

Диуретики, действующие на проксимальные извитые канальцы нефрона

- В проксимальном отделе нефрона выделяют извитую и прямую части. Проксимальный извитой отдел многократно извивается в корковом веществе. Проксимальный прямой каналец является толстым нисходящим коленом петли нефрона и находится в мозговых лучах и мозговом веществе. Каналец имеет слабо выраженный просвет и образован эпителиальными клетками цилиндрической или кубической формы, лежащими на базальной мембране, а на апикальном полюсе имеют щеточную каемку. Щеточная каемка представлена многочисленными длинными микроворсинками, 30-40 раз увеличивающими всасывающую поверхность клеток.

- **Проксимальный каналец выполняет следующие функции:**

- облигатное (обязательное) обратное всасывание из первичной мочи в кровь белков и глюкозы;
- факультативное всасывание воды и минеральных веществ;
- секреция некоторых органических кислот и оснований;
- экскреция некоторых экзогенных веществ;
- биосинтез кальцитриола.

- Диуретики — это ЛС, которые оказывают избирательное действие на почки, вследствие чего угнетается реабсорбция Na^+ и/или воды в канальцах и усиливается диурез. Диуретики издавна применяются для лечения больных ХСН. Их эффективность при сердечной декомпенсации связана главным образом с уменьшением ОЦК, снижением ОПСС и притока крови к сердцу и, следовательно, величины пред- и постнагрузки. Таким образом, под влиянием диуретиков происходит преимущественно гемодинамическая разгрузка сердца.

В зависимости от локализации и механизма действия различают 4 группы диуретиков

1. Диуретики, действующие на проксимальные извитые канальцы нефрона: ингибиторы карбоангидразы (диакарб) и осмотические диуретики (мочевина, маннитол)
2. Петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота).
3. Диуретики, действующие преимущественно в области дистальных извитых канальцев (тиазидные и нетиазидные производные сульфаниламидов).
4. Диуретики, действующие в области собирательных трубок:
 - прямые калийсберегающие антагонисты альдостерона (спиронолактон);
 - непрямые калийсберегающие антагонисты альдостерона (триамтерен, амилорид).



