ДИУРЕТИКИ

Еще в XVI веке стало известно, что органические соединения ртути обладают мочегонными свойствами, но у больных в качестве диуретиков их стали применять с 1920 г. в Вене. Было замечено, что у больных сифилисом при лечении ртутным соединением мербафеном (Новасурол) увеличивалось количество выделяемой мочи. Препарат оказался слабым противосифилитическим, но эффективным, хотя и высокотоксичным, мочегонным средством у больных с отеками. Вскоре он был заменен на мерсалил (меркузал), который в настоящее время не применяется.

Следующий этап в создании мочегонных средств был основан на результатах наблюдения развития ацидоза у больных, получавших сульфаниламиды, что не характерно для современных сульфаниламидных средств. Как выяснилось, ацидоз был обусловлен ингибированием фермента карбоангидразы в почках. Дальнейшие исследования привели к созданию в 1951 г. мощного ингибитора карбоангидразы ацетазоламида, который использовали в качестве диуретика. В 1957г. в процессе исследования препаратов, химически близких к ацетазоламиду, был получен хлортиазид, слабо ингибировавший карбоангидразу, поэтому его мочегонный эффект не может быть объяснен этим свойством. Как- ацетазоламид, так и тиазиды по структуре близки к сульфанилмидам.

Дальнейшая модификация структуры привела к созданию, более эффективных диуретиков, таких как фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, а также калийсберегающих диуретиков, таких как триамтерен и амилорид.

Диурез можно усилить, воздействуя как на внутрипочечные, так и на внепочечные механизмы, регулирующие мочеотделение.

1.Внепочечные механизмы регуляции диуреза: а) ингибирование высвобождения антидиуретического гормона, например водой, гипотоническими растворами, этанолом; б) увеличение сердечного выброса и почечного кровотока, например добутамином, дофамином.

2.Почечные механизмы регуляции диуреза: диуретики действуют на клетки почечных канальцев и в просвете по следних, в которых они концентрируются в больших количествах. Большинство из них относятся к органическим анионам и в канальцевую жидкость секретируются нефроном. На рис.30-1 представлено схематическое изображение точек приложения действия используемых в клинике диуретиков.

Точка 1 приложения действия: проксимальные почечные канальцы; активная реабсорбция натрия из просвета канальцев сопровождается изотоническим движением воды; осмотические диуретики действуют в этом отделе, повышая осмолярность канальцевой жидкости и, таким образом, снижая реабсорбцию воды.

Точка 2 приложения действия: восходящее колено петли нефрона; в этом отделе канальцы непроницаемы для воды, но ионы хлора активно транспортируются в канальцевые клетки, за ними следуют электростатически связанные с ними ионы натрия, поэтому канальцевая жидкость становится гипотоничной. Активный транспорт ионов хлора в этом отделе ингибируется фуросемидом, буметанидом, этакриновой кислотой и пиретанидом, что в свою очередь приводит к уменьшению реабсорбции натрия и уменьшает осмотический градиент между корковым и мозговым веществом, в результате чего образуется большой объем мочи. Эти препараты получили название петлевых диуретиков.

Точка 3 приложения действия: разводящий сегмент петли нефрона в корковом слое; в этой части восходящего колена петли, проникающей в корковый слой, натрий активно реабсорбируется и канальцевая жидкость становится более раз веденной. Тиазидовые диуретики действуют на этом участке нефрона, уменьшая реабсорбцию натрия.

 Точка 4 приложения действия: дистальные канальцы; в них натрий обменивается на ионы калия и водорода под регулирующим контролем альдостерона. На этот участок действуют триамтерен, амилорид и антагонист альдостерона спиронолактон. Эти диуретики способствуют уменьшению обмена ионов натрия на ионы калия, что приводит к задержке калия в организме. Напротив, мочегонные средства, действующие проксимальнее этого отдела, вызывают потери калия, так как способствуют увеличению концентрации ионов натрия в отделах, в которых они обмениваются на ионы калия.

Если натрий не реабсорбируется, снижается реабсорбция воды, что и приводит к диурезу.

Количественная характеристика мочегонного эффекта препарата определяется его способностью задерживать реабсорбцию натрия и воды и зависит от точки приложения его действия.

Клинически важно дифференцировать диуретики в зависимости от их натрийуретического эффекта.

Мощно действующие (петлевые) диуретики фуросемид, буметанид, этакриновая кислота и пиретанид на 15–25% повышают экскрецию натрия (этот процент означает максимальную экскрецию натрия при строго контролируемых условиях, но не отражает среднего увеличения его потерь при клиническом применении препарата).

Петлевые диуретики ингибируют поступление ионов хлора и вторично натрия из почечных канальцев в кровь, но особенно важно, что они изменяют этот процесс в восходящем колене петли нефрона (точка 2 приложения действия), так как при этом снижается осмотический градиент между корковым и мозговым веществом, что важно для конечной концентрации мочи в собирательных канальцах. В связи с этим они более эффективны в качестве мочегонных, чем средств, действующих в области сравнительно гипотоничнрй корковой части нефрона (точки 3 и 4 приложения действия). При этом увеличение дозы препарата сопровождается усилением мочегонного эффекта. Они настолько эффективны, что иногда могут приводить к обезвоживанию организма больного. Петлевые диуретики эффективны при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин (в норме этот показатель составляет 127 мл/мин).

Умеренно действующие диуретики. Тиазидовые диуретики и близкие к ним хлорталидон, клопамид, мефрузид, метолазон и ксипамид повышают экскрецию натрия на 5–10%.

Они уменьшают реабсорбцию натрия в разводящем сегменте коркового слоя (точка 3 приложения действия), поэтому не могут изменить осмотический градиент между корковым и мозговым веществом. Усиление эффекта происходит при увеличении их доз в очень ограниченном диапазоне, при дальнейшем увеличении дозы диурез не повышается. Эти препараты (за исключением метолазона) утрачивают свое мочегонное действие при скорости клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин.

Слабо действующие диуретики триамтерен, амилорид, спиронолактон повышают экскрецию натрия на 5%.

Поскольку в дистальных почечных канальцах реабсорбция натрия очень не велика, то препараты, действующие в этой точке приложения (4), не могут вызвать выраженный мочегонный эффект. Однако их можно рационально сочетать с более активными диуретиками, так как они уменьшают потери калия.

Таким образом, мочегонные средства оказывают существенное воздействие на водно-электролитное равновесие и находят широкое применение в медицине. Диуретики назначают по показаниям.

1. Отеки, обусловленные задержкой натрия, например при сердечной, почечной или печеночной недостаточности. Надо иметь в виду, что могут быть отеки, при которых диуретики не эффективны, например местный сосудистый отек или отечность вследствие низкой концентрации альбуминов в плазме, когда натрий не служит их причиной.

2. Гипертензия, при которой диуретики уменьшают объем внутрисосудистой жидкости, а возможно, и действуют по другим механизмам, например снижая чувствительность сосудов к суживающему действию норадреналина.

