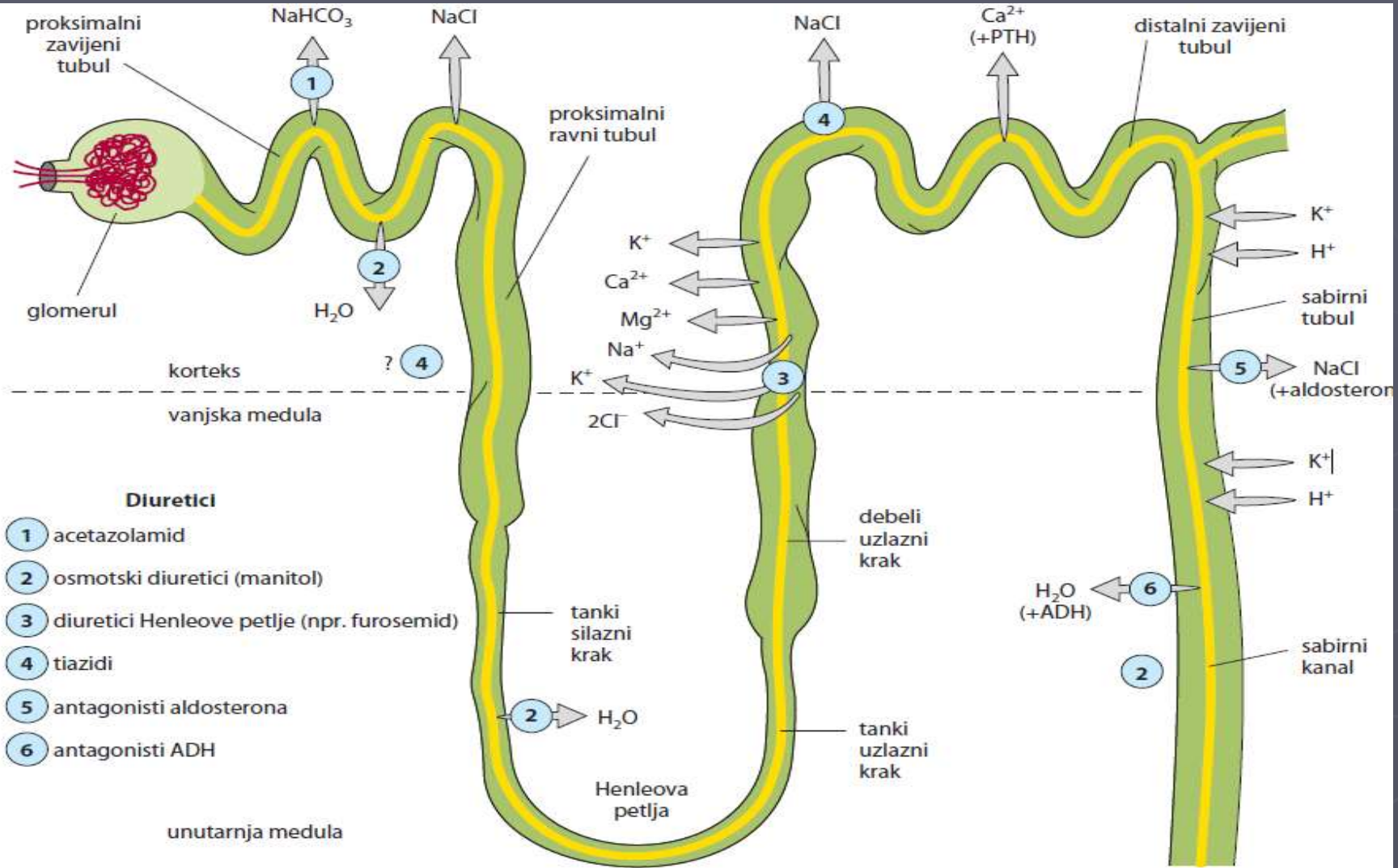


DIURETICI

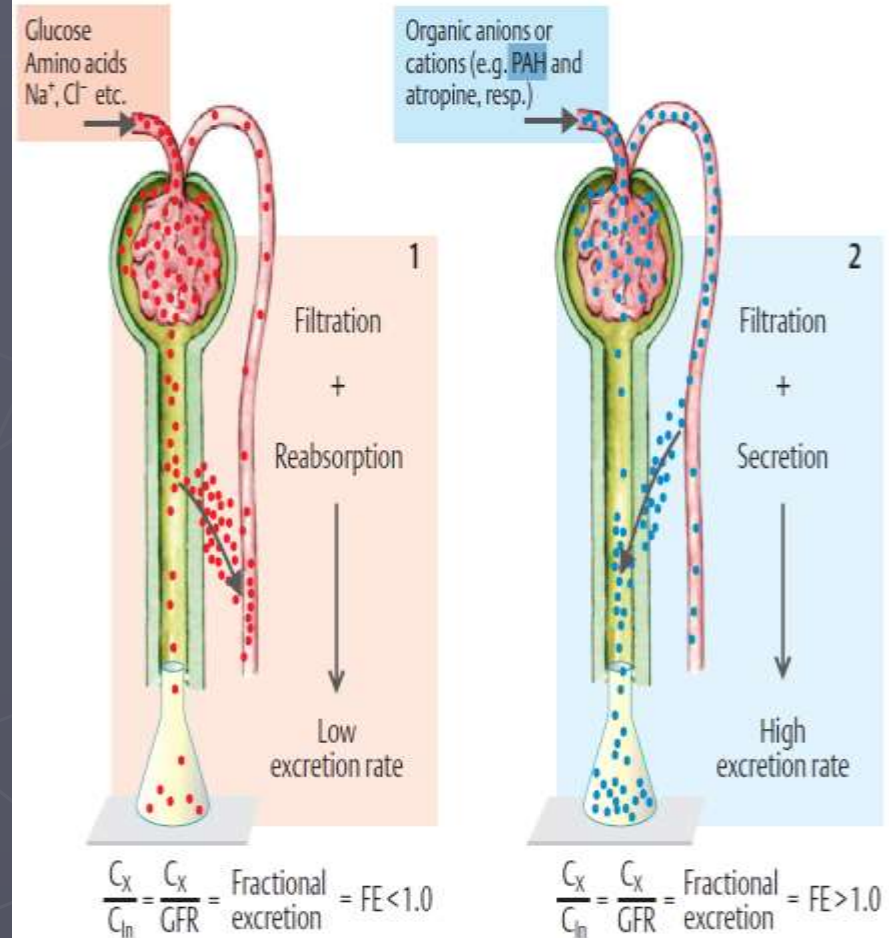
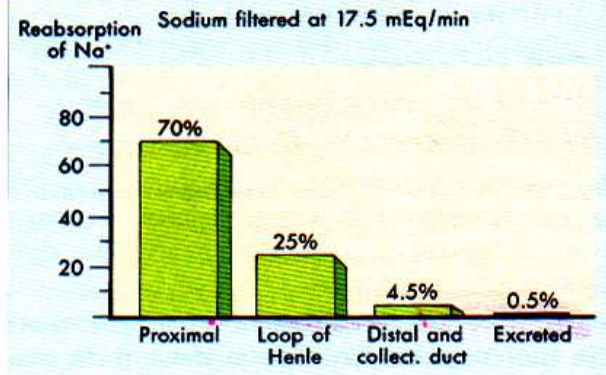
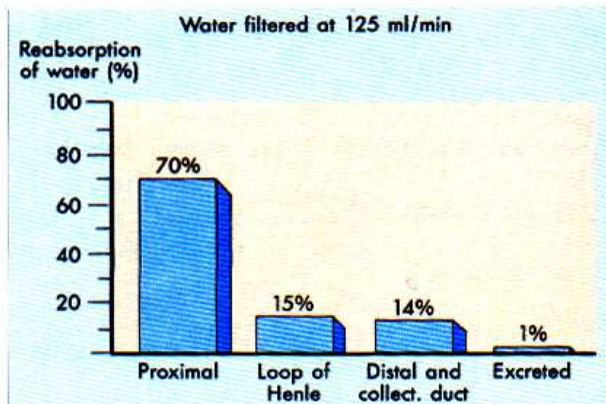


Građa i funkcija nefrona



Slika 15-1. Tubularni transportni sustavi i mjesta djelovanja diuretika. ADH – antidiuretski hormon; PTH – paratiroidni hormon.

