Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Реферат

на тему:

"Действие веществ угнетающих нервную систему на диурез"

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к. м. н., доцент

Пенза 2010

План

1. Наркотические и снотворные средства

2. Спирт этиловый

3. Нейролептические и седативные средства

Литература

## 1. Наркотические и снотворные средства

Влияние наркотических веществ на функцию почек изучается с начала XX века. Несмотря на это, данные, встречающиеся в литературе по этому вопросу, весьма расплывчаты. Вряд ли надо удивляться такому положению, ибо в обычных наблюдениях на людях и животных невозможно дать однозначное объяснение имеющимся результатам из-за многообразия действующих на почку факторов: изменения гемодинамики, снижения температуры тела, стрессорных влияний и других. В клинических исследованиях трудно, кроме того, отграничить влияние операционной травмы, которая может, вероятно, во многих случаях перекрывать действие самого наркоза.

В качестве общей закономерности можно считать, что наркотические и снотворные вещества угнетают мочеотделение и особенно диурез после водной нагрузки. Но это действие проявляется не всегда, что зависит, вероятно, от глубины наркоза и примененного наркотического средства. Временное торможение водного диуреза в эксперименте на различных животных вызывает фенобарбитал, барбамил, тиопентал-натрий (Сенников В.М., 1955; Абельсон Ю.О. и др., 1959; Хлынин Ю.В., 1965) и другие барбитураты. Среди них наименее выраженным влиянием на диурез обладает, по-видимому, этаминал-натрий (пента-барбитал-натрий, нембутал), который не вызывает у собак заметных изменений фильтрации, кровотока, канальцевой секреции, хотя у части животных наблюдается торможение диуреза. У кроликов этаминал-натрий вызывает наркоз без изменений функции почек, тогда как под влиянием эфира у них снижаются диурез, фильтрация, почечный плазмоток, максимальная реабсорбция глюкозы.

Наряду с приведенными данными имеются данные об отсутствии влияния на диурез после водной нагрузки, фильтрацию и клиренс "осмотически свободной" воды тиопентал-натрия, этаминал-натрия, предиона и натрия оксибутирата.

Наркоз, вызванный эфиром или закисью азота, у людей, как правило, сопровождается снижением диуреза (Фролов М.А., 1971). Согласно сравнительному исследованию Л.С. Успенского, проведенному на однородных группах больных, хлороформный и эфирный наркозы вызывали более выраженные изменения функции почек по сравнению с тиопенталовым и фторотановым. Все перечисленные наркотические вещества, за исключением тиопентала, снижали фильтрацию и диурез. Фторотан не изменял реабсорбцию воды, хлороформ ее несколько снижал, а эфир повышал. В опытах на собаках фторотановый наркоз сопровождался снижением фильтрации, почечного кровотока, диуреза, экскреции натрия при некотором усилении калийуреза. После окончания ингаляции диурез и выделение натрия нормализовались.

С практической точки зрения, вероятно, можно согласиться с существующим мнением, что степень изменения функции почек при действии наркотических веществ зависит не столько от примененного вещества, сколько от глубины наркоза.

Изучая угнетающее влияние наркотических и снотворных веществ на мочеотделение, Рiск и его сотрудники предложили классифицировать вещества по точкам приложения их действия (кора или стволовая часть). Они установили, что такие снотворные как паральдегид и хлоралгидрат, воздействующие на кору, не тормозят диурез и даже могут его усиливать. Действительно, в опытах с внутривенным введением кроликам изотонического раствора хлорида натрия, вызывающего обычно незначительную диуретическую реакцию, паральдегид заметно повышал диурез. Один из видных учеников И.П. Павлова Е.В. Савич, исследуй влияние на водный обмен, указал на недостатки классификации, предложенной Рiск. Дальнейшая работа в этом направлении была проведена М.М. Николаевой (1943), которая, не подтвердив некоторые данные Рiск, дополнила его классификацию группой амфотропных веществ, занимающих среднее положение между так называемыми корковыми и стволовыми.

