

Diuretiki

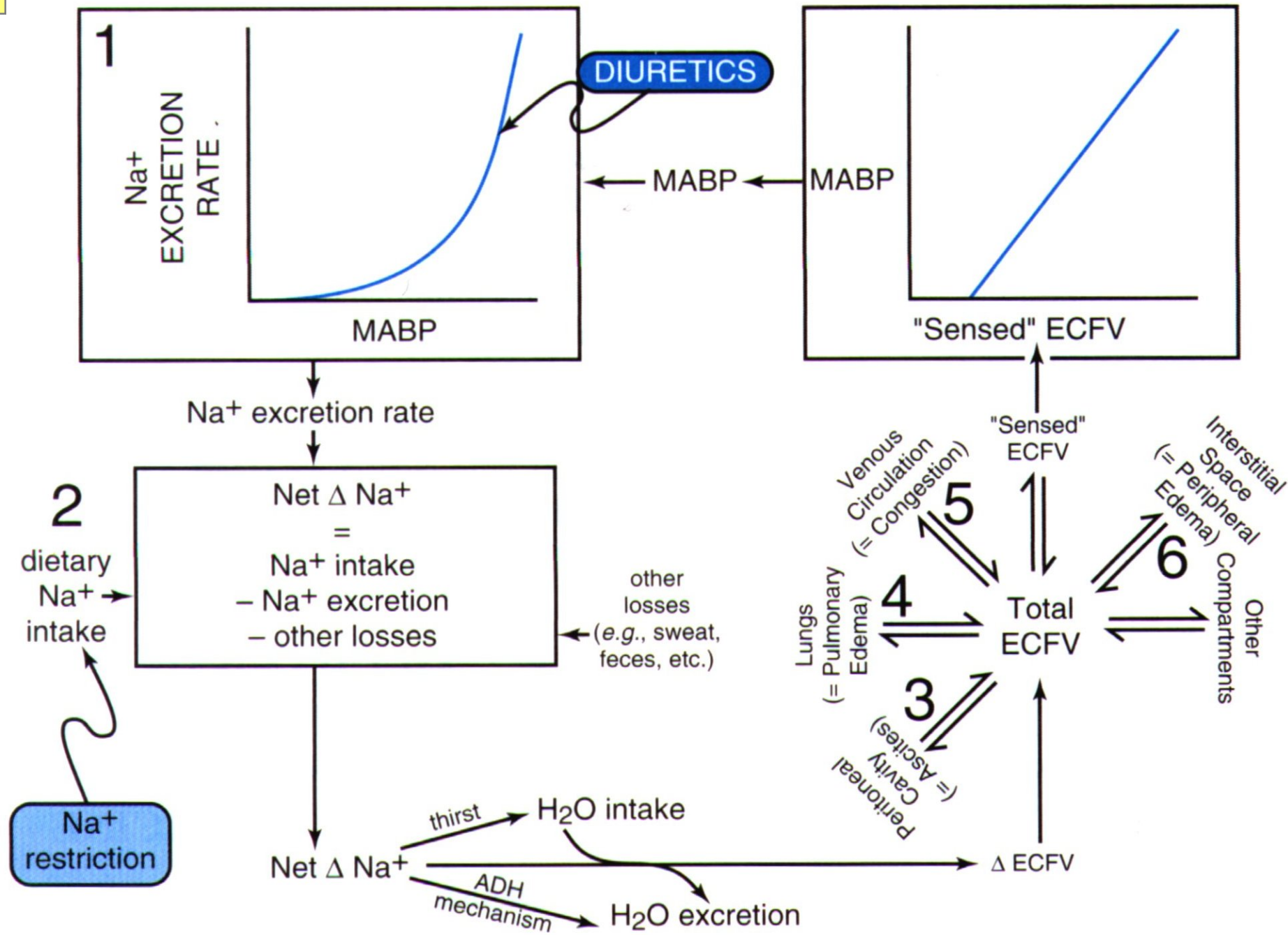
Lovro Stanovnik

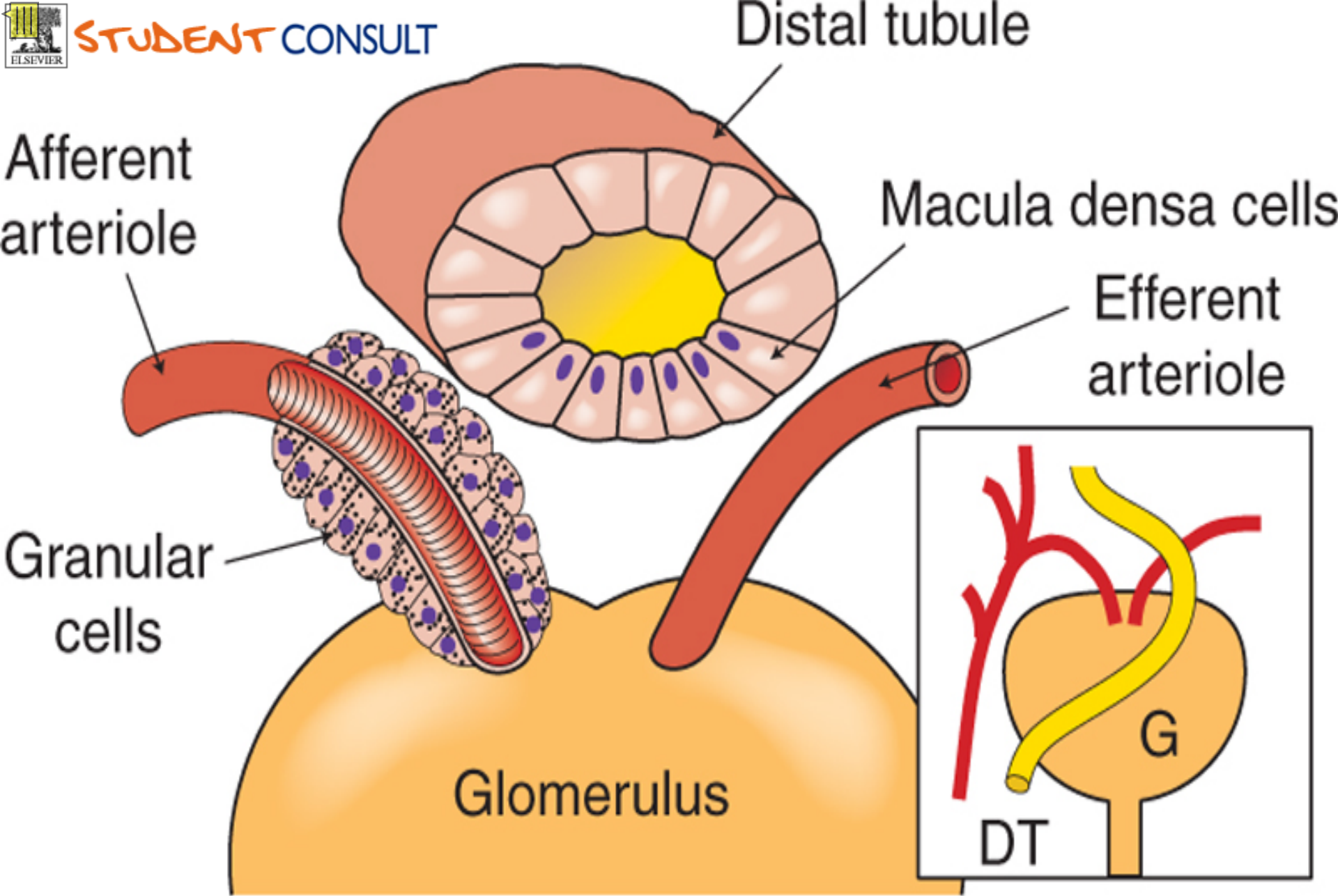
Kaj so diuretiki?

- Zdravila, ki povečajo pretok urina
- Klinično pomembni diuretiki → ↑ izločanje
Na⁺ (natriureza) → ↑ izločanje
spremljajočega aniona, navadno Cl⁻
- Izločenemu Na Cl sledi voda
- Količina NaCl v telesu določa prostornino zunajcelične tekočine

Uporaba diuretikov

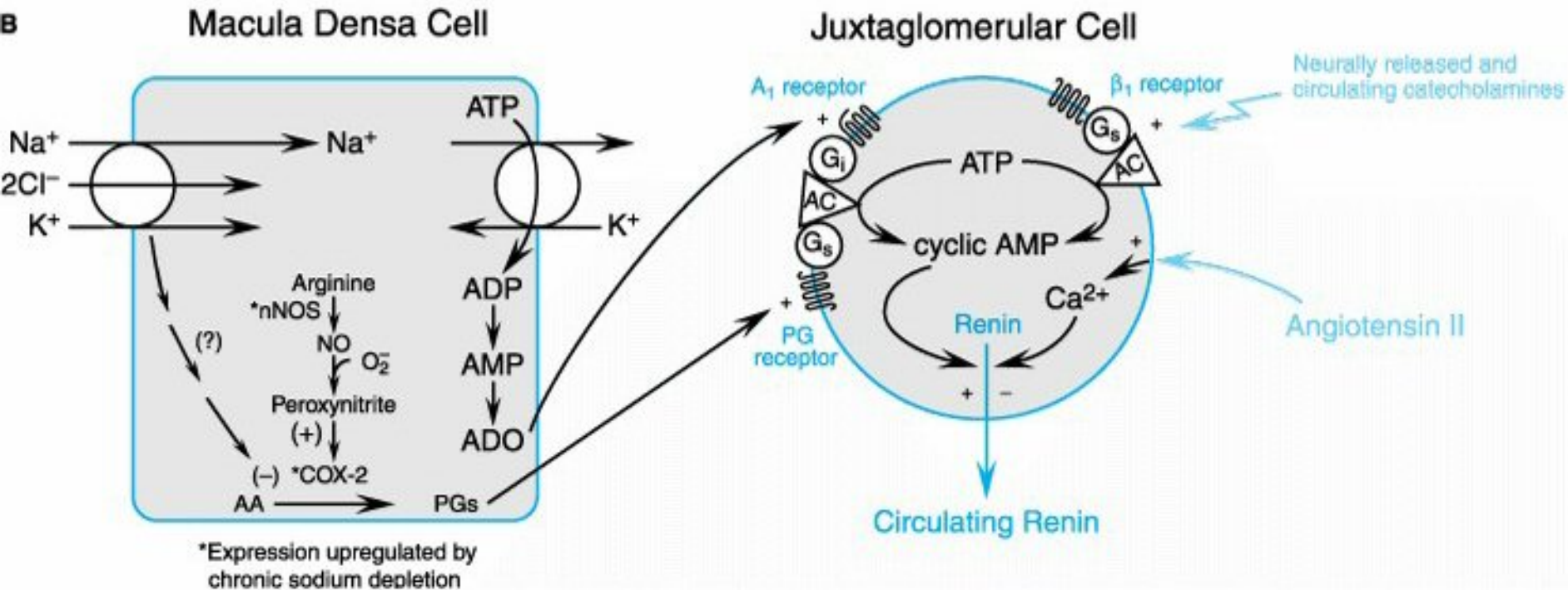
- Periferni edemi različnih etiologij
 - Kardialni
 - Ciroza
 - Nefrotski sindrom
- Druge indikacije (npr. prevencija ledvične okvare pri šoku, možganski edem, napad glavkoma - ozmotski diuretiki)





© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Renin system



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

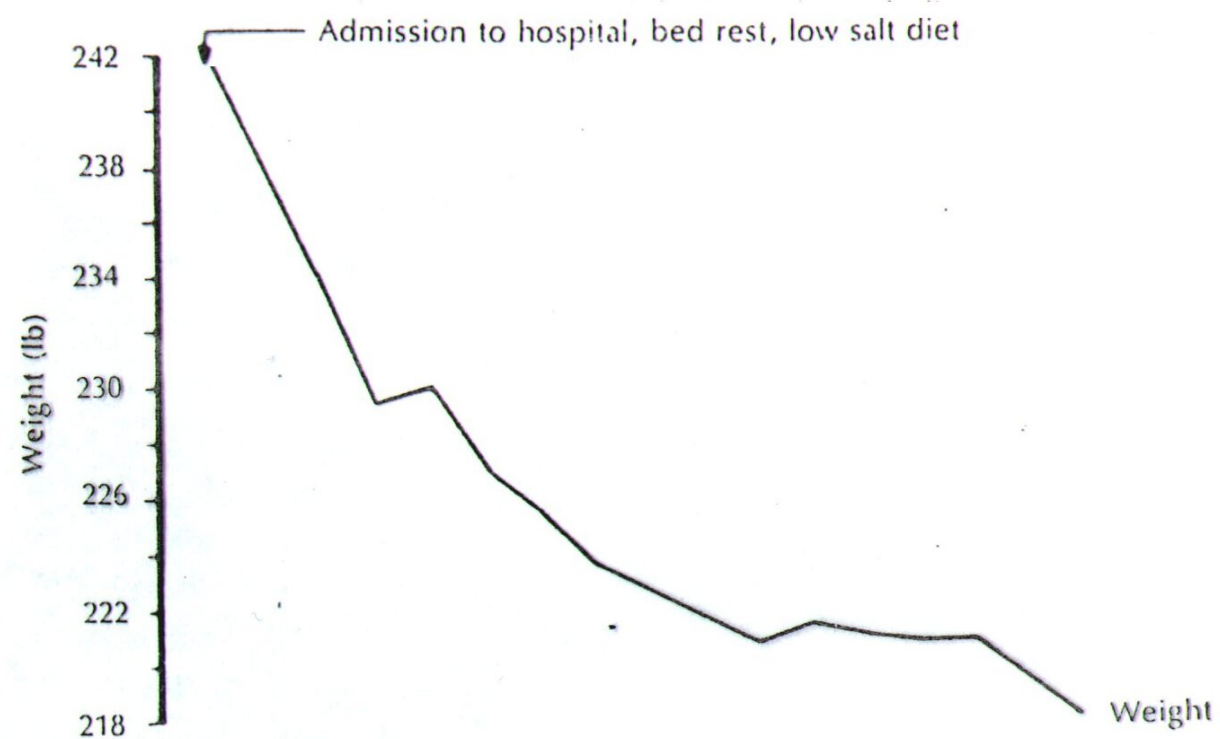
Pristopi k zdravljenju

- Zdravljenje osnovne bolezni
- ↓↓ vnosa Na^+
- Diuretiki
- Kombinacija vseh treh postopkov

