Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

Реферат

на тему:

«Действие некоторых угнетающих и возбуждающих нервную систему веществ на диурез»

Выполнила: студентка V курса ----------

----------------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

Пенза

2010

**План**

1. Вещества, угнетающие нервную систему
   1. Алкалоиды опия

1.2 Противосудорожные средства

1. Вещества, возбуждающие нервную систему
   1. Аналептики и психостимуляторы

2.2 Антидепрессанты

Литература

**1. Вещества, угнетающие нервную систему**

**1.1 Алкалоиды опия**

Способность морфина резко тормозить диурез после водной нагрузки известна давно и была предметом изучения ряда исследователей (Дерчинский Г. Д., Сперанская-Степанова Е. Н., 1932; Дзиковский В. А., 1937; Рее, 1929 и другие). При этом было показано, что антидиуретическое действие присуще не только морфину, но и другим алкалоидам опия, в частности героину и в несколько меньшей степени кодеину. Производные изохинолина (папаверин, наркотин) также тормозят диурез после водной нагрузки, но их пороговые дозы в несколько десятков раз превышают таковые морфина (Дзиковский В. А., 1937, 1939).

Поскольку морфин, как известно, оказывает выраженное действие на желудочно-кишечный тракт, необходимо было, прежде всего, исключить влияние на диурез изменения всасывания воды, а также часто наступающей у собак после введения морфина рвоты. Г. Д. Дерчинский и Е. Н. Сперанская-Степанова (1932) наблюдали прекращение диуреза под влиянием морфина, как в обычных условиях, так и на фоне внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия. Чтобы исключить задержку эвакуации воды из желудка, В. А. Дзиковский (1937) давал водную нагрузку через фистулу тонкой кишки или вводил изотонический раствор внутривенно. В обоих случаях наблюдалось угнетение диуреза после водной нагрузки под влиянием морфина и других алкалоидов опия. С той же целью Вос1о (1944) вводил морфин через 40 минут после водной нагрузки, когда, согласно предварительным опытам, заканчивалось всасывание воды. Диурез оказался сниженным с 90% (по отношению к введенному объему воды) до 12%. Наконец, В. А. Дзиковский (1939) показал, что сам по себе акт рвоты, нередко сопровождающий действие морфина, не влияет на диурез. Таким образом, антидиуретическое действие морфина не связано с его влиянием на пищеварительный аппарат.

Исследуя механизм действия морфина на диурез, Восlо (1944) обнаружил, что на фоне удаления нейрогипофиза с явлениями несахарного диабета у собак (суточный диурез 3,5—6,8 л) морфин не оказывал антидиуретического действия. Следовательно, эффект морфина связан с влиянием на гипоталамо-гипофизарную систему. В пользу этого говорило и то, что морфин, как и АДГ, не уменьшал, а даже повышал выведение с мочой хлоридов. Интересно, что удаление аденогипофиза в этих опытах приводило к некоторому снижению диуреза, но антидиуретический эффект морфина сохранялся. Возможную роль гипоталамо-нейрогипофизарной системы в механизме действия морфина на диурез отмечали и другие авторы. Впоследствии было показано, что содержание АДГ в крови собак после введения морфина резко возрастает, но после перерезки надзрительно-гипофизарного пути морфин переставал оказывать антидиуретическое действие и влиять на содержание в плазме АДГ. В пользу центрального механизма действия морфина на диурез говорит и снятие его антидиуретического действия налорфином, который является центральным антагонистом морфина, а также интересные данные П. Г. Менынакова (1957), согласно которым у животных, реагирующих на морфин возбуждением (овцы, лошади), наблюдается не угнетение, а повышение диуреза.

