Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Зав. кафедрой д.м.н.

Реферат

На тему:

«Влияние на почки неспецифических веществ»

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к.м.н., доцент

Пенза 2010г.

# План

1. Вещества, снижающие тонус сосудов
2. Антидиуретические средства
3. Противовоспалительные средства. Ненаркотические анальгетики

Литература

1. Вещества, снижающие тонус сосудов

Сосудорасширяющие вещества могут влиять на функцию почек, изменяя клубочковую фильтрацию или же усиливая почечный кровоток, что отражается на канальцевой реабсорбции и концентрирующей функции почек. Между экскрецией натрия и почечным кровотоком существует тесная связь. Повышение кровотока ведет, как правило, к усилению натрийуреза при неизменной фильтрации за счет снижения проксимальной реабсорбции. При этом главную роль играют физические факторы, в частности повышение гидростатического давления в перитубулярных капиллярах и интерстиции, а также перераспределение внутрипочечного кровотока между различными зонами коркового и мозгового вещества.

Одно из классических спазмолитических средств — папаверин обладает выраженным натрийуретическим эффектом, связанным с расширением почечных сосудов, но в отличие от холиномиметических средств при введении папаверина в портальную систему одной из почек кур натрийуретическое действие оказалось двусторонним, что привело к некоторым сомнениям в отношении роли вазодилатации как таковой в этом эффекте. При введении папаверина, а также ацетилхолина в почечную артерию собаки наблюдается усиление почечного кровотока, однако папаверин снижает клубочковую фильтрацию из-за большего расширения отводящих артериол, а ацетилхолин не изменяет ее. Между тем в обоих случаях диурез и выделение натрия усиливаются. Если искусственно снизить общее артериальное давление со 150 до 90 мм рт. ст., то почечный кровоток снижается, а фильтрация благодаря ауторегуляции не изменяется. При этом экскреция натрия и воды уменьшается. Все это говорит о тесной связи между реабсорбцией натрия и почечным кровотоком. А. А. Пыхтина (1972) наблюдала усиление диуреза после водной нагрузки у крыс после внутрибрюшинного введения 10 мг/кг папаверина.

Остановимся на действии других сосудорасширяющих средств. При внутривенном введении собакам дибазола или апреесина почечный кровоток вначале снижается, диурез не изменяется или несколько снижается (Самойлова 3. Т., 1956; Ромендик Л. М., 1958, 1959). Впоследствии, несмотря на снижение артериального давления, апрессин вызывает усиление почечного кровотока, что соответствует данным других авторов. Внутривенное введение собакам в остром опыте девинкана вызывает наряду с гипотонией снижение почечного кровотока, фильтрации и диуреза (Сабо 3., Надь 3., 1963). Длительное введение дибазола вызывает у собак значительное увеличение почечного кровотока (Ромендик Л. М., 1958). Диурез после водной нагрузки под влиянием дибазола и особенно апреесина снижается. Во втором случае на протяжении ближайших часов после водной нагрузки у собак вообще не наступает усиления диуреза (Ромендик Л. М., 1959), что, по всей вероятности, связано с центральным действием препарата. Торможение диуреза после водной нагрузки возникает при введении сальсолина (Берхин Е. Б., 1954). Усиление канальцевой реабсорбции воды при этом обязано, по-видимому, стимуляции нейрогипофиза, поскольку, как было показано в дальнейшем, у гипофизэктомированных собак антидиуретическое действие сальсолина менее заметно и связано только с уменьшением фильтрации, а не с усилением реабсорбции. Согласно данным литературы, торможение диуреза после водной нагрузки под влиянием амилнитрита также объясняется усиленной секрецией АДГ, что предложено даже использовать в качестве теста нормальной функции гипофиза, так как этот эффект отсутствует при несахарном диабете.

Выраженное влияние на функцию почек оказывает отечественный препарат хлорацизин — производное фенотиазина, обладающее сосудорасширяющим действием. На мышах и крысах препарат в дозе 2,5—5 мг/кг вызывает значительное нарастание диуреза и салуреза (Берхин Е. Б., 1968). Особенно заметно усиливается под его влиянием выделение натрия. Экскреция креатинина увеличивается незначительно. Эффект хлорацизина не ограничивается ближайшими сутками после введения. Подъем диуреза продолжается, как правило, в течение 3—4 дней после однократного введения, хотя повышение натрийуреза в это время уже не наблюдается. На собаках хлорацизин (1 — 4 мг/кг) не вызывает существенного подъема уровня диуреза в ближайшие 4 часа, но примерно в половине случаев усиливает экскрецию натрия. В суточных опытах на собаках препарат достоверно увеличивает диурез и натрийурез (Воронцов В. В., 1975).