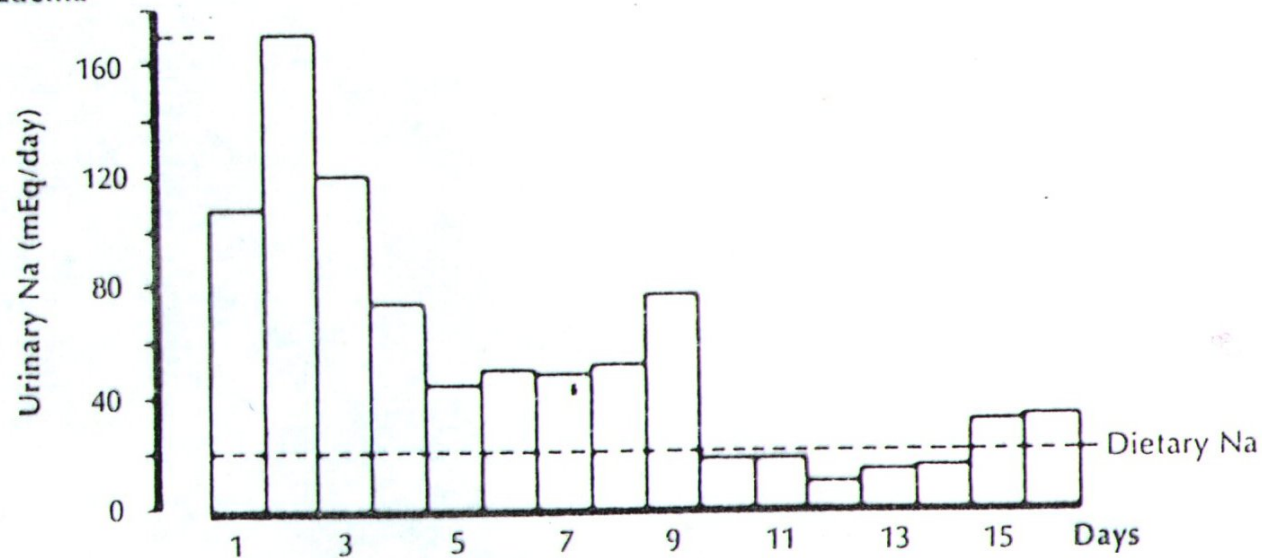
Ekstrarenalni faktorji, ki vplivajo na diurezo

- Hemodinamski faktorji
- Spremembe perif. upora - spremembe arterijskega pritiska - preko \Downarrow GFR
- Onkotski pritisk plazme - mobilizacija edemov \Rightarrow povečana diureza

Vpliv ležanja na diurezo

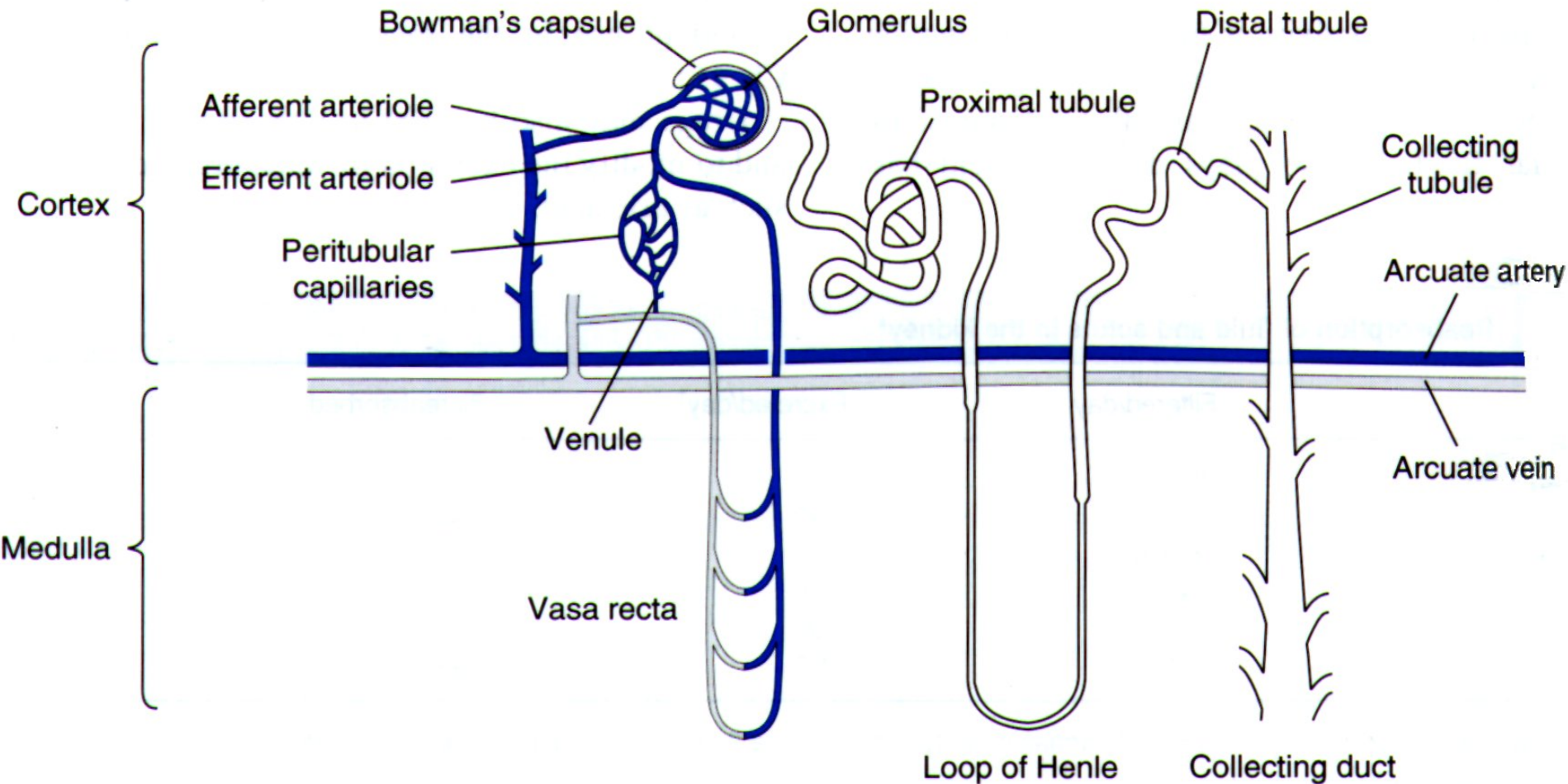


Ascites	++	0	0
Edema	+++	+	0



Dogajanja v ledvicah, na katera vplivajo diuretiki (in ki modificirajo delovanje diuretikov)

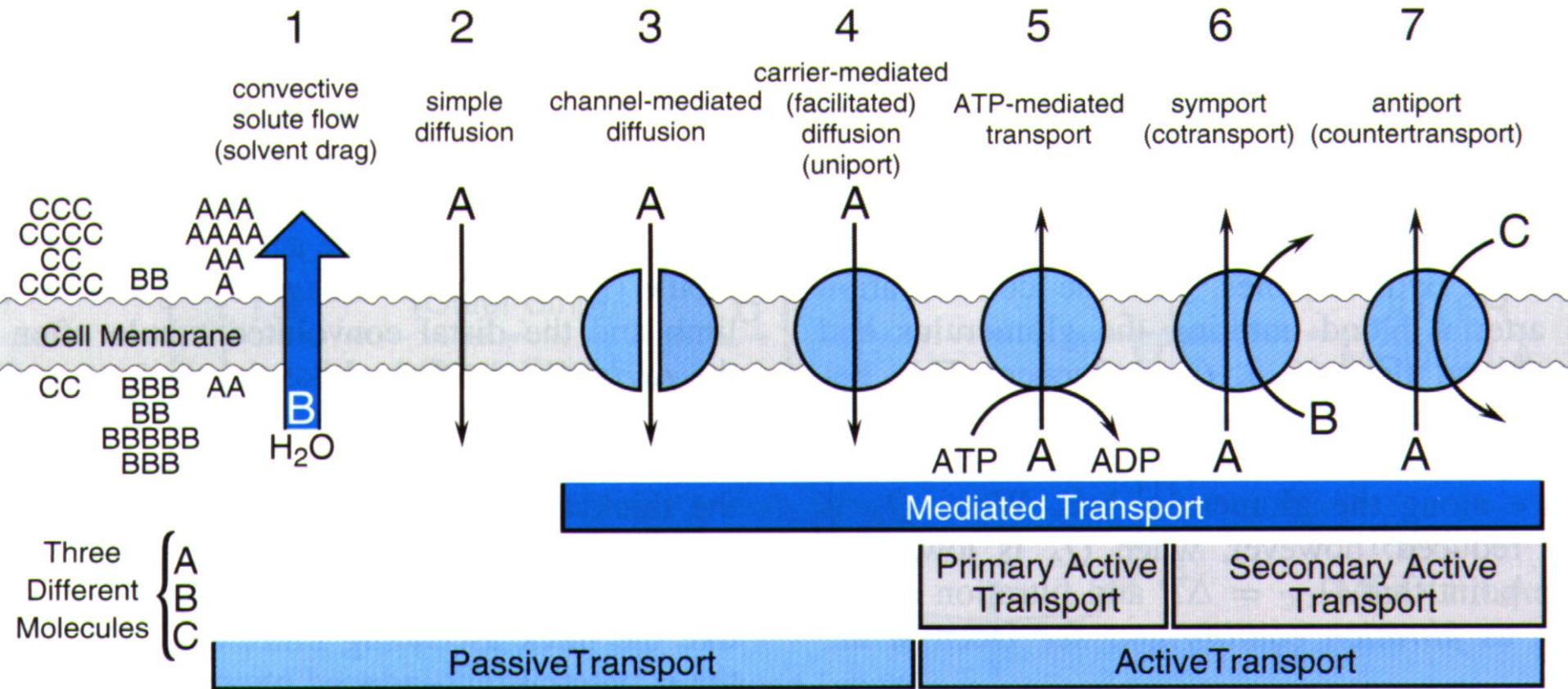
Struktura nefrona



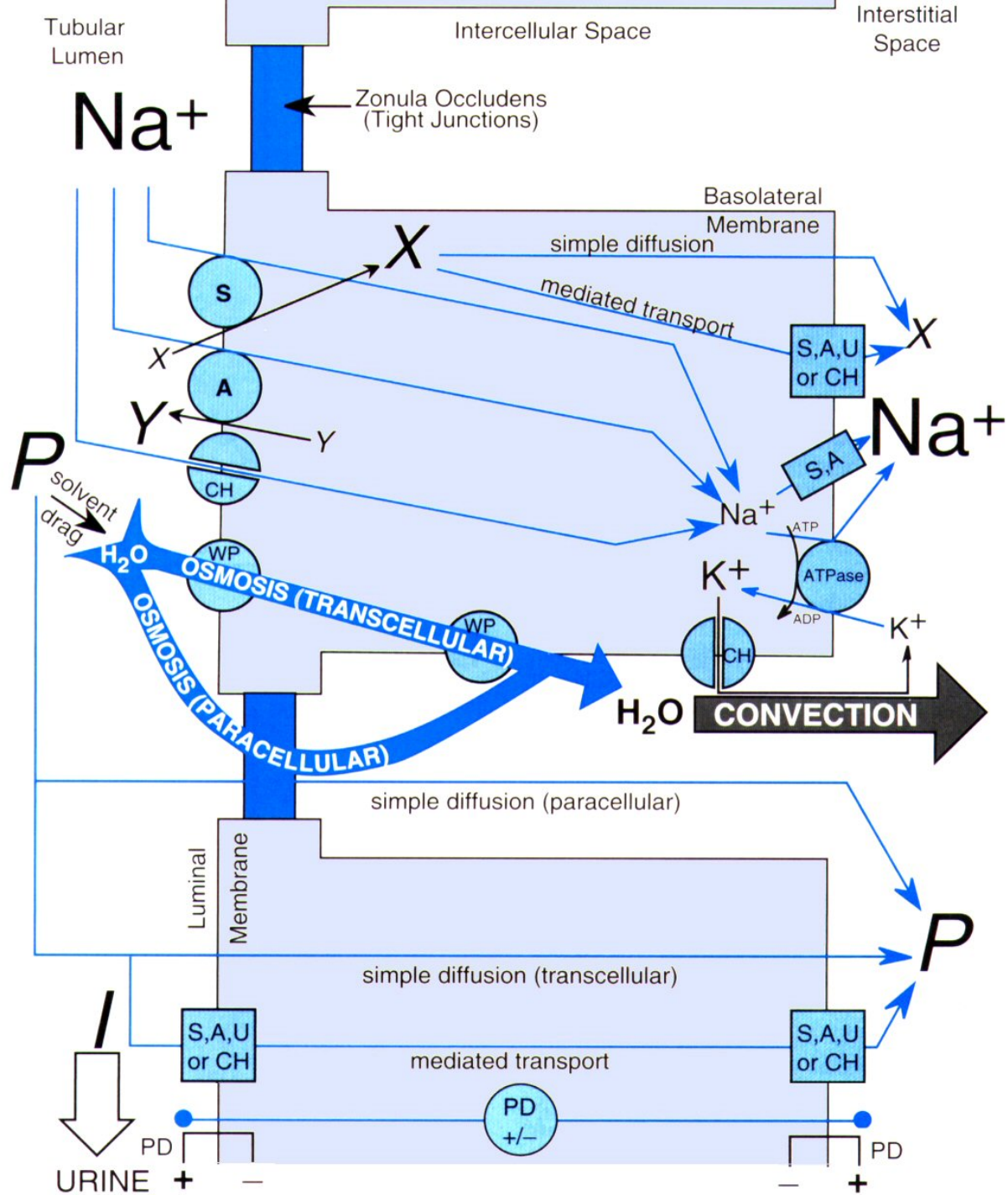
Dogajanja v ledvicah

- Glomerulna filtracija - spremembe filtrac. pritiska (na ta dogajanja diuretiki ne vplivajo)
 - Arteriola afferens - Sy, renin, ANP (atr. natriur. peptid)
 - Arteriola efferens - angiotenzin (AT receptorji), tromboza ...; v fiziol. razmerah: ADH preko V_1 receptorjev \Rightarrow vazokonstrikcija
 - Glomerulonefritis
- Tubularni transport raznih snovi:
 - Na^+ - glavni kation
 - Pomen strukture - zonula occludens - selektivna permeabilnost