3. Гиперкальциемия. Фуросемид уменьшает реабсорбцию кальция в восходящем колене петли нефрона, и в неотложных ситуациях его используют наряду с регидратацией и другими лечебными мероприятиями.

4. Идиопатическая гиперкальциурия. По-скольку она служит причиной мочекаменной болезни, при ней можно применять тиазидовые диуретики, так как уменьше ние внутрисосудистого объема крови провоцирует усиление реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах.

5. Синдром неадекватно высокой секреции антидиу етического гормона. Фуросемид назначают, если гиперволемия становится опасной. Кроме того, необходимо исключить провоцирующие ее лекарственные средства, например хлорпропамид, ограничить потребление воды, отменить антибиотик тетрациклинового ряда демеклоциклин и назначить заменители соли.

6. Нефрогенный несахарный диабет. Это состояние парадоксально корригируется мочегонными средствами, которые, уменьшая объем жидкости в сосудах, усиливают реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах и таким образом уменьшают объем мочи.

МОЩНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ, ИЛИ ПЕТЛЕВЫЕ, ДИУРЕТИКИ

Фуросемид (Лазикс) назначают для приема внутрь по 20, 40 или 500 мг либо для инъекций (в ампуле содержится 10 мг/мл препарата). По структуре он близок к тиазидовым диуретикам. Однако точкой приложения его действия явля ется восходящее колено петли нефрона, где препарат нарушает реабсорбцию хлора и натрия . Поскольку в результате в отдел нефрона, чувствительный к альдостерону, попадает большее количество натрия (точка 3 приложения действия), то усиливается обменный процесс натрия с калием и развивается гипокалиемия . Потери хлора ведут к гипохлоремии. В связи с тем что почти все количество профильтрованного бикарбоната реабсорбируется в проксимальных канальцах, длительное использование фуросемида ведет к развитию гипохлоремического и гипокалиемического алкалоза. Однако, поскольку фуросемид оказывает слабое ингибирующее действие на карбоангидразу проксимальных почечных канальцев, при увеличении его доз потери бикарбонатов уравновешивают склонность к метаболическому алкалозу. Потери магния и кальция увеличиваются под влиянием фуросемида почти в той же степени, что и натрия. Усиление экскреции кальция используется для коррекции гиперкальциемии. Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте, в значительной степени связывается с белками плазмы и экскретируется с мочой главным образом в неизмененном виде или в форме глюкуронида. Период полуэлиминации из крови составляет 2 ч, но при почечной недостаточности он может удлиняться до 10 ч. Фуросемид проникает через плаценту.

П р и м е н е н и е. Препарат эффективен при отеках. Эффект усиливается пропорционально дозе. При приеме внутрь он развивается через час и продолжается около 6ч. Препарат может вызвать диурез до 10 л/сут, при этом не исключено развитие гиповолемии и сосудистого коллапса. При внутривенном введении действие начинается через 30 мин. Этот путь введения показан при остром отеке легких; возможно, отчасти эффективность препарата обусловлена сосудорасширяющим действием, которое наступает раньше, чем усиление диуреза. Важная особенность фуросемида заключается в том, что он эффективен при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, что отмечается при выраженной сердечной и почечной недостаточности, когда другие диуретики не эффективны.

Доза фуросемида для приема внутрь составляет 20–120мг/сут, для внутримышечного или внутривенного введения вначале назначают 20–60 мг. Для усиления диуреза при почечной недостаточности назначают фуросемид в таблетках по 500мг и раствор, содержащий 250мг в 25мл; его вводят внутривенно не быстрее 4мг/мин. Длительное внутривенное введение даже в дозе 4–16мг/ч может быть эффективно при рефрактерных отеках.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы встречаются нечасто, за исключением нарушений электролитного равновесия и гипотензии вследствие уменьшения объема плазмы. Они проявляются тошнотой, панкреатитом, изредка развивается глухота, как правило, временная и чаще при быстром внутривенном введении при очечной недостаточности. Нестероидные противовоспалительные средства, особенно индометацин, уменьшают диурез, индуцированный фуросемидом.

Буметанид (Буринекс) для приема внутрь выпускается по 1 и 5 мг, для инъекций – по 0,5мг/мл. По действию он близок к фуросемиду. Точка приложения его действия – восхо дящее колено петли нефрона.

Препарат быстро и полностью всасывается из кишечника, но почти 1/3 его быстро элиминируется с мочой в неизмененном виде, остальное количество метаболизируется. Период полуэлиминации составляет 11/2ч. Мочегонное действие начинается через полчаса после приема внутрь и прекращается через 4–6ч.

Буметанид применяется по тем же показаниям, что и фуросемид, внутрь в дозе 1–5 мг, внутривенно при остром отеке легких по 2мг.

Он реже, чем фуросемид, вызывает метаболические нарушения. Помимо побочных эффектов, характерных для всех диуретиков, он может вызывать мышечные боли при использовании в больших дозах, иногда он оказывается ототоксичным.

Этакриновая кислота (Эдекрин) выпускается по 50 мг для приема внутрь и для инъекций. По структуре она отличается от других петлевых диуретиков, но по действию на нефрон сходна с фуросемидом. Препарат частично метаболизируется в печени и частично выводится с мочой в неизмененном виде. Его t1/2, составляет 40 мин.

Показания для лечения этакриновой кислотой те же, что для лечения фуросемидом, но первая применяется реже, возможно, в связи с вероятностью побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе и геморрагических осложнений. Как и при приеме фуросемида, мочегонный эффект может наступить быстро и быть сильным, поэтому не исключены развитие гипотензии, гипонатриемии и уменьшение объема циркулирующей жидкости. Внутрь принимают 50–150мг 1–2 раза в день, но при стойких отеках дозу иногда увеличивают до 400 мг/сут. Внутримышечно и подкожно этакриновую кислоту не вводят, так как она оказывает местное раздражающее действие.

Как после приема внутрь, так и после внутривенного введения этакриновая кислота может вызывать потерю слуха, иногда необратимую.

П и р е т а н и д (Ареликс) выпускают по 6 мг. Подобно другим петлевым диуретикам, он ингибирует транспорт ионов хлорида в восходящем колене петли нефрона. После приема внутрь большая часть препарата элиминируется в неизмененном виде с мочой, t1/2 составляет 2 ч. Пиретанид расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и применяется при легкой и умеренной степени гипертензии.

ТИАЗИДОВЫЕ ДИУРЕТИКИ И БЛИЗКИЕ К НИМ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Эти диуретики применяются широко, так как они доста точно эффективны при приеме внутрь и вызывают сравни тельно немного побочных эффектов. При лечении короткими курсами или прерывистым методом единственным побочным эффектом может быть гипокалиемия. При длительном приме нении, например при гипертонической болезни, следует учи тывать возможность развития метаболических нарушений, таких как сахарный диабет, гиперурикемия.