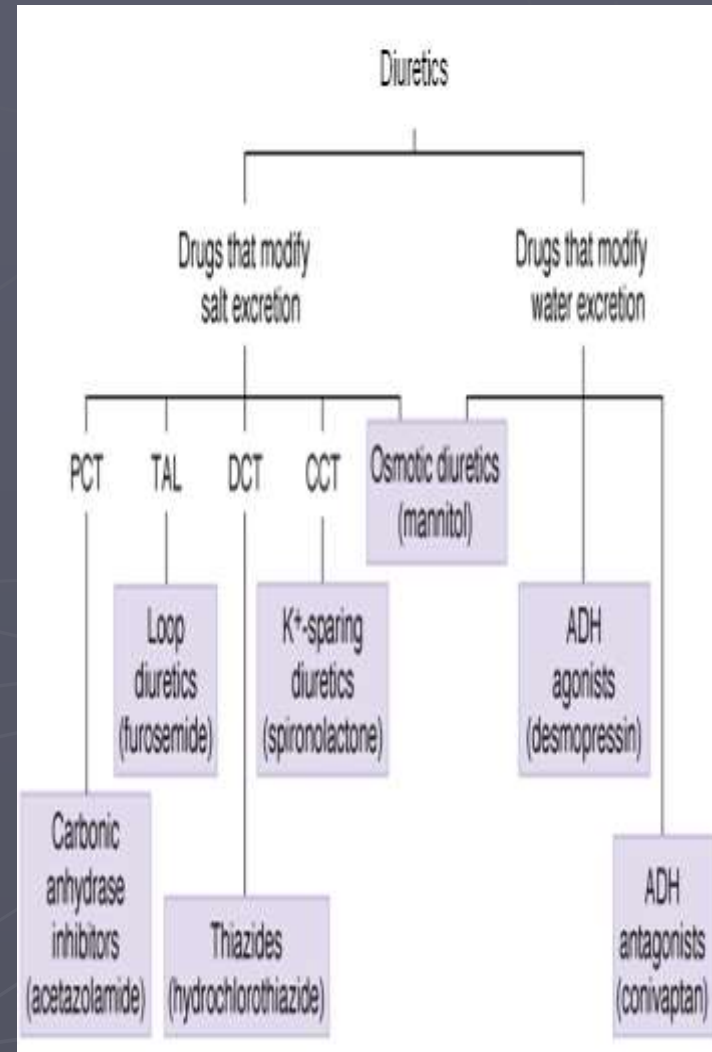
Funkcija proksimalnog tubula



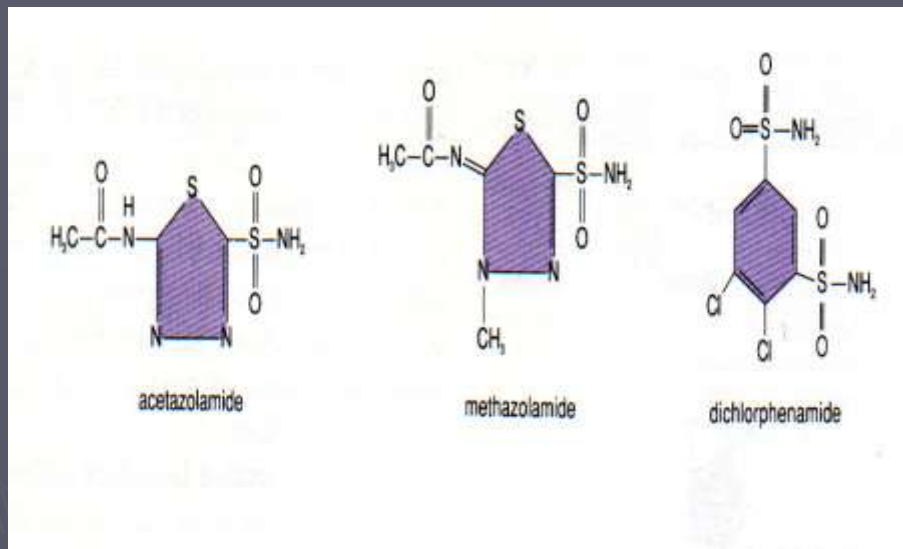
Segment	Functions	Water Permeability	Primary Transporters and Drug Targets at Apical Membrane	Diuretic with Major Action
Glomerulus	Formation of glomerular filtrate	Extremely high	None	None
Proximal convoluted tubule (PCT)	Reabsorption of 65% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{CA}^{2+}$, and Mg^{2+} ; 85% of NaHCO_3 , and nearly 100% of glucose and amino acids. Isosmotic reabsorption of water.	Very high	Na/H^+ (NHE3), carbonic anhydrase	Carbonic anhydrase inhibitors Adenosine antagonists (under investigation)
Proximal tubule, straight segments	Secretion and reabsorption of organic acids and bases, including uric acid and most diuretics	Very high	Acid (eg, uric acid) and base transporters	None
Thin descending limb of Henle's loop	Passive reabsorption of water	High	Aquaporins	None
Thick ascending limb of Henle's loop (TAL)	Active reabsorption of 15–25% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$; secondary reabsorption of Ca^{2+} and Mg^{2+}	Very low	$\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ (NKCC2)	Loop diuretics
Distal convoluted tubule (DCT)	Active reabsorption of 4–8% of filtered Na^+ and Cl^- ; Ca^{2+} reabsorption under parathyroid hormone control	Very low	Na/Cl (NCC)	Thiazides
Cortical collecting tubule (CCT)	Na^+ reabsorption (2–5%) coupled to K^+ and H^+ secretion	Variable ²	Na channels (ENaC), K channels, ¹ H^+ transporter, ¹ aquaporins	K^+ -sparing diuretics Adenosine antagonists (under investigation)
Medullary collecting duct	Water reabsorption under vasopressin control	Variable ²	Aquaporins	Vasopressin antagonists