Vrste transportnih mehanizmov



Transportni mehanizmi v tubulni celici ledvic

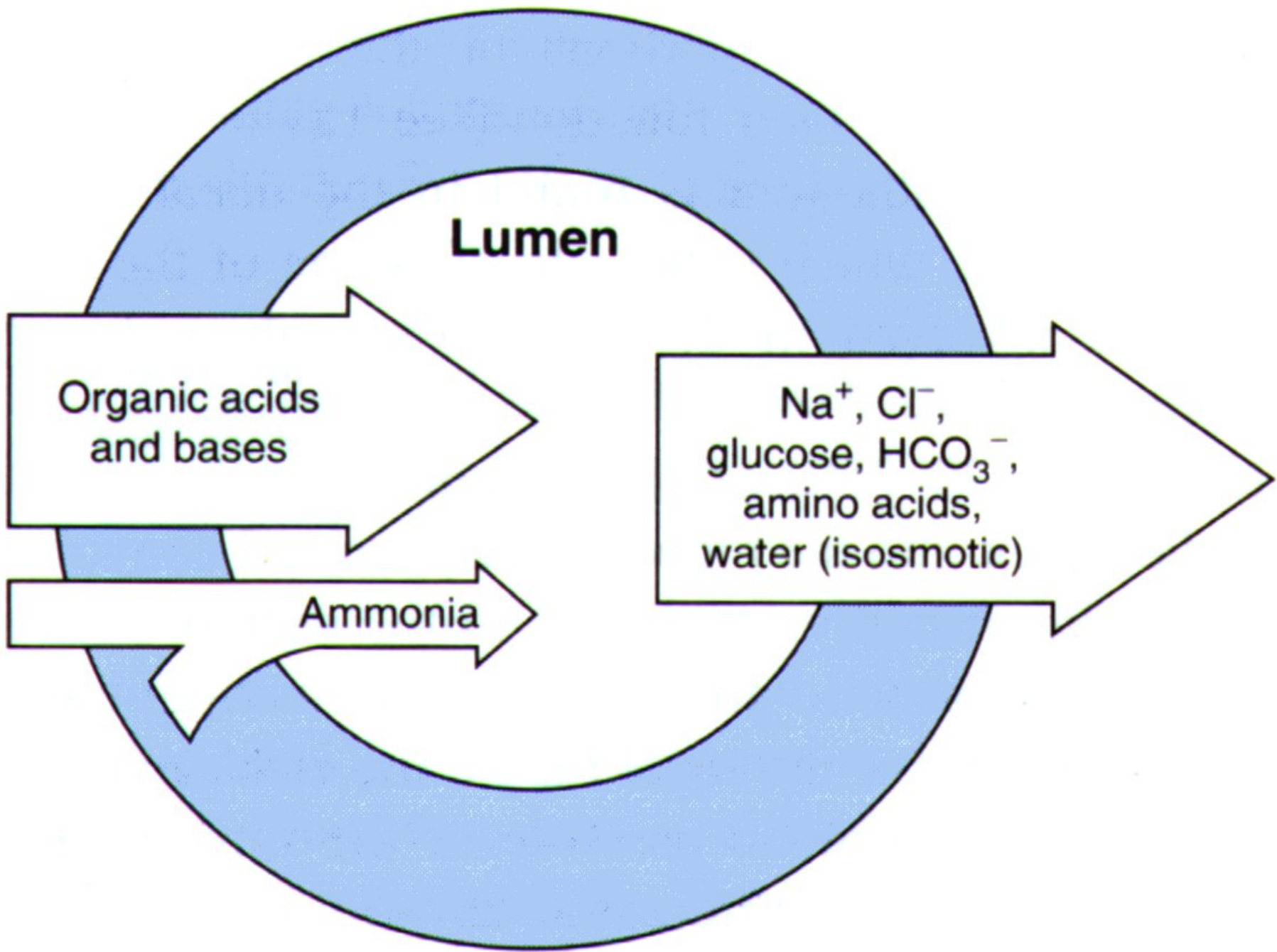


Procesi v proksimalnem tubulu I

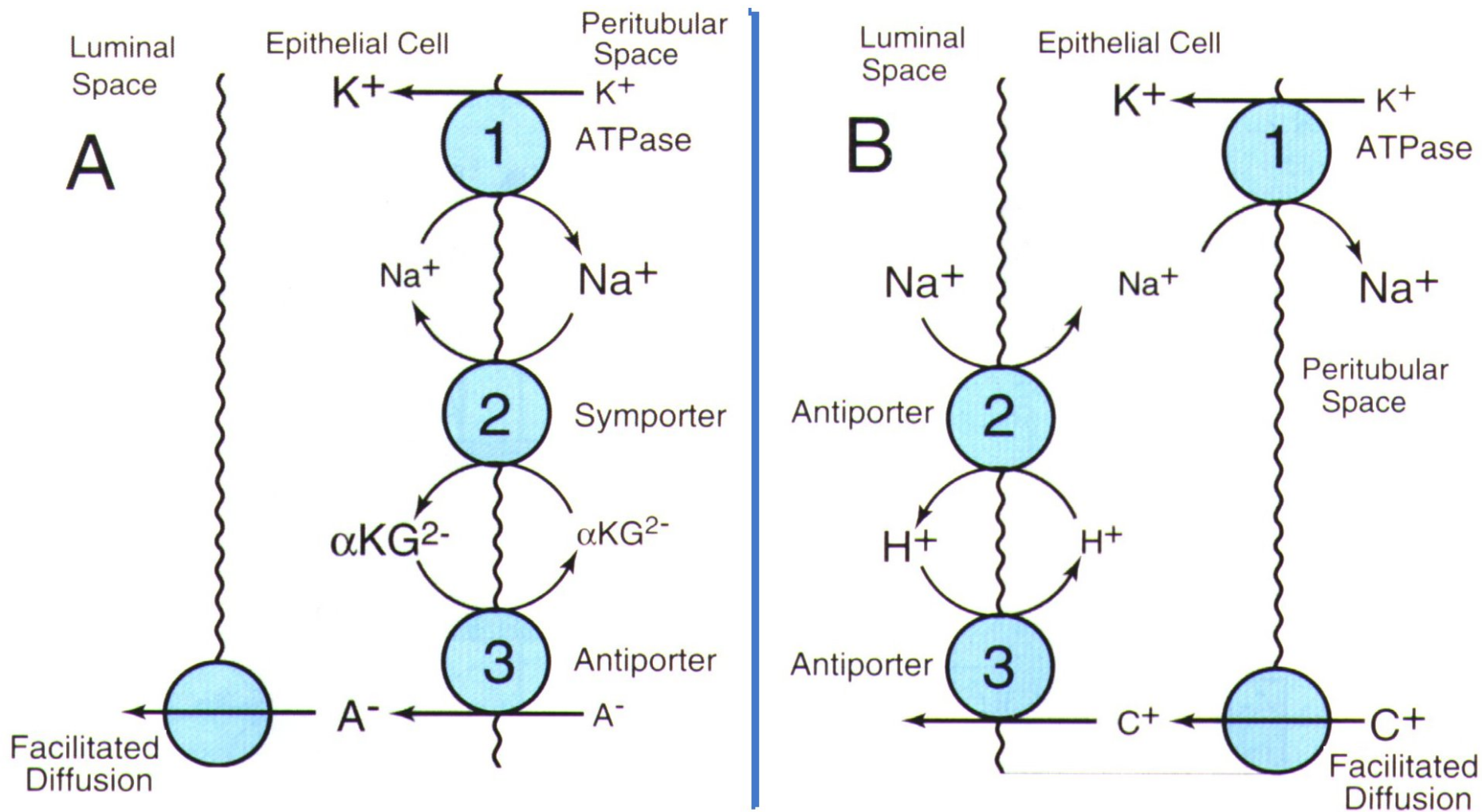
- Reabsorpcija Na^+ , K^+ ; zamenjava za H^+
 - simport: glukoza + Na, aminokisliline + Na
 - K^+ ob celicah (paracelularno, elektrokemični gradient) - skoraj popolna reabsorpcija
 - ANP \Rightarrow \downarrow reabsorpcijo Na
- Produkcija H^+ :
 - karboanhidraza (v citoplazmi in na luminalni površini tubularnih celic)
 - dehidrogenaze, katalizirane z SH-skupinami - mesto delovanja živosrebrnih diuretikov
- sledi HCO_3^- (hitreje) in Cl^- (počasneje)

Procesi v proksimalnem tubulu II

- Voda prehaja pasivno (zonula occludens prepustna)
- Tvorba NH_3 - pufer v urinu (nastajanje NH_4^+)
- Organske snovi - dva transportna sistema:
 - organske kisline (transport večine diuretikov)
 - Organske baze



Transportni sistemi za organske kisline (A) in baze (B)



Procesi v Henlejevi zanki

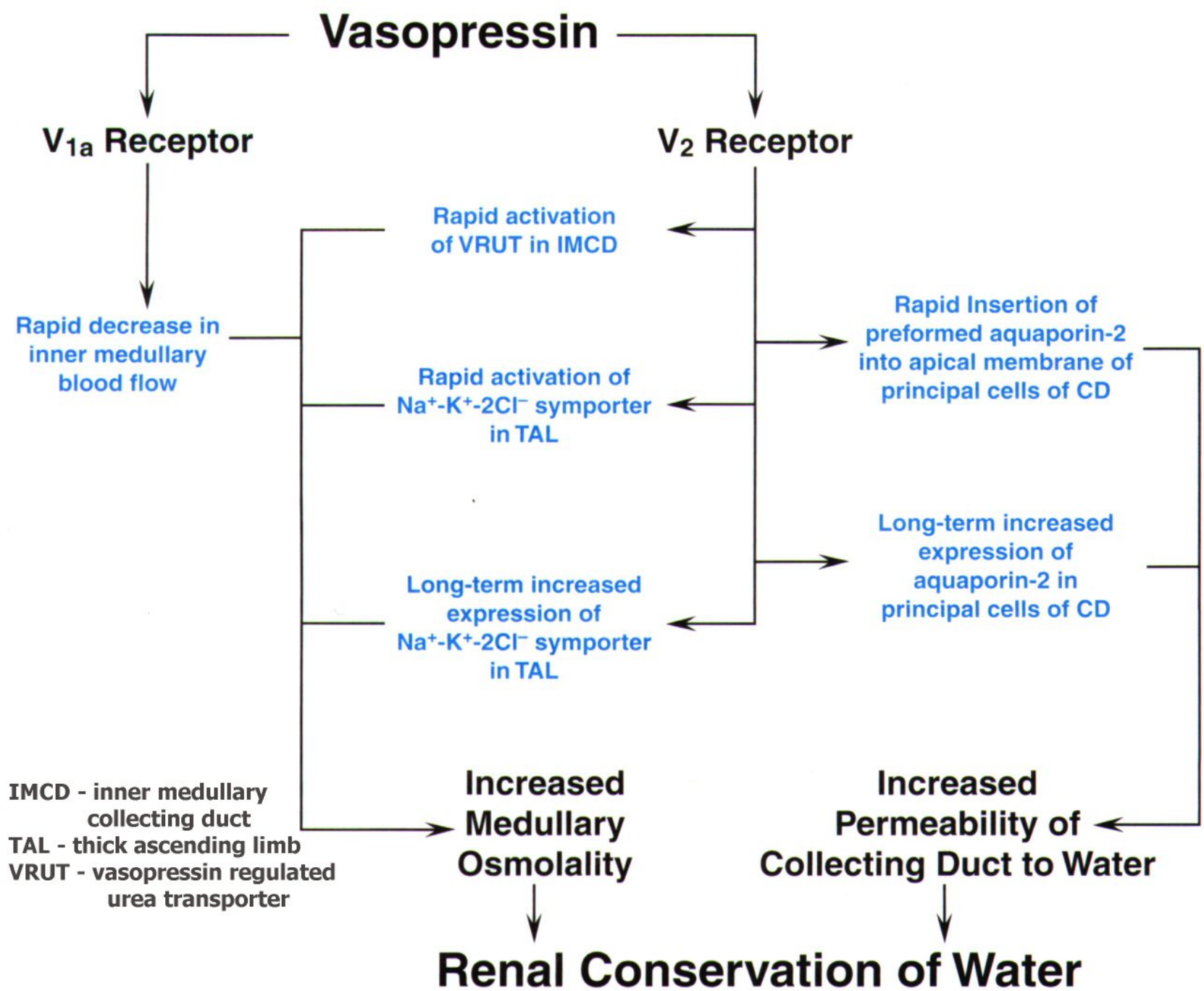
- Koncentracijski gradient v sredici:
 - NaCl
 - urea
- Protitočnik:
 - Henlejeva zanka,
 - Vasa recta
- Aktivni kotransport Na^+ , K^+ + 2Cl^- v debelem segmentu ascendentnega dela

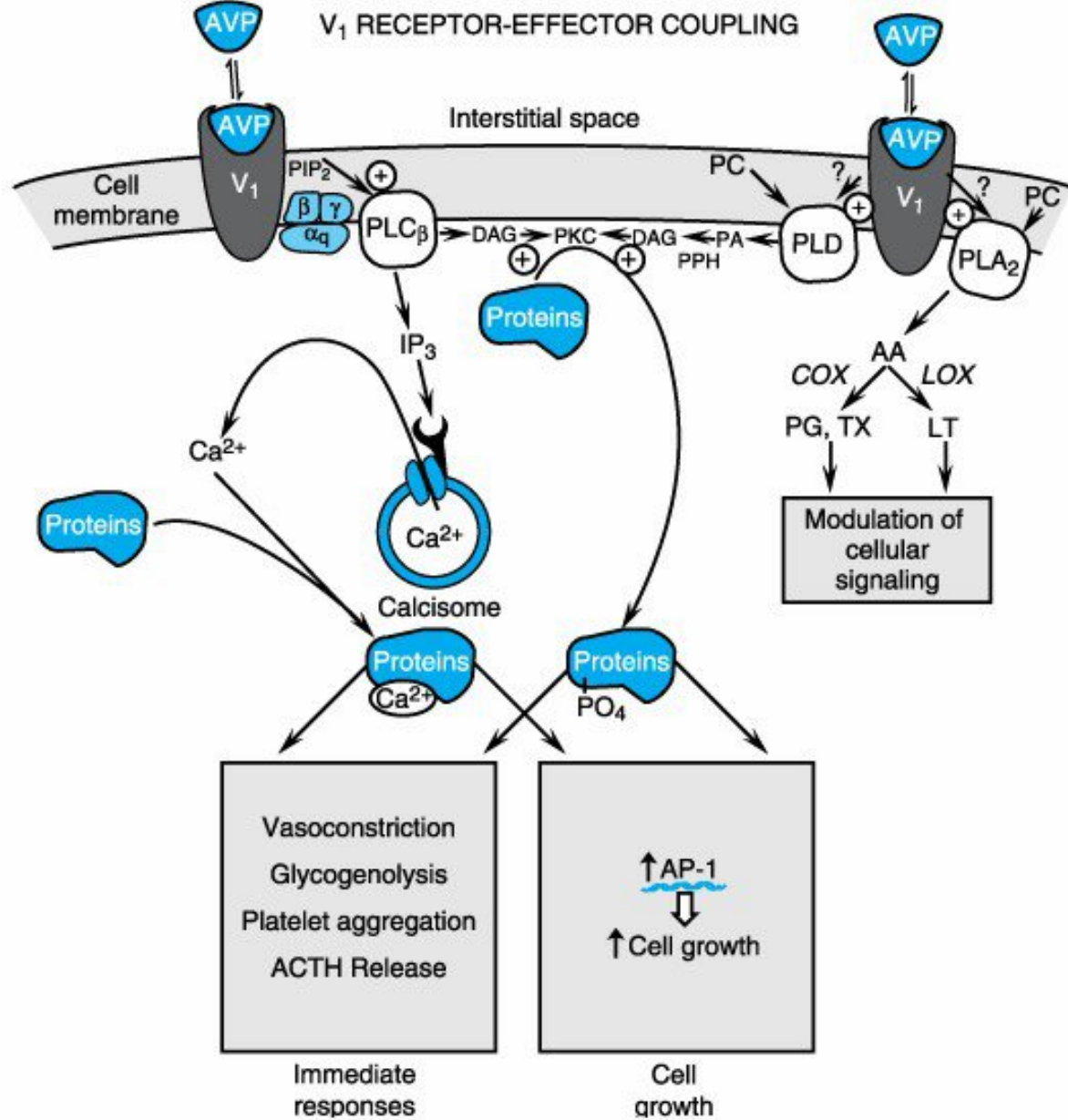
Distalni tubulus

- Mesto delovanja aldosterona
 - 3 vrste receptorjev:
 - membrana: \uparrow Na^+ - H^+ izmenjave
 - citoplazma: \Rightarrow vpliv na Na kanal (sinteza proteinov \Rightarrow aktivacija)
 - citoplazma \Rightarrow Na^+ , K^+ - ATP-aza (\uparrow sint.)
- Sekrecija K^+ odvisna od pretoka urina
- Reabsorpcija Ca^{++}