Недостатки классификации Рiск объясняются, в частности, тем, что между корой и подкоркой существует тесная связь, благодаря чему воздействие на один из этих отделов сопровождается изменениями функционального состояния другого. В связи с этим все снотворные следует, строго говоря, признать амфотропными. Однако нельзя не согласиться с тем, что разные снотворные, как и различные аналептики, оказывают неодинаковое влияние на те или иные отделы центральной нервной системы. Однако критерием этого отличия не должно служить влияние снотворных на мочеотделение. Было показано, что типичное "корковое" снотворное хлоралгидрат угнетает водный диурез, особенно его начало, что подтверждено другими авторами (Гвоздева Е.И., 1953; Мясоедова Н.А., 1957). В отличие от хлоралгидрата антидиуретическое действие барбитал-натрия проявилось значительно позже, а именно на втором часу после водной нагрузки.

Угнетение диуреза под влиянием снотворных не зависит от непосредственного действия на ткань почки. Длительное введение больших доз барбитуратов не нарушает экскреторную функцию почек у крыс и собак (Чайковская Е.В., 1955). Появление альбуминурии и цилиндрурии при эфирном наркозе и в меньшей степени при наркозе закисью азота у людей Л.Н. Болховитинова (1959) объясняет повышением проницаемости клубочкового фильтра вследствие латентного ацидоза, вызванного несовершенством техники проведения наркоза. Точно так же эффект снотворных не связан с нарушением всасывания воды, так как проявляется и при внутривенном введении жидкости.

В механизме влияния снотворных и наркотических веществ на диурез после водной нагрузки ведущее значение имеет, вероятно, стимуляция АДГ. Ученые не могли воспроизвести антидиуретическое действие снотворных после разрушения нейрогипофиза у собак. В опытах на крысах эфир и тиопентал снижали наряду с диурезом после нагрузки и количество нейросекрета в гипоталамо-гипофизарной области. Этому не противоречат наблюдения, согласно которым степень повышения уровня АДГ в плазме при наркозе этаминал-натрием у собак зависит от объема хирургического вмешательства, т.е. от операционного стресса. По всей вероятности, как наркоз, так и операционная травма в данном случае ведут к стимуляции нейрогипофиза.

В нашей лаборатории были получены интересные результаты при изучении влияния снотворных веществ на диуретическую реакцию после мнимого питья (Сидоренкова Н.Б., 1969). Как показано, мнимое питье у собак при открытой фистуле сопровождается резким повышением мочеотделения за счет главным образом снижения канальцевой реабсорбции воды. Если же за 15 минут до начала мнимого питья вводили хлоралгидрат (20 мг/кг), барбамил (10 мг/кг) или этаминал-натрий (5 мг/кг), то диуретическая реакция на мнимое питье резко снижалась, несмотря на то, что количество мнимо выпитой жидкости увеличилось более чем вдвое

Такой результат вызван тем, что после введения препаратов мнимое питье не сопровождалось снижением реабсорбции, которая даже имела тенденцию к увеличению.

Кроме усиления реабсорбции воды, наркотические и снотворные вещества барбитал-натрий и хлоралгидрат могут снижать фильтрацию (Берхин Е.Б., 1953), хотя зарубежные ученые не отметили заметных изменений фильтрации в ближайшие 5-6 часов после введения тиопентал-натрия и барбитал-натрия.

Снижение фильтрации наблюдается при наркозе эфиром и особенно циклопропаном (Рарреr, 1964), в меньшей степени, как уже указывалось, оно встречается при введении этаминал-натрия, который наряду с хлоралозой, вероятно, наиболее удобен для проведения экспериментальных исследований, связанных с изучением функции почек.

Если усиление реабсорбции можно легко связать с повышенной секрецией АДГ благодаря нервным влияниям на гипоталамус, то снижение фильтрации объяснить труднее. Казалось бы, наиболее простой причиной является снижение артериального давления. Однако против этого говорит снижение фильтрации и почечного плазмотока при неизменном артериальном давлении. Можно предположить, что под влиянием наркоза возникает нейрогенное сужение афферентных артериол, в пользу чего свидетельствуют опыты, проводимые на собаках с денервацией одной из почек. В этом случае при эфирном и тиопенталовом наркозе отмечалось одностороннее снижение фильтрации и кровотока на интактной почке при отсутствии изменений на денервированной почке.