Вместе с тем имеются данные, говорящие о том, что влияние морфина на диурез не обязательно связано со стимуляцией секреции АДГ. Е. Н. Сперанская-Степанова (1936) и В. А. Дзиковский (1937) наблюдали антидиуретическое действие морфина и после гипофизэктомии (а также после децеребрации). Отмечено, что в отличие от питуитрина морфин тормозит также осмотический диурез. Кроме того, у крыс в отличие от собак морфин не влиял на денервированную почку. Авторы полагают, что в механизме действия морфина, помимо АДГ, участвуют дополнительный гормональный фактор у собак и прямые нервные влияния у крыс. Следует отметить, что, по данным А. М. Елисеевой (1955) и других авторов, антидиуретическое действие морфина связано не только с усилением реабсорбции, но и с выраженным уменьшением фильтрации. Некоторые допускают двойной механизм влияния морфина: стимуляцию АДГ у собак и снижение фильтрации у людей.

При анализе работ, посвященных действию морфина на мочеотделение, обращает внимание, что они проведены, как правило, в условиях диуреза, развивающегося после водной нагрузки. В связи с этим исследовано действие морфина и его синтетического заменителя промедола на обычное мочеотделение (Берхин Е. Б., 1962). Прежде всего, было установлено, что промедол (1 мг/кг собакам и 5 мг/кг крысам подкожно) резко угнетает водный диурез, т. е. принципиально не отличается от морфина. Это действие промедола было подтверждено в дальнейшем (Ониско О. Г., 1964). Иная картина наблюдалась при введении морфина и промедола собакам с выведенными мочеточниками на фоне спонтанного диуреза. В большинстве случаев при этом не наблюдалось заметных изменений со стороны диуреза, в остальных случаях он снижался, иногда довольно резко. Вместе с тем во многих опытах (примерно в половине с применением промедола и несколько меньше морфина) спустя 30—120 минут и более после инъекции препаратов наступала фаза заметного повышения диуреза, иногда довольно длительная (в течение 45— 90 минут). При действии промедола на обычный диурез и после водной нагрузки, полиурическая фаза связана в основном с ослаблением канальцевой реабсорбции воды.

У крыс однократные инъекции морфина или промедола (7—15 мг/кг) существенно увеличивают суточный диурез. Потребление животными воды также увеличивалось, но в меньшей степени, поэтому относительный диурез (отношение диуреза к суточному потреблению воды) тоже возрастал, хотя и не так резко по сравнению с абсолютным мочеотделением. Так, суточный диурез в дни введения морфина или промедола увеличивался в среднем на 97%, а относительный — на 52,5%. Судя по суточной экскреции креатинина, повышение диуреза происходило главным образом за счет ослабления канальцевой реабсорбции.

Полученные данные заставили нас пересмотреть имевшееся представление об антидиуретическом действии морфина, которое оказалось справедливым только по отношению к диурезу, развившемуся после водной нагрузки. В этой связи следует напомнить о данных Ф. Д. Кузнецова (1952), говорящих об отсутствии выраженного влияния морфина на диурез у собак и людей. Наши данные о полиурическом действии морфина нашли подтверждение в работах других авторов.

Дальнейшей задачей было выяснить механизм диуретического действия морфина. Предположение о том, что, помимо АДГ, в механизме действия промедола и морфина на диурез принимают участие и другие факторы (например, гормоны коры надпочечника) (Берхин Е. Б., 1962), может относиться и к действию других веществ (например, производные фенотиазина), которые, угнетая диурез после водной нагрузки, усиливают обычное мочеотделение, в частности суточный диурез у крыс. Проверка этого предположения представляла интерес, поскольку, как будет показано в следующей главе, глюкокортикоиды обладают диуретическим и натрийуретическим действием, а в стимуляции их секреции могут участвовать гормоны нейрогипофиза. Действительно, почему бы не представить себе, что стимуляция секреции АДГ может благодаря прямому влиянию на почки затормозить диурез после водной нагрузки, но при обычном мочеотделении, когда уровень АДГ в плазме не снижен, оказать косвенное влияние, в частности через систему аденогипофиз - надпочечники. Далее будут представлены данные о диуретическом действии экзогенного АДГ на фоне обычного мочеотделения. Здесь же приведем экспериментальные данные относительно морфина.