Zbiralce

- Tudi reabsorpcija Na^+
- Mesto delovanja ADH (vazopresin)
- 2 tipa receptorjev – V_1 in V_2
- Receptorji V_2 na bazolateralni površini celic
- Vodni kanali (akvaporin), povezani z receptorji V_2





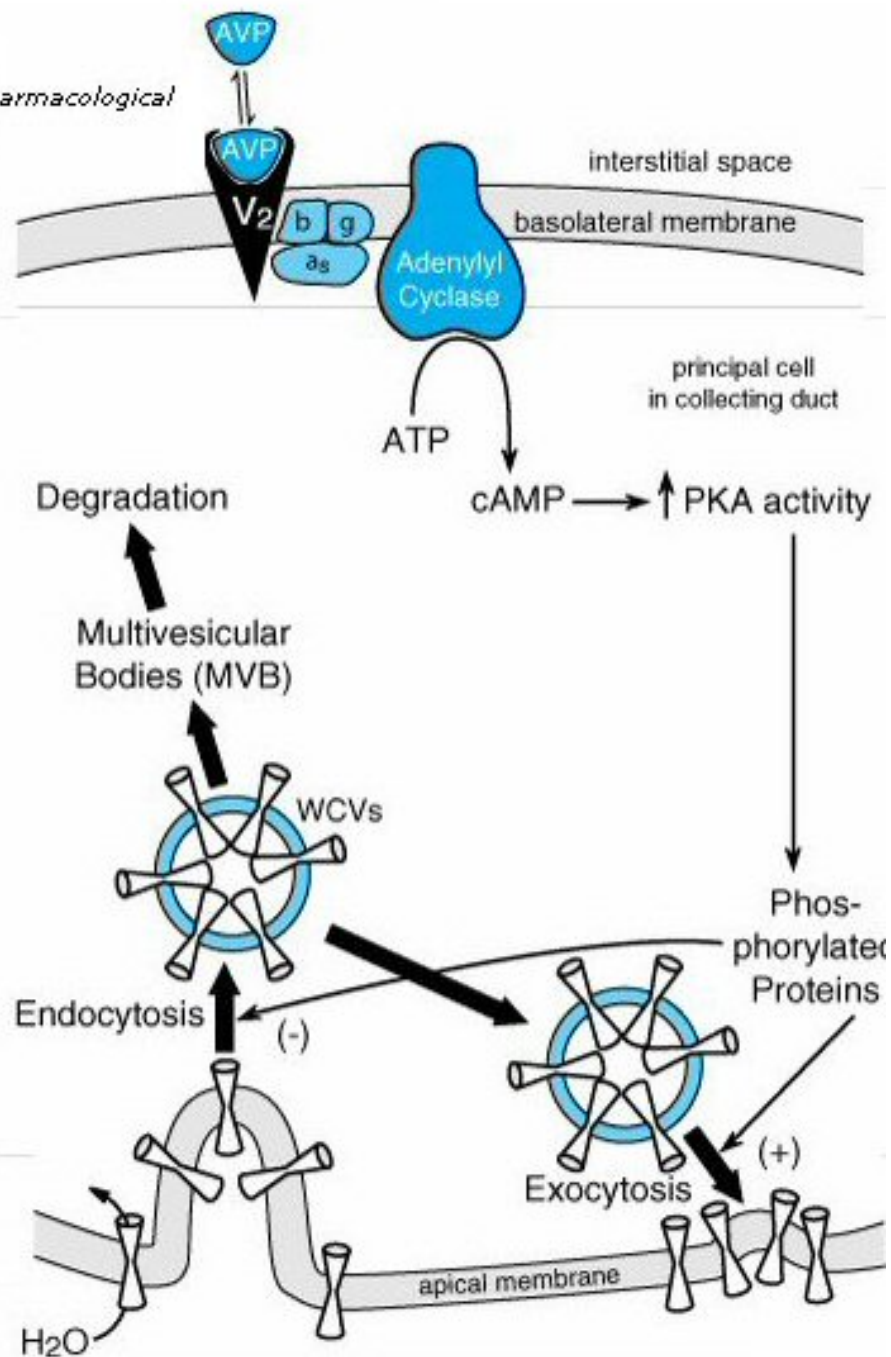
Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

V₂ RECEPTOR-EFFECTOR COUPLING

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

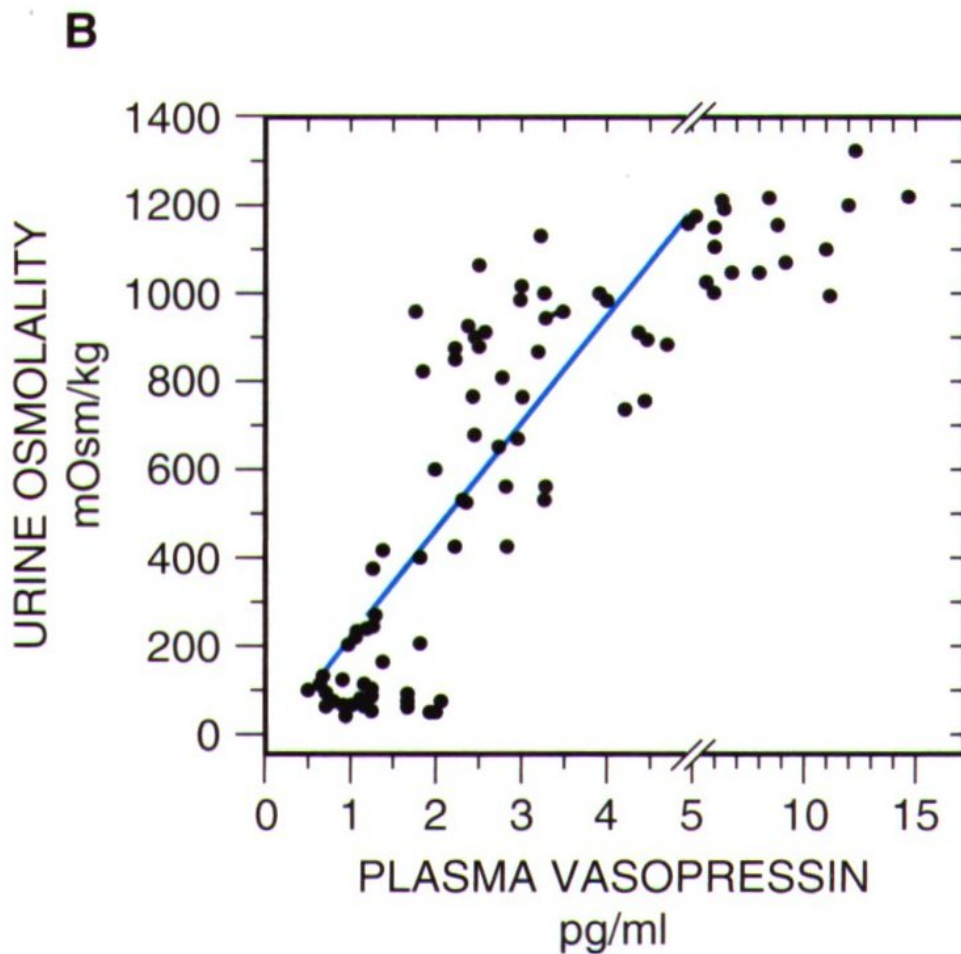
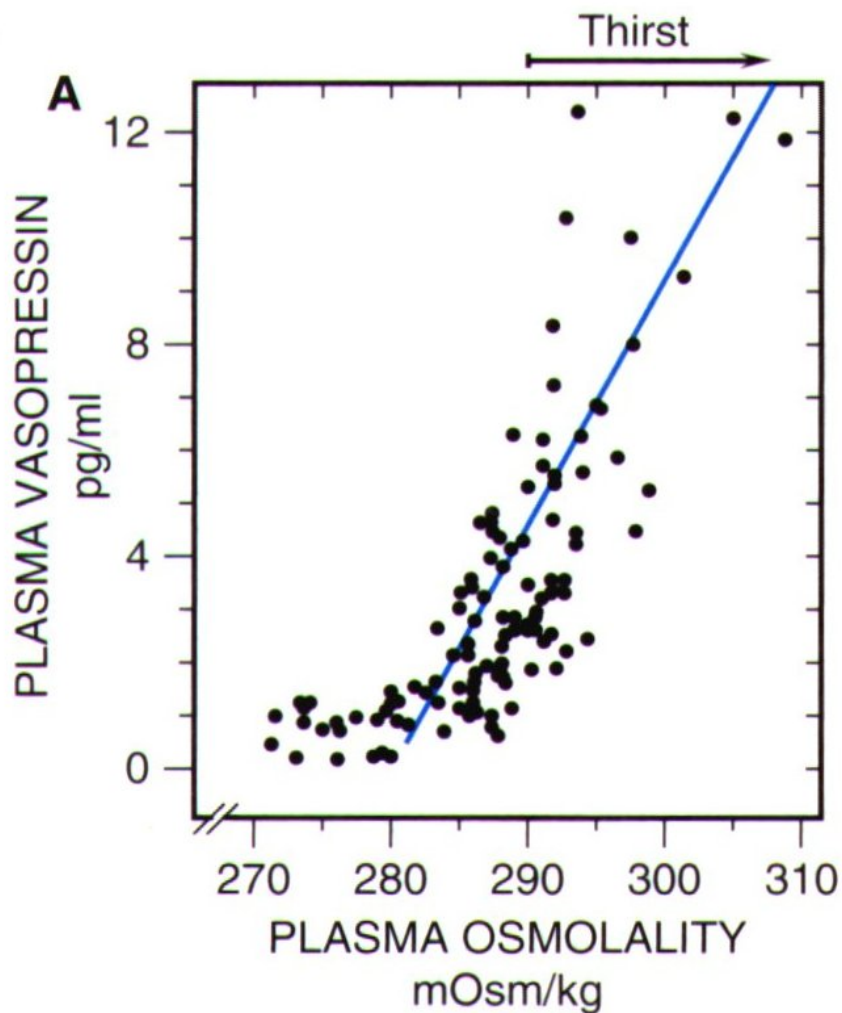


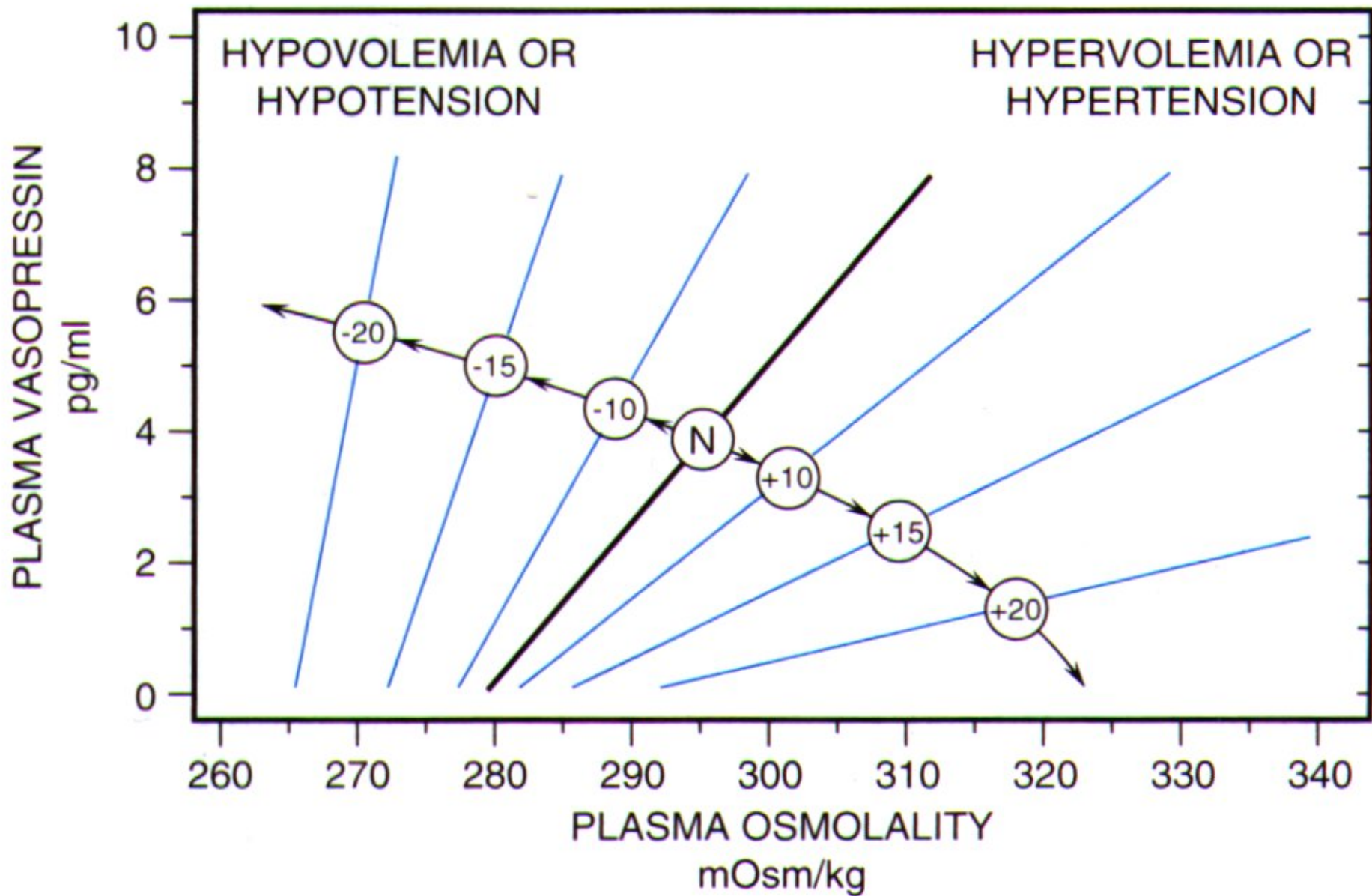
WCVs = Water Channel Containing Vesicles



= Aquaporin-2 = Water Channel

Stimulus za sekrecijo ADH





Metode za študij fiziologije ledvic in za ugotavljanje mesta delovanja diuretikov

- Merjenje koncentracij sestavin urina:
 - Ozmolarni klirens - C_{osm} :

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot Q_{urina}}{P_{osm}}$$

- Produkcija proste vode: $Q_{urina} - C_{osm}$ v prisotnosti in odsotnosti ADH - rezultati različni glede na mesto delovanja diuretikov
- Mikropunkcija
- Mikroperfuzija

Metodološka težava

- Kompenzatorni mehanizmi - navzdol in navzgor - (Posledice delovanja diuretikov v določenem segmentu se kažejo tudi v bolj distalnih segmentih).