## 2. Спирт этиловый

Хотя этиловый относится к наркотическим веществам, его влияние на мочеотделение отличается своеобразием. Уже давно было подмечено, что сравнительно небольшие дозы этилового спирта повышают диурез без усиления выделения солей, что напоминает картину диуреза после водной нагрузки. П.Г. Меньшиков (1951) наблюдал диуретический эффект после введения малых доз спирта (0,1-0,5 мл/кг) в опытах на лошадях. По мере увеличения дозы он начинает оказывать антидиуретическое действие. Некоторыми исследователями было установлено, что влияние этилового спирта на диурез связано с торможением секреции АДГ. Найдено, что в дозе примерно 0,5 мл и более на 1 кг массы спирт усиливает выделение "осмотически свободной" воды и снижает экскрецию натрия, калия, хлора. Это действие не связано с изменением объема плазмы или почечной гемодинамики и не наблюдается у собак с несахарным диабетом. При внутриартериальном введении, для того чтобы вызвать диурез, требуется меньшая доза этилового спирта, чем при внутривенном его введении.

Внутривенное введение этилового спирта было использовано в клинике для проведения диуретической пробы с целью изучить состояние осморегуляции и роли секреции АДГ в нарушениях диуреза. Например, у больных с выраженной сердечной недостаточностью этиловый спирт, как и водная нагрузка, не вызывал типичной диуретической реакции. Следовательно, задержка воды при этой патологии не связана с гиперсекрецией АДГ.

Несмотря на единогласное мнение о механизме действия этилового спирта на диурез, некоторые факты заставляют задуматься над тем, Не является ли оно более сложным. Так, например, этиловый спирт увеличивает у собак не только диурез, но и экскрецию натрия, а при увеличении его дозы у части животных снижается суточный натрийурез и увеличивается объем внеклеточной жидкости. У крыс после водной нагрузки этиловый спирт усиливал диурез, а также повышал концентрацию натрия и осмолярность мочи и в меньшей степени концентрацию калия в ней, что указывает на угнетение реабсорбции натрия. При введении этилового спирта людям во второй фазе диуреза после нагрузки усиления его не происходило. Между тем, нам кажется, можно было ожидать, что, блокируя секрецию АДГ, этиловый спирт должен продлить водный диурез и препятствовать его снижению. Более внимательно следует рассмотреть и общеизвестный факт, что под влиянием приема алкоголя усиливается жажда. В настоящее время считается, что это результат усиления диуреза и задержки натрия вследствие блокады АДГ. Действительно, АДГ увеличивал у крыс выделение натрия с мочой и снижал потребление жидкости, увеличенное в результате введения в течение нескольких дней этилового спирта. Однако это не исключает возможности прямого действия этилового спирта на питьевую возбудимость.

## 3. Нейролептические и седативные средства

Из нейролептиков представляют интерес в основном производные фенотиазина, главным образом аминазин, который в отношении влияния на функцию почек изучен больше других. Весьма близкий аминазину по химическому строению и свойствам дипразин, хотя и относится к группе противогистаминных препаратов, также рассматривается в данном разделе. Из других производных фенотиазина фторацизин входит в группу антидепрессантов, а хлорацизин - в группу спазмолитических и гипотензивных средств. В этой же группе веществ мы рассмотрим и резерпин.

Клиническое и экспериментальное изучение аминазина началось, как известно, в 50-х годах. Правда, данные, полученные на людях, были неоднозначны, что объясняется, по всей вероятности, различием исходного состояния исследуемых, а также способа введения и дозировки препарата. Так, у больных без выраженных заболеваний сердца и почек под влиянием снижалась фильтрация, но еще значительней - канальцевая реабсорбция, вследствие чего повышался диурез, тогда как по наблюдениям других авторов, нейролептическое действие аминазина сопровождается снижением диуреза за счет в основном усиления реабсорбции. В дозах, не влияющих на артериальное давление, при длительном введении препарат повышал диурез у больных с "легочным сердцем" или без нарушений со стороны сердечнососудистой системы, но у больных с пороком сердца или гипертонической болезнью подобное действие отсутствовало. Однако имеются сообщения о диуретическом действии аминазина при декомпенсации сердечной деятельности и гипертонии и отсутствии такового у здоровых людей.