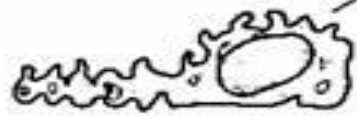
Дистальный извитой каналец



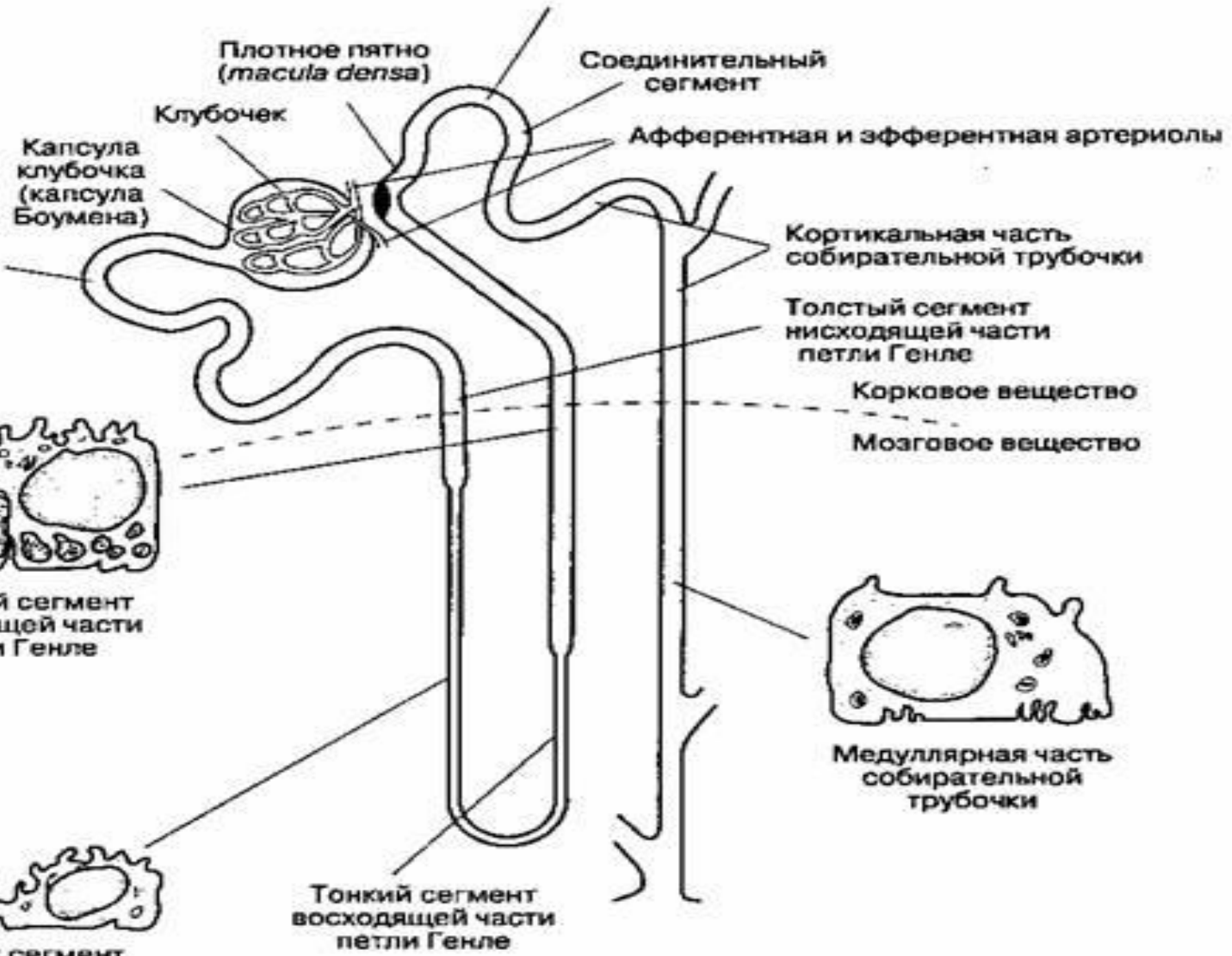
Проксимальный извитой каналец



Толстый сегмент восходящей части петли Генле

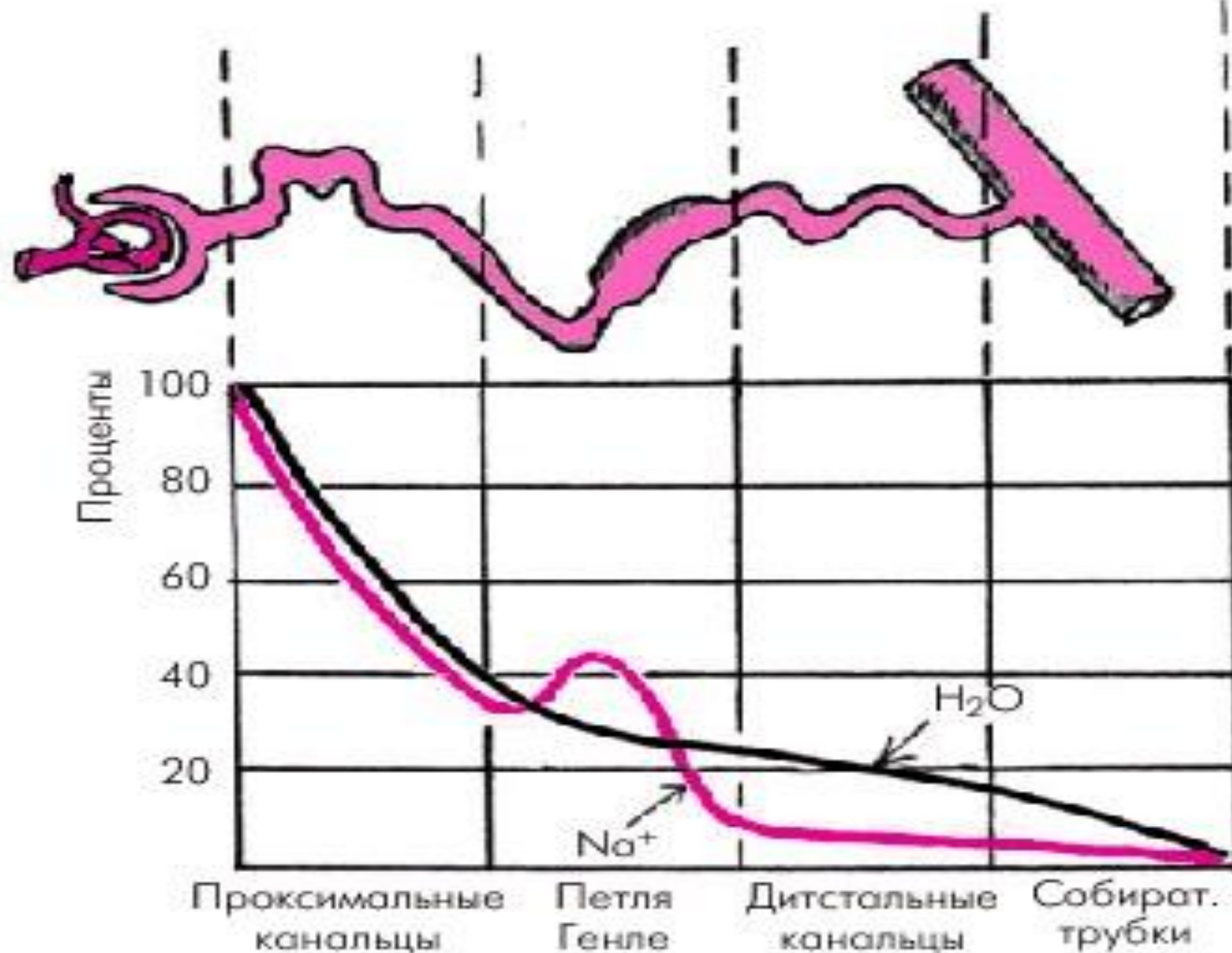


Тонкий сегмент нисходящей части петли Генле



Медуллярная часть собирательной трубочки

- Осмотические диуретики. Действие осмотических диуретиков (маннитола, мочевины, 40% раствора глюкозы, альбумина и др.) основано на повышении концентрации осмотически активных веществ в плазме крови и в канальцевой жидкости. В результате снижается интенсивность обязательной реабсорбции осмотически активных веществ в проксимальных отделах канальцев и, соответственно, увеличивается количество и скорость движения канальцевой жидкости в петле Генле и в дистальных отделах канальцев. Это, в свою очередь, препятствует образованию осмотического градиента и ведет к снижению факультативной реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубках. Такое состояние называется осмотическим диурезом. Реабсорбция Na^+ и воды в различных сегментах почечных канальцев и собирательных трубках