Skupine diuretikov

- Ozmotski diuretiki
- (Živosrebrni diuretiki) – obsoletni
- Blokatorji karboanhidraze
- Tiazidni diuretiki
- Močni diuretiki - diuretiki Henlejeve pentlje
- Antagonisti aldosterona in drugi diuretiki, ki ohranjajo kalij
- Metilksantini

Ozmotski diuretiki 1

- Opredelevanje in splošne značilnosti:
 - Molekule, ki se filtrirajo v glomerulu
 - V tubulih se ne reabsorbirajo
 - Metabolno inertne snovi
- Kemijske lastnosti:
 - Manitol, glicerol, urea, izosorbid
 - Druge nizkomolekularne snovi: glukoza, rtg kontrastna sredstva

Ozmotski diuretiki 2

- Mehanizem delovanja
 - Zmanjšana reabsorpcija Na^+
 - Zmanjšana reabsorpcija vode
 - Mesto delovanja: proksimalni tubulus in Henlejeva pentlja (modifikacija sestave filtrata)
- Učinki
 - Povečan pretok urina - tudi pri zmanjšani glomerulni filtraciji
 - Razlika od diuretikov, ki delujejo preko Na^+ - pri majhnem pretoku urina se efekt diuretika anulira v bolj distalnih predelih
 - Povečan pretok krvi skozi medulo ledvice

Ozmotski diuretiki 3

- Neugodni (stranski) učinki
 - Ekspanzija ECF (cave: prizadeto srce!)
 - Urea - tkivna toksičnost ob ekstravazaciji
 - Glicerol - hiperglikemija in glikozurija
 - Glavobol, navzea, bruhanje
 - Alergija
- Farmakokinetika
 - Slaba enteralna absorpcija
 - Razen glicerola in izosorbida potrebna parenteralna aplikacija

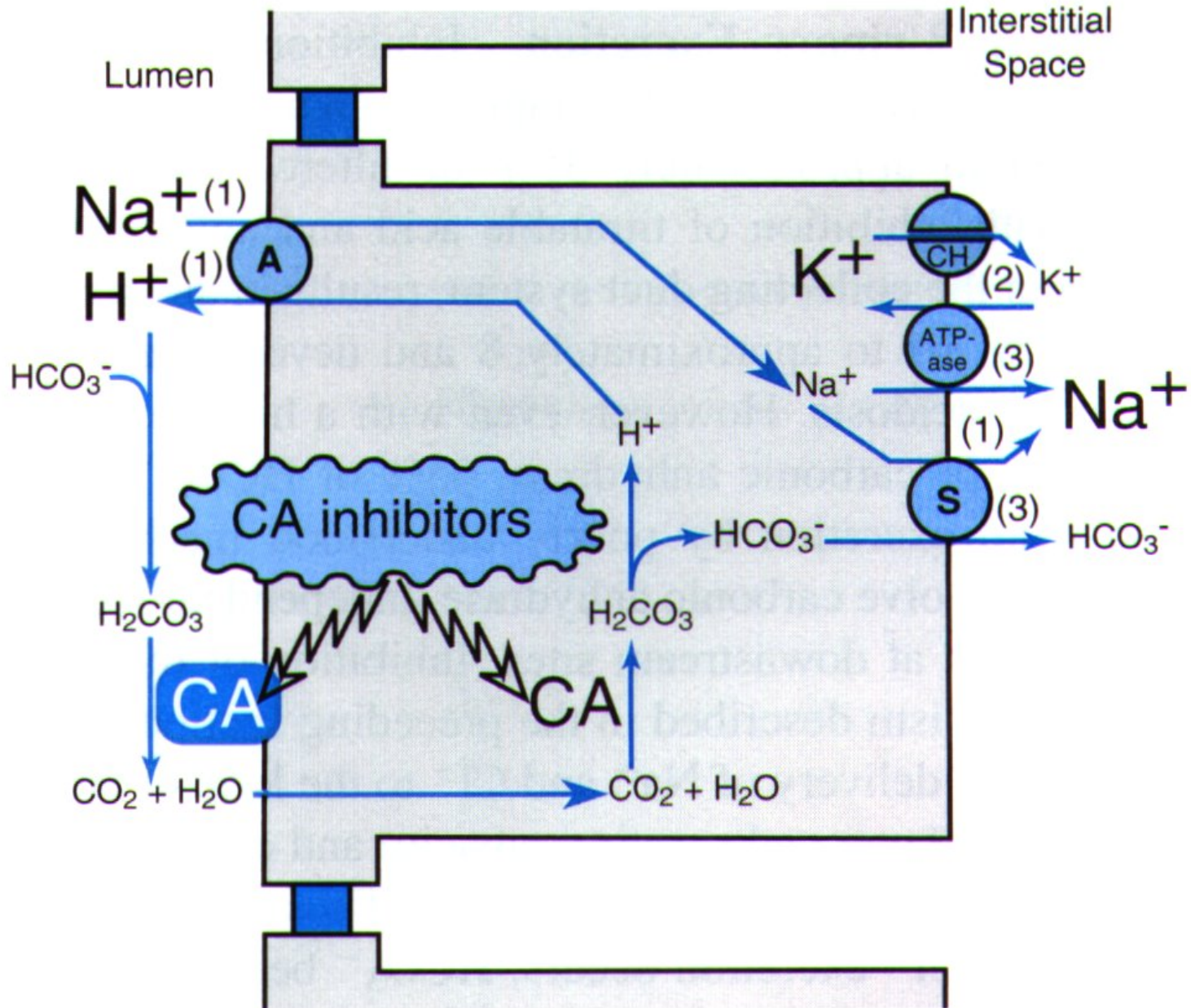
Uporaba ozmotskih diuretikov

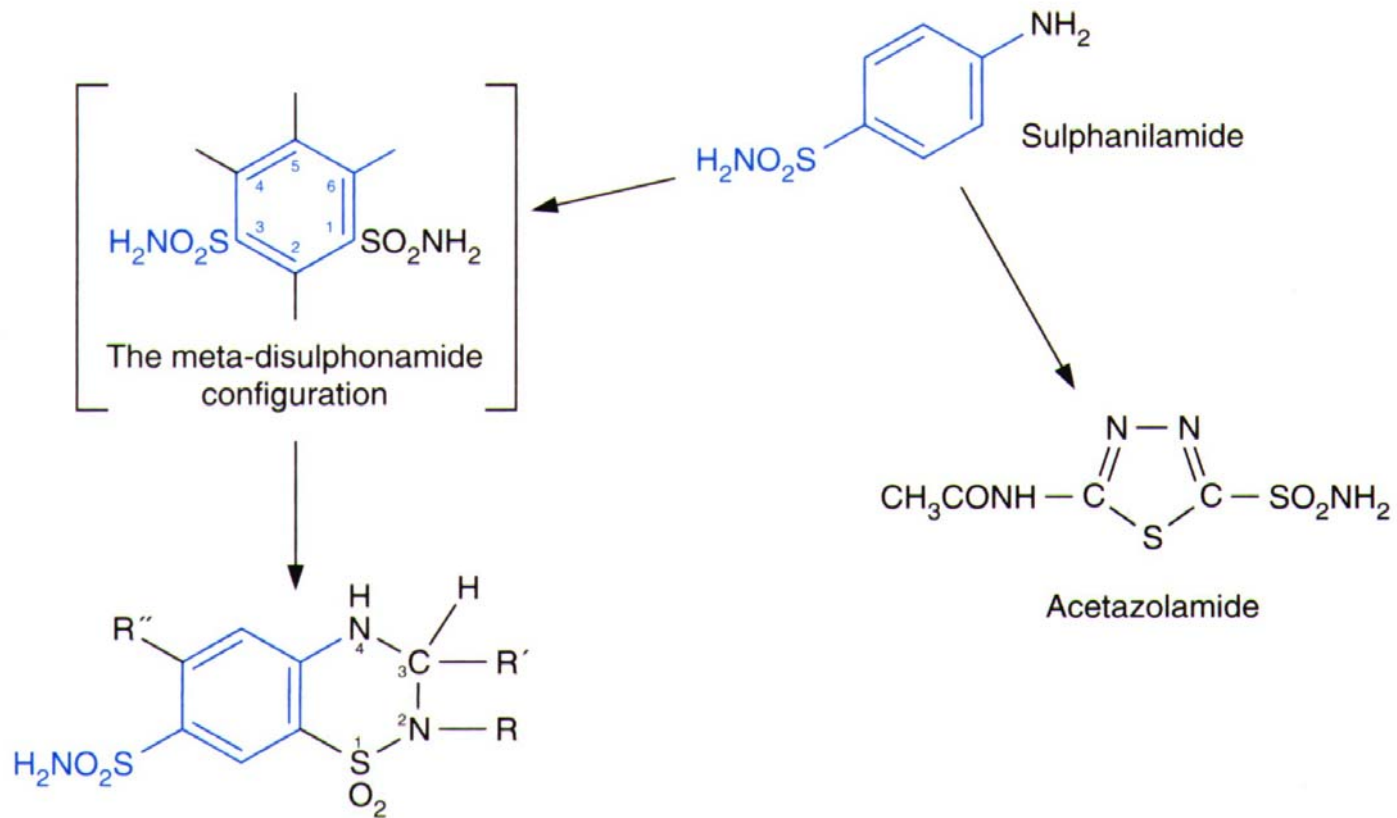
- Profilaksa akutne odpovedi ledvic pri:
 - travmi (šok)
 - kardiovaskularnih operacijah
 - hemolitskih reakcijah ob transfuziji
- Zmanjšanje volumna in pritiska likvorja (možganski edem).

Inhibitorji karboanhidraze (KA)

- Opredelevanje in splošne značilnosti
 - Kemijsko sulfonamidi - odkritje: nenavadni učinki sulfonamidov - metabolična acidoza; vloga ledvic
 - Važen prispevek k poznavanju fiziologije ledvic
- Mehanizem delovanja
 - Inhibicija (reverzibilna) karboanhidraze (KA)
 - IC_{50} 10 nM (acetazolamid)
 - Mesto delovanja: proksimalni tubulus, delno terminalni del distalnega
 - 99% encima inhibiranega, da se pojavi diuretični učinek

PROXIMAL TUBULE





	R	R'	R''	$\mu\text{Eq}/\text{min}$ excreted†		
				Na	K	Cl
Chlorothiazide*	H	H	Cl	20	24	7
Hydrochlorothiazide	H	H	Cl	265	33	291
Bendrofluazide	H	CH_2 -	CF_3	493	61	455
Cyclopenthiazide	H	CH_2 -	Cl	—	—	—

Učinki inhibitorjev KA

- Povečana diureza
- Metabolna acidoza
- Povečano izločanje K^+ (\Rightarrow več Na^+ pride do distalnega tubula)
- Moten transport CO_2
- Zmanjšana produkcija prekatne vodice v očesu (glavkom)
- CNS - parestezije, somnolenca
- Antiepileptično delovanje
 - Acidoza ?
 - Povečan pretok krvi ?

Stranski (neugodni) učinki inhibitorjev KA

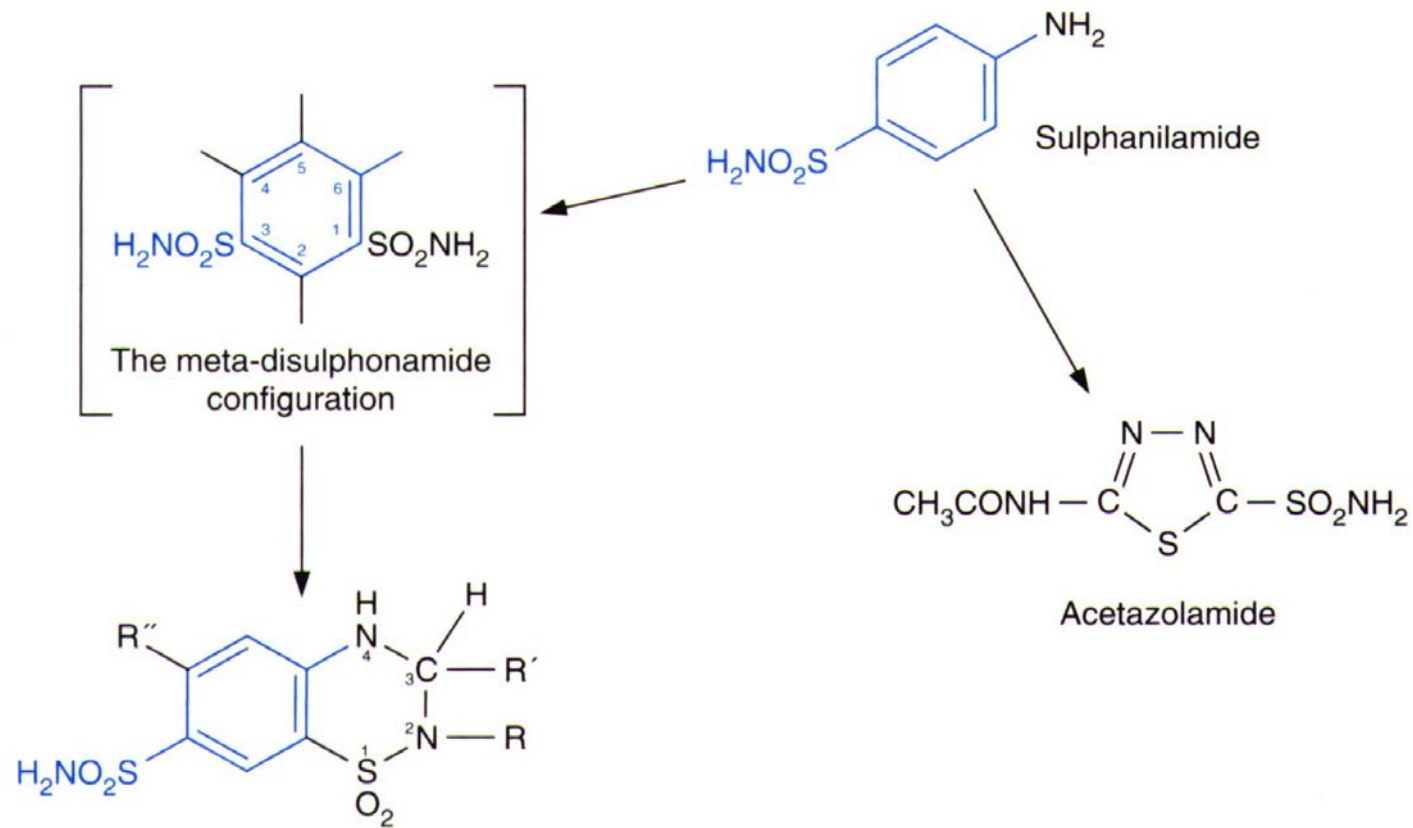
- Pri cirozi - dezorientacija (⇐ povečan prehod NH_3 iz ledvic v sistemsko cirkulacijo)
- Moten privzem joda v ščitnico (terapija in diagnostika z izotopi joda)
- Teratogenost
- Alergija