Несколько более определенные результаты были получены в экспериментальных исследованиях. Правда, это касается в основном диуреза после водной нагрузки. Найдено его торможение у собак и крыс. Подпороговые дозы аминазина усиливали у крыс антидиуретический эффект питуитрина. Не было отмечено изменений спонтанного диуреза и фильтрации у собак.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории (Берхин Е.Б., Пахмурный Б.А., 1960) показали, что внутривенное введение аминазина в дозе 1-2 мг/кг снижает мочеотделение у собак, особенно после водной нагрузки, в основном благодаря усилению реабсорбции, а в первые 20-40 минут нередко и за счет снижения фильтрации. Торможение диуреза наблюдалось от 40 до 180 минут и было менее выражено, если препарат вводили подкожно. Иные результаты были получены в отношении суточного диуреза у крыс. В дни введения аминазина (30 мг/кг подкожно) он повышался в среднем на 50%, хотя потребление воды не увеличивалось. Эти данные были подтверждены А.Г. Поплавской (1960), которая при введении собакамаминазина (1-2 мг/кг внутримышечно) наблюдала некоторое снижение обычного мочеотделения в течение, первых 2 часа и резкое торможение диуреза после водной; нагрузки. В первые 20 минут снижалась фильтрация, реабсорбция была повышена до конца опыта. Подтверждено также и диуретическое действие аминазина на крысах.

Механизм влияния аминазина на мочеотделение большинство авторов связывают с его центральным действием (Мясоедова Н, А., 1962; Кораиди Л.С., 1965; Багров Я.Ю., Соколова М.М., 1966, и др.). По данным Л.С. Кораиди (1965), субокципитальное введение собакам аминазина в дозе, в 10 раз меньшей по сравнению с той, которую вводили внутривенно, а именно 0,2 - 0,5 мг/кг, приводила к быстрому и более выраженному угнетению диуреза "после водной нагрузки. По мнению Я.Ю. Багрова и М.М. Соколовой (1966), аминазин и близкий ему пропазин, а также дипразин угнетают водный диурез у крыс и собак в результате активации н-холинореактивных систем переднего гипоталамуса, что ведет к усилению секреции АДГ, поскольку центральныен-холинолитические средства уменьшают влияние аминазина. Упомянем в связи с этим о найденном в нашей лаборатории увеличении антидиуретической активности плазмы у собак, которая через 30 минут после внутримышечного введения аминазина (4 мг/кг) составила 135%, а через 60 минут 160% от исходной.

Важным результатом центрального действия аминазина является также расширение сосудов, в том числе почечных, что иногда сопровождается, как уже указывалось, кратковременным снижением фильтрации. Наш сотрудник А.И. Никитин (1969) в острых опытах на собаках наблюдал после внутривенного введения аминазина в дозе 0,5-1 мг/кг усиление почечного кровотока на 13-19% длительностью около часа и снижение артериального давления. Фильтрация в части опытов несколько уменьшалась в первые 20-30 минут, но, в общем, не претерпевала существенных изменений, вследствие чего фильтрационная фракция снижалась. Диурез уменьшался за счет усиления канальцевой реабсорбции воды. Следует отметить, что и другие авторы находили усиление почечного кровотока при введении животным аминазина. Вместе с тем при внутримышечном введении нескольких больших доз аминазина наблюдалось и уменьшение почечного кровотока (Поплавская А.Г., 1960; Никитин А.И., Фоменко Г.Ф., 1971). Возможно, это связано с падением артериального давления. В хронических опытах также наблюдалось усиление почечного кровотока в первые 60 минут на 25-45%. Фильтрация изменялась незакономерно, а фильтрационная фракция имела тенденцию к снижению.

Другое производное фенотиазина дипразин по своему влиянию на мочеотделение в общих чертах напоминает аминазин. Диурез у собак и крыс после водной нагрузки под влиянием дипразина угнетается (Багров Я.Ю., Соколова М.М., Сафир Д.И., 1972). На фоне же обычного мочеотделения отмечено кратковременное диуретическое действие у собак, которое, по данным Г.Д. Аникина (1972), сопровождается усиленным выделением электролитов за счет ослабления канальцевой реабсорбции. В опытах нашей сотрудницы Н.Б. Сидоренковбй (1968) дипразин резко уменьшал потребление воды крысами, тем не менее, суточный диурез у животных не изменился, т.е. наблюдалось значительное увеличение относительного диуреза. При стабильном потреблении воды суточный диурез у крыс имел тенденцию к повышению (Воронцов В.В., 1975), но выделение натрия и калия оставалось строго постоянным. При многодневном введении дипразина суточный диурез на протяжении первой недели достоверно повышается. Водный диурез у крыс снижался, однако у собак торможения его отмечено не было.