Убедившись в необычайно выраженном влиянии хлорацизина на функцию почек, мы, естественно, занялись изучением механизма его действия. Было показано, что влияние препарата на диурез и натрийурез не является прямым, так как при введении его в почечную артерию (2—3 мг/кг в течение 20—30 минут) наблюдается даже снижение диуреза и натрийуреза в данной почке за счет усиления реабсорбции (Берхин Е. Б. и др., 1973; Воронцов В. В., 19756). Это указывает на то, что диуретическое действие хлорацизина не связано с непосредственным действием на канальцевые процессы. Поскольку хлорацизин оказывает сосудорасширяющий эффект, представляло интерес выяснить его влияние на почечное кровообращение. С этой целью были проведены острые и хронические опыты на собаках (Никитин А. И., 1969) и крысах (Воронцов В. В., 1975). При внутривенном введении он увеличивал почечный кровоток у собак, как в острых, так и в хронических опытах. У крыс спустя 1—11/2 часа после подкожного введения хлорацизина во всех случаях наблюдалось усиление почечного плазмотока в среднем на 20%. Интересно, что этот эффект сохранялся через сутки после введения препарата. Это представляется важным, если учитывать длительность диуретического действия.

Как уже упоминалось, на первом этапе исследования не было отмечено достоверного усиления экскреции креатинина у крыс после введения им хлорацизина, на основании чего предположили, что эффект препарата связан главным образом с угнетением канальцевой реабсорбции натрия и воды. Однако более тщательное исследование величин клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции у крыс показало, что суточная фильтрация под влиянием хлорацизина существенно повышается наряду со снижением относительной реабсорбции, что является важным фактором, обусловливающим мочегонные свойства препарата (Воронцов В. В., 1975). Усиление фильтрации можно объяснить как изменениями почечной гемодинамики, так и отчасти снижением концентрации белка в плазме, что, кроме повышения внутрисосудистого объема и снижения показателя гематокрита (Воронцов В. В., 19756), несомненно оказывает влияние и на канальцевую реабсорбцию. Как уже говорилось, на реабсорбцию в проксимальном отделе оказывают влияние физические факторы. Изучение транспорта «осмотически свободной» воды при введении хлорацизина при различных уровнях гидратации указывает на такую возможность. Кроме того, усиление медуллярного кровотока может снизить осмотический градиент в мозговом веществе. Действительно, под влиянием хлорацизина снижается концентрация натрия во внутреннем отделе мозгового вещества почки крысы на 29%, в наружном мозговом веществе — на 17%, тогда как в корковом веществе изменений отмечено не было (Воронцов В. В., 1975).

Таким образом, диуретическое и натрийуретическое действие хлорацизина связано с увеличением клубочковой фильтрации и ослаблением относительной канальцевой реабсорбции, одной из причин которых являются изменения гемодинамики, повышение внутрисосудистого объема и изменение физико-химических свойств крови. Заканчивая главу о сердечно-сосудистых средствах, отметим влияние на почки некоторых антиаритмических средств. Этот вопрос только начинает исследоваться. Так, лидокаин при внутривенном введении собакам 1 мг/кг не изменяет фильтрацию и почечный кровоток, тогда как новокаинамид в дозе 10 мг/кг внутривенно, не изменяя существенно общую гемодинамику, вызывает кратковременное (на 30 минут) уменьшение клубочковой фильтрации и более длительное снижение почечного кровотока.

2. Антидиуретические средства

Единственной группой веществ для лечения больных несахарным диабетом до начала 60-х годов были препараты нейрогипофиза. В 1959 г. появилось несколько неожиданное сообщение о способности хлортиазида, первого мощного диуретика тиазидового ряда, уменьшать диурез при несахарном диабете. Тот же эффект оказал более сильный диуретик дихлотиазид. Этот в известной мере удивительный факт был подтвержден как в опытах на крысах с экспериментальным несахарным диабетом, так и при многочисленных клинических наблюдениях.

Антидиуретическое действие препаратов тиазидового ряда при несахарном диабете не имеет пока еще удовлетворительного объяснения. Высказано предположение, что этот эффект связан с натрийуретическим действием, в результате чего понижается осмотическое давление плазмы, что приводит к уменьшению раздражения центра жажды. С этими данными не согласуются результаты клинического наблюдения, свидетельствующие о сохраняемости антидиуретического действия гидрофторметиазида в том случае, если больному с пищей вводили избыточное количество хлорида натрия. Другая точка зрения на механизм действия веществ этого ряда состоит в том, что они (например, дихлотиазид) угнетают активность фосфодиэстеразы в мозговом веществе почек крыс, что может вести к стабилизации цАМФ, а, это в свою очередь повышает проницаемость собирательных трубок для воды.