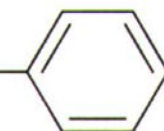
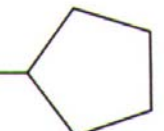
Inhibitorji KA

- Farmakokinetika (acetazolamid)
 - Dobra enteralna absorpcija
 - Tubulna sekrecija, izloči se v 24 urah
 - Se ne metabolizira
- Uporaba
 - Terapija glavkoma
 - Naalkaljenje urina
 - Terapija periodične paralize
 - Terapija (prevencija) akutne višinske bolezni (⇐ zniža izplavljanje CO₂)

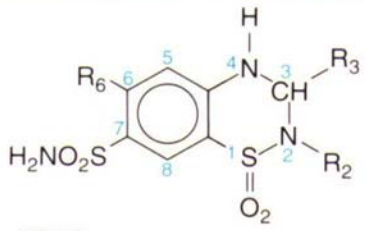
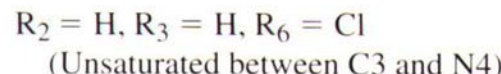
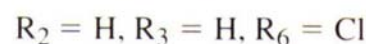

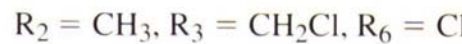
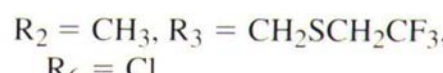

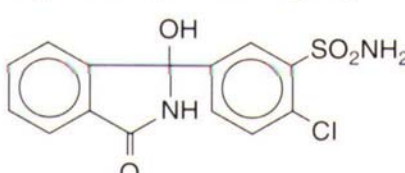
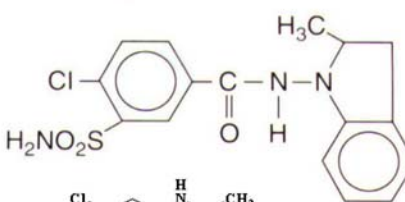
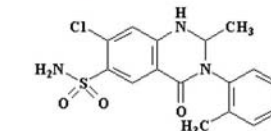
Tiazidni diuretiki

- Opredelevanje in splošne značilnosti
 - Proizvod iskanja novih blokatorjev KA
 - Prvi "pravi" diuretiki - konkurenca živosrebrnim
- Kemijske lastnosti
 - Benzotiazidiazidi
 - Tiazidom podobni diuretiki



	R	R'	R''	$\mu\text{Eq/min excreted}\dagger$		
				Na	K	Cl
Chlorothiazide*	H	H	Cl	20	24	7
Hydrochlorothiazide	H	H	Cl	265	33	291
Bendrofluazide	H		CF ₃	493	61	455
Cyclopenthiiazide	H		Cl	—	—	—

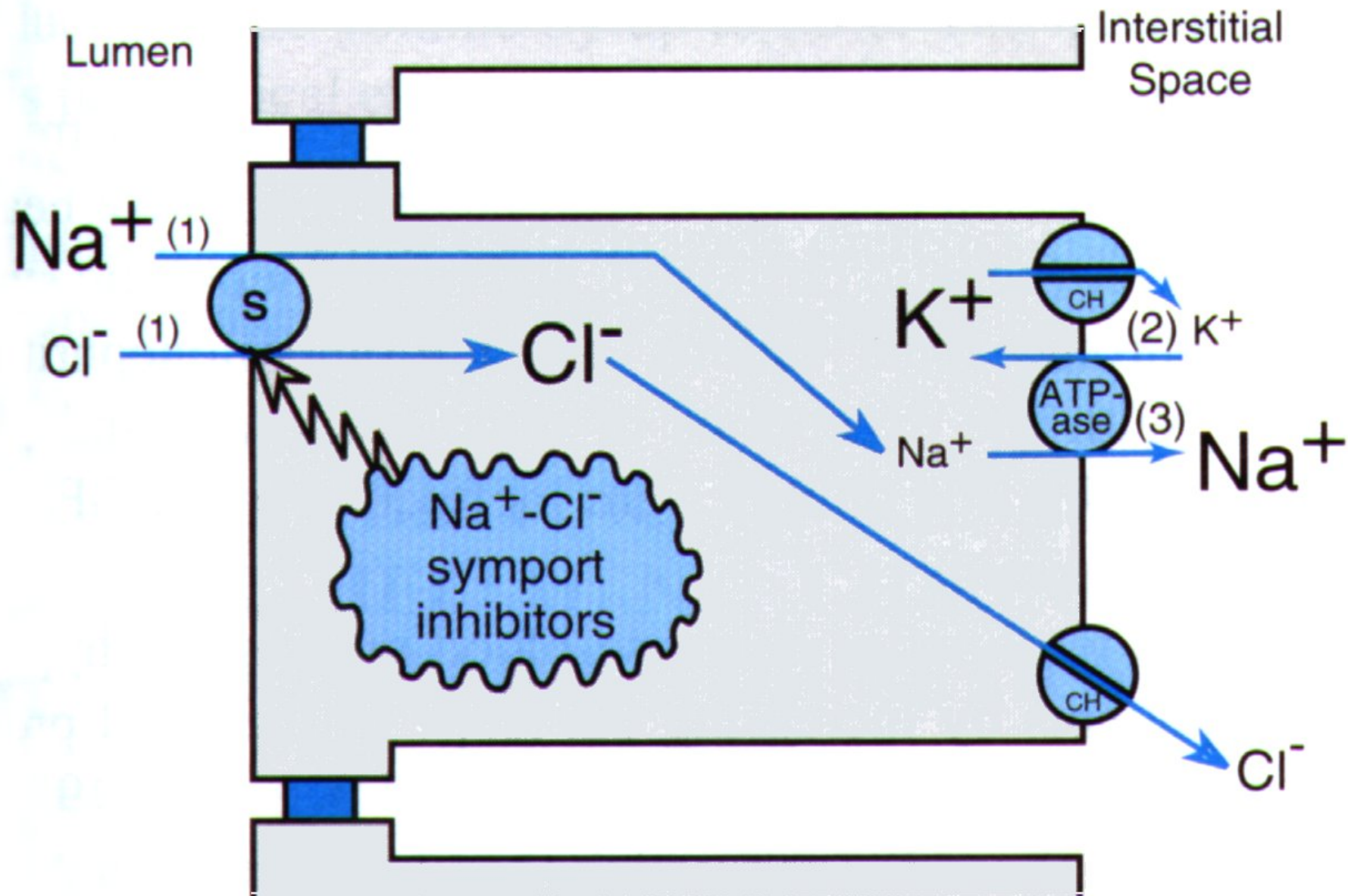
Inhibitors of Na⁺-K⁺ Symport (Thiazide and Thiazide-like Diuretics)

DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	t _{1/2} (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Bendroflumethiazide (NATURETIN)		10	~100%	3–3.9	~30% R, ~70% M
Chlorothiazide (DIURIL)		0.1	9–56% (dose-dependent)	~1.5	R
Hydrochlorothiazide (HYDRODIURIL)		1	~70%	~2.5	R
Hydroflumethiazide (SALURON)		1	~50%	~17	40–80% R, 20–60% M
Methyclothiazide (ENDURON)		10	ID	ID	M
Polythiazide (RENESE)		25	~100%	~25	~25% R, ~75% U
Trichlormethiazide		25	ID	2.3–7.3	R
Chlorthalidone (HYGROTON)		1	~65%	~47	~65% R, ~10% B, ~25% U
Indapamide (LOZOL)		20	~93%	~14	M
Metolazone (MYKROX, ZAROXOLYN)		10	65%	ID	80% R, 10% B, 10% M

Mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov

- Inhibicija reabsorpcije Na^+ v distalnem tubulu, v delu, ki je proksimalen glede na tistega, v katerem se izloča K^+ .
 - Vpliv na elektronevtralni kotransport Na^+ in Cl^- (simport $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$).
- Blokada KA (manj pomemben mehanizem)

DISTAL CONVOLUTED TUBULE



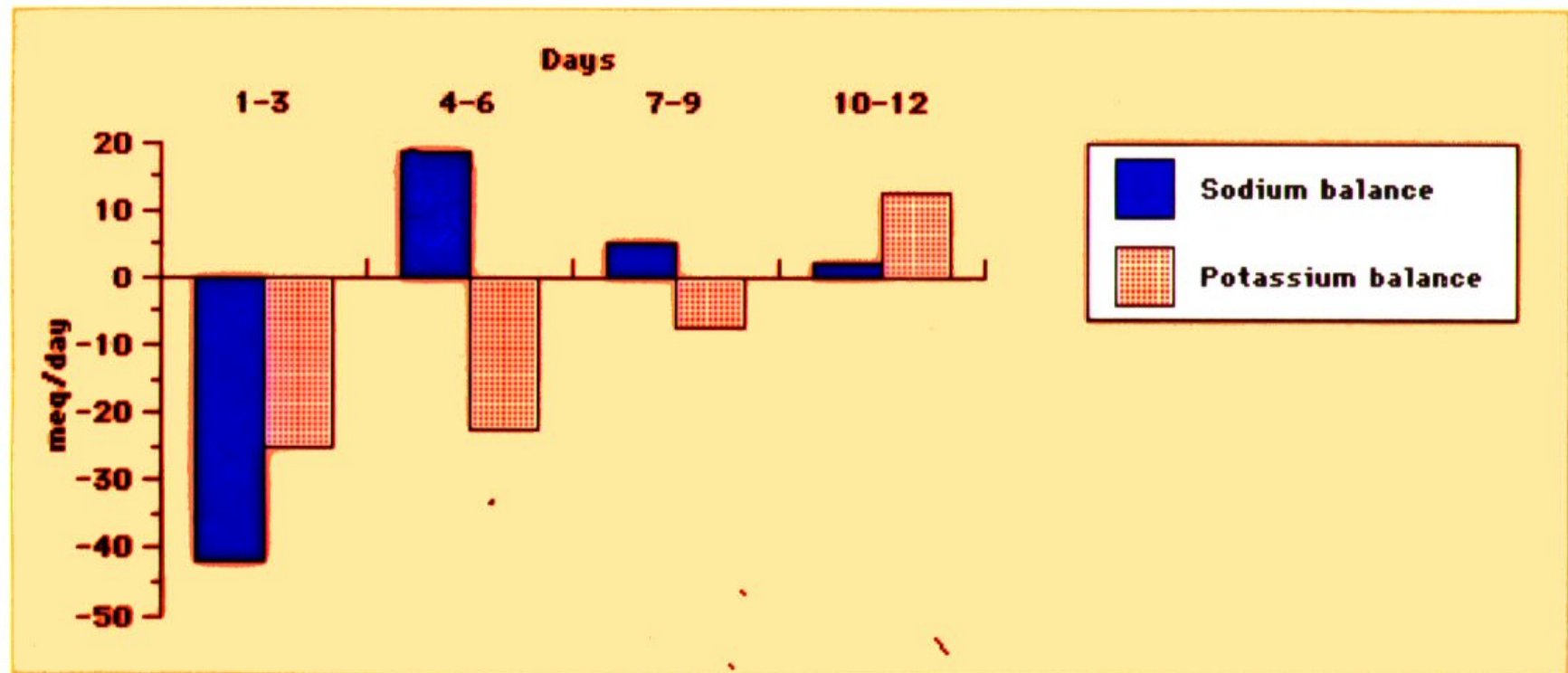
Učinki tiazidnih diuretikov

- Diuretični - zmeren - upoštevati mesto delovanja
- Znižanje AP - ni vezano zgolj na diuretični delovanje
 - diazoksid - direktna vazodilatacija \Rightarrow delovanje na K^+ kanale;
 - indapamid - vazodilatacija pri subdiuretičnih dozah
- Pri diabetes insipidus znižajo volumen urina
- Znižajo izločanje Ca^{++}
- Povečano izločanje K^+
- Povečano izločanje Mg^{++}

Stranski (neugodni) učinki

- Hipokalemija (alkaloza)
- Dvig konc. urata v plazmi (\Downarrow sekrecija v proksimalnem tubulu)
- Hiperglikemija - vzroki:
 - \Downarrow sekrecija insulina (se kaže tudi pri diazoksidu)
 - \Uparrow glikogenoliza
 - \Downarrow glikogeneza
- Dvig konc. holesterola v plazmi (tudi trigliceridov); klinični pomen ni znan
- Poslabšanje jetrne (\Leftarrow NH_3 v CNS) in ledvične insuficience (\Downarrow GFR \Leftarrow vpliv na žilje)

Vzpostavljanje ravnotežja elektrolitov pri jemanju tiazidnih diuretikov



Steady state after thiazide therapy Changes in sodium and potassium balance (intake minus excretion) after the administration of 100 mg of hydrochlorothiazide to 3 normal subjects. Negative balance persisted for only three days for sodium and six days for potassium before a steady state was reestablished in which intake and excretion were roughly equal. (Data from Maronde, RF, Milgrom, M, Vlachakis, ND, Chan, L, JAMA 1983; 249:237.)

