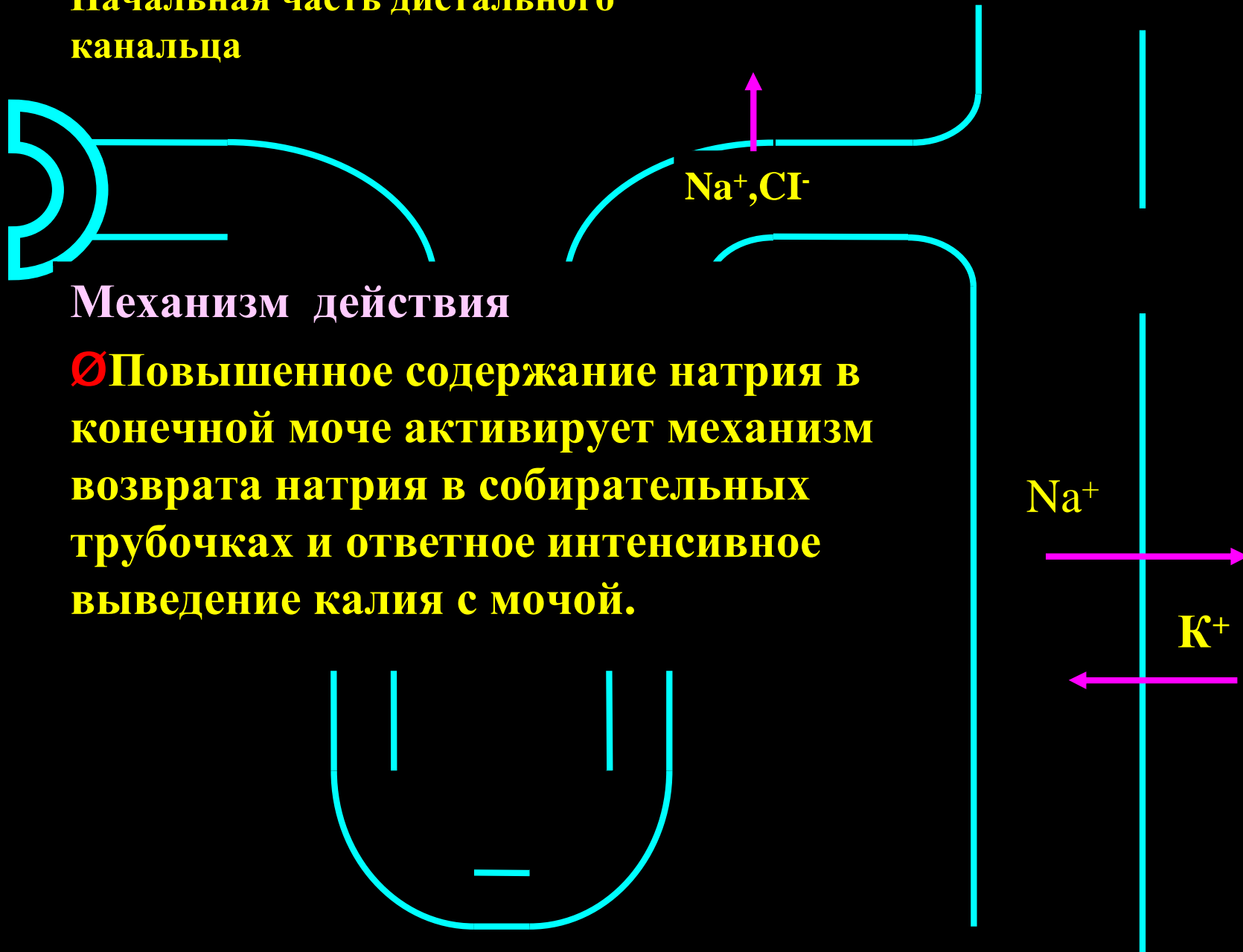
Механизм действия

∅ Ингибирование электронейтрального переносчика, осуществляющего реабсорбцию ионов натрия и хлора в эпителии начальной части дистального канальца.

∅ Ионы остаются в просвете канальца, что способствует торможению реабсорбции воды.

Место действия

Начальная часть дистального канальца

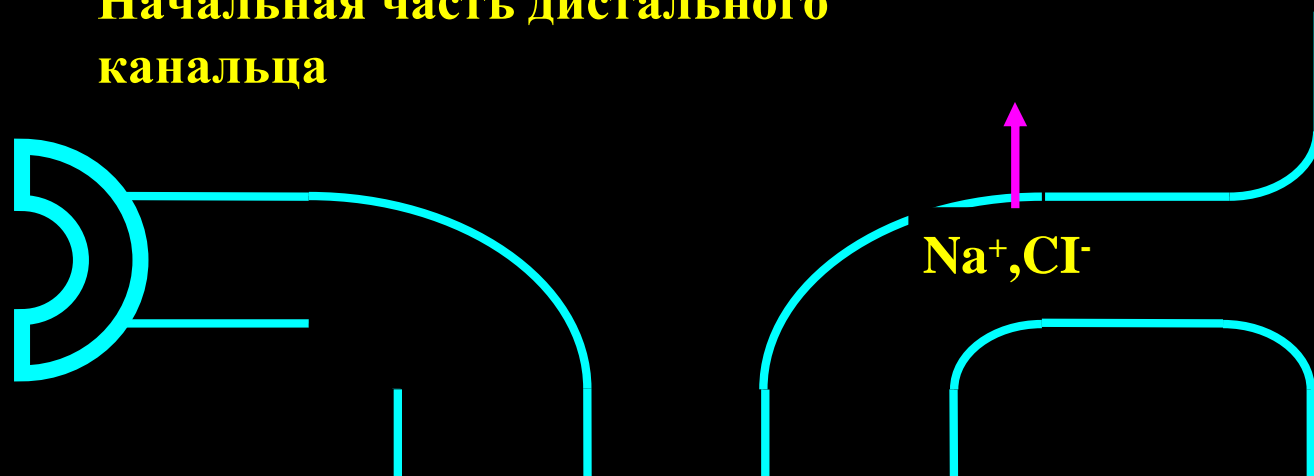


Механизм действия

Ø Повышенное содержание натрия в конечной моче активирует механизм возврата натрия в собирательных трубочках и ответное интенсивное выведение калия с мочой.