Механизм действия. Тиазидовые диуретики уменьшают транспорт натрия в разводящем сегменте нефрона коркового слоя (точка 3 приложения действия), несколько проксимальнее зоны обмена натрия на калий. Они оказывают также не которое действие на проксимальные канальцы (точка 1 приложения действия). Препараты этой группы повышают экскрецию калия в значительно большей степени, чем другие лекарственные средства. Тиазидовые диуретики оказывают гипотензивное действие главным образом за счет снижения внутрисосудистого объема крови, но, вероятно. имеет значение и снижение периферического сопротивления сосудов,так как эти препараты уменьшают реактивность гладкой мускулатуры сосудов на норадреналин. Другие диуретики, например петлевые, также снижают артериальное давление, но при одинаковой степени натрийуреза гипотензивный эффект более выражен у тиазидовых диуретиков.

Фармакокинетика. Тиазидовые диуретики легко всасываются чаще всего из кишечника после приема внутрь, и их мочегонный эффект проявляется в течение часа после приема. Существуют многочисленные тиазидовые производные, различающиеся в основном по продолжительности действия. Относительно водорастворимые (циклопентиазид, хлортиазид и гидрохлортиазид) элиминируются быстрее, их диуретический эффект наиболее выражен в течение 4–6 ч и заканчивается через 10 – 12 ч. С мочой они экскретируются в неизмененном виде путем активной секреции проксимальными канальцами, что определяет их высокий почечный клиренс. Период полуэлиминации, как правило, не превышает 4ч. Относительно более жирорастворимые представители этой группы, такие как политиазид, метиклотиазид, гидрофлуметиазид, распределяются в организме равномернее и действие их продолжается более 24ч, что важно при гипертонической болезни, хотя объективизировать его по диурезу можно только при отеках.

Побочные эффекты. Некоторые побочные эффекты будут обсуждаться далее. У больных могут появляться сыпи, иногда развиваются фотосенсибилизация, тромбоцитопения и агранулоцитоз.

Бендрофлуазид (выпускается по 2,5 и 5мг) – один из часто применяемых препаратов этой группы. Его доза для приема составляет внутрь 5–10 мг, диурез продолжается не менее 12 ч, поэтому препарат назначают утром. В качестве мочегонного его принимают несколько дней подряд, а затем три раза в неделю. Калий, введенный дополнительно, задерживается в организме, если его принимают не в один день с диуретиком или не в часы, когда его мочегонный эффект максимален.

В качестве гипотензивного бендрофлуазид принимают ежедневно. В отсутствие диуреза его гипокалиемическое действие проявляется не всегда, но концентрацию калия в плазме больных, у которых ее снижение может представлять наи больший риск, например у лиц старческого возраста, следует контролировать.

Циклопентиазид (выпускается по 0,5мг). Его можно применять вместо бендрофлуазида. Внутрь его принимают по 0,25 – 1мг ежедневно.

К другим препаратам этой группы относятся хлортиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, метиклотиазид и политиазид.

ДИУРЕТИКИ, БЛИЗКИЕ К ТИАЗИДОВЫМ

Известно несколько препаратов, которые хотя и не отно сятся по структуре к тиазидовым производным, по эффектам близки к ним, действуют на тот же отдел нефрона, поэтому вызывают умеренный мочегонный эффект. Они оказывают не сколько более продолжительное действие, подобно тиазидовым диуретикам, применяются при отеках и гипертонической болезни и отличаются сходными с тиазидовыми диуретиками побочными эффектами.

Хлорталидои действует в течение 48–72ч после однократного приема.

Ксипамид по структуре близок к хлорталидону и фуросемиду. Лица пожилого возраста хуже переносят его, так как он вызывает выраженный и продолжительный диурез.

Клопамид также действует в течение 24ч.

Метолазон эффективен при нарушении функции почек. Он усиливает диурез, вызванный фуросемидом, и в сочетании с ним обеспечивает диуретический эффект при рефрактерных отеках. Однако при лечении им необходимо тщательно контролировать потери жидкости и электролитов.

Мефрузид по структуре близок к фуросемиду, но по действию он ближе к тиазидовым диуретикам. Основной эффект развивается через 6–12ч после приема и продолжается до 24ч.

Индапамид по структуре близок к хлорталидону, но снижает артериальное давление в дозах, не вызывающих мочегонного эффекта. Возможно, он уменьшает ток кальция в гладкомышечные клетки сосудов, поэтому препарат показан при гипертонической болезни, а не для устранения отеков. Его влияние на калиевое и углеводное равновесие и на экскрецию мочевой кислоты незначительно,

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Спиронолактон (Альдактон) выпускается по 25, 50 и 100 мг. Некоторые синтетические стероидные лактоны, по структуре близкие к альдостерону, конкурентно ингибируют действие этого гормона на почечные канальцы. Одним из них является спиронолактон, используемый при стойких отеках. Альдостерон повышает реабсорбцию натрия и выведение калия в дистальных канальцах. Значительная секреция альдостерона, по крайней мере отчасти, обусловливает задержку жидкости при циррозе печени и нефротическом синдроме, поэтому в этих случаях спиронолактон наиболее эффективен. Он может быть эффективен и при сердечной недостаточности.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После приема внутрь спироно лактон в печени и кишечнике превращается в активный метаболит канренон, т.е. спиронолактон служит предшественником. Период полужизни канренона составляет около 9ч. Большая часть диуретического эффекта спиронолактона, вероятно, обусловлена действием этого метаболита, который существует в виде самостоятельного лекарственного средства (калия канреноат). Было показано, что канренон повышает сократимость миокарда; возможно, это дополнительное свойство обеспечивает его эффективность у больных с сердечной недостаточностью.

П р и м е н е н и е. Как и другие диуретики, действующие в области дистальных канальцев, спиронолактон сравнительно мало эффективен, вызывая потери всего 5% профильтрованного натрия, но он ценен в сочетании с лекарственными средствами, снижающими реабсорбцию проксимальнее дисальных канальцев, т.е. с петлевыми диуретиками. Добавление спиронолактона может усиливать мочегонный эффект при отеках, рефрактерных к петлевым диуретикам. Спиронолактон без других диуретиков эффективен также при гипертонической болезни, но, так как в эксперименте на крысах он оказался канцерогенным, его не рекомендуется назначать лицам молодого возраста с благоприятным прогнозом заболевания.

Препарат уменьшает выведение калия, вызываемое тиазидовыми и другими диуретиками, хотя это не исключает в некоторых случаях необходимости вводить калиевые добавки. Однако последние в сочетании с калийсберегающими мочегонными средствами следует вводить под контролем уровня калия в крови, чтобы избежать гиперкалиемии. По этой причине спиронолактон не применяют с другими калийсберегаюшими диуретиками. Опасная задержка калия может развиваться у больных с нарушенной функцией почек.

Д о з а . Спиронолактон назначают для приема внутрь по 50–100мг/сут за один прием или несколько приемов. Максимальный мочегонный эффект иногда развивается только через 4 дня, но если через 5 дней эффект недостаточен, дозу повышают до 200мг/сут.

