Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Реферат

На тему:

«Влияние на почки гликозидов и антибластомных средств»

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к.м.н., доцент

Пенза 2010г.

# План

1. Сердечные гликозиды
2. Антибластомные средства

Литература

1. Сердечные гликозиды

История введения в медицину сердечных гликозидов указывает на то, что они применялись сначала в качестве диуретиков. Позже выяснилось их прямое влияние на сердце, и в течение многих десятилетий действие гликозидов на почки считалось косвенным, зависящим от изменений работы сердца, а, следовательно, гемодинамики. Такое мнение казалось весьма логичным и вошло в учебники фармакологии как пример прямого и косвенного действия. Литература, подтверждающая диуретическое действие растений, содержащих сердечные гликозиды, и отдельных гликозидов, весьма велика, и мы не станем ее приводить, тем более что механизм ренального действия в ней, как правило, не рассматривается.

В 50-х годах появились данные о влиянии гликозидов на транспорт электролитов через клеточные мембраны. Было показано, например, что наперстянка угнетает активный транспорт натрия через мембрану эритроцитов. Позже выяснилась важная роль Nа, К-АТФазы в транспорте натрия и калия через возбудимые мембраны и ингибирование этого фермента сердечными гликозидами. Поскольку активность Nа, К-АТФазы отмечена и в почках, возник интерес к изучению реального действия сердечных гликозидов. Этому способствовали данные некоторых авторов, указывающих на возможность прямого действия сердечных гликозидов на почки, не привлекшие к себе в свое время должного внимания. К ним относятся исследования, проведенные на сердечно-легочном препарате собаки, в которых было показано диуретическое действие наперстянки, а также гликозида олеандра фолинерина (Дмитриева Н. М., 1946). Это действие не связано с усилением почечного кровотока. На возможность прямого действия указывали и клинические данные о диуретическом и салуретическом действии дигоксина у некоторых больных без повышения фильтрации или почечного кровотока, а также другие наблюдения, в том числе данные о введении дигоксина, оуабаина и других гликозидов в почечную артерию собаки.

В связи с этим в нашей лаборатории, начиная с 1963 г., проводилось исследование механизма действия сердечных гликозидов на мочеотделение.

На крысах, сердца которых мало чувствительны к действию гликозидов, было показано, что строфантин и конваллятоксин проявляют выраженное диуретическое и салуретическое действие (Пахмурный Б. А., 1965). При этом экскреция креатинина не увеличивается, что косвенно указывает на неизменность клубочковой фильтрации. Диуретический эффект, не связанный, судя по выделению креатинина, с изменениями фильтрации, наблюдался под влиянием сердечных гликозидов и у мышей, причем эффект нарастает с увеличением дозы.

В хронических опытах на собаках имелась возможность с большей точностью судить об изменениях фильтрации и канальцевой реабсорбции под влиянием гликозидов, а также выявить изменения функции почек в динамике на протяжении ближайших часов после введения препаратов. При этом было подтверждено, что диуретический и натрийуретический эффекты, вызываемые при использовании этих доз, обязаны исключительно снижению реабсорбции натрия и воды, а не увеличению фильтрации или почечного кровотока. Последний после введения дозы 100 мкг/кг даже несколько снижался. Следует отметить, что повышение диуреза и натрийуреза под влиянием гликозидов начинается не сразу. На протяжении первого часа после внутримышечной инъекции отличается незначительное, но достоверное снижение экскреции натрия и в некоторых случаях мочеотделения. Затем эти показатели и в меньшей степени калийурез нарастали. Все показатели в среднем за четыре часа после инъекции выражены в процентах к таковым за предшествовавший час. В контрольных опытах все они (за исключением реабсорбции) оказались сниженными, что свойственно собакам, стоящим в станке. Легко видеть, что нарастание диуреза и натрийуреза идет параллельно увеличению дозы строфантина и зависит исключительно от снижения реабсорбции при практически неизменной фильтрации. В качестве иллюстрации приводим результаты одного из опытов.