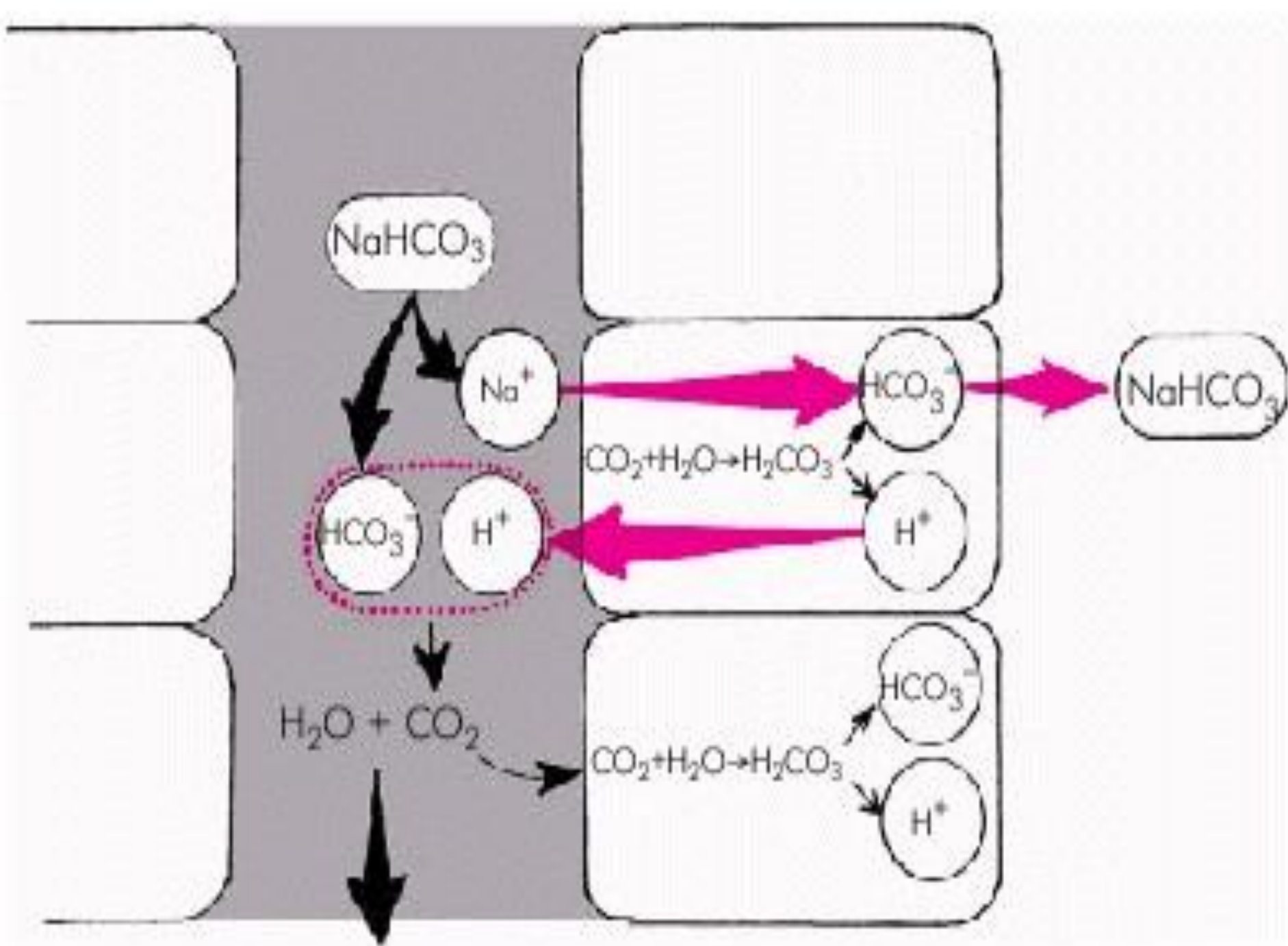


Ингибиторы карбоангидразы. Диакарб, относящийся к этой группе диуретиков, угнетает действие фермента карбоангидразы. Последняя, как известно, обеспечивает в проксимальных извитых канальцах почек реабсорбцию натрия бикарбоната (NaHCO_3) в обмен на выделение в просвет канальца ионов H^+