Podjela diuretika

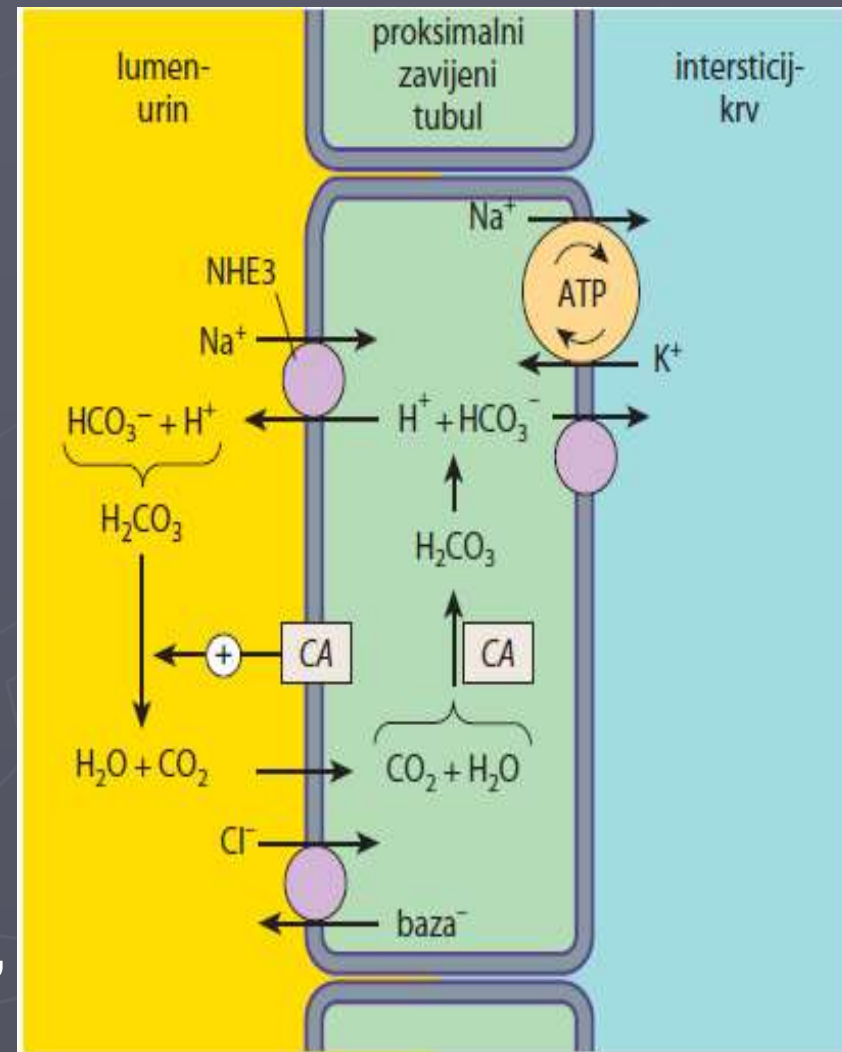
- 1) Inhibitori karboanhidraze (**acetazolamid**)
- 2) Tvari koje mijenjaju izlučivanje vode (osmotski diuretici – **manitol**)
- 3) Diuretici Henleove petlje (**furosemid, torasemid**)
- 4) Tiazidi (**hidroklorotiazid, indapamid, klortalidon**)
- 5) Diuretici koji štede kalij (**spironolakton, amilorid, triamteren**)
- 6) Kombinacije diuretika (**hidroklorotiazid + K-štedeći diuretik**)



INHIBITORI KARBOANHIDRAZE



- acetazolamid, dorzolamid
- proksimalni tubul
- inhibicija enzima karboanhidraze, koči reapsorpciju Na⁺, HCO₃⁻



Inhibitori karboanhidraze

► Indikacije:

- glaukom (inhibicija stvaranja očne vodice); dorzolamid: novi lijek za lokalnu primjenu
- alkalizacija urina
- metabolička alkalozna
- akutna visinska bolest
- adjuvansi u liječenju epilepsije, hiperfosfatemija...