В связи с приведенными данными о двухфазном действии, гликозидов укажем на опыты, проведенные in vitro, в которых активность мембранной АТФазы в микросомальной фракции миокарда при малых концентрациях гликозидов повышается, а при увеличении концентрации угнетается. На курах малые дозы строфантина усиливали транспорт натрия, а более значительные— угнетали его.

Можно было думать, что ренальный эффект гликозидов, зависящий от снижения канальцевой реабсорбции, характерен для однократного введения препарата, тогда как при многодневном введении на первом плане окажутся изменения гемодинамики, и натрийуретическое действие будет обязано ускорению скорости клубочковой фильтрации. Для проверки этого предположения были проведены опыты с введением строфантина, и конваллятоксина в течение 7—8 дней крысам и 10 дней собакам (Пахмурный Б. А., 1967). При этом получены те же результаты, что и при однократном введении гликозидов: усиление диуреза и салуреза без изменений фильтрации. Эффект гликозидов был связан исключительно со снижением канальцевой реабсорбции.

Полученные данные указывают на то, что диуретическое и натрийуретическое действие сердечных гликозидов может быть результатом прямого воздействия на почки, а не опосредоваться через изменение сердечной деятельности, так как:

1) оно наблюдается у животных, сердца которых мало чувствительны к гликозидам,

2) не связано с изменениями фильтрации, а зависит от снижения канальцевой реабсорбции натрия и воды.

Третьим и решающим доказательством непосредственного воздействия гликозидов на почки служат данные, полученные при введении их в почечный кровоток. В отличие от зарубежных авторов, мы производили катетеризацию почечной артерии, как в остром, так и в хроническом опыте (Берхин Е. Б., Иванов Ю. И., 1972). При этом полученные изменения были одинаковыми, но чувствительность почек в условиях хронического опыта была выше, вследствие чего равные эффекты вызывались меньшими дозами гликозидов. Капельное введение в почечную артерию строфантина или конваллятоксина в течение 40—100 минут в общей дозе 10—100 мкг/кг сопровождается односторонним усилением диуреза и натрийуреза за счет резкого снижения реабсорбции (Пахмурный Б. А., 1965). Фильтрация изменяется незначительно. Со стороны контралатеральной почки изменения отсутствуют, за исключением некоторых случаев, когда вводили большие дозы гликозидов, попадающих в общий кровоток в количествах, достаточных для изменения функции контрольной почки. Калийурез практически не изменяется или слегка усиливается, но это действие в большинстве случаев бывает двусторонним.

Установив, что сердечные гликозиды оказывают непосредственное влияние на канальцевый аппарат почек, мы попытались выяснить возможные механизмы этого действия.

В литературе высказывалась мысль о связи между действием гликозидов на почки и их химической близостью к гормонам коры надпочечника (Говоров В. П., 1960). Исходя из строения сердечных гликозидов, можно было предположить, что они представляют собой антиметаболиты минералокортикоидов, проявляя благодаря этому антиальдостероновое действие на уровне канальцевого эпителия. Такое предположение высказано, в частности, П. И. Беренским и И. В. Комиссаровым (1965, 1966), наблюдавшими антагонизм между строфантином и дезоксикортикостероном в отношении их влияния на транспорт натрия и воды. Однако при введении строфантина в почечную артерию адреналэктомированных собак диурез и натрийурез у них изменялся! обычно (Б. А. Пахмурный, 1966). Строфантин оказывал отчетливое действие у интактных и адреналэктомированных собак также на фоне предварительного введения ДОКСА, хотя усиление диуреза и натрийуреза наступало в этом случае несколько позже. Известно, что усиление минералокортикоидами реабсорбции натрия сопровождается повышением активности сукцинатдегидрогеназы, особенно в дистальном отделе канальцев (Наточин Ю. В. и др., 1960). В гистохимических исследованиях А. А. Волощенко и Б. А. Пахмурного (1966) подтверждено, что в почках адреналэктомированных собак снижается активность сукцинатдегидрогеназы, а введение животным ДОКСА восстанавливает содержание фермента. Между тем под влиянием строфантина, введенного в почечную артерию, наряду со снижением реабсорбции натрия повышалась активность сукцинатдегидрогеназы (Пахмурный Б. А., Волощенко А. А., 1965), как у интактных, так и у адреналэктомированных собак. Повышение активности фермента наряду с усилением натрийуреза наблюдалось и у крыс (Пахмурный Б. А., 19766). Следовательно, нет оснований считать, что эффекты сердечных гликозидов на функцию почки связаны с антиальдостероновым действием.