Как известно, сульфонамидные препараты оказались не только эффективными диуретиками. Среди них были найдены новые противодиабетические средства — заменители инсулина. В 1966 г. случайно выяснилось, что одно из них, а именно хлорпропамид, оказывает выраженный антидиуретический эффект при несахарном диабете. При введении его внутрь в обычных дозах (0,25—0,5 в сутки) удавалось сохранить эффект в течение ряда лет без выраженных явлений привыкания. Интересен тот факт, что при введении хлорпропамида здоровым людям этот эффект сохраняется, а при лечении больных сахарным диабетом, сопровождаемым полиурией, отсутствует. Видимо, это можно объяснить тем, что полиурия при сахарном диабете носит осмотический характер и потому мало чувствительна к действию АДГ, усиливаемому хлорпропамидом. Впрочем, Shenkman (1972) сообщает о том, что под влиянием хлорпропамида в организме задерживается вода и у части больных сахарным диабетом.

Переходя к механизму действия хлорпропамида, следует отметить, что по этому вопросу высказывались следующие предположения: усиление секреции АДГ, прямое влияние на почки, повышение чувствительности к АДГ. Усиление секреции АДГ допускали авторы, наблюдавшие у больных, леченных хлорпропамидом повышенное выделение гормона с мочой (Моses еt аl., 1973). В пользу прямого влияния на почки говорили некоторые клинические наблюдения и, в частности, антидиуретическое действие при почечном диабете, когда питуитрин и адиурекрин не давали эффекта (Трунченкова Е. С. и др., 1974). Однако большинство исследователей считают, что хлорпропамид потенцирует действие небольших количеств эндогенного АДГ. Так, при введении хлорпропамида в почечную артерию диурез у собак после водной нагрузки не тормозился, и осмотическая концентрация мочи не менялась, что говорит против прямого действия на почки. Если же собаке в общий кровоток вводить небольшие количества АДГ, то хлорпропамид в тех же условиях оказывает антидиуретический эффект и повышает осмолярность мочи, причем в большей степени на стороне инфузии. Фильтрация при этом не изменяется. Все это позволило авторам заключить, что действие хлорпропамида проявляется только в присутствии АДГ и связано, вероятно, с повышением чувствительности к нему канальцевого эпителия.

В пользу такого взгляда говорят также наблюдения о более выраженном действии питрессина на фоне лечения хлорпропамидом больных несахарным диабетом и, наоборот, снижении эффекта хлорпропамида при приеме такими больными алкоголя или дифенина, угнетающих секрецию АДГ. В опытах на мочевом пузыре жабы даже большие концентрации хлорпропамида не влияли на осмотический транспорт воды, но в сотни раз меньших концентрациях потенцировали эффект АДГ или теофиллина. Молекулярная основа действия хлорпропамида остается невыясненной. Предполагавшаяся способность инги-бировать фосфодиэстеразу и тем самым стабилизировать цАМФ в последние годы не нашла подтверждения. Хлорпропамид не влияет на способность АДГ увеличивать содержание цАМФ в стенке мочевого пузыря жабы. Не изменяется и содержание цАМФ в мозговом веществе почек крыс при введении им хлорпропамида внутрь в течение недели. Более того, при инкубации срезов мозгового вещества почек крыс с АДГ совместно с хлорпропамидом стимулирующее влияние АДГ на образование цАМФ несколько снижалось. Таким образом, механизм антидиуретического действия хлорпропамида, как и сульфаниламидных диуретиков, остается неясным.

В последние годы выяснилось, что антидиуретическое действие при несахарном диабете могут оказывать не только сульфонамидные препараты, но и ряд других соединений. Одним из них является популярное гипохолестеринемическое вещество клофибрейт. Интересно, что этот препарат в отличие от рассмотренных не оказывает действия у крыс с врожденным несахарным диабетом и не усиливает у них действие малых доз АДГ, вводимого на фоне водной нагрузки. Однако у собак с экспериментальным несахарным диабетом, вызванным повреждением гипоталамуса в этом случае диурез нормализуется. У некоторых больных клофибрейт также неэффективен, но при совместном применении с питрессином дозу последнего удавалось снизить вдвое, т. е. действие его усиливалось. Высказано мнение о стимулирующем действии клофибрейта на секрецию АДГ, так как у некоторых больных под его влиянием возрастает выделение АДГ с мочой, а на фоне приема алкоголя эффект его снижается (Моses еt аl., 1973). Кроме того, клофибрейт неэффективен у больных с нефрогенным несахарным диабетом.