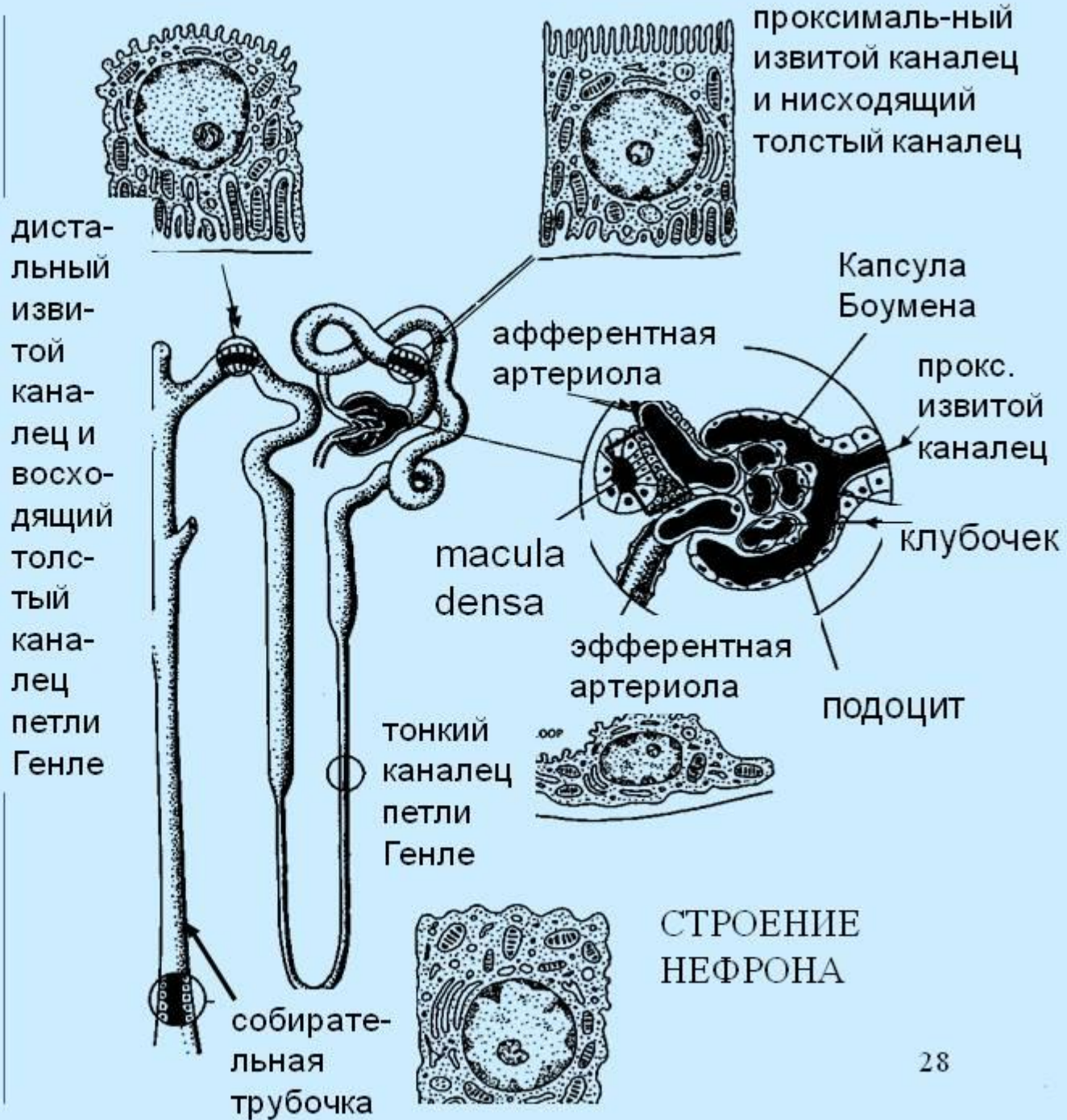
В основе этого процесса лежит активируемая карбоангидразой реакция: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$; образующаяся углекислота (H_2CO_3) диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- . Ионы H^+ выделяются в просвет канальцев, а на их место из канальцевой жидкости поступает эквивалентное количество ионов натрия (Na^+). В результате организм освобождается от водородных ионов и в то же время восполняет запасы натрия бикарбоната (NaHCO_3), который реабсорбируется в интерстициальную ткань почки и попадает в кровь. Аналогичным образом происходит обмен ионов H^+ на ионы Na^+ с участием двухосновного фосфата и аммиака (подробнее см. последующие главы руководства).

Прием диакарба угнетает эту реакцию: ионы Na^+ выводятся из организма, а ионы H^+ накапливаются в интерстициальной ткани, что, кстати, может способствовать возникновению метаболического ацидоза.