Место действия

Начальная часть дистального канальца



Механизм действия

Ø Тиазиды увеличивают реабсорбцию ионов кальция в канальцах дочек, что приводит к гиперкальциемии (и гипокальциурии), которая тормозит секрецию паратгормона околощитовидной железой.

Ø Недостаток паратгормона нарушает процесс активной реабсорбции ионов магния в петле Генле, поэтому увеличивается выведение магния с мочой, особенно при длительном применении препаратов.

Ø Препарата вызывают конкурентный блок выведения уратов. Это может привести к обострению или провокации подагрического артрита.

Тиазидоподобные диуретики

- Ø Индапамид по химической структуре относится, как и клопамид, к производным хлорбензамида.
- Ø Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что наряду с диуретическим эффектом он оказывает прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии.
- Ø Сосудорасширяющее действие индапамида объясняют тем, что он является слабым антагонистом кальция.
- Ø При такой же, как у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, антигипертензивной эффективности индапамид не оказывает существенного влияния на липидный состав крови и углеводный обмен.
- Ø В отличие от других диуретиков индапамид, по-видимому, не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина.

Тиазидоподобные диуретики

- Ø Ксипамид по своим фармакодинамическим характеристикам больше напоминает петлевой, чем тиазидный диуретик.
- Ø Точка приложения действия этого препарата - перитубулярная часть начального отдела дистального канальца. Таким образом механизм действия ксипамида отличается от такового у тиазидов, несмотря на их структурное сходство.
- Ø В отличие от тиазидных и тиазидоподобных диуретиков ксипамид увеличивает экскрецию ионов кальция с мочой.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

✓ Скорость и длительность действия

Через 1-3 часа.

Пик через 4-8-12 часов в зависимости от препарата.

Длительность от 8-12 (дихлотиазид, клопамид) до 1-2 суток (циклометиазид).

Практически не подвергаются биотрансформации.

✓ Выраженность действия

Препараты средней силы действия.

✓ Изменение кислотно-основного состояния в крови

Гипохлоремический алкалоз.

Фармакокинетика тиазидных диуретиков

- Ø Препараты назначают внутрь утром натощак, они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, их биоусвоение составляет 60-80 %.
- Ø Связывание с белками плазмы колеблется от 40 до 65 %.
- Ø Тиазиды хорошо проникают в разные ткани, особенно большой объем распределения у индапамида и оксодолина.
- Ø Период полуэлиминации из крови гидрохлортиазида, циклометиазида и мефрузида 6-10 ч. Кратность их назначения 1-2 раза в сутки.
- Ø Препараты практически не подвергаются биотрансформации, они выводятся почками в неизменном виде. При острой и хронической почечной недостаточности увеличивается период полуэлиминации тиазидов и снижается их эффективность.

Фармакокинетика диуретиков

Препарат	Биодоступность (%)	T 1/2, (ч.)	Основной путь элиминации	Начальная доза в сутки (мг)	Длительность действия (часы)	Терапевтические дозы (мг/сутки)	Кратность приема в сутки
Гидрохлортиазид	60 - 80	10 - 12	почки	25	12 - 18	25-200	1
Индапамид	90 - 100	15 - 25	почки + печень (30%)	1,25	12 - 24	1,25 - 2,5	1-2
Хлорталидон	60 - 65	24 - 50	почки + печень	25	24 - 72	25-100	1
Метолазон	50 - 60	8 - 14	почки + печень	2,5	12-36	10	1

Побочные эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

1. Гипокалиемия.

2. Гипомагниемия. В связи с гипокалиемией и гипомагниемией возникают нарушения сердечной деятельности, мышечная слабость, сонливость. (Необходим контроль уровня калия в крови, прерывистое назначение препаратов, использование богатых калием продуктов, ограничение натрия в пище).

3. Гиперурикемия.

Результат задержки мочевой кислоты, экскретируемой теми же транспортными механизмами, что и тиазиды.

Побочные эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

4. Гиперкальциемия. Отложение кальция в стенках сосудов и мягких тканях.

ü Но, уменьшает риск развития переломов костей у больных с остеопорозом.

5. Гиперлипидемия. Способствует развитию атеросклероза.

6. Гипергликемия. Угнетения секреции инсулина.

7. Ортостатическая гипотония.

8. Диспептические явления (тошнота, рвота).

9. Гипохлоремический алкалоз. В связи с небольшой потерей хлоридов и интенсивной потерей бикарбонатных анионов.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

✓ Взаимодействие

- ü 1. Целесообразна комбинация с калийсберегающими диуретиками.
- ü Выпускаются комбинированные препараты – триампур. Однако в силу различной фармакодинамики и фармакокинетики салуретики и калийсберегающие препараты целесообразно назначать по отдельности с интервалом в 2-3 часа, применяя вначале калийсберегающие средства.
- ü 2. Тиазиды увеличивают опасность возникновения интоксикации сердечными гликозидами.
- ü 3. Усиливают гипокалиемию, возникающую при назначении глюкокортикоидов.
- ü 4. Потенцируют эффекты антидеполяризующих миорелаксантов.
- ü 5. Потенцируют действие барбитуратов (снотворное действие).

Показания к применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Применение

- ∅ Только перорально.
- ∅ Длительными курсами.
- ∅ Кратность назначения 1-2 раза в сутки. Терапию проводят курсами по 4-5 дней с перерывами 2-3 дня для компенсации потери калия (диета, препараты калия).

1. Лечение отёков, связанных с недостаточностью кровообращения на почве хронических заболеваний сердца, печени, задержка жидкости при ожирении.

Применение только тиазидов существенно улучшает качество жизни, но уменьшает её продолжительность, т. к. препараты вызывают серьёзные метаболические нарушения

Показания к применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

2. Лечение гипертонической болезни.

При длительном назначении препаратов этой группы развивается атеросклероз и ятрогенная подагра, понижается толерантность к глюкозе. Поэтому использование тиазидов при данной патологии весьма ограничено.

Исключение – индапамид. Не вызывает выраженных метаболических нарушений.

3. Идиопатическая кальциурия (оксалатные камни в мочевыводящих путях, профилактика образования камней).

4. Несахарный диабет (нефрогенная форма).

Тиазиды увеличивают чувствительность рецепторов в собирательных трубках нефрона к антидиуретическому гормону.

5. Токсикоз беременных (нефропатия, отеки, эклампсия)

При заболеваниях почек не применяют в связи с возможным снижением клубочковой фильтрации.