Антидиуретическое действие оказалось присущим и такому известному противосудорожному препарату, как карбамазепин, применяемому в обычных или несколько больших дозах. Например, при приеме препарата больными несахарным диабетом по 100 мг в сутки с постепенным повышением дозы до 600 мг состояние их через 2—3 недели заметно улучшалось. У больных с рефрактерным несахарным диабетом комбинированное введение АДГ и карбамазепина давало заметный эффект, хотя каждый из этих препаратов в отдельности действовал много слабее. Карбамазепин не оказывает влияния на больных, резистентных к АДГ, но эффективен у больных, чувствительных к АДГ. Следовательно, карбамазепин либо действует аналогично АДГ, либо усиливает его секрецию. Относительно его влияния на уровень АДГ в плазме имеются противоречивые сведения. Наряду с указанием о повышении до нормы сниженного при несахарном диабете содержания гормона в плазме больных есть данные о том, что на высоте антидиуретического действия уровень АДГ в плазме больных остается обычным, а у здоровых испытуемых иногда даже снижается. Авторы считают, что действие карбамазепина не связано с усилением секреции АДГ, а является прямым или же связано с повышением чувствительности почек к АДГ. Правда, против этого говорят результаты, полученные при изучении на мочевом пузыре жабы: карбамазепин не оказывает существенного влияния на транспорт воды. Кроме того, он не усиливает действие малых доз АДГ у экспериментальных животных и не эффективен у больных с нефрогенным несахарным диабетом.

Наконец, следует вспомнить о весьма лестном отзыве относительно эффективности при несахарном диабете бутадиона. Будучи применен в суточных дозах 0,3— 0,5 г, он уже в первые дни снижает жажду и диурез и резко улучшает субъективное состояние больных.

Из всего изложенного следует, что арсенал антидиуретических средств в последние годы значительно расширился, но механизм их действия изучен пока весьма поверхностно.

2. Противовоспалительные средства. Ненаркотические анальгетики

Влияние на почки противовоспалительных и анальгетических средств стало активно изучаться с начала 50-х годов, особенно в связи с развитием различного рода нефропатий, которые стали расцениваться как результат приема больших доз этих препаратов. В наиболее выраженных случаях при этом развивается интерстициальный нефрит, нередко заканчивающийся некрозом сосочков. В основе заболевания лежит ишемия мозгового слоя почек вследствие морфологических изменений в капиллярах. Подробнее этот вопрос изложен в специальных обзорах. Поскольку рассматриваемая группа лекарственных веществ имеет важное практическое значение, мы коснемся некоторых данных о влиянии на функцию почек производных анилина, пиразолона и салициловой кислоты.

Основное анальгетическое средство анилинового ряда фенацетин при приеме очень больших доз (0,2 г/кг и более в сутки в течение нескольких месяцев) может вызвать согласно клиническим наблюдениям некроз сосочков, но на практике такие дозы не используют. Хронический интерстициальный нефрит при злоупотреблении фенацетином был описан многократно, однако не все согласны с мнением о том, что существует тесная связь между поражением почек и лечением фенацетином (Цоллингер Г., 1972). В эксперименте на кроликах и крысах не удалось вызвать некроз почечных сосочков при ежедневном введении 0,1—0,3 г/кг фенацетина в течение нескольких месяцев (Пытель Ю. А. и др., 1969). С помощью гистохимических методов у крыс обнаружено снижение активности в почках сукцинатдегидрогеназы, кислой фосфатазы, лейцинаминопептидазы, хотя значение этого пока не ясно. Что касается функциональных изменений, то этот вопрос был подробно изучен на собаках (Л. Г. Макарова, 1975). Ежедневное введение животным фенацетина в дозе 80 мг/кг в течение 6 месяцев и более сопровождается усилением диуреза и салуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции натрия и воды, нарушением концентрационного механизма, угнетением канальцевой секреции. Эти явления постепенно восстанавливаются после окончания введения препарата. Отмеченные нарушения были несколько менее выражены и встречались реже при введении собакам другого производного анилина — парацетамола.