Диуретический и салурический эффекты морфина не проявляются у адреналэктомированных крыс, что говорит в пользу участия глюкокортикоидов в эффектах морфина. Косвенным подтверждением этому служит снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс после введения им морфина. Действие морфина не проявляется у гипофизэктомированных крыс с интактными надпочечниками. Следовательно, влияние морфина опосредуется через гипофиз. Это согласуется с тем, что активацию гипофизадреналовой системы удалось получить микроинъекцией морфина в гипоталамическую область. Кроме того, введение собакам морфина уже через 10 минут повышает в несколько раз секрецию 17-оксикортикостероидов.

Нам представляется, что морфин стимулирует освобождение АДГ, который в свою очередь усиливает секрецию АКТГ, а вместе с тем и глюкокортикоидов.

**1.2 Противосудорожные средства**

Поскольку дифенин отличается от фенобарбитала отсутствием снотворного действия, он был изучен в отношении его влияния на каломельную гиперсекрецию тонкой кишки и диурез после водной нагрузки (Заводская И. С., 1951). Полученное при этом торможение диуреза у собак автор объяснила угнетением стволовой части мозга. Позже Г. М. Шпуга (1958) подтвердил этот эффект и показал, что пересаженная реиннервированная почка реагирует на дифенин так же, как интактная,

Более подробно в отношении влияния на почки изучен бензонал, а также близкий ему бензамил, предложенныё в качестве противосудорожных веществ Е. М. Думеновой. В. Г. Пашинский (1966) показал, что оба препарата в дозе 10 мг/кг при введении через рот обладают натрийуретическим действием, а также увеличивают диурез у собак, особенно за первый час после водной нагрузки, что значительно отличает их от других барбитуратов. На фоне различных моделей экспериментальной гипертонии у собак бензонал и бензамил наряду с гипотензивным действием нормализовали сниженную фильтрацию, а также увеличивали сниженные диурез и натрийурез и, наоборот, уменьшали потери калия, что приводило к значительному увеличению коэффициента Na/К мочи (Пашинский В. Г., 1967).

**2. Вещества, возбуждающие центральную нервную систему**

По сравнению с веществами, в той или иной степени угнетающими ЦНС, группа веществ, возбуждающих ее, в отношении влияния на мочеотделение изучена меньше.

**2.1 Аналептики и психостимуляторы**

Поскольку наиболее характерным для снотворных и других веществ с депримирующим влиянием является, как мы видели, угнетение диуреза, развившегося после водной нагрузки, можно было ожидать, что стимуляторы ЦНС окажут противоположное действие. Однако коразол и стрихнин в опытах на крысах и собаках либо не изменяли, либо снижали диурез (Белоусов А. А., 1948; Дудченко М. А., 1961). Кофеин угнетал диурез прямо пропорционально степени возбуждающего действия, и только дозы, не оказывающие заметного влияния на ЦНС, оказывали диуретическое действие (Сторожев И. А., 1950). Согласно исследованиям Ю. В. Хлынина (1955, 1965), кофеин в дозе 5 мг/кг, введенный подкожно, увеличивает диурез у собак за первый час после водной нагрузки и снижает за второй час; суммарный диурез за 3 ч существенно не изменялся. Если же наблюдалось выраженное возбуждающее влияние, то снижение диуреза происходило и в течение первого часа. Интересно, что этимизол, отличающийся от кофеина успокаивающим влиянием на кору головного мозга, при выраженном возбуждающем действии на подкорковые образования тормозит диурез у крыс после водной нагрузки и усиливает натрийурез (Сапронов Н. С., 1966). Подпороговые дозы препарата при введении в сонную артерию способны длительно тормозить диурез у собак после водной нагрузки, указывая на центральный механизм действия этимизола.

Фенамин, у которого центральное действие сочетается с периферическим адреномиметическим, может усиливать диурез у собак (Полушкина С. С., 1956; Абельсон Ю. О. и др., 1959). Пиридрол согласно наблюдениям, проведенным в нашей лаборатории Н. Б. Сидоренковой (1967), не изменяет суточный диурез у крыс, но заметно снижает потребление воды, из-за чего относительный диурез возрастает.