ДИХЛОТИАЗИД

Rp: Dichlothiazidi 0,025

D. t. d. N. 20 in tab.

S. По 1/2 таблетки 1 раз в день утром

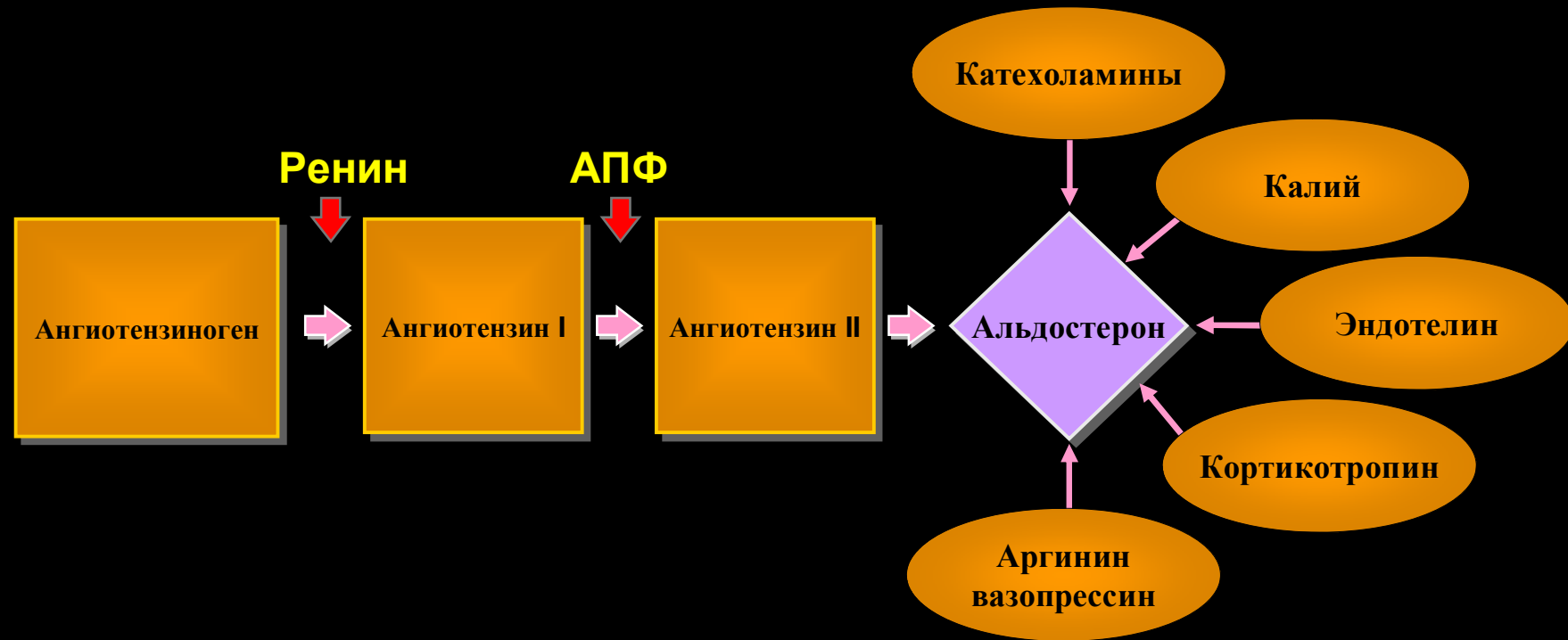
**«КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ
ДИУРЕТИКИ»
БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ**

- ∅ Конкурентные антагонисты альдостерона – *Спиронолактон (верошпирон), Канреонат калия;*
- ∅ Блокаторы транспорта Na – *Триамтерен (птерофен), Амилорид (мидамор).*

✓ Место действия

Конечный сегмент дистального канальца и собирательная трубка.

Факторы, стимулирующие секреция альдостерона



«КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ»

Конкурентные антагонисты альдостерона

✓ Место действия

Конечный сегмент дистального канальца
и собирательная трубка.

Конкурентные антагонисты альдостерона

Механизм действия

- ∅ Являются антагонистами минералокортикоидного гормона альдостерона.
- ∅ Связываются с цитоплазматическим рецептором альдостерона и предупреждают его переход в активную конформацию, синтез альдостерон-индуцированных протеинов и их эффекты.
- ∅ После введения препарата происходит ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы в дистальном отделе нефрона и зависимой от неё секреции ионов калия в его просвет (уменьшается число и проходимость калиевых каналов в апикальной мембране эпителиальных клеток).
- ∅ В результате снижается выделение калия с мочой.

Конкурентные антагонисты альдостерона

- Ø Одновременно спиронолактон ограничивает поступление натрия в сосудистую стенку, понижая чувствительность к сосудосуживающим веществам и артериальное давление.
- Ø Этим препарат уменьшает постнагрузку на сердце.
- Ø Препятствует в сердце активации фибробластов, что приводит к понижению синтеза коллагена, росту коллагенового матрикса и развитию интерстициального миокардиального фиброза, уменьшению «жёсткости» левого желудочка, а в конечном счёте к остановке прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Спиронолактон

Изофермент
3A4

Спиронолактон
пролекарство



Канренон
активное вещество

Конкурентные антагонисты альдостерона

✓ **Скорость и длительность действия**

Медленные.

В печени спиронолактон превращается в несколько активных метаболитов, из них основным является канренон, обладающий 70% активности спиронолактона.

✓ **Выраженность действия**

Слабые диуретики.

✓ **Изменение кислотно-основного состояния в крови**

Метаболический ацидоз.

Конкурентные антагонисты альдостерона

✓ Применение

Кратность 2-4 раза в сутки.

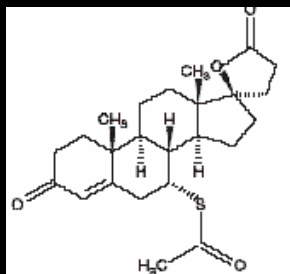
1. Первичный гиперальдостеронизм
(синдром Кона).

2. Вторичный гиперальдостеронизм
при хронической сердечной
недостаточности, циррозе печени,
длительном назначении других
мочегонных.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Побочные эффекты

Спиронолактон



Рецепторы к

- ü Андрогенам
- ü Минералокортикоидам
- ü Прогестинам

Неселективные

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

✓ Побочные эффекты

∅ Гиперкалиемия и метаболический ацидоз.

∅ У мужчин – гинекомастия.

∅ У женщин – андрогенные эффекты
(нарушение менструального цикла).