Inhibitori karboanhidraze

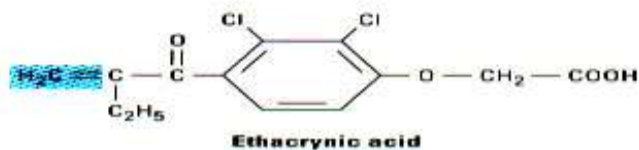
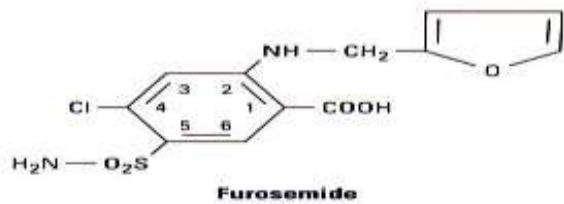
► Nuspojave:

- hiperkloremička metabolička acidoza
- bubrežni kamenci (fosfaturia i kalciurija se povečava)
- pojačan gubitak K^+ (u sabirnim tubulima bikarbonati povečavaju negativni potencijal pojačavajući sekreciju K^+)

► Kontraindikacija:

- jetrena ciroza (lužnati urin smanjuje lučenje NH_4^+ (NH_3) što može pojačati hepatalnu encefalopatiju)

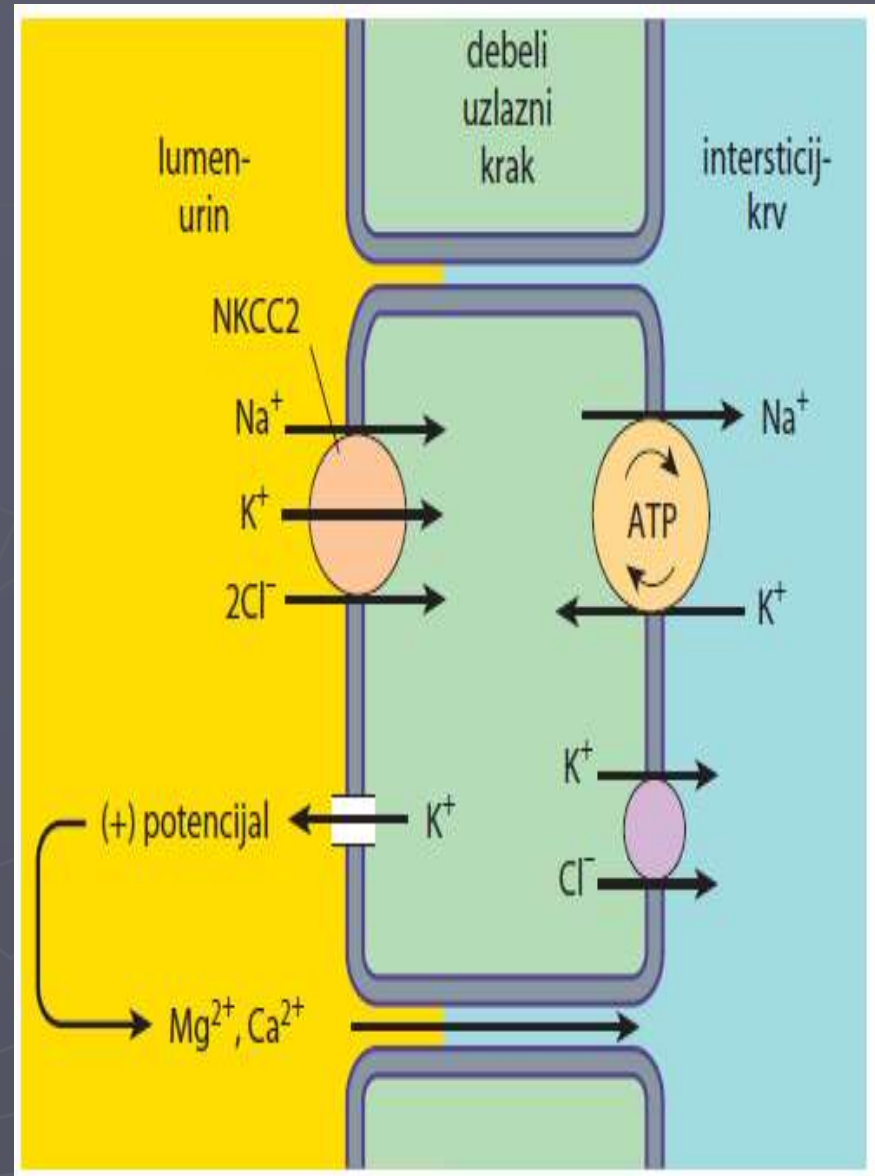
DIURETICI HENLEOVE PETLJE



Mjesto djelovanja:
debeli uzlazni krak Henleove petlje

Način djelovanja:
blokada suprijenosnika
Na⁺/K⁺/2Cl⁻, ↑ PGE₂

Glavni predstavnici:
furosemid, torasemid



DIURETICI HENLEOVE PETLJE

► Farmakokinetika

- Per os, parenteralna primjena
- Jaka veza sa proteinima
- Glomerularna filtracija i dolazak u tubule
- Brzi nastup djelovanja, kratak poluvijek
- Toresamid – duži poluvijek

Diuretici Henleove petlje