Стимуляторы ЦНС растительного происхождения при достаточной дозировке могут тормозить развившийся диурез после водной нагрузки. Г. С. Новоселова (1958) наблюдала этот эффект при введении собакам настоя левзеи сафлоровидной. В лаборатории, руководимой И. И. Брехманом, установлено антидиуретическое действие женьшеня, введенного мышам во время диуреза после водной нагрузки (Абрамова Ж. И., 1958), что позволило предложить метод биологической стандартизации женьшеня (Брехман И. И., Гриневич М. А., 1959).

Изложенные данные указывают на важное значение дозировки веществ, стимулирующих ЦНС, для их влияния на мочеотделение. По всей вероятности, выраженное возбуждающее действие, возникающее при однократном введении большой дозы вещества, не создает оптимальных условий для развития рефлекторных реакций лежащих в основе диуреза, развивающегося после водной нагрузки. В связи с этим напомним о снижении питьевой возбудимости под влиянием фармакологических веществ, как угнетающих, так и возбуждающих ЦНС (Журавлев И. Н., 1952). В отношении кофеина следует учитывать прямые диуретические свойства ксантинов, не связанные с центральным действием и проявляющиеся более ярко, если последнее выражено в меньшей степени (диметилксантины).

Мы попытались найти возможные условия для проявления способности аналептиков стимулировать мочеотделение путем сравнения их влияния при однократном и длительном введении на спонтанный диурез после водной нагрузки (Берхин Е. Б., 1960). В свете приведенных данных не было неожиданным, что однократное введение собакам стрихнина (0,05—0,1 мг/кг), коразола (3—6 мг/кг) и фенамина (0,5 мг/кг) не оказывало существенного влияния на диурез после водной нагрузки или несколько снижало его. В связи с этим было исследовано влияние длительного введения стрихнина (2 раза в сутки в течение 7—10 дней) и фенамина, которое, как нам казалось, более «деликатно» повышает возбудимость нервных центров и создает более благоприятный фон для рефлекторной реакции на водную нагрузку. При этом у части животных, получавших фенамин, и у 4 из 5 собак, получавших стрихнин, наблюдалось усиление диуреза, особенно в течение первого часа после водной нагрузки.

Несмотря на вариабельность диуреза и сравнительно небольшое число животных, разница между контрольными показателями и показателями диуреза после введения стрихнина оказалась статистически достоверной (р<0,05).

Стимулирующее влияние аналептиков на диурез после водной нагрузки проявилось более четко при их комбинации с веществами, угнетающими центральную нервную систему. Еще В. В. Савич (1935) отметил способность коразола до некоторой степени нормализовать диурез, угнетенный введением барбитал-натрия. Мы получили тот же результат, а затем исследовали влияние коразола на антидиуретическое влияние сальсолина. В действии этого алкалоида, о котором подробнее будет сказано в гл. V, видимо, имеется центральный компонент, вследствие чего он угнетает диурез после водной нагрузки. При введении же его вместе с коразолом торможение диуреза менее заметно. Если примененная доза коразода оказывалась недостаточно эффективной, то ее увеличение приводило к более заметной нормализации диуреза.

До сих пор речь шла о диурезе, развивающемся после водной нагрузки; что касается обычного мочеотделения, то стрихнин, фенамин и коразол не вызывали существенных изменений у собак в первые 2—4 часа после введения. Суточный диурез у крыс под влиянием однократного введения фенамина не изменялся, а при увеличении дозы снижался. Только введение коразола (25 мг/кг в сутки) в течение нескольких дней вызывало небольшое увеличение суточного диуреза. Однако недостатком этих опытов явилась недооценка возможного влияния аналептиков на потребление воды животными. В связи с этим в последующем мы совместно с Н. Б. Сидоренковой сопоставили влияние ряда нейротропных веществ на питьевую возбудимость и суточный диурез у крыс (Берхин Е. Б., Сидоренкова Н. Б., 1967). Оказалось, что однократное введение фенамина резко снижает питьевую возбудимость и в меньшей степени суточный диурез, в результате чего относительный диурез с нарастанием дозы увеличивается. Это в свою очередь указывает на возросшую роль почек в выделении потребленной жидкости. При введении фенамина в течение нескольких дней питьевая возбудимость не изменялась, а суточный диурез при использовании доз от 2,5 до 10 мг/кг имел тенденцию к увеличению, причем у некоторых животных это увеличение было весьма существенным (от 60 до 110%). Коразол при однократной инъекции снижал питьевую возбудимость и диурез, а при длительном введении не изменял потребления воды и существенно усиливал суточный диурез. Стрихнин менее других аналептиков влияет на спонтанный диурез, хотя в части опытов имелась четкая тенденция к его повышению. В заключение отметим, что у собак фенамин вызывает выраженное усиление диуретической реакции на мнимое питье, хотя объем мнимо выпитой жидкости, наоборот, резко снижается.