∅ Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (результат устранения благоприятного влияния альдостерона на репаративные процессы в слизистой оболочке).

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Механизм действия

- Ø Они блокируют пассивный транспорт натрия и калия через апикальную мембрану эпителия дистальных канальцев почек.
- Ø Блокирует потенциал-независимые натриевые каналы, снижая трансэпителиальный электрогенный транспорт натрия.
- Ø Блокада натриевых каналов вызывает гиперполяризацию апикальной (люменальной) мембраны и снижает трансэпителиальный потенциал, являющийся движущей силой выхода калия в просвет канальца.

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

✓ **Скорость и длительность действия**

Медленные.

✓ **Выраженность действия**

Слабые диуретики.

✓ **Изменение кислотно-основного
состояния в крови**

Метаболический ацидоз.

Фармакокинетика диуретиков

Препарат	Биодоступность (%)	T 1/2, (ч.)	Основной путь элиминации	Начальная доза в сутки (мг)	Длительность действия (часы)	Терапевтические дозы (мг/сутки)	Кратность приема в сутки
Спиронолактон	60 - 90	14	почки + печень (20%)	25	8 - 12	25-200	2
Триамтерен	50	3 - 5	почки + печень	50	12	150-300	2
Амилорид	50	6 - 9	почки + печень (50%)	5	24	5-20	1

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

✓ **Применение.** Кратность назначений 1-2 раза в сутки. Внутрь после еды.

1. В комбинации с другими диуретиками для устранения гипокалиемии и метаболического ацидоза.

2. Самостоятельно только при проведении длительной поддерживающей терапии больных с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью.

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

✓ Побочные эффекты

1. Гиперкалиемия и метаболический ацидоз
(особенно часто у больных с почечной недостаточностью).

2. Триамтерен тормозит процессы кроветворения и регенерации тканей, т.к. по структуре является птеридиновым соединением, близким по химической структуре фолиевой кислоте. Конкурирует за фолатредуктазу (фермент, превращающий неактивную фолиевую кислоту в активную фолиниевую).

БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

✓ Взаимодействие

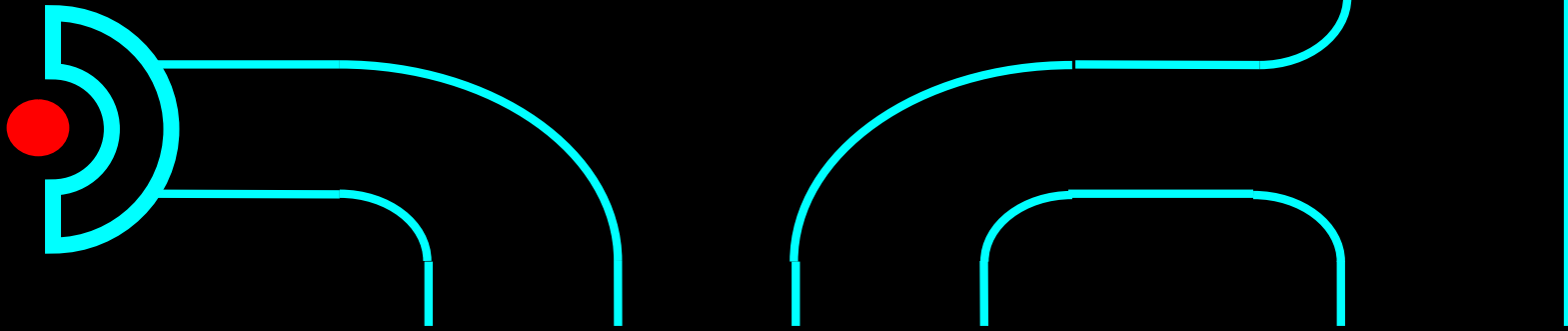
∅ Применяют в комбинации с
мочегонными, выводящими калий.

∅ Опасно сочетание с препаратами калия.

ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

ØЭуфиллин.

Место действия
Клубочек



Механизм действия

Эуфиллин - комбинация алкалоида теофиллина с этилендиамином, придающим алкалоиду растворимость в воде.

Диуретический эффект эуфиллина связывают преимущественно с улучшением почечного кровотока и повышением объема клубочковой фильтрации.

ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

Выраженность действия

∅ Слабые.

Основные эффекты

∅ Препарат обладает широким спектром фармакологической активности (кардиостимулирующей, сосудорасширяющей, бронхолитической, спазмолитической), в котором собственно мочегонному действию отводится небольшая роль.

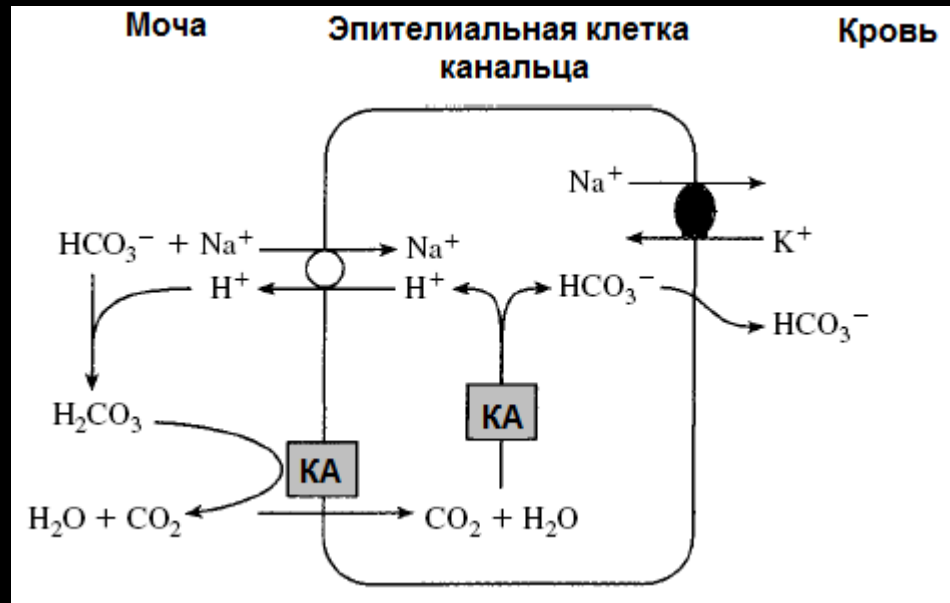
ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

Применение

- ∅ Действие лучше выражено в том случае, когда задержка жидкости в организме обусловлена нарушениями общего и почечного кровообращения.
- ∅ Мочегонный эффект проявляется при внутримышечном введении (1-2 мл 24% раствора), но сильнее при внутривенном (5-10 мл 2,4% раствора медленно после разведения).
- ∅ Дополнительно к кардиостимулирующему мочегонное действие оказывается полезным, поскольку разгружает сосудистое русло от избытка жидкости, чем облегчает работу сердца.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

∅ Ацетазоламид (диакарб).