Tiazidni diuretiki 2

- Farmakokinetika

- Slaba oralna absorpcija (klorotiazid), drugi boljša - oralno dajanje
- $t_{1/2}$ - 1,5 do 47 ur
- Vezava na plazemske beljakovine (majhna filtracija)
- Sekrecija v proksimalnem tubulu (probenecid)

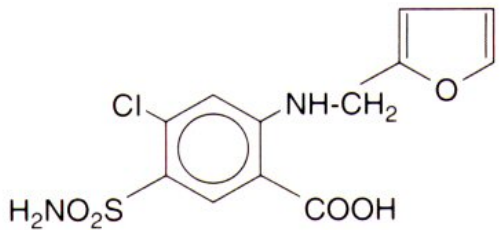
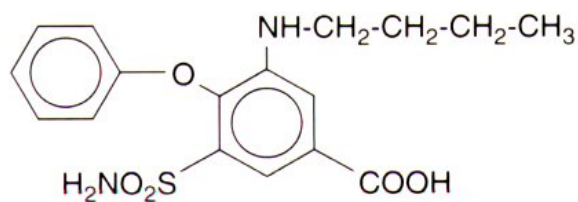
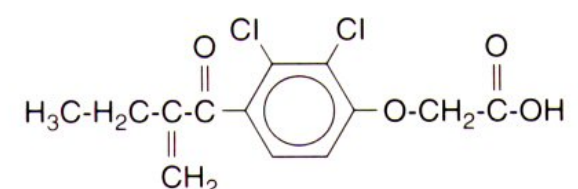
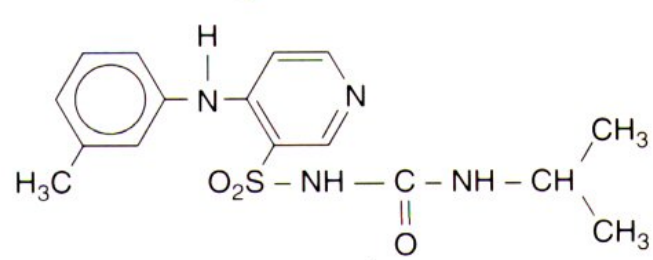
- Uporaba

- Edemi
- Hipertenzija
- Diabetes insipidus
- Hiperkalciurija (kamni)

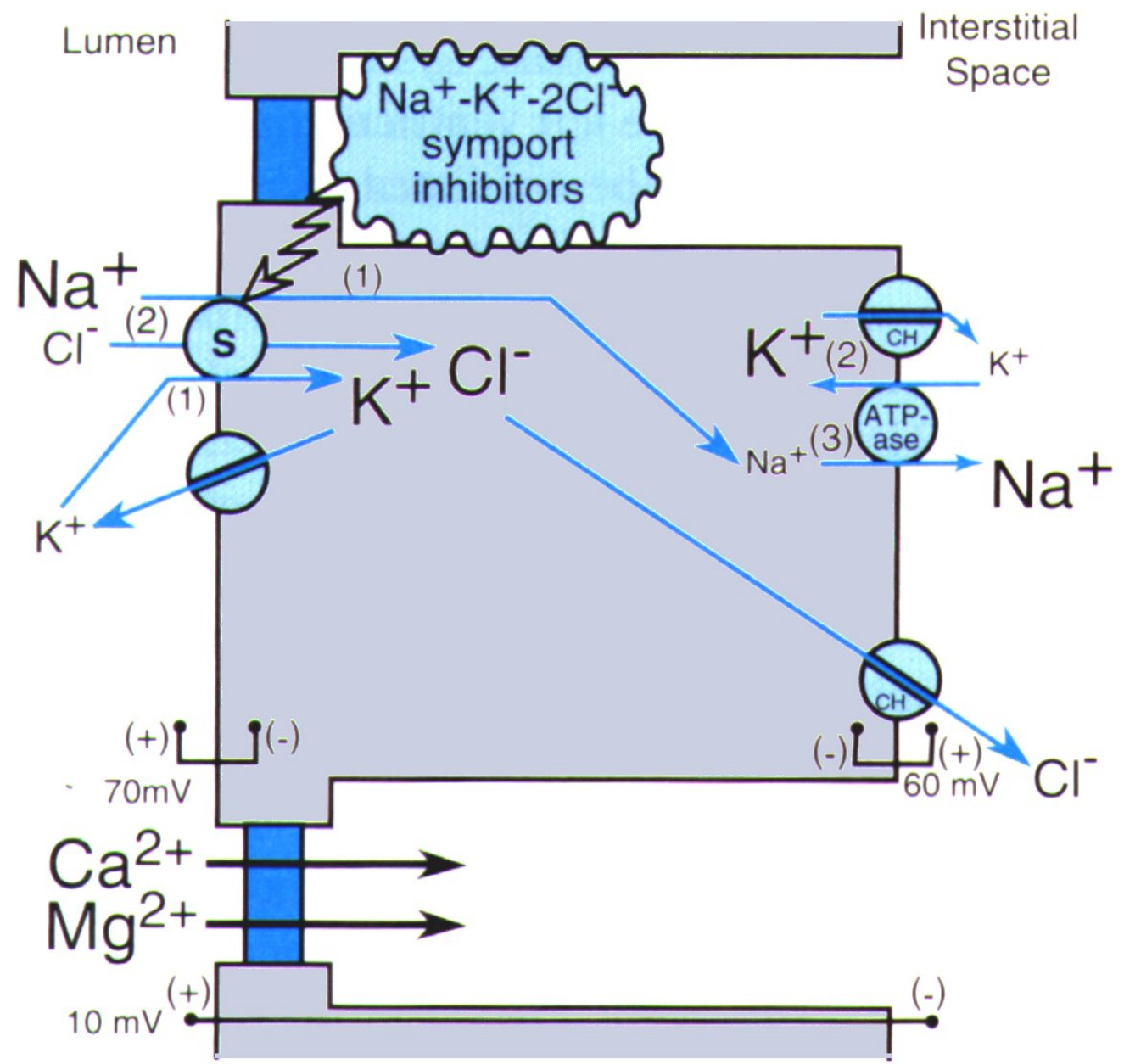
Diuretiki Henlejeve pentlje

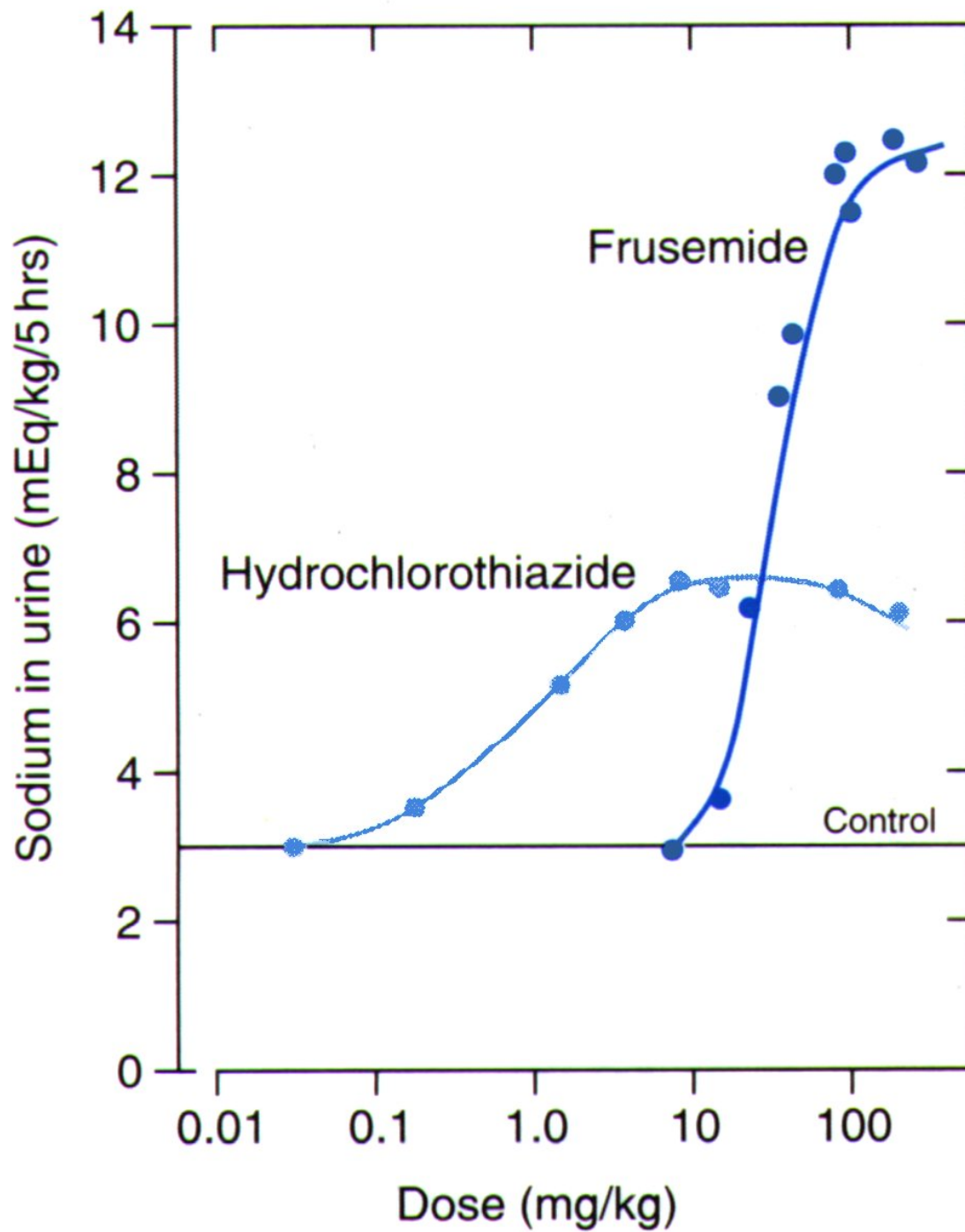
- Diuretiki z najmočnejšim učinkom
- Kemijske lastnosti
 - Kemijsko heterogena skupina
 - Furosemid in bumetanid sta sulfonamida
 - Etakrinska k. - ketonska skupina in C=C vez - reaktivnost do sulfhidrilnih skupin (diuretični efekt ni vezan na te skupine)
- Mehanizem delovanja
 - Zavora reabsorpcije NaCl v debelem segmentu Henlejeve pentlje (kotransport Na^+ , K^+ , 2Cl^-)
 - Furosemid in bumetanid - zaviralca KA - za klinični učinek to ni pomembno

Inhibitors of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ Symport (Loop Diuretics; High-Ceiling Diuretics)

DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	$t_{1/2}$ (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Furosemide		1	~60%	~1.5	~65% R, ~35% M
Bumetanide		40	~80%	~0.8	~62% R, ~38% M
Ethacrynic acid		0.7	~100%	~1	~67% R, ~33% M
Torseמידe		3	~80%	~3.5	~20% R, ~80% M

THICK ASCENDING LIMB





Učinki diuretikov Henlejeve pentlje

- Hipokalemija
- ↑↑ izločanje Ca^{++} in Mg^{++}
- Vpliv na izločanje renina in PG - spremenjen renalni pretok krvi (znižan Q v meduli, zvišan Q v korteksu)
- Vpliv na transport ionov v notranjem ušesu
- Metabolična alkalozna ($\Leftarrow \Downarrow \text{ECF}, \Rightarrow \Uparrow \text{sekr. K}^+ \text{ in H}^+$)
- Dilatacija venul (pred nastopom diuretičnega delovanja - piretanid)

Stranski učinki diuretikov

Henlejeve pentlje

- Moteno ravnotežje tekočine in elektrolitov (\downarrow Ca, \downarrow Mg , alkalozia)
- Hiperurikemija (\downarrow izločanja sečne kisline)
- Znižana toleranca za glukozo
- Možna teratogenost
- Gluhost (redko) Cave: kombinacija z ototoksičnimi zdravili !!
- Interakcije z drugimi zdravili (vezava na plazemske beljakovine)

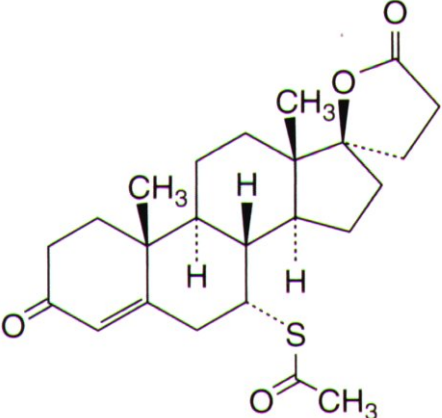
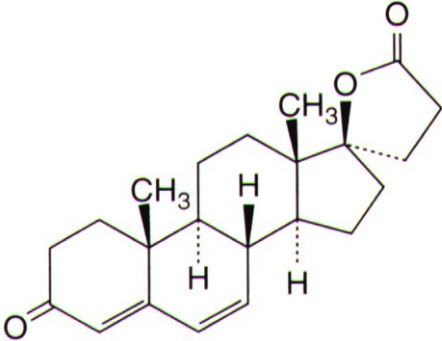
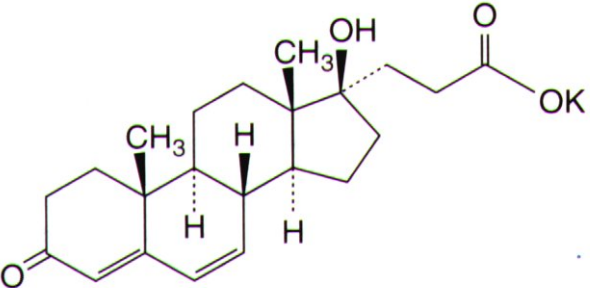
Diuretiki Henlejeve pentlje 2

- Farmakokinetika
 - Dobra enteralna absorpcija
 - Vezava na plazemske beljakovine
 - Sekretija v tubulih
 - Velik delež se izloča nespremenjen
- Uporaba
 - Edemi
 - Akutni pljučni edem
 - Nefroza in kronična odpoved ledvic (visoke doze)
 - Hiperkalcemija