Можно сказать, что вещества, возбуждающие ЦНС, при однократном введении не изменяют или угнетают диурез, развившийся после водной нагрузки. Усиление его наблюдается только при длительном введении малых доз или на фоне действия депримирующих веществ. Что касается спонтанного диуреза, то он либо не изменяется, либо слегка усиливается, за исключением тех случаев, когда значительно снижается потребление воды.

**2.2 Антидепрессанты**

Имеются данные о нарушениях водно-солевого обмена при депрессивных состояниях (Воронцов В. В., 1973). В связи с этим мы заинтересовались влиянием антидепрессантов на функцию почек. Однако данные литературы и исследования» проведенные в нашей лаборатории, указывают на то, что эта группа веществ не обладает характерным действием на мочеотделение и наблюдаемые эффекты больше зависят от химического строения препарата.

Основной представитель трициклических антидепрессантов имизин (мелипрамин) в дозе 4 мг/кг не изменяет диурез у крыс после водной нагрузки (Воронцов В. В., 1975), хотя, согласно некоторым данным, усиливает его будучи применен в дозе 10 мг/кг. Что касается суточного диуреза у крыс, то он, в первый день после инъекции снижается на 20—25%, что, судя по экскреции креатинина, вероятно, связано с уменьшением фильтрации. В части опытов уменьшилось также выделение «атрия и калия (соответственно на 20 и 14%). Если введение имизина продолжалось в течение 8 дней, диурез изменялся менее заметно. Мочеотделение и выделение электролитов у собак в ближайшие 4 часа после введения имизина (4 мг/кг) не изменялись.

Амитриптилин по химическому строению близок к имизину, но отличается от него наличием выраженного седативного действия. Последнее, вероятно, отражается на его влиянии на диурез. В течение первого часа после водной нагрузки диурез в опытах с подкожным введением амитриптилина в дозе 5 мг/кг тормозился, но суммарно за 3 ч не изменялся (Воронцов В. В., 1973). Суточный диурез при, однократном введении препарата также существенно не изменялся, но при длительном введении, начиная со 2—4-го дня и до конца «курса», значительно усиливались мочеотделение и натрийурез. Выделение креатинина при этом изменялось незначительно.

Отечественный антидепрессант фторацизин отличается еще более выраженным седативным действием по сравнению с амитриптилином и практически лишен стимулирующих свойств. При однократном введении в дозе 5,5 мг/кг он угнетал диурез у крыс и собак и заметно уменьшал суточное мочеотделение у крыс, выделение натрия и в меньшей степени калия, а также экскрецию креатинина. При длительном (в течение 8 дней) введений крысам той породы описанные изменения наблюдались только в первые сутки после инъекции, после чего все показатели нормализовались, а диурез даже имел тенденцию к увеличению (Воронцов В. В., 1975).

Новый антидепрессант азафен, в котором сочетаются легкий стимулирующий и седативный эффекты, оказался мало активным в отношении влияния на функцию почек. Суточный диурез и диурез после водной нагрузки у крыс при его однократном введении в дозе 5 мг/кг не изменялся, а при введении в течение 10 дней намечалась слабая тенденция к повышению (Воронцов В. В., 1975).

**Литература**

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