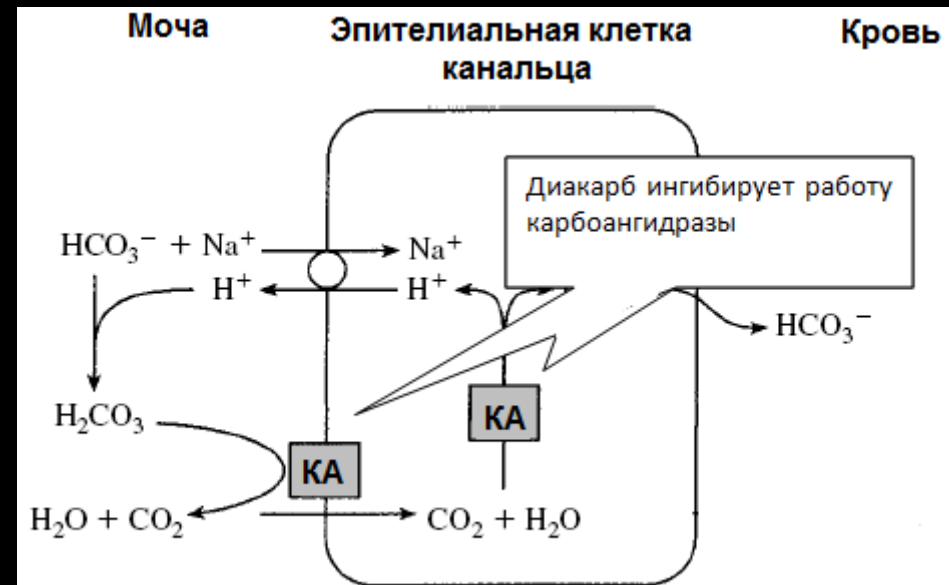


Ø Препараты данной группы снижают активность карбоангидразы, способствующей образованию в эпителиальных клетках проксимального канальца угольной кислоты из углекислого газа и воды.

Ø Вследствие чего ограничивается образование из угольной кислоты ионов водорода и их поступление в просвет канальцев в обмен на натрий, т.е. нарушается реабсорбция натрия, которая сопровождается увеличением выведения бикарбонатов и развитием гиперхлоремического ацидоза.

Механизм действия

- ∅ Не происходит возврата бикарбонатного аниона в кровь, что сопровождается развитием гиперхлоремического ацидоза. Моча приобретает выраженный щелочной характер. Щелочной резерв крови снижается. Задержка H^+ сопровождается компенсаторным увеличением обменной секреции калия.
- ∅ Ингибиторы карбоангидразы являются слабыми натрийуретиками в силу того, что значительная часть нереабсорбированного в проксимальном отделе натрия всасывается в петле Генле и обменивается на ионы калия в дистальном канальце (отсюда и выраженный калийурез на фоне этих препаратов).



ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

- Ø Практически более значимым является способность этих препаратов ингибировать карбоангидразу в других тканях.
- Ø Блокирование фермента сосудистых сплетений в желудочках мозга снижает секрецию цереброспинальной жидкости и внутричерепное давление.
- Ø В цилиарном теле угнетает продукцию внутриглазной жидкости.
- Ø В нейронах мозга снижает содержание натрия и воды.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

✓ Скорость и длительность действия

Максимальная концентрация в крови уже через 2 часа.

Действие до 24 часов.

✓ Выраженность действия

Слабый диуретик.

✓ Изменение кислотно-основного состояния в крови

Гиперхлоремический ацидоз.

Побочные эффекты ингибиторов карбоангидразы

- ∅ **Гипокалиемия;**
- ∅ **Гиперхлоремический ацидоз;**
- ∅ **Остеопороз, гиперкальциурия, образование кальциевых конкрементов в мочевых путях за счет уменьшения выделения цитратов;**
- ∅ **Снижение секреции соляной кислоты в желудке (тоже следствие ингибирования карбоангидразы);**
- ∅ **Большие дозы вызывают диспепсию, парестезии, мышечную слабость, сонливость;**
- ∅ **Аллергические реакции, тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз.**

Показания к применению ингибиторов карбоангидразы

- ∅ Самостоятельного значения в терапии отёков сейчас не имеет
- ∅ Внутрь. 1 раз в сутки. При длительном применении лучше через день.
- ∅ Вместе с гидрокарбонатом натрия для восполнения потерянных с мочой бикарбонатных анионов.
- 1. Снижение внутричерепного давления.
- ∅ Блокирует фермент сосудистых сплетений в желудочках мозга.

Показания к применению ингибиторов карбоангидразы

2. Глаукома.

∅ Можно использовать местно в виде глазных капель.

∅ Ингибирует карбоангидразу ресничного тела глаза, участвующую в секреции камерной влаги.

Бринзоломид
(Азопт)



Показания к применению ингибиторов карбоангидразы

3. Эпилепсия. (petit mal)

∅ В нейронах мозга снижает содержание натрия и воды. При этом заболевании чаще применяют особый режим дозирования – препарат назначают через каждые 8 часов для получения метаболического ацидоза, способствующего снижению судорожной готовности нейронов.

4. Острая горная болезнь.

∅ Патологическое состояние, развивающееся в условиях высокогорья в связи с пониженным атмосферным давлением, гл. образом парциальным давлением кислорода. Характеризуется сосудистыми, дыхательными и нервно-психическими нарушениями.

5. Острое отравление барбитуратами для создания щелочной реакции мочи и усиления их выведения из организма.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

✓ **Взаимодействие**

Для усиления диуретического эффекта их комбинируют с тиазидами, при этом резко возрастает выведение калия и опасность развития гипокалиемии.

Нельзя одновременно назначать с калийсберегающими диуретиками из-за развития тяжёлого системного ацидоза.

Сдвигая реакцию мочи в щелочную сторону, препараты уменьшают экскрецию лекарственных средств, являющихся слабыми основаниями (хинидин, эфедрин).