В настоящее время не вызывает сомнений, что прямое влияние гликозидов на почки зависит главным образом, если не исключительно, от угнетения активности Nа, К-АТФазы. Одно из важных доказательств этому было получено в нашей лаборатории при исследовании влияния калия на ренальный эффект строфантина (Пахмурный Б. А., 1966). Известно, что ионы калия с наружной стороны клеточной мембраны, подобно натрию с внутренней стороны, стимулируют активность Nа, К-АТФазы. Этим объясняется, в частности, снижение калием кардиотонического эффекта сердечных гликозидов. Следовательно, если натрийуретическое действие гликозидов связано с угнетением мембранной АТФазы, оно должно угнетаться при избытке калия. Действительно, при введении в почечную артерию строфантина на фоне внутривенной инфузии хлорида калия в дозе, которая сама по себе не изменяла мочеотделение (0,2—0,8 ммоль/мин), диурез и натрийурез не повышались, что соответствует данным Сабе и др. (1961). Учитывая, что повышение уровня калия в крови стимулирует мобилизацию альдостерона, можно было думать, что антагонизм калия и строфантина связан с этим экстраренальным механизмом. В связи с этим хлорид калия в дальнейшем вводили совместно со строфантином в почечную артерию или же опыты проводили на адреналэктомированных собаках. В обоих случаях калий по-прежнему предотвращал диуретическое и натрийуретическое действие строфантина. Следовательно, антагонизм между калием и строфантином реализуется на уровне почечных канальцев, благодаря противоположному влиянию на активность Nа, К-АТФазы.

Не исключено, что влияние сердечных гликозидов на активность Nа, К-АТФазы, а возможно, и других ферментов, имеющих существенное значение для реабсорбции натрия, связано, по крайней мере отчасти, с их способностью блокировать тиоловые группы. Так, например, унитиол снижает действие наперстянки на изолированное сердце лягушки (Меерсон Ф. 3. и др., 1963). С помощью гистохимических методов выявлено снижение активности тиоловых групп в эпителии почек после введения кошкам сердечных гликозидов (Говоров В. П., Рогов А. А., 1960). В связи с этим в нашей лаборатории исследовано влияние донаторов SН-групп (унитиол и цистеин) на ренальный эффект строфантина. На собаках строфантин вводили в почечную артерию на фоне внутривенной инфузии унитиола и цистеина, или же совместно с унитиолом (Пахмурный Б. А., 1967). При этом эффект строфантина сохранялся, но был значительно менее выражен за счет меньшего угнетения реабсорбции натрия и воды. Сами по себе унитиол и цистеин в дозах 0,5 мг/кг в 1 минуту не изменяли мочеотделение или незначительно его усиливали. Очевидно, в механизме действия гликозидов на канальцевую реабсорбцию некоторую роль играет их влияние на тиоловые группы.

Угнетая мембранную АТФазу и уменьшая активный транспорт натрия, сердечные гликозиды тем самым могут косвенно снижать интенсивность гликолиза и дыхания, что было подтверждено на срезах почек крыс и кроликов. В исследованиях нашей лаборатории выраженное снижение тканевого дыхания в почках было обнаружено как при введении строфантина крысам, так и при добавлении его в инкубационную среду (Пахмурный Б. А., 1976).

Весьма дискутабельным вопросом является локализация действия сердечных гликозидов в нефроне. Обнаружено, что Nа, К-АТФаза играет наиболее важную роль в реабсорбции натрия в толстом отделе восходящего колена петли и в дистальном извитом отделе и значительно меньшую — в проксимальном отделе нефрона. Это согласуется с данными о более высокой активности фермента в наружном мозговом слое, чем в корковом. Например, при введении оуабаина в почечную артерию и измерении с помощью термопар температуры в разных частях почек для определения уровня обменных процессов, было отмечено снижение теплообразования в наружном мозговом веществе на 52%, а в корковом — на 28%. Авторы считают, что гликозиды угнетают транспорт натрия главным образом в дистальном отделе, что согласуется с результатами, полученными на собаках с использованием метода stop flow. Существует мнение, что наряду с угнетением дистального транспорта натрия гликозиды снижают и реабсорбцию калия в этом отделе нефрона, с чем связано их калийуретическое действие. Имеются и другие данные о преимущественном действии сердечных гликозидов на активность мембранной АТФазы в дистальном отделе нефрона, в том числе полученные при изучении концентрирующей функции почек клиренсным методом после введения дигоксина в почечную артерию.