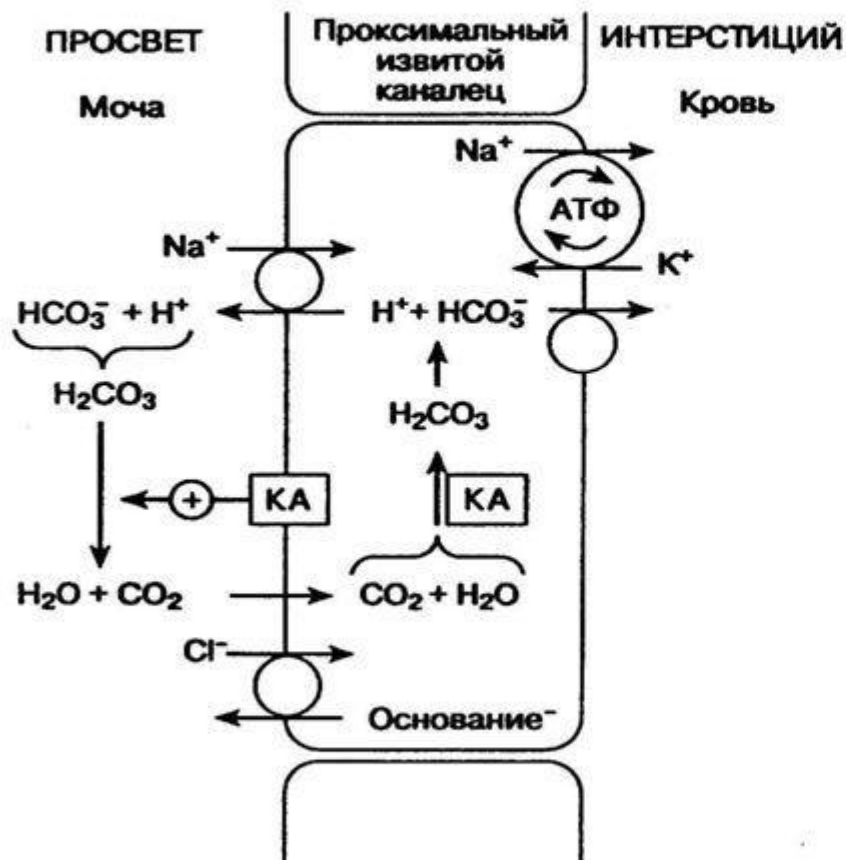
Диакарб относится к слабым диуретикам. Его действие усиливается при метаболическом алкалозе, но значительно снижается при его отсутствии. Поэтому диакарб редко применяют при ХСН и только с целью быстрой коррекции метаболического алкалоза, вызванного, например, избыточным назначением петлевых или тиазидных мочегонных (см. ниже). Упрощенная схема обмена иона водорода (H^+) на ион натрия (Na^+) в почечных канальцах.



Проксимальные каналцы доминируют в корковом веществе, их размеры: 60 мкм в диаметре и 14 мкм длиной. Включают проксимальный извитой каналец (pars convoluta), расположенный около почечного тельца, + проксимальный прямой каналец (pars recta) – нисходящая толстая часть петли Генле.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА (ДИАКАРБА)



На уровне проксимального канальца реабсорбируется $\approx 85\%$ профильтровавшегося бикарбоната натрия, 40% хлорида натрия, 60% воды и практически все профильтровавшиеся органические соединения.

Ацетазоламид действует преимущественно на проксимальный каналец, блокируя исключительно реабсорбцию бикарбоната натрия.

Физиологическая роль карбоангидразы. Она ускоряет в 1000 раз реакции гидратации и дегидратации угольной кислоты. В щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных канальцев функционирует изофермент II карбоангидразы, в цитоплазме находится изофермент IV.

При блокаде карбоангидразы ацетазоламидом нарушаются дегидратация угольной кислоты в первичной моче и её образование в цитоплазме нефроцитов, поэтому снижается реабсорбция Na^+ , HCO_3^- и выход в мочу H^+ . Реакция мочи смещается в щелочную сторону ($\text{pH} = 8,0$).

- Механизм действия осмотических диуретиков на организм приводит не только к снижению давления, отеков тканей мозга, отёков лёгких, гортани, при глаукомах, отравлениях лекарствами, остеомиелите, перитоните, сепсисе, ожогах или после шока, но может вызвать ряд нежелательных эффектов, таких как:
 - тошнота;
 - некроз тканей при попадании препаратов под кожу;
 - головная боль;
 - гематоэнцефалический барьер становится проницаемым для других лекарств, и как следствие, может привести к кровоизлияниям и билирубиновой энцефалопатии;
 - увеличение концентрации азота в крови.

● Противопоказания

- — острая почечная недостаточность;
- — уремия;
- — печеночная недостаточность (риск развития энцефалопатии);
- — гипокалиемия;
- — гипонатриемия;
- — метаболический ацидоз;
- — болезнь Аддисона;
- — сахарный диабет;
- — беременность (I триместр);
- — период лактации;
- — детский возраст до 3 лет;
- — повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- *С осторожностью:* отеки печеночного и почечного генеза, одновременный прием с ацетилсалициловой кислотой (дозы более 300 мг/сут), легочная эмболия и эмфизема легких (риск развития ацидоза), беременность (II и III триместр).