Можно предположить, что наблюдаемое увеличение обычного мочеотделения под влиянием дипразина обязано его непосредственному действию на канальцевый эпителий. В пользу этого говорит способность дипразина вызывать одностороннее усиление диуреза при его введении в почечную артерию (Гинецинский А.Г., Васильева В.Ф., 1963; Аникин Г.Д., 1972), а также вызываемое им при добавлении в среду снижение осмотического транспорта воды через стенку мочевого пузыря (Наточин Ю.В., 1963). Однако не исключено, что стимуляция секреции АДГ, свойственная производным фенотиазина, ответственна как за торможение диуреза после водной нагрузки, так и за усиление обычного мочеотделения, поскольку АДГ в этих условиях может вызывать диуретический и натрийуретический эффект. В отношении аминазина это действие проявляется в меньшей степени, так как он вызывает более сильное гипотензивное действие по сравнению с дипразином.

Из других производных фенотиазина с алифатической цепочкой этизин (имеющий диметиламиноэтиловый радикал) в очень малой дозе (0,5 мг на крысу) усиливал диурез после водной нагрузки, а динезин (содержащий диэтиламинэтиловый радикал) в дозе 20 мг/кг почти не изменял, а в дозе до 40 мг/кг угнетал водный диурез у крыс, правда, в значительно меньшей степени по сравнению с аминазином.

Фенотиазиновое производное с пиперазиновым ядром - френолон, близкое к этаперазину, было исследовано в нашей лаборатории А.И. Никитиным (1970). В острых и хронических опытах на собаках френолон (0,5 мг/кг внутривенно) значительно снижал диурез и экскрецию натрия и в меньшей степени калия. При этом клубочковая фильтрация не изменялась, а реабсорбция воды и натрия усиливалась. Почечный кровоток возрастал, а поскольку фильтрация не увеличивалась, фильтрационная фракция снижалась, что объясняется, вероятно, преимущественным расширением эфферентных артериол. Тот же результат был получен при инфузии раствора френолона 0,5-1,0 со скоростью 0^ - 1 мл в 1 мин в почечную артерию: диурез и натрийурез почки снижались за счет усиления реабсорбции, увеличивался почечный кровоток. Изменений со стороны контралатеральной почки, а также общей гемодинамики отмечено не было. Все это говорит в пользу прямого влияния френолона на почечную гемодинамику и канальцевьге процессы.

Один из основных представителей транквилизаторов мепротан в дозе 20-40 мг/кг подавляет у собак после водной нагрузки диурез за счет главным образом усиления реабсорбции (Мясоедова Н.А., 1962). Эффект сохраняется и на денервированной (пересаженной) почке. Диазепам при внутривенном введении людям в дозе 10 мг в течение ближайших 10-20 минут вызывал снижение почечного плазмотока и фильтрации, вследствие чего снижались диурез и экскреция электролитов. Через 30 минут после введения функция почек восстанавливалась (Суслов В.В., и др., 1975).

Что касается классической группы седативных средств - бромидов, то, по данным М.А. Усиевича (1934), натрия бромид в дозе примерно 1 г усиливает диурез у собак после водной нагрузки Ю.В. Хлынин (1955), вводя примерно ту же дозу натрия бромида (60 мг/кг), наблюдал изменение динамики диуреза: снижение его в первый час и усиление во второй час после водной нагрузки. Общий диурез существенно не изменялся. Более подробно влияние бромидов на функцию почек не изучалось. Имеются лишь данные Г.3. Закирова (1956) о том, что повышенная при сердечной недостаточности канальцевая реабсорбция несколько снижается у большинства больных после внутривенного вливания натрия бромида.

К рассматриваемой группе можно отнести также соли лития. Найдено, что их длительное введение вызывает четкое диуретическое действие у животных и людей. В связи с тем, что это действие только начинают изучать, причем делаются попытки связать его механизм со снижением эффекта АДГ. Это даст возможность более критически осмыслить имеющиеся, правда, немногочисленные экспериментальные данные.

## Литература

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