Вместе с тем нельзя исключить действие сердечных гликозидов и в проксимальном отделе. Найдено, например, зависящее от дозы снижение активности мембранной АТФазы под влиянием оуабаина в корковом веществе почки при отсутствии существенных изменений в мозговом веществе. Данные нашей лаборатории также указывают на действие сердечных гликозидов в проксимальном отделе. Об этом говорит, в частности, снижение реабсорбции натрия в ряде опытов до 75—65%, что невозможно при блокаде только дистального транспорта (Пахмурный Б. А., 1969). В лаборатории Ю. В. Наточина также получены данные о влиянии строфантина на транспорт натрия в обоих отделах нефрона (Бессонов Б. И., Буцук С. В., 1972). Косвенным подтверждением действия гликозидов в проксимальном отделе нефрона является их угнетающее влияние на реабсорбцию глюкозы (Оганесян А. С., 1964) и канальцевую секрецию кардиотраста, обнаруженное при введении строфантина в почечную артерию собак (Пахмурный Б. А., 1968). Еще раньше в опытах на срезах было показано снижение накопления парааминогиппурата, что связано, по мнению авторов, со снижением содержания калия в срезах вследствие угнетения транспорта катионов. Действительно, добавление калия в среду снижало эффект строфантина, но не влияло на угнетение накопления ПАР, вызванное аноксией. В опытах с микроперфузией проксимальных отрезков канальцев в срезах коркового вещества в почках крыс также были получены данные о влиянии оуабаина на транспорт натрия в проксимальном отделе.

В последнее время появляются данные о возможном действии гликозидов на транспорт натрия, не связанном с ингибированием АТФазы. В опытах на мочевом пузыре жабы показано, например, что строфантин не только угнетает движение натрия через серозную мембрану, но и поступление его через слизистую оболочку.

Предполагается существование двух путей поступления натрия в клетку, один из которых чувствителен к строфантину.

Хотя мы до сих пор не делали различий между отдельными сердечными гликозидами в отношении их влияния на почки, не ничего удивительного в существовании определенной связи между особенностями их строения и натрийуретической активностью. Правда, имеющиеся по этому вопросу сведения носят пока отрывочный характер, так как получены в разных условиях и изучены в различных соединениях. При введении в почечную артерию собаки наиболее активными оказались гликозиды с альфа/гамма-ненасыщенными лактонами. По данным Vogel и др. (1962), при перфузии изолированных почек лягушек степень угнетения реабсорбции натрия была выражена следующим образом:

конваллятоксин>дигитоксин>строфантин> >дигоксин

Однако по угнетению транспорта натрия в коже лягушки наиболее активными оказались К-строфантин, К-строфантозид и оуабаин, а дигитоксин действовал много слабее (Наточин Ю. В., Лаврова Е. А., 1972). Авторы считают, что это зависит от расположения атомов при С-19. Присутствие альдегидной группировки усиливает эффект. Кроме того, они указывают на роль ацетильного радикала, так как ацетилдигитоксин активнее дигитоксина, а ланатозид активнее дезацетилланатозида. На коже лягушки строфантин оказался более активным ингибитором транспорта натрия по сравнению с его генином (Наточин Ю. В., Лаврова Е. А., 1972). Возможно, что это свойство, давно известное по отношению к действию на миокард, обязано тому, что сахаристая часть гликозида способствует более прочному связыванию его с мембранной АТФазой.