П о б оч н ы е э ф ф е к т ы встречаются нечасто. К ним относятся обратимая при отмене препарата гинекомастия, спутанность сознания, сонливость, сыпи, боли в животе и нарушения менструального цикла. Препарат вызывает задержку уратов, индуцирует микросомальные ферменты печени, устраняет терапевтический эффект карбеноксолона при язвенной болезни.

Калия канреноат (Спироктан-М) выпускается в форме для инъекций по 200мг в 10мл. В организме метаболизируется в канренон, активный метаболит спиронолактона. Показания для назначения те же, что для назначения спиронолактона (с теми же предосторожностями). Суточная доза, как правило, составляет 800мг внутривенно одномоментно или за несколько введений. Вводить препарат следует медленно, так как он вызывает раздражение или болезненность вен в месте вливания.

Амилорид (Мидамор), производное птеридина, структурно близок к триамтерену. Выпускается по 5 мг. Препарат усиливает выведение натрия и уменьшает потери калия в результате непосредственного воздействия на транспорт ионов в дистальных канальцах, т.е. он не служит антагонистом альдостерона, и в отличие от спиронолактона эффективен при отсутствии гиперальдостеронемии. Действие амилорида до полняет действие тиазидовых диуретиков, поэтому их часто используют в комбинации. При этом увеличиваются потери натрия и уменьшаются потери калия. Сочетание этих препаратов под названием модуретик, в котором содержится 5 мг амилорида и 50мг гидрохлортиазида, применяется при незначительной гипертензии или отеках. Максимальный эффект после приема амилорида внутрь развивается через 6ч, его действие продолжается в течение 24ч, период полувыведения составляет 6 ч. Внутрь препарат принимают в дозе 5–20 мг ежедневно.

Триамтерон (Дитак) выпускается по 50мг. Это калий сберегающий диуретик, по действию и применению сходный со структурно близким к нему амилоридом. Триамтерен очень быстро метаболизируется, но некоторая часть его экскретируется с мочой в неизмененном виде. Его t1/2 составляет менее 2ч. Мочегонный эффект продолжается более 10ч. Возможно развитие гиперкалиемии, особенно если препарат принимают как дополнение к препаратам калия, применявшимся ранее вместе с тиазидовыми диуретиками. Может на рушаться функция желудочно-кишечного тракта. Терапевтическая доза для приема внутрь составляет 50–300мг.

Основные побочные эффекты диуретиков

Дефицит калия. Мочегонные средства, действующие в точках 1, 2 и 3 приложения действия, проксимальнее участка дистальных канальцев, чувствительного к альдостерону (точка 4 приложения действия), повышают экскрецию калия с мочой. Этот эффект заслуживает внимания, так как гипокалиемия относится к клинически опасным состояниям, в частности она может провоцировать аритмии, особенно у больных из группы повышенного риска, например у перенесших инфаркт миокарда, принимающих сердечные гликозиды, а также страдавших в прошлом аритмиями.

Более 98% калия в организме находится внутри клеток, поэтому его концентрация в плазме не точно отражает истинный баланс его в организме. Значение гипокалиемии состоит в том, что побочные эффекты при ней в большей степени зависят от соотношения между внеклеточным и внутриклеточным калием, а не определяются общим его запасом в организме. Уровень калия, циркулирующего.в крови, колеблется в большей степени и легче контролируется. Его нижняя безопасная граница в норме составляет 3,5 моль/л. Действие на уровень калия в крови диуретнка зависит как от его свойств, так и от обстоятельств, при которых он применяется.

П е т л е в ы е д и у р е т и к и в меньшей степени, чем тиазидовые, снижают уровень калия в сыворотке при одинаковом диурезе, но поскольку они оказывают более выраженное действие, то при их применении, особенно в больших дозах, уровень калия снижается заметнее.

Н и з к о е п о т р е б л е н и е к а л и я с п р о д у к т а м и п и т а н и я предрасполагает к гипокалиемии; особенно высок риск у лиц пожилого возраста, так как многие из них потребляют калий в количестве менее 50моль/сут (в норме оно должно составлять 60–120 ммоль/сут).

По т е р и к а л и я у в е л и ч и в а ю т с я при использовании некоторых препаратов. К ним относятся глюкокортикоиды, АКТГ, препараты солодки, в частности карбеноксолон, которые иногда применяются в качестве ароматизирующих средств, и человек может принимать их в большом количестве в составе кондитерских изделий, о чем врач, естественно, не знает.

Г и п о к а л и е м и я п р и л е ч е н и и м о ч е г о н н ы м и с р е д с т в а м и чаще развивается у больных со склонностью к гиперальдостеронизму как первичному, так и вторичному, что бывает чаще вследствие заболеваний печени, при застойной недостаточности сердца или нефротическом синдроме.

Потери калия происходят при диарее, рвоте или мелких свищах в тонком кишечнике, иногда появляющиеся у больных, леченных мочегонными средствами.

Развитие гипокалиемии вероятно у больного с о т е к а м и, у которого мочегонный эффект диуретика очень выражен и продолжителен.

Если тиазидовый диуретик назначают при г и п е р т о н и ч е е к о й б о л е з н и, нет оснований выписывать препараты калия всем больным, без исключения, при отсутствии предрасполагающих факторов. Если гипокалиемия развивается, она проявляется через 3мес от начала лечения, поэтому уровень калия в сыворотке определяют в этот период, а затем через каждые 6 мес или ежегодно.

С и м п т о м ы и п р и з н а к и г и п о к а л и е м и и. К ним относятся мышечная слабость, запоры и анорексия. Изменения на ЭКГ часто проявляются снижением сегмента ST, низкой амплитудой или инверсией волны Т, которая вместе с волной U создает впечатление удлинения интервала Q – Т. Может нарушаться ритм. Поражение канальцев почек и паралитическая непроходимость кишечника встречаются редко и только при дополнительных факторах, усугубляющих потери калия, таких как диарея.

Потери калия могут быть у м е н ь ш е н ы и л и с к о р р и г и р о в а н ы путем: а) увеличения потребления с пищей; б) прерывистого применения калийвыводящих диуретиков; в) дополнительного приема препаратов калия; г) комбинированного использования калийсберегающих и калийвыводящих препаратов. Регулярное определение уровня калия в сыворотке–наиболее приемлемый способ, позволяющий избежать нарушений его равновесия.

К а л и я х л о р и д наиболее предпочтителен при дефиците калия, так как при использовании сильнодействующих диуретиков основным анионом, экскретируемым с натрием, является хлорид, вследствие чего наступает гипохлоремический алкалоз. При дефиците хлоридов повышается обмен калия на натрий в дистальных канальцах, и дефицит калия в организме становится еще более выраженным. К сожалению, твердые лекарственные формы калия хлорида мало приемлемы, так как раздражающе действуют на желудок, а лекарственные формы с покрытием, распадающиеся в тонком кишечнике, могут вызывать изъязвления его стенок либо они в нем е распадаются и не оказывают действие. К наиболее приемлемым лекарственным формам относятся калия хлорид в виде быстро растворяющихся (Сандо-К) и медленно высвобождающих (Слоу-К) таблеток и калийсберегающие диуретики.