По сравнению с производными анилина более важное практическое значение имеют анальгетики пиразолонового ряда, обладающие, кроме того, выраженными противовоспалительными свойствами. Из этой группы чаще всего применяют амидопирин и бутадион. Многочисленные клинические наблюдения относительно их антидиуретического действия были подтверждены в опытах на животных. Амидопирин и бутадион тормозят диурез у крыс после водной нагрузки и снижают проявление действия дихлотиазида (Терлецкая Т. М., 1964). Торможение диуреза и увеличение концентрации мочи наблюдаются и у наркотизированных собак, которым внутривенно вводили амидопирин в дозах от 10 до 200 мг/кг, причем подпороговые дозы (2,5 — 5 мг/кг) вызывали антидиурез, если их вводили в общую сонную артерию. Считают, что антидиуретическое действие амидопирина связано с освобождением им АДГ. Помимо изменений мочеотделения, амидопирин при повторном приеме вызывает у животных (кролики, кошки) альбуминурию, глюкозурию, повышение уровня остаточного азота, а часть из них погибает от уремии. В последние годы этот вопрос изучался В. И. Ратниковым в лаборатории проф. Н. А. Мясоедовой. Было показано, что амидопирин при однократном введении собакам (70 мг/кг внутривенно) угнетает диурез за счет снижения клубочковой фильтрации и усиления канальцевой реабсорбции. Введение амидопирина (65 мг/кг) или бутадиона (10 мг/кг) в течение 20—30 дней вызывает снижение обычного и водного диуреза, фильтраций, почечного плазмотока, экскреции натрия и калия, канальцевой секреции кардиотраста. Повышается при этом относительная реабсорбция (Ратников В. И., 1968). При длительном введении производных пиразолона увеличивается антидиуретическая активность плазмы крови, что говорит в пользу повышения секреции АДГ или снижения его метаболизма. Кроме того, несколько угнетается секреция глюкокортикоидов (Мясоедова Н. А., Ратников В. И., 1969). Эти гормональные сдвиги могут иметь определенное значение в изменении мочеотделения наряду с прямым влиянием на почки. Предполагают, что бутадион усиливает реабсорбцию натрия благодаря физическим факторам, связанным со снижением почечного кровотока.

Много работ посвящено действию на почки производных салициловой кислоты. Функциональные изменения при введении ацетилсалициловой кислоты выражаются в уменьшении экскреции электролитов у мышей, снижении концентрирующей функции почек у крыс, усилении канальцевой реабсорбции натрия, кальция, магния, хлора, бикарбоната (и, следовательно, уменьшении их выделения с мочой) у собак. Интересно, что другие производные салициловой кислоты, в том числе ацетилбензойная кислота и натрия салицилат подобного эффекта не оказывали и даже снижали реабсорбцию ионов. Так, В. И. Ратников (19686) сообщает, что однократное введение салицилата натрия (100 мг/кг) не изменяет мочеотделение у собак и только при длительном (45 дней) введении ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг в сутки) или салицилата натрия (200 мг/кг в сутки) у них наблюдается небольшое снижение диуреза и салуреза. В то же время большие дозы салицилата натрия (порядка 500 мг/кг) вызывают у крыс некротические изменения в проксимальных канальцах, а те же дозы ацетилсалициловой кислоты при длительном введении внутрь приводили к некрозу сосочков. Нефротоксическое действие салицилатов при длительном введении подтверждено при проведении морфологических и гистохимических исследований, выполненных на собаках (Ратников В. И., Гитлина А. Г., 1974).

В механизме действий салицйлатов на почки существенное значение имеет, по-видимому, их влияние на ферменты. Уже в концентрации 0,03 г/л салицилаты угнетали окисление жирных кислот и образование АТФ в митохондриях почек и печени, а при концентрации их 0,3 г/л образование АТФ прекращалось. Установлено, что салицилаты оказывают разобщающее влияние на окислительное фосфорилирование, угнетают трансаминазы и дегидрогеназы трикарбонового цикла. Ингибирование трансаминаз в почках и некоторых других тканях показано и в работе Goyld (1965). В. И. Ратников (1975) изучал изменения энергетического обмена в почках собак, получавших ацетилсалициловую кислоту по 100 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев. Наряду с угнетением канальцевой реабсорбции натрия и воды и нарушением концентрирования мочи было выявлено разобщение окисления и фосфор илирования в митохондриях и угнетение гликолитических процессов, что может снизить производительность натриевого насоса. Кроме того, длительное введение собакам салицйлатов, как и фенацетина, снижает у них реакцию почек на питуитрин (Ратников В. И., 1975). Вероятно, влиянием салицйлатов на метаболизм в почке можно объяснить тот факт, что внутривенное введение ацетилсалициловой кислоты (70 — 90 мг/кг) снижало натрийуретическое действие фуросемида и препятствовало вызываемому им усилению почечного кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

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