2. Антибластомные средства

В литературе имеется много сообщений о клинических наблюдениях в отношении влияния цитостатических средств на функцию почек, но их интерпретация затруднена, так как опухолевый процесс сам по себе сопровождается определенными изменениями водно-солевого обмена (Нашинский В. Г., 1970) и деятельности почек (Нашинский В. Г., 1971). Экспериментальные данные указывают на то, что малые (терапевтические) дозы большинства антибластомных средств не оказывают существенного влияния на функцию почек, чего нельзя сказать о максимально переносимых и субтоксических дозах. Последнее может иметь практический интерес, поскольку именно эти дозы нередко приходится применять в клинике.

Первый из производных хлорэтиламина„ предложенный для применения в медицинской практике, эмбихин в токсической дозе тормозит диурез у собак и снижает почечный кровоток. Сарколизин и фторэмбихин в дозах, втрое превышающих терапевтические, угнетают у крыс диурез после водной нагрузки, хотя фторсарколизин, наоборот, усиливает мочеотделение (Рампан Ю. И., 1961). Допан и сарколизин, по данным А. П. Беликовой (1960), в токсических дозах, помимо снижения диуреза после водной нагрузки, вызывают в ряде случаев альбуминурию и дистрофические изменения в почках. Под влиянием фтордопана альбуминурия не развивается, а сниженный диурез постепенно нормализуется.

При изучении влияния на функции почек дегранола (Домникова Р. С., 1969, 1971) было выявлено, что однократно введенный препарат резко тормозит диурез у собак после водной нагрузки, а также снижает выделение натрия и калия в ближайшие несколько дней после введения. Обычный диурез не изменяется. К началу второй недели снижается фильтрация и нарастает содержание мочевины в крови, что предшествует гибели животных. У крыс препарат в дозах 60—80 мг/кг на следующий день после введения повышает суточное мочеотделение и натрийурез за счет снижения реабсорбции. Повышение дозы до 90 мг/кг вызывает торможение диуреза, хотя выделение натрия остается повышенным. Аналогично действовал и циклофосфан (Брюханов В. М., 1970). Те же результаты получены у собак. Однако оба препарата в большей степени угнетали ка-нальцевую секрецию. Усиление натрийуреза при неизмененном суточном диурезе у крыс отмечено после инъекции тиофосфамида (Домникова Р. С., 1971).

Из антиметаболитов выраженное влияние на функцию почек оказывает меркаптопурин: кроме угнетения канальцевой секреции он умеренно снижает диурез и фильтрацию, в токсических дозах у собак увеличивает мочеотделение за счет угнетения реабсорбции (Фоменко, 1969а). Клинические наблюдения свидетельствуют о снижении почечного кровотока и фильтрации, а также нарастании остаточного азота в крови и появлении морфологических изменений в почках под влиянием метотрексата.

Механизм действия алкилирующих цитостатиков на мочеотделение, вероятно, многообразен. Следует учитывать изменения гемодинамики, в частности снижение почечного кровотока и фильтрации, а также выраженное влияние на центральную нервную систему (Рампан Ю. И., 1961), в зависимости от которой, как мы считаем, находится выраженность диуреза. Так, например, отмечены случаи водной интоксикации через несколько часов после внутривенного введения циклофосфамида больным на фоне водной нагрузки. Что касается усиления натрийуреза, то этот эффект может зависеть от угнетения препаратом активного транспорта натрия в результате прямого влияния на канальцевый эпителий. В пользу этого говорят данные гистохимических исследований о снижении активности сукцинатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, особенно в клетках проксимального отдела нефрона, после введения кроликам циклофосфана (Брюханов В. М., Никитина Т.Д., 1973).

Заметным влиянием на функцию почек обладают и противоопухолевые антибиотики, если они применяются в дозах, выше терапевтических. Так, аурантин в этих случаях тормозит диурез после водной нагрузки (Белова А. П. и др., 1960), оливомицин, кроме того, приводит к нарастанию остаточного азота в крови (Баумдггейн В. Е., Гольдберг Л. Е., 1964), Брунеомицин и рубомицин в переносимых дозах мало влияют на функцию почек и вызывают существенное увеличение азотемии лишь перед гибелью животных, которая наступает вследствие резкого угнетения кроветворения (Баумштейн В. Е., 1969).

ЛИТЕРАТУРА

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