Таблетки калия хлорида быстро растворимые (Сандо-К) содержат 12ммоль калия и хлора. Принимают их по 2–6 таблеток ежедневно или через день.

В медленно высвобождающих таблетках калия хлорида (Слоу-К) содержится по 8ммоль калия и хлора. Их принимают по 2–6 таблеток ежедневно или через день.

При необходимости в калиевых добавках ежедневно требуется по крайней мере 24ммоль калия хлорида при нормальном рационе и неизмененной функции почек. Даже при использовании медленно высвобождающей формы такое количество препарата может вызвать эзофагит. Возможно, это обусловлено небольшой подвижностью пищевода или затруднением прохождения препарата. Больные, особенно пожилого возраста, должны быть предупреждены о том, что таблетки следует принимать в положении стоя или в крайнем случае сидя и запивать их несколькими большими глотками жидко сти. В комбинированных таблетках, в состав которых входят диуретик и калия хлорид, калия содержится недостаточно. Кроме .того, препараты калия и диуретики предпочтительнее не принимать в один день и тем более одновременно.

Калийсберегающие диуретики можно комбинировать с мощными калийвыводящими средствами; достаточно эффективен амилорид.

Гиперкалиемия может развиваться при использовании калийсберегающих мочегонных средств или калиевых добавок у больных с нарушением функции почек, поэтому у них необходимо следить за концентрацией калия в крови.

Симптомы и признаки гиперкалиемии за ключаются в болях в животе, мышечной слабости, металлическом привкусе во рту, скованности и парестезии в руках и ногах, изменениях на ЭКГ в виде высокого зубца Т, снижения амплитуды зубца Р, расширения комплекса QRS. Однако иногда симптомы отсутствуют вплоть до внезапной остановки сердца.

При выраженной гиперкалиемии н е о б х о д и м о создать условия для быстрого поступления калия из плазмы в клетки. Для этой цели наиболее эффективно внутривенное введение натрия гидрокарбоната (40–160ммоль), его повторяют через несколько минут, если не исчезли изменения на ЭКГ. Кроме того, внутривенно вводят 20% раствор глюкозы в объеме 300–500мл с добавлением инсулина (1 ЕД/3 г глюкозы).

При значительных изменениях на ЭКГ для устранения эффектов калия на миокард внутривенно вводят 10% раствор г л ю к о н а т а к а л ь ц и я в объеме 10мл, при необходимости введение повторяют через несколько минут. Кальций может потенцировать действие дигоксина, поэтому больным, принимающим сердечные гликозиды, его назначать опасно. Натрия гидрокарбонат и соли кальция нельзя смешивать, так как кальций при этом выпадает в осадок.

Дополнительно больному с гиперкалиемией назначают катионооменную смолу (полистирена сульфонат) для приема внутрь и ректального введения, что способствует выведению калия через кишечник.

Разумеется у этихбольных высокоэффективен диализ.

Дефицит магния. Тиазидовые и петлевые диуретики вызывают значительные потери магния. Калийсберегающие мочегонные средства, возможно, также снижают потери магния. Его дефицит при лечении диуретиками редко достигает уровня, при котором развивается классическая картина повышенной нервно-мышечной возбудимости и судорог, но сердечные аритмии, главным образом желудочковые, встречаются и кор ригируются препаратами магния в виде хлорида, цитрата или глюконата. Кроме того, гипомагниемия может проявляться депрессией, мышечной слабостью, рефрактерной гипокалиемией и мерцательной аритмией, резистентной к дигоксину.

Гиповолемия может рнзвиваться при передозировке препаратов. Острая потеря большого объема жидкости вызывает постуральную гипотензию и головокружения. Состояние хронической гиповолемии может развиваться и постепенно, особенно у лиц пожилого возраста. После начального улучшения состояния больной становится сонливым и заторможенным, у него повышается уровень мочевины в крови, но уровень натрия и хлоридов не изменяетея. Гиповолемия корригируется изменением дозы диуретика и более свободным режимом потребления жидкости.

Задержка мочи. Внезапно наступивший выраженный диурез может привести к острой задержке мочи у больных с дисфункцией мочевого пузыря, например при увеличении предстательной железы.

При длительном приеме мочегонных средств может развиться импотенция.

Гипонатриемия. Мочегонные средства могут вызвать гипонатриемию у больных, продолжающих употреблять обычные количества воды. Возможно, что дополнительным механизмом развития гипонатриемии может служить увеличение высвобождения антидиуретического гормона. В этом случае снижается общее содержание натрия в организме и уменьшается количество внеклеточной жидкости, при этом отеки отсутствуют. Лечение предусматривает отмену мочегонных средств. Можно внутривенно ввести изотонический раствор хлорида натрия. Это состояние следует отличать от гипонатриемии, сопровождающейся отеками, которая может развиваться у некоторых больных с сердечной недостаточностью, циррозом печени или нефротическим синдромом. В этой ситуации следует ограничить потребление как натрия, так и воды, так как объем внеклеточной жидкости увеличен, Гипонатриемия при неизмененном объеме внеклеточной жидкости может сопровождать повышенную секрецию антидиуретического гормона, когда методом лечения может стать ограничение потребления воды наряду с другими мероприятиями.

Задержка солей мочевой кислоты. При лечении м о щ н ы м и д и у р е т и к а м и, такими как фуросемид, буметанид, и, возможно, в несколько меньшей степени этакриновой кислотой может наступить гиперурикемия, иногда с клиническими проявлениями подагры. Все у м е р е н н о д е й с т в у ю щ и е д и у р е т и к и (тиазидовые и сходные с ними препараты) также могут вызывать гиперурикемию.

В ее развитии предполагают участие двух механизмов. Во-первых, диуретики вызывают уменьшение объема жидкости в организме, в связи с чем увеличивается абсорбция почти всех солей в проксимальных канальцах, в том числе уратов. Во-вторых, диуретики и мочевая кислота – это органические кислоты, конкурирующие за транспортные механизмы и обусловливающие переход этих веществ из крови в мочу. Гиперурикемию, вызванную диуретиками, можно устранить аллопуринолом или пробенецидом.

Снижение толерантности к углеводам. Толерантность к углеводам нарушается при лечении диуретиками, вызывающими длительную гипокалиемию, например тиазидовыми и петлевыми. Очевидно, внутриклеточный калий необходим для образования инсулина и, возможно, снижение толерантности к глюкозе вызвано дефицитом инсулина. В результате у больных сахарным диабетом повышается потребность в инсулине или проявляется клиническая картина заболевания у больных с латентно протекающим сахарным диабетом. Через несколько месяцев после отмены препарата состояние больного нормализуется. Это серьезное осложнение, если решается проблема лечения в течение многих лет лиц молодого возраста, страдающих гипертензией.

Алкалоз. Тиазидовые и петлевые диуретики, особенно этакриновая кислота, усиливают экскрецию натрия, калия и хлоридов, что приводит к метаболическому алкалозу.