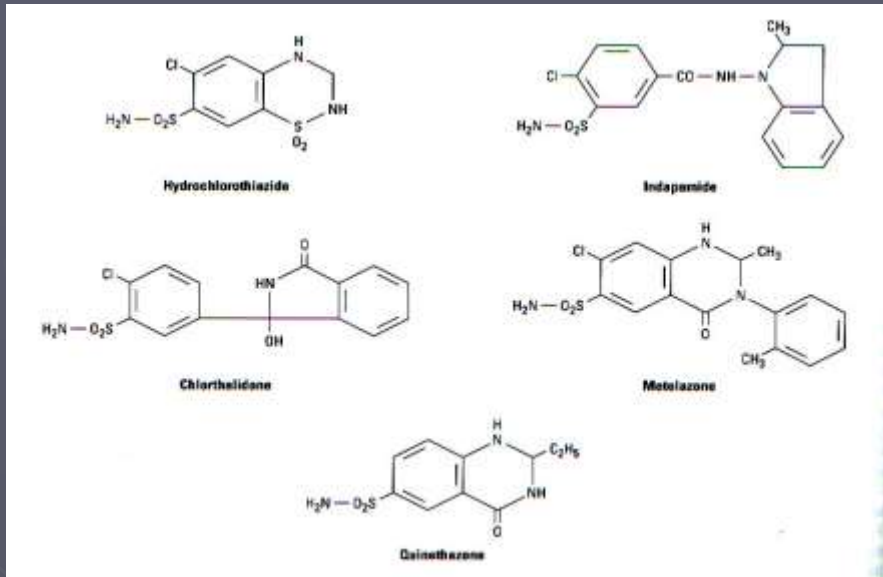
- Indikacije:
 - akutni edem pluća, druga stanja s edemima
 - akutna hiperkalcemija
 - hiperkalemija (pojačava se učinak dodatkom NaCl i vode)
 - akutno zatajenje bubrega
 - predoziranje anionima (bromidi, floridi, jodidi se apsorbiraju u debelom uzlaznom kraku, istovremeno davati NaCl)

Diuretici Henleove petlje

Neželjeni učinci:

- hipokalemijska metabolička alkalozna (pojačan dotok vode i soli u sabirne tubule povećava lučenje K^+ i H^+)
- ototoksičnost
- hiperuricemija (zbog hipovolemije može se povećati reapsorpcija mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima)
- hipomagnezemija (lako se ispravlja oralnim pripravcima Mg)
- alergijske reakcije (vjerojatno sulfonamidna skupina, u etakrinske kiseline nuspojave puno rjeđe)
- u slučaju velikog unosa vode tijekom primjene diuretika može se razviti hiponatremija

Tiazidski diuretici



Mjesto djelovanja:

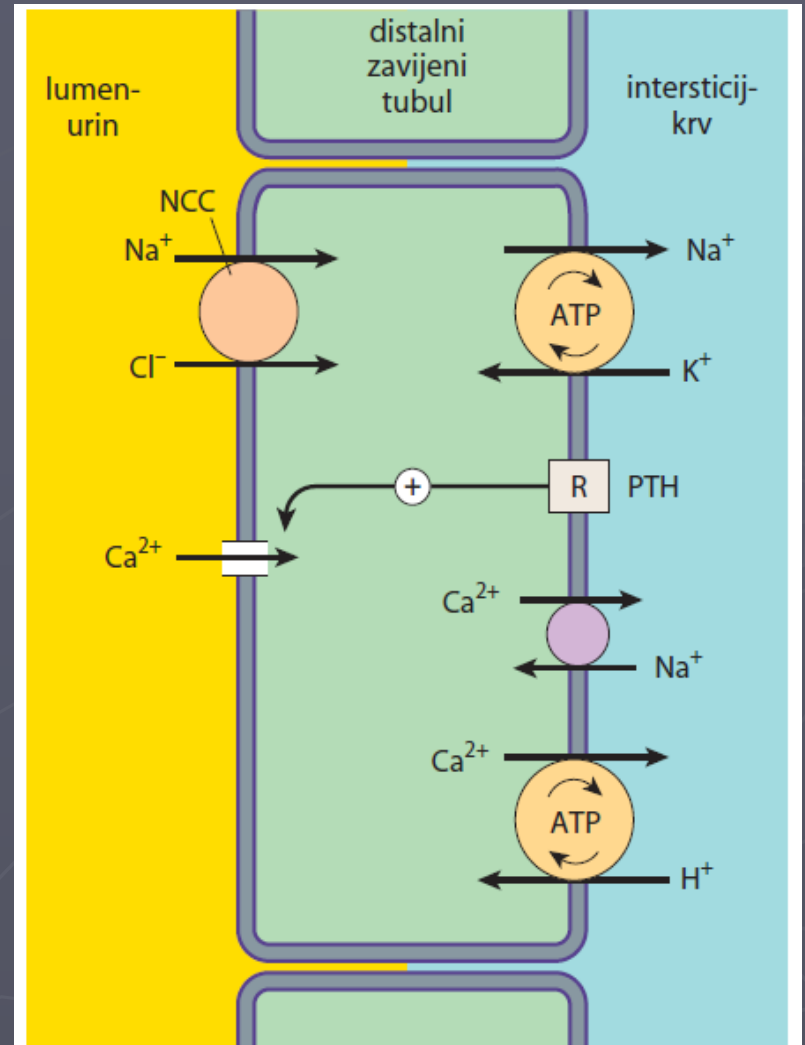
distalni zavijeni tubul

Način djelovanja:

inhibicija suprijenosnika Na^+/Cl^- u distalnom zavijenom tubulu povećavaju reapsorpciju kalcija

Glavni predstavnici:

hidroklorotiazid, indapamid, klortalidon



Tiazidski diuretici

- Per os
- Indikacije:
 - hipertenzija
 - zastojna bolest srca
 - nefrolitijaza zbog hiperkalciurije,
 - nefrogeni dijabetes insipidus

Tiazidski diuretici

- Neželjeni učinci:
 - Hipokalemijska metabolička alkalozna
 - Hiperuricemija
 - Hiperglikemija (ometanje lučenja inzulina i smanjena tkivna iskoristivost glukoze)
 - Hiperlipidemija (5-15% povećanje kolesterola i LDL-a)
 - Hiponatremija (smanjenje volumena krvi, povećanje ADH, voda)
 - Alergijske reakcije (slično sulfonamidima, fotosenzitivnost, hematološke nuspojave...)
 - Drugo: zamor, slabost, impotencija (smanjenje volumena?)

DIURETICI KOJI ŠTEDE KALIJ

Mjesto djelovanja:

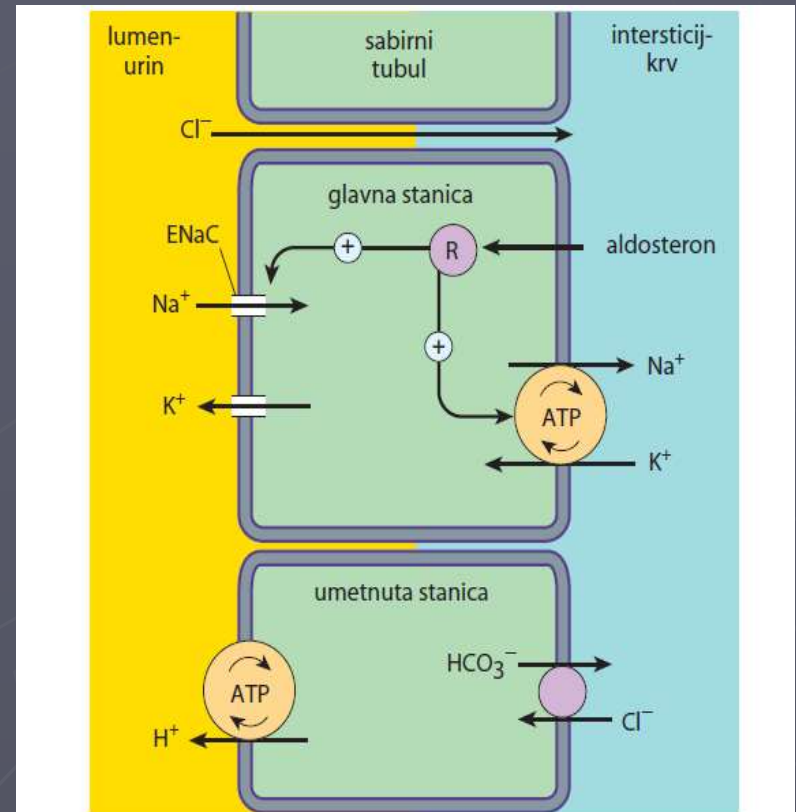
krajnji distalni i kortikalni sabirni tubuli