Действие ингибиторов карбоангидразы усиливается при одновременном приёме солей калия.

Критерии эффективности и безопасности применения мочегонных средств:

1. Лабораторные.

Определение показателей экскреции электролитов с мочой и плазменных величин калия, натрия, магния, хлора, кальция.

Измерение концентрации мочевой кислоты, сахара, холестерина,

параметров кислотно-основного состояния в организме больного.

2. Инструментальные:

ЭКГ Отрицательный зубец Т и расширение комплекса QRST свидетельствуют о возникшей гипокалигемии.

3. Клинические.

Измерение суточного диуреза (количество мочи должно увеличиваться не более, чем в 2 раза, иначе возникает опасность гиперкоагуляции).

Измерение артериального давления (оно может снизиться).

Ликвидация отёков.

Причины рефрактерности к диуретической терапии:

1. Гипонатриемия.

Необходимо уменьшить приём жидкости больным, восполнить потерянный натрий, добавляя его к пище, использовать прерывистые курсы мочегонных препаратов.

2. Гипоальбуминемия.

Возникает при нефротическом синдроме, заболеваниях печени, дистрофии.

Она нарушает транспорт диуретиков, влияющих на канальцы почек.

Необходимо либо увеличить дозу препаратов, либо произвести трансфузию концентрированного раствора альбумина, либо назначить осмотические мочегонные средства.

Причины рефрактерности к диуретической терапии:

3. Гиперальдостеронизм.

Возникает при длительном использовании диуретиков, естественных глюкокортикоидов, или является следствием основного заболевания (правожелудочковая или тотальная сердечная недостаточность, цирроз печени, артериальная гипертензия).

Необходимо комбинировать препараты со спиронолактоном или вводить препараты калия.

4. Ренальная стадия острой почечной недостаточности.

Это – вариант абсолютной рефрактерности к мочегонным средствам.

Необходимо использовать методы экстракорпоральной ультрафильтрации.

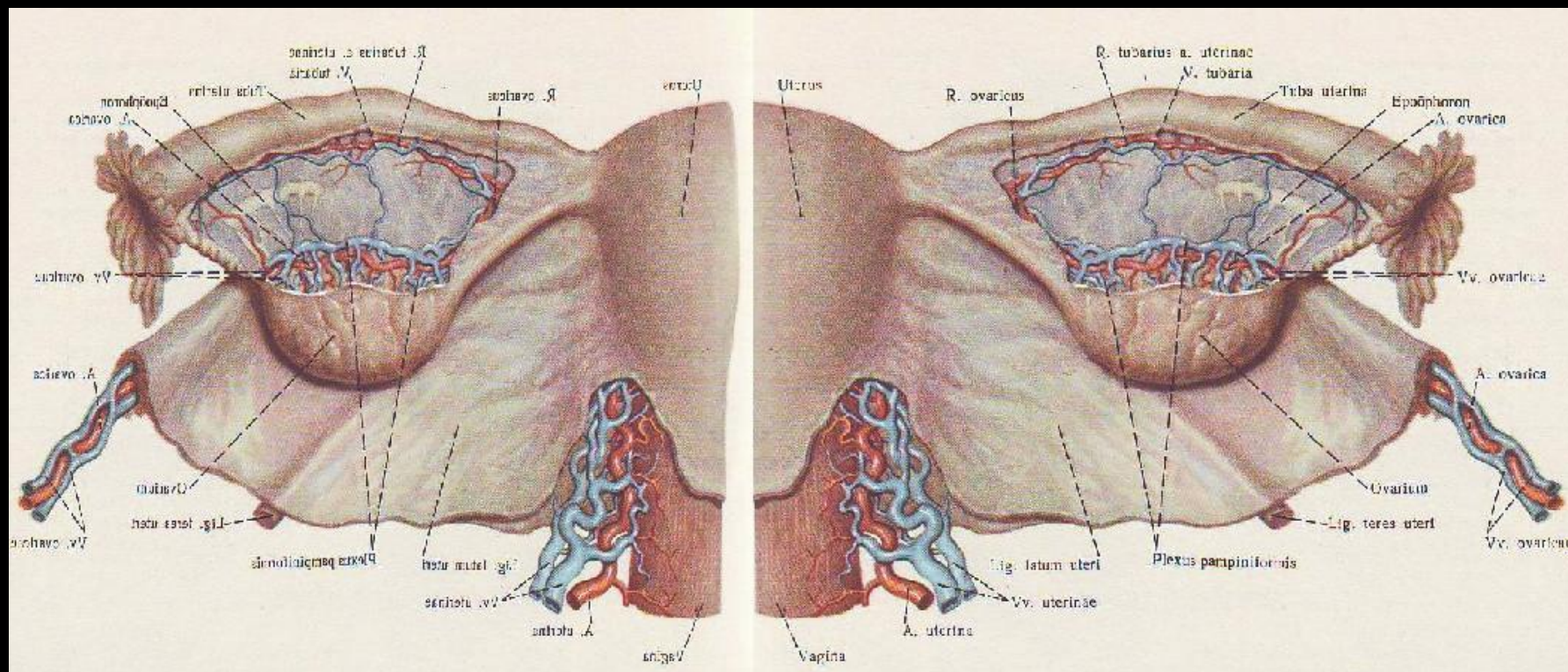


**Если ты думаешь о ничтожестве причин,
приводящих
к твоей гибели,
подумай,
что причины,
приведшие
к твоему
рождению,
не менее
ничтожны**

Талмуд

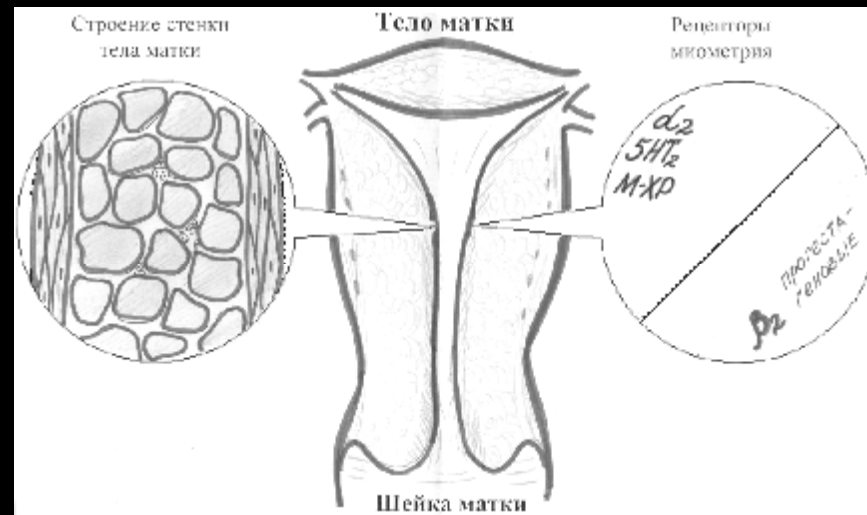
Маточные средства

∅ ЛС, влияющие на миометрий «маточные средства» – это ЛС, усиливающие или уменьшающие сократительную активность или тонус миометрия (мышечного слоя) матки.