Гомеостатическая регуляция кальция. П е т л е в ы е д и у р е т и к и увеличивают потери кальция, что при недлительном их использовании клинически не существенно. Фуросемид можно применять для коррекции гиперкальциемии после вос полнения жидкости в организме. При длительйом применении, особенно у лиц пожилого возраста с физиологической склонностью к отрицательному кальциевому балансу, этот эффект нежелателен. Напротив, тиазидовые диуретики снижают экскрецию кальция, что может иметь значение при выборе препарата для лечения больных с потенциальным риском дефицита кальция. Гипокальцийурический эффект тиазидовых диуретиков можно использовать для уменьшения приступов почечных колик у больных с идиопатической гиперкальциурией.

Взаимодействие. Петлевые диуретики потенцируют ототоксичность аминогликозидов и нефротоксичность некоторых цефалоспоринов. Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные средства уменьшают диурез, индуцированный фуросемидом и, возможно, другими мочегонными, вероятно, ингибируя синтез сосудорасширяющих простагландинов.

Зависимость от диуретиков. Иногда при отмене диуретиков и слабительных средств проявляются психологические изменения, характерные для состояния зависимости от препарата (вызывают пристрастие). Нередко препараты этой группы используют с целью уменьшения массы тела, в том числе больные с нервной анорексией. У последних могут развиватья хронические состояния дефицита натрия и калия с поражением почечных канальцев из-за длительной гипокалиемии,

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Любое вещество, фильтрующееся через клубочковые мембраны [все молекулы с относительной молекулярной массой (ОММ) меньше 10 000 (лекарственные средства) и некоторые вещества с ОММ до 50000] и не реабсорбирующееся полностью в почечных канальцах, оказывает в разной мере выраженное мочегонное действие, так как экскретируется с изоосмотическим эквивалентом воды. В качестве мочегонных средств используют неэлектролиты с небольшой ОММ.

Осмотические диуретики действуют главным образом в проксимальных канальцах, в которых они уменьшают реабсорбцию воды. Концентрация натрия в канальцевой жидкости становится меньше, и между канальцевой и интерстициальной жидкостью устанавливается высокий концентрационный градиент. Вследствие этого в проксимальных канальцах и восходящем колене петли нефрона реабсорбируется меньше натрия, поэтому нарушается осмотический градиент между корковым и мозговым веществом. Некоторое количество натрия, поступающего в дистальные канальцы, обменивается на калий. В результате увеличивается объем мочи в соот ветствии с нагрузкой, создаваемой осмотическим диуретиком, при этом потери натрия и калия также увеличиваются.

Избыток глюкозы (ОММ 198) в моче при сахарном диабете увеличивается. Это служит примером патологическо го осмотического диуреза. При диабетическом кетоацидозе ее выведение сопровождается большими потерями натрия и воды, что обусловливает гиповолемию, гипоперфузию и аци доз.

Применение. Осмотические диуретики используют для: 1) быстрого снижения внутричерепного или внут риглазного давления в результате повышения осмо тического давления в крови, что сопровождается поступлением жидкости из тканей в кровь. Последующее усиление диуреза не относится к первичной причине их терапевтического эффекта;

2) поддержания достаточного объема мочи, например в редких случаях перед операцией у больных с желтухой, у которых высок риск острого некроза канальцев. Основной недостаток этих препаратов заключается в том, что у больных с тяжело протекающим заболеванием почек моча может не образовываться даже при осмотической нагрузке и тогда гипертонический раствор вызывает увеличение внутрисосудистого объема жидкости с развитием сердечной недостаточности и отека легких.

Из осмотических диуретиков используют маннитол и мо чевину.

Маннитол (ОММ 182), шестиатомный спирт, фильтруется в клубочках, но мало реабсорбируется в канальцах. Его назначают для внутривенного введения или приема внутрь. В последнем случае он вызывает осмотическую диарею,

Мочевина (ОММ 60). После приема мочевины увеличива ется ее профильтрованное количество. Уровень ее в крови повышается, но это само по себе не имеет существенного клинического значения. Внутривенное введение мочевины в виде 30% раствора способно временно с н и з и т ь в н у т р и ч е р е п н о е д а в л е н и е, но при этом требуется тщательный контроль как за применением препарата, так и за состоянием больного. Очевидно, неразумно использовать мочевину у больных с почечной недостаточностью.

КСАНТИНОВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Фармакологические свойства ксантиновых производных (теофиллин, теобромин и кофеин) обсуждаются в других раз делах. Эти препараты оказывают слабое мочегонное действие и с этой целью не применяются. Они ингибируют всасывание натрия, хлора и воды в почечных канальцах и несколько повышают диурез. Теофиллин [в виде аминофиллина (эуфиллин)] используют для усиления клубочковой фильтрации вследствие его действия на сердце, в результате чего увели чивается почечный кровоток.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Карбоангидраза ускоряет реакцию между двуокисью углерода и водой с образованием угольной кислоты:

CO2 + H20 = H2CO3+ Н+ + НСОз-

которая без фермента протекает медленно. Эта реакция лежит в основе процесса образования кислоты и секреции щелочи. В больших количествах карбоангидраза содержится в слизистой оболочке желудка, поджелудочной железе, в тка нях глаза и почках. В клетках проксимальных канальцев почек она обеспечивает продукцию ионов водорода, которые в канальцевой жидкости обмениваются на натрий, что приводит к его сохранению в организме. Угольная кислота, образованная в канальцевой жидкости из водородных ионов и бикарбоната, метаболизируется карбоангидразой на внутрен ней поверхности канальцевых клеток. Ингибирование карбо ангидразы приводит к уменьшению количества ионов водоро да, поэтому натрий и бикарбонат остаются в канальцевой жидкости. В результате в моче повышается уровень натрия бикарбоната и она приобретает щелочную реакцию. Увели чение экскреции натрия ведет к усилению диуреза. Более того, повышение градиента натрия в дистальных канальцах, в которых он обменивается на калий, сопровождается поте рями последнего. Толерантность развивается быстро, так как длительная потеря бикарбонатов сопровождается метаболи ческим ацидозом, в результате чего и без участия карбоангидразы в канальцевую жидкость поступает достаточное количество водородных ионов. В этот период диурез прекращается, поэтому ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами; в качестве салуретиков они не имеют клинической ценности. Однако в медицине они не утратили полностью своего значения.

Во-первых, они понижают внутриглазное давление. Это действие не связано с мочегонным эффектом, так как тиази ды могут даже несколько повышать внутриглазное давление. Образование внутриглазной жидкости – процесс активный, для него необходимы ионы бикарбоната, которые обеспечива ются карбоангидразой. Ее ингибирование сопровождается уменьшением образования внутриглазной жидкости и сниже нием внутриглазного давления. Это действие местное и не зависит от изменений кислотно-основного равновесия в дру гих средах организма. Толерантности к этому эффекту не развивается.