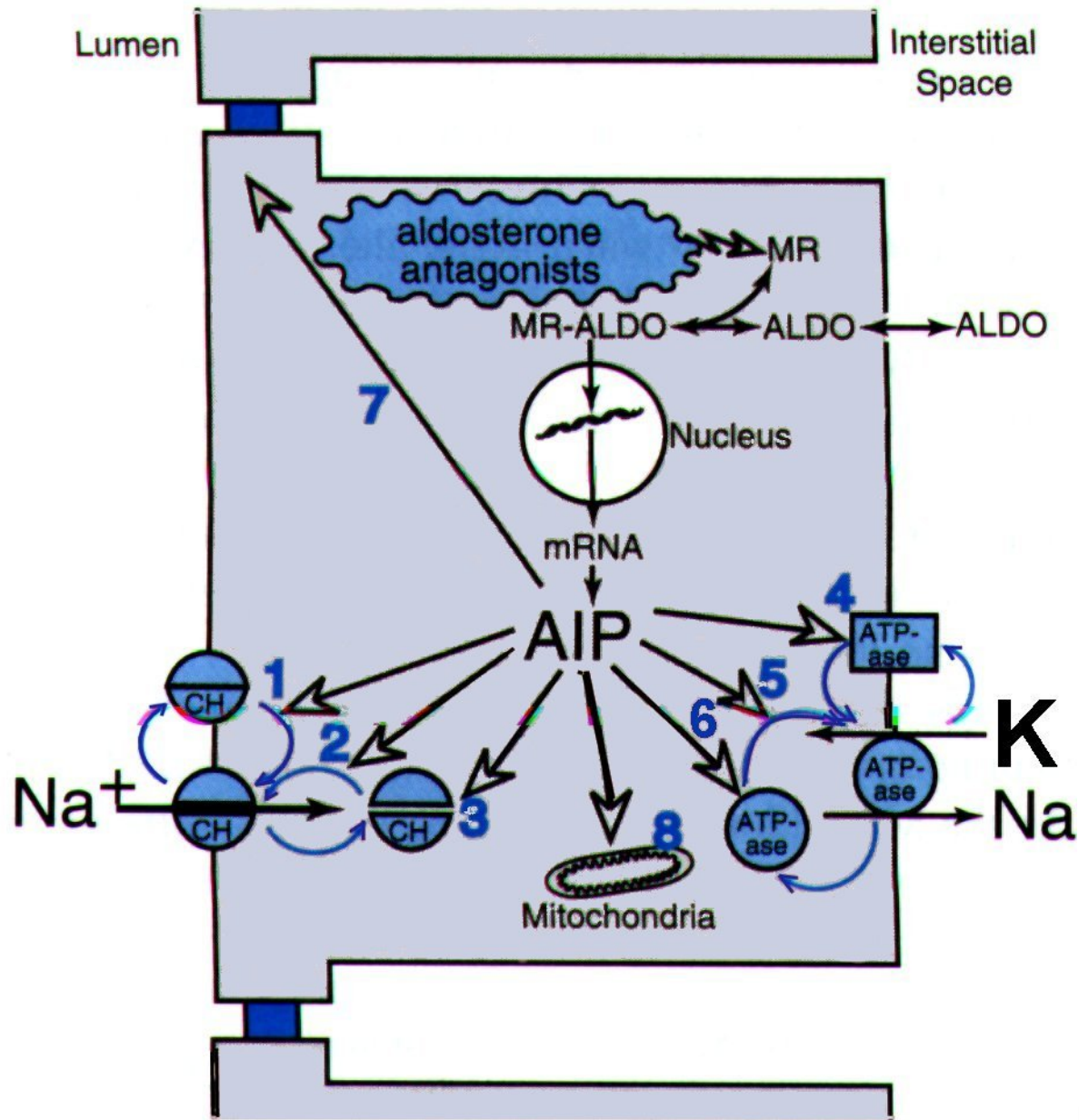
Antagonisti aldosterona

- Strukturna podobnost aldosteronu
- Mehanizem delovanja
 - Kompetitivni antagonist aldosterona (na citoplazemske R \Rightarrow M-R)
 - višje koncentracije - inhibicija sinteze aldosterona
- Učinki
 - Diureza
 - Poveča razmerje Na^+/K^+ v urinu

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (Aldosterone Antagonists; Potassium-Sparing Diuretics)

DRUG	STRUCTURE	ORAL AVAILABILITY	$t_{1/2}$ (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Spironolactone		~65%	~1.6	M
Canrenone*		ID	~16.5	M
Potassium canrenoate*		ID	ID	M

LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT



Stranski učinki antagonistov aldosterona

- Hiperkalemija (cave: ledvična insuficienca!)
- Ginekomastija
- Androgeni učinki
- Manjši simptomi s strani GIT (peptični ulkus)
- ↓ izločanje sečne kisline
- Povzročča tumorje (poskusi na podgani)

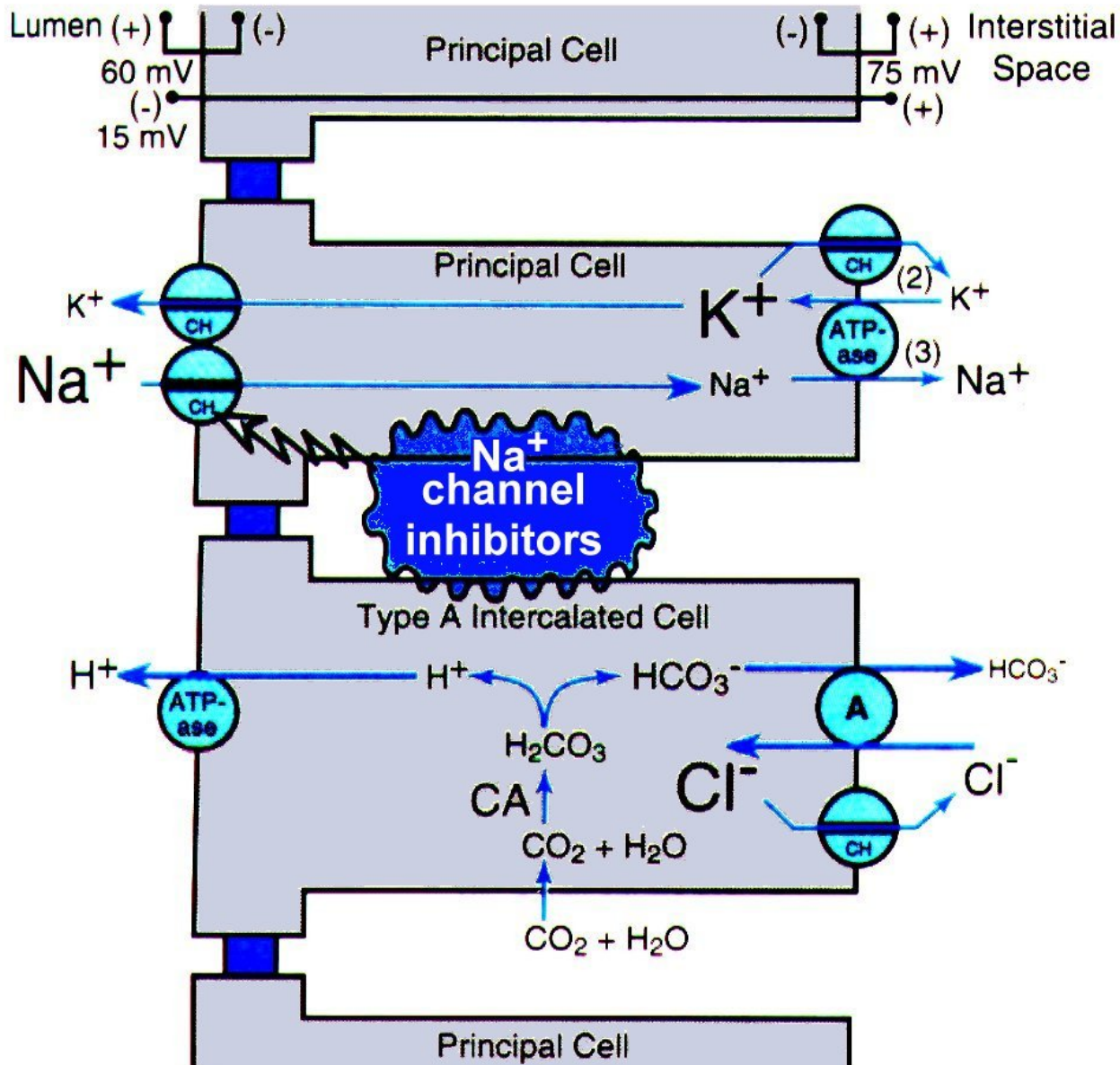
Antagonisti aldosterona

- Farmakokinetika
 - Zmerno dobra absorpcija
 - Vezava na plazemske beljakovine
 - Metabolizem v jetrih (metaboliti aktivni) - kanrenon, kanrenoat
 - Salicilati \Rightarrow zavora tubulne sekrecije kanrenona \Rightarrow \Downarrow učinkov spironolaktona
- Uporaba
 - Hipertenzija
 - Th. refraktarnega edema
 - Kombinacija z diuretiki, ki znižujejo konc. K^+

Drugi diuretiki, ki ohranjajo kalij

- Splošne značilnosti
 - Zmeren diuretičen učinek
 - Ohranjanje kalija (kadar je izločanje povečano)
- Mehanizem delovanja
 - Inhibicija elektrogenega transporta Na^+ v zelo distalnih delih nefrona (vezava na Na-kanale - blokada)
 - Zmanjšanje transmuralnega potenciala, ki je vis movens za sekrecijo K^+
 - Amilorid in triamteren - inhib. Na^+/H^+ izmenjevalnega mehanizma v proksimalnem tubulu in Na^+ , K^+ - ATP-aze (v visokih koncentracijah).

LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT



Drugi diuretiki, ki ohranjajo kalij, 2

- Kemijske lastnosti

- Triamteren in amilorid sta organski bazi
- Triamteren - pteridin - zavira dihidrofolat reduktazo

- Učinki

- Povečajo izločanje Na^+
- Pri povečanem izločanju K^+ ga zmanjšajo

Stranski učinki diuretikov, ki ohranjajo kalij

- Hiperkalemija
- Navzea, bruhanje
- Slabost (triamteren), glavobol (amilorid)
- Megaloblastna anemija pri bolnikih s cirozo

triamteren \Rightarrow inhibicija dihidrofolatne reductaze

Diuretiki, ki ohranjajo kalij, 3

- Farmakokinetika

- Približno 50% enteralna absorpcija (amilorid se absorbira slabše)
- Triamteren se veže na plazemske beljakovine, amilorid v manjši meri
- Sekretija v proksimalnem tubulu
- Amilorid se ne metabolizira, triamteren se pretvori v aktivne metabolite

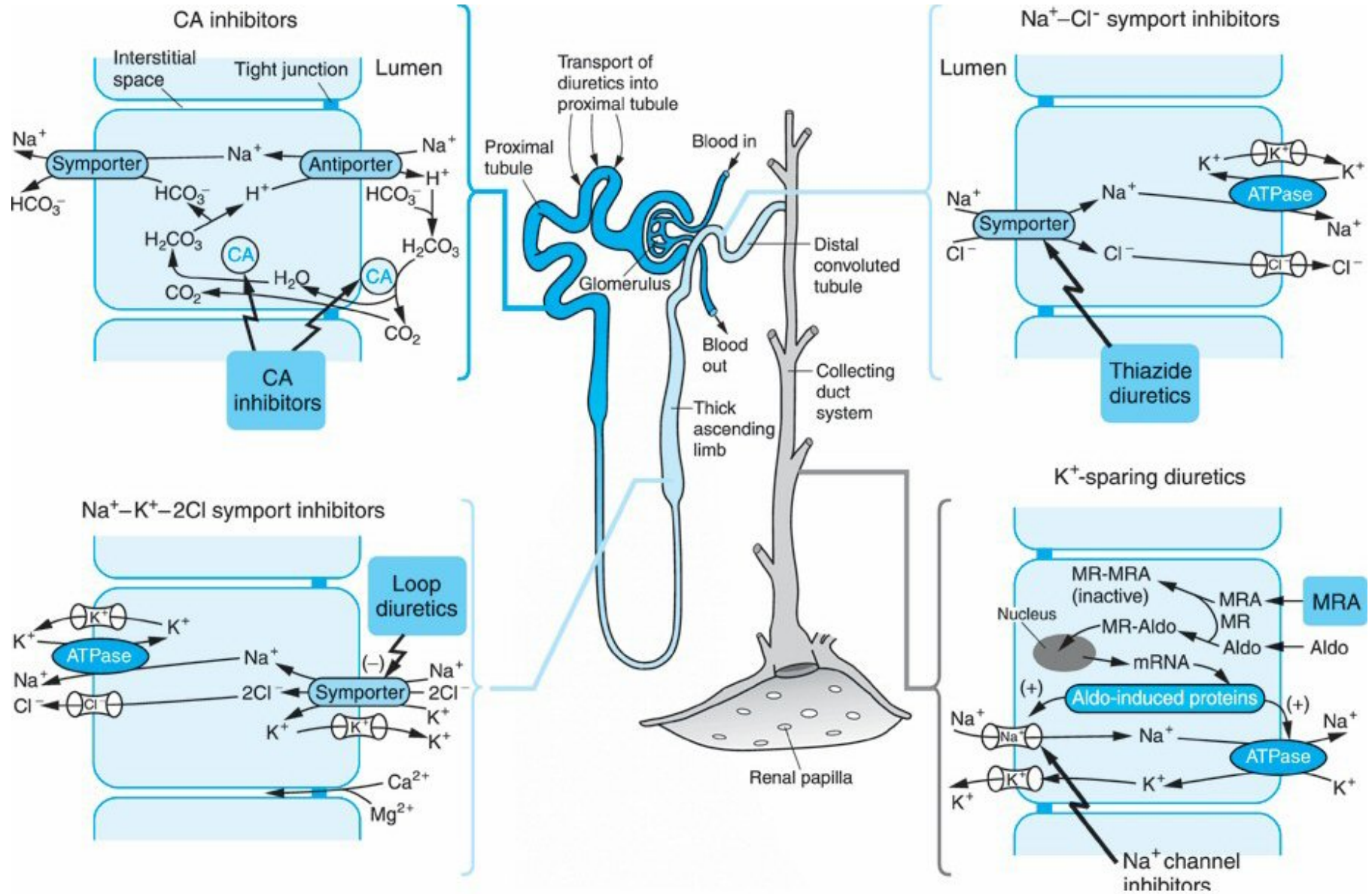
- Uporaba

- Kombinacija s tiazidi
- Previdnost pri kombinaciji z ACE inhibitorji ⇒
↓ sekrecije aldosterona

Metilksantini

- Kofein, teobromin, teofilin (najmočnejši)
- Pomen – manjši
- Mehanizem delovanja:
 - ni samo hemodinamski
 - direktno delovanje na tubularni transport
 - vpliv na adenozijske receptorje
- Stranski učinki:
 - Ravnotežje K^+ ni moteno
 - Acidobazično ravnotežje ni prizadeto

Povzetek



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Perspektive razvoja novih diuretikov

- Blokada adenozijskih A_1 receptorjev \Rightarrow natriureza z malo stranskimi učinki
- Blokada akvaporinov (kanalov za vodo)

KOMPLIKACIJE DIURETIČNE TERAPIJE

- Hitro zmanjšanje ECF \Rightarrow znaki hipovolemije
- Hiponatremija (redko)
- Alkalozia
- Motnje v konc. K^+
- Deplecija Mg^{++}
- Motnje v konc. Ca^{++}
- Rezistenca za diuretike \Rightarrow zamenjava z močnejšimi $\Rightarrow \Rightarrow$ rezistenca za diuretike Henlejeve pectlje \leftarrow (često) NSAID:
NSAID $\Rightarrow \downarrow$ pretok krvi skozi ledvice $\Rightarrow \uparrow$ konc. endogenih kislin \Rightarrow kompeticija za transport v tubularni steni z diuretiki.

Rezistenca na diuretike Henlejeve pentlje

- Počitek v postelji \Rightarrow izboljššan renalni pretok \Rightarrow izboljššan odziv
- Povečanje doze \Rightarrow povečanje odzivnosti
- Manjša doza v krajših intervalih ali kontinuirna infuzija \Rightarrow podaljšanje časa aktivne koncentracije diuretika na mestu delovanja
- Kombinacija diuretikov z različnimi prijemališči. Tiazidni diuretiki, ki delujejo tudi v proksimalnem tubulu (metolazon) posebej primerni za kombinacijo z diuretiki Henlejeve pentlje
- Zmanjšan vnos soli \Rightarrow zmanjšanje postdiuretične retencije Na^+
- Dajanje diuretika neposredno pred vnosom hrane \Rightarrow prisotnost efektivne koncentracije diuretika, ko je obremenitev s soljo največja.