Маточные средства

- ∅ **Матка состоит из тела, шейки, маточных труб.**
- ∅ **Стенка тела и шейки матки состоит из трех слоев:**
 - ü **Наружного – серозной оболочки (брюшина),**
 - ü **Среднего – мышечной оболочки (миометрий) , и**
 - ü **Внутреннего – слизистой оболочки (эндометрий).**



Маточные средства

Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется:

- ∅ Симпатическим отделом нервной системы
- ∅ Парасимпатическим отделом нервной системы
- ∅ Гормонами
- ∅ Простагландинами

В мембране миоцитов находятся:

- ∅ 1. М-холинорецепторы
 - ∅ 2. α -адренорецепторы
 - ∅ 3. Внесинаптические β_2 -адренорецепторы
- (возбуждаются циркулирующими в крови катехоламинами и экзогенными адреномиметиками) - стимуляция приводит к угнетению сократительной активности миометрия.



Маточные средства



Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется:

Гормоны:

- ∅ Прогестерон - угнетает сократительную активность и тонус миометрия.
- ∅ Эстрогены; окситоцин – стимулируют сократительную активность и тонус миометрия.
- ∅ Простагландины E2 и F2α. – стимулируют сократительную активность и тонус миометрия + расслабляют и расширяют шейку матки.

Классификация маточных средств

I. ЛС, стимулирующие мускулатуру матки - это ЛС увеличивающие ритмическую сократительную активность - чередование сокращений и расслаблений) и/или повышающие тонус миометрия.

Ø 1. ЛС, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия;

ÿ 1.1 Окситоцин

ÿ 1.2 Препараты простагландинов F_{2α} - Динопрост (Энзапрост F),

Ø 2. ЛС, повышающие преимущественно тонус миометрия.

ÿ 2.1 Препараты алкалоидов спорыньи - Эргометрин (Эргометрина малеат), Эрготамин (Эрготамина гидротартрат).

ÿ 2.2. Окситоцин

Классификация маточных средств

II. ЛС, понижающие тонус и сократительную активность миометрия (токолитические средства)

Ø 2.1 β_2 -адреномиметики -

ü Гексопреналин (Гинипрал), Салбутамол (Сальбупарт), Фенотерол (Партусистен).

Ø 2.2 Гестагены

ü Гидроксипрогестерон (оксипрогестерона капронат).

Ø 2.3. Спазмолитики миотропного действия -

ü Магния сульфат, Дротаверин

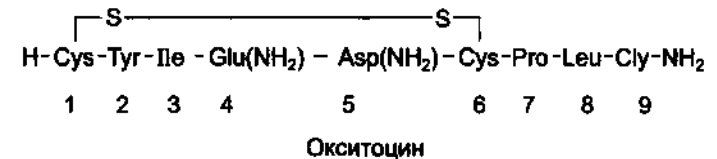
Ø 2.4 М- холиноблокаторы

ü Метоциния йодид

III. Средства, понижающие тонус шейки матки

Ø Препараты простагландинов E2 и F2 α - Динопрост (Энзапрост F),

ОКСИТОЦИН



- Ø **Окситоцин является гормоном задней доли гипофиза, естественным стимулятором родовой деятельности.**
- Ø **В физиологических концентрациях окситоцин вызывает ритмические сокращения миометрия, а при увеличении концентрации повышает и тонус миометрия.**
- Ø **Беременная матка значительно более чувствительна к окситоцину, чем небеременная.**
- Ø **Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов.**

ОКСИТОЦИН

- ∅ Воздействует на специфические рецепторы в миометрии и повышает внутриклеточное содержание Ca^{2+} . Стимулирует ритмические сокращения матки — усиливает и увеличивает их частоту.
- ∅ Действует на миоэпителиальные элементы молочной железы, вызывает сокращение гладкой мускулатуры стенок альвеол и стимулирует поступление молока в крупные протоки или синусы, облегчает его выделение.
- ∅ Обладает прессорными свойствами и может вызвать антидиуретический эффект при применении больших доз.

Окситоцин

- ∅ При внутривенном введении эффект окситоцина развивается через 0,5 - 1 мин, $t_{1/2}$ составляет 1-4 мин.
- ∅ При внутримышечном введении эффект окситоцина наступает через 3-7 мин и длительностью от 30 мин до 3 ч.
- ∅ Окситоцин не связывается с белками плазмы крови.

Окситоцин

Показания к применению:

- ∅ стимуляция родов при слабости родовой деятельности.
- ∅ профилактика и остановка маточных кровотечений в послеродовом периоде.
- ∅ используется для стимуляции выделения молока у кормящих женщин.

Окситоцин

Побочные эффекты

- ∅ повышение артериального давления
- ∅ аритмии и брадикардии (у матери и у плода)
- ∅ гипотонии и шок
- ∅ аллергические реакции, бронхоспазм
- ∅ возможны гипертонус матки
- ∅ преждевременная отслойка плаценты

Противопоказан

- ∅ при узком тазе,
- ∅ рубцах на матке (после перенесенного кесарева сечения, операций на шейке матки),
- ∅ при неправильном положении или лицевом предлежании плода,
- ∅ артериальной гипертензии
- ∅ почечной недостаточности у матери.

Динопрост

- ∅ Относится к простагландинам — ПГF₂альфа.
- ∅ Оказывает выраженное стимулирующее влияние на миометрий в любые сроки беременности и при любой степени раскрытия шейки матки (за счет непосредственного влияния на специфические функциональные структуры клеток миометрия).
- ∅ Повышает содержание в крови ацетилхолина, активирует аденилатциклазу (накапливается цАМФ), стимулирует моторику ЖКТ.
- ∅ Разрушается 15-дегидрогеназой ПГ в печени, эндотелии легочных и сосудов других органов.
- ∅ Выводится преимущественно почками (90% в виде метаболитов в течение 5 ч), около 5% — через кишечник.