Во-вторых, ингибиторы карбоангидразы используют для профилактики острой высотной болезни. Это состояние раз вивается у неадаптированных лиц на высоте, превышающей 3000 м, особенно при быстром подъеме на нее и высоком напряжении. Симптомы могут варьировать по выраженности от тошноты, слабости и головной боли до отека мозга и легких. На большой высоте гипервентиляция в ответ на снижение напряжения кислорода уменьшается вследствие развива ющегося алкалоза. Применение ингибитора карбоангидразы обосновано, так как возникающий при его использовании метаболический ацидоз усиливает активность дыхательного центра, что позволяет поддерживать достаточное напряжение кислорода. При исследовании двойным слепым методом у альпинистов, принимавших ацетазоламид, симптоматика, связанная с кислородной недостаточностью и снижением атмосферного давления, была менее выражена, чем у принимавших плацебо.

Ацетазоламид (Диамокс) выпускается по 250 мг для приема внутрь и по 500 мг для инъекций. Используется довольно часто. Препарат легко всасывается в кишечнике и элиминируется только почками. Его t, составляет 3ч. Он накапливается в эритроцитах.

При острой застойной глаукоме ежедневно в несколько приемов принимают по 250–1000 мг препарата, но не менее 250 мг одномоментно. Для профилактики острых нарушений состояния при подъемах на большую высоту рекомендуется на ночь принять 500 мг его в медленно высвобождающей форме. Ацетазоламид используют также при эпилепсии и периодическом параличе. Побочные эффекты встречаются нечасто. Изредка развиваются парестезии, сонливость, лихорадочное состояние, сыпи и дискразия крови. Препарат не рекомендуется применять у больных с печеночной недостаточностью, так как иногда он может провоцировать развитие комы. Могут образовываться камни в мочевыводящей системе, что, возможно, обусловлено уменьшением растворимости кальция мочи, так как уровень цитрата в ней снижается.

Ингибирование карбоангидразы вне почек не сопровождается существенными изменениями в организме. Так, не сколько снижается секреция кислоты в желудке, но клини ческого значения это не имеет.

Дихлорфенамид (Даранид) близок к ацетазоламиду.

КАТИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ

Явление ионного обмена было открыто в середине XIX века, когда было высказано предположение о возможности, потерь аммония из натуральных удобрений. Было установле но, что при прохождении раствора сульфата аммония через колонку с почвой на ее дно осаждается кальция сульфат. Это явление вызвало удивление, так как электролитическая дис социация солей в те времена была еще не известна. Катионо обменные смолы можно использовать для выведения катионов (например, натрия, калия) из содержимого кишечника. Не будучи диуретиками, они вошли в клиническую практику вначале как часть длительно действующих диуретиков и средств для предупреждения отеков. Затем они были заменены современными препаратами. В настоящее время их ис пользуют в основном при гиперкалиемии.

Смолы представляют собой агрегаты больших нерастворимых молекул, несущих фиксированные отрицательные заряды, которые могут обратимо связывать катионы. Положительно заряженные ионы могут обмениваться с катионами в жидкой окружающей среде в соответствии с их природным сродством, которое для катионов уменьшается в следующем порядке: CawMgoKoNH4)NawH.

Одна из основных сложностей в применении ионообменных смол состоит в отсутствии специфичности, а в клинических условиях, как правило, требуется устранить только строго определенные ионы.

При гиперкалиемии можно использовать внутрь или в клизмах смолу полистирена сульфоната. Она препятствует всасыванию калия, не только поступающего с пищей, но и секретируемого. слизистой оболочкой кишечника (обычно он реабсорбируется в нем). Смолу, высвобождающую натрий (Резониум А), не назначают больным с почечной или сердечной недостаточностью, так как у них может увеличиться количество натрия в организме. Высвобождающая кальций смола (Кальция резониум) может вызвать гиперкальциемию, поэтому ее не назначают при множественной миеломе, метастатической карциноме, гиперпаратиреозе и саркоидозе. Обычно доза препарата составляет 15 г в течение 3–4 дней при приеме внутрь и 30г для ректального введения. Желательно, чтобы препарат, введенный в виде клизмы, задерживался в прямой кишке в течение 9ч, что часто не представляется возможным.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ

Выбор препарата. Обычно желательно, чтобы больной принимал препараты внутрь, чему удовлетворяют тиазидовые диуретики, однако петлевые диуретики с более коротким периодом действия имеют свои преимущества. При необходимости получить быстрый и выраженный эффект можно назначить для приема внутрь фуросемид или буметанид, а в срочных ситуациях их вводят внутривенно или внутримышечно. Спиронолактон применяют только в комбинации с другими диуретиками, когда они недостаточно эффективны. Выбор диуретика может зависеть от высокого уровня солей мочевой кислоты в сыворотке.

Комбинирование диуретиков. Не рационально комбинировать два диуретика, близких по структуре. Сочетание препаратов разной структуры, как правило, обеспечивает аддитивный эффект или они потенцируют действие друг друга. Однако при лечении мощнодействующими диуретиками, такими как фуросемид, буметанид или этакриновая кислота, не требуется использование других препаратов, хотя в сочетании с ними можно назначать триамтерен, амилорид или спироно лактон как для уменьшения потерь калия, так и для усиления натрийуреза при их длительном применении. При гипераль достеронизме используют спиронолактон.

Терапевтическая эффективность. Мощнодействующие петлевые диуретики вызывают настолько выраженный диу рез, что эффективны при остром отеке легких, но при лечении ими может наступить коллапс вследствие быстрой потери большого объема внеклеточной жидкости.

Поскольку больные могут бесконтрольно принимать препараты внутрь, не исключено развитие передозировки. Ранними ее признаками бывают постуральные явления в форме головокружения (гипотензия), связанные с уменьшением объема крови и повышением в ней мочевины в результате снижения скорости клубочковой фильтрации, затем нарушается электролитное равновесие.

Измерение массы тела больного – самый простой метод контроля за эффективностью лечения диуретиками. Контроль за потреблением жидкости и ее экскрецией более трудоемок и менее точен.

Ограничение приема соли. При задержке натрия в организме в нем задерживается и вода, поэтому один из способов устранения отеков заключается в ограничении приема натрия. Клинически эффективные диуретики увеличивают экскрецию натрия, но при ограничении его приема с пищей произойдет только мобилизация отечной жидкости, Уменьшение количества потребляемого натрия было важной частью лечения до введения в практику принимаемых внутрь диуретиков. При нормальном питании человек получает около 10г натрия хлорида в день (в 1г его содержится около 17ммоль натрия). Если соль не добавляется в пищу, то количество натрия хлорида уменьшается до 2–5 г/сут. Это, как правило, обеспечивает достаточно низкое поступление натрия, но иногда приходится назначать специальную диету с ограни чением соли до 1г/сут. Чрезвычайно строгая бессолевая диета переносится плохо и не необходима. Потребление воды обычно не ограничивают, если только не развивается гипо натриемия.

Лечение больных с отеками

Устранение отеков осуществляется не только с помощью диуретиков. Важно, чтобы при этом была достаточной клу бочковая фильтрация, так как диуретики действуют в почечных канальцах и при достаточной продукции первичной мочи Они менее эффективны.

Отеки сердечного происхождения развиваются, когда сер дечный выброс настолько низок, что перфузия почек стано вится недостаточной. Количество внеклеточной жидкости увеличивается вследствие нарушения почечной гемодинамики. Уменьшить количество внеклеточной жидкости можно, увеличив выведение натрия с помощью диуретиков или снизив потребление натрия с пищей. Для усиления почечного кровотока с целью повышения мочеобразования можно исполь зовать дофамин. Лечение должно быть направлено как на снижение потребности организма в повышении скорости кровотока, так и на повышение эффективности работы сердца.

Потребности организма могут быть снижены при соблюдении больным постельного режима, а иногда при воздействии на основное заболевание, например на гипертиреоз (хирургическое или медикаментозное лечение), анемию (переливание крови, медикаментозное лечение), при хирургической коррекции коронарного кровотока (артериовенозное шунтирование) или снижении периферического сопротивления с помощью сосудорасширяющих средств.

Почечные отеки развиваются при таких хронических заболеваниях, при которых обратное развитие патологического процесса маловероятно. Отеки при нефротическом синдроме обусловлены потерями альбумина и снижением онкотического давления плазмы (коллоидное или осмотическое), в результате чего внутрисосудистый объем жидкости уменьшается, так как она переходит в интерстициальную ткань, при этом стимулируется ренин-ангиотензин-альдостероновая си стема с последующей задержкой натрия.

Основным терапевтическим принципом должно быть ограничение потребления натрия и уменьшение его задержки в организме с помощью диуретиков. Снижение реабсорбции натрия в почечных канальцах с помощью диуретиков эффективнее при незначительно измененной клубочковой фильтрации. Однако мощно действующие диуретики, например фуросемид, буметанид или этакриновая кислота, могут оказывать действие при низкой клубочковой фильтрации. Комбинированное применение фуросемида с метолазоном особенно эффективно при низкой скорости клубочковой фильтрации, но безопасность этой комбинации определяется строгим контролем за больным.

Спиронолактон можно использовать для потенцирования действия петлевых диуретиков,устранения вторичного гиперальдостеронизма и сохранения калия, потери которого могут увеличиваться.

Могут потребоваться глюкокортикоидные гормоны и иммунодепресса нты.

При развившейся острой почечной недоста т о ч н о с т и не ясна необходимость в применении диурети ков, но в качестве профилактических средств они, несомненно, ценны. В этом случае применяются мощно действующие петлевые диуретики, а осмотические мочегонные средства не рекомендуются, так как в случае, если почки не способны фильтровать мочу, у больного в кровотоке остается гипертонический раствор.

При остром нефрите в большинстве случаев лечение диуретиками не требуется, так как выздоровление, как правило, наступает спонтанно, но при развитии отека легкого их необходимо назначать, особенно фуросемид.

Асцит и отеки при поражении печени обусловливаются портальной гипертензией в сочетании со снижением коллоидного осмотического (онкотического) давления и гипопротеинемии, провоцирующей гиперальдостеронизм, как и при нефротических отеках. Кроме того, в почках происходит перераспределение кровотока из коркового слоя в мозговой, что способствует задержке натрия. Цель лечения состоит в ограничении приема натрия с пищей и уменьшении реабсорбции с помощью диуретиков. Для того чтобы диурез был не форсированным, петлевые диуретики применяют в сочетании с антагонистом альдостерона. При выраженном диурезе могут развиться гипонатриемия, гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз с исходом в печеночную кому.

При выраженном асците показан абдоминальный пара центез, что позволяет быстрее удалить ее. Асцитическая жидкость содержит большие количества белка, и повторный парацентез может усиливать гипопротеинемию, поэтому, если это возможно, его следует избегать. Необходимо пытаться ограничить накопление жидкости применением диуретиков и ограничением потребления соли.

Рефрактерные отеки. Иногда отеки прогрессируют, несмотря на применение диуретиков, особенно часто в терминаль ных стадиях заболевания, когда гомеостаз значительно нарушен. Однако при этом следует помнить о'некоторых важных моментах.

1. Постельный режим способствует почечному кровотоку, в результате чего может повыситься эффективность диуретиков.

2. Строгое соблюдение диеты с ограничением соли может также повысить эффективность диуретиков.

3. При снижении уровня натрия в плазме необходимо oграничить потребление жидкости.

4. Иногда необходимо повышать дозу фуросемида до 2–3 г/сут и дополнительно использовать спиронолактон в суточной дозе до 300 мг, разделенной на несколько приемов (либо назначают комбинацию фуросемида с метолазоном).

5. Отсутствие реакции на диуретик может быть обусловлено его недостаточным всасыванием вследствие отека слизистой оболочки кишечника или введения препарата в отечные ткани, из которых всасывание затруднено. Внутривенный путь введения наиболее предпочтителен. Кроме того, фуросемид можно вводить внутривенно медленно, длительно в дозах, обеспечивающих мочегонный эффект, без риска развития глухоты.

6. Некоторые больные с сердечной недостаточностью начинают реагировать на мочегонные средства после внутривенного введения дофамина.

Изменение реакции мочи

Иногда возникает необходимость изменить реакцию мочи с помощью лекарственных средств. Показания для этого представлены далее.

Ощелачивание мочи способствует: а) повышению элиминации ацетилсалициловой кислоты и других салицилатов, фенобарбитала и гербицидов (производных феноксиацетата); б) предотвращению образования камней из солей мочевой кислоты и цистина и снижению риска кристаллурии при лечении сульфаниламидами; в) уменьшению раздражения воспаленных мочевыводящих путей; г) ингибированию роста некоторых микроорганизмов, например кишечной палочки.

Ощелачивания мочи можно добиться внутривенным введением гидрокарбоната натрия или приемом внутрь гидрокарбоната или калия цитрата. Последний под вергается окислению, и его катион соединяется с ионом гидрокарбоната в канальцевой жидкости. Эффективная доза калия цитрата составляет 3–6г через 6 ч в форме микстуры или порошка натрия гидрокарбоната (5–10г ежедневно).

Избыточные количества катионов натрия опасны для больных с сердечной недостаточностью, а при почечной недостаточности опасны катионы не только натрия, но и калия.

Лечение натрия гидрокарбонатом внутривенно при отрав лении салицилатами или фенобарбиталом.

Ацидификация мочи используется в качестве теста для канальцевого ацидоза. Она способствует увеличению элиминации фенциклидина, фенфлурамина и амфетамина, хотя это требуется нечасто и только при очень тяжелых острых отрав лениях ими.

Окислять мочу можно с помощью аммония хлорида или аргинина гидрохлорида (эквивалентно приему соляной кислоты) и серосодержащих аминокислот, таких как метионин (равноценно использованию серной кислоты), или аскорбиновой кислоты.

Аммония хлорид в печени превращается в мочевину и водородные ионы, то приводит к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу. Большие дозы вызывают раздражение желудка, боли в животе, тошноту и рвоту, но любая доза препарата опасна для больных со сниженной функцией почек.

Больные с печеночной недостаточностью не должны получать аммония хлорид, так как он не превращается у них в мочевину, что может обусловить развитие комы.