Динопрост

Применение.

- ∅ Интраамниотическое введение: прерывание беременности (на сроке 16–20 нед при расчете по первому дню последней нормальной менструации).
- ∅ В/в введение: индукция родов (в срок), изгнание содержимого полости матки в случае внутриутробной гибели плода в III триместре беременности.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность, бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе), ХОБЛ, заболевания легких в стадии обострения, язвенный колит, болезнь Крона, тиреотоксикоз, глаукома, острые инфекции, воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. клинически выраженный хориоамнионит, цервицит), разрыв плодных оболочек (повышение риска интраваскулярной абсорбции динопроста), клинически узкий таз, значительная диспропорция размеров таза матери и головки плода, неправильное предлежание (положение) плода, неконтролируемая артериальная гипертензия, серповидно-клеточная анемия, кесарево сечение или большие хирургические вмешательства на матке (в анамнезе), трудные и/или травматичные роды в анамнезе, 6 и более доношенных беременностей (в анамнезе), кровянистые выделения из половых путей невыясненной этиологии во время беременности, предшествующий дистресс плода.

Динопрост

Побочные действия.

- ❌ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* повышение АД, лабильность АД, тахикардия, развитие или усугубление сердечной недостаточности, АВ блокада II ст., желудочковая аритмия, брадикардия; остановка сердца, ДВС-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз тазовых вен, петехии, носовые кровотечения.
- ❌ *Со стороны респираторной системы:* одышка, кашель, гипервентиляция легких, бронхоспазм.
- ❌ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, сонливость, слабость, потеря сознания, эйфория, парестезии, диплопия, жжение в глазах, миоз.
- ❌ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, паралитическая кишечная непроходимость, икота, боль в животе.
- ❌ *Со стороны мочеполовой системы:* повышенная сократимость мускулатуры матки, боли в матке, разрыв матки, недержание мочи, дизурия, гематурия, атония или гипертонус мочевого пузыря.

Препараты алкалоидов спорыньи

- ∅ Алкалоиды спорыньи (*Secale cornutum*) содержатся в покоящейся стадии гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи.
- ∅ Алкалоиды спорыньи вызывают стойкое тоническое сокращение миометрия, используются для остановки маточных кровотечений и для инволюции матки после родов.
- ∅ Кровоостанавливающее действие вызывается механическим сжатием стенок сосудов при сокращении миометрия.
- ∅ Для ускорения родовой деятельности алкалоиды спорыньи не применяют, поскольку спазм миометрия может вызвать асфикию плода.

Препараты алкалоидов спорыньи

- Ø Эргометрин - природный алкалоид спорыньи с выраженным тонизирующим действием на миометрий, а также гладкие мышцы внутренних органов и сосуды.
- Ø Обладает сродством к различным типам серотониновых рецепторов - агонистические свойства по отношению к 5 HT_{1d} и 5 HT_{1в} типа и допаминергическим рецепторам.
- Ø Подавляет продукцию пролактина, тормозит секрецию молока.

Эргометрина малеат

- ∅ Применяется в акушерской практике при кровотечениях после ручного отделения плаценты и кесарева сечения, при ранних послеродовых кровотечениях, кровянистых выделениях после аборта, при кровотечениях на фоне миом матки, а также при замедленной инволюции матки в послеродовом периоде и для прерывания беременности.
- ∅ Ergometrini maleas - выпускается в таблетках по 0,2 мг и в ампулах по 0,5 и 1 мл 0,02% раствора (0,1 и 0,2 мг).
- ∅ Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно, в последнем случае наблюдается более быстрое наступление эффекта.
- ∅ Разовая доза при парентеральном введении 0,2 мг, при пероральном — 0,2–0,4 мг.
- ∅ В послеродовом периоде назначают внутрь по 0,2–0,4 мг 2–4 раза в день до исчезновения опасности кровотечения — обычно на протяжении 3 дней, внутримышечно или внутривенно по 0,5–1 мл 0,02% раствора 2–3 раза в день.

Эргометрина малеат

Побочное действие:

- ∅ Могут возникать явления эрготизма.
- ∅ Головная боль, галлюцинации, болями в животе, тошнотой, диареей.
- ∅ Препарат противопоказан во время беременности, в 1 и 2 периодах родов, при стенокардии.

Препараты снижающие тонус миометрия (токолитики)

- ∅ Салбутамол — селективный стимулятор β_2 -адренорецепторов миометрия.
- ∅ В терапевтических дозах оказывает незначительное воздействие на β_1 -адренорецепторы сердца, не стимулирует α -адренорецепторы (не вызывает повышения тонуса шейки мочевого пузыря).
- ∅ Применяется при угрожающем аборте в III триместре беременности.
- ∅ Фенотерол - стимулятор β_2 -адренорецепторов. Применяется при угрозе преждевременных родов, при дискоординации сократительной деятельности и чрезмерном напряжении матки, для расслабления матки при операциях у беременных.

Препараты снижающие тонус миометрия (токолитики)

- ∅ *Гестагены* - Ацетомепрегенол, гидроксипрогестерон (Оксипрогестерона капронат)

Ацетомепрегенол

- ∅ ослабляет физиологические эффекты окситоцина, уменьшает возбудимость и сократимость миометрия.
- ∅ Применяется внутрь в таблетках при привычных и угрожающих выкидышах в I триместре беременности, нарушениях менструального цикла и для контрацепции.
- ∅ Побочные эффекты: тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез.

Гидроксипрогестерон

- ∅ Выпускается в форме масляного раствора для внутримышечных инъекций.
- ∅ Применяется при привычных и угрожающих выкидышах в первой половине беременности.
- ∅ Противопоказан во второй половине беременности.
- ∅ Применение гидроксипрогестерона сопровождается выраженной тахикардией.

Спазмолитики миотропного действия

- ∅ **Магния сульфат подавляет сократительную активность миометрия, оказывает спазмолитическое миотропное действие, связанное с функциональным антагонизмом ионов магния и кальция.**
- ∅ **В акушерской практике используется при эклампсии для снижения артериального давления и устранения судорог, вводят парентерально.**



**Берегите
время:
это - ткань,
из которой
сделана
ЖИЗНЬ**

**Ричардсон
Сэмюэл**