Način djelovanja:

antagonisti aldosterona (izravni-
receptorsko vezanje, neizravni- inhibicija
utoka Na^+ kroz ionske kanale)

Glavni predstavnici:

spironolakton, eplerenon – izravni
antagonist
amilorid, triamteren – neizravni
antagonist



Slika 15-5. Putovi transporta iona kroz luminalnu i bazolateralnu membranu stanice sabirnog tubula i sabirnog kanala. Difuzija Na^+ u stanice kroz natrijske kanale (ENaC) stvara negativni potencijal u lumen u koji omogućuje reapsorpciju Cl^- i izbacivanje K^+ . (R – receptor za aldosteron)

Diuretici koji štede kalij

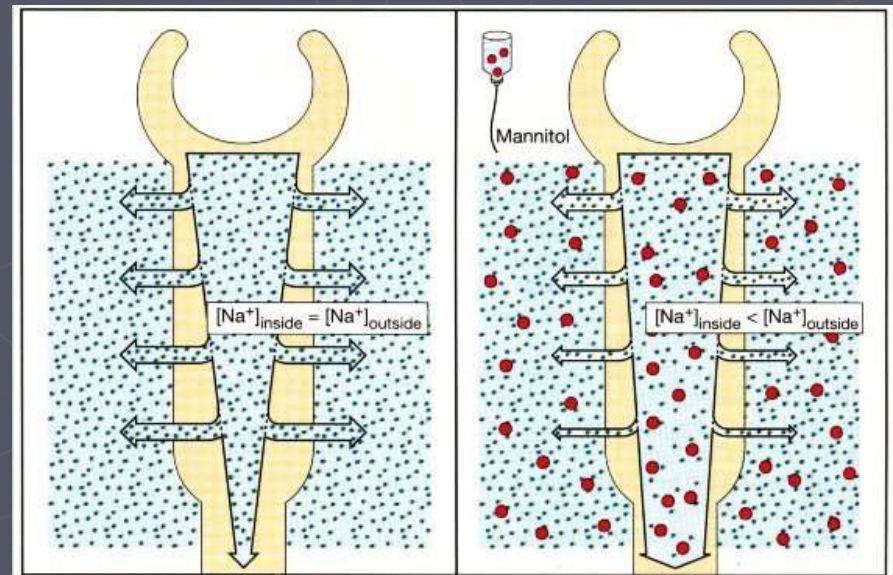
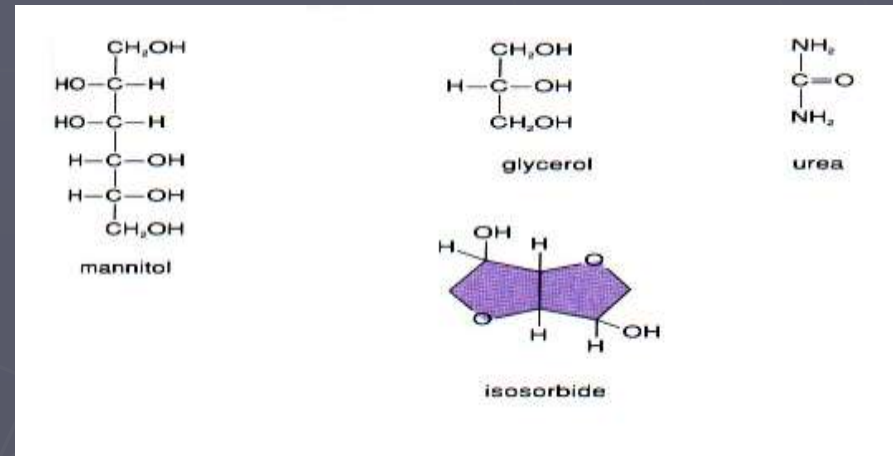
- Indikacije
 - primarni hiperaldosteronizam
 - sekundarni hiperaldosteronizam
 - zatajenje srca
 - nefrotski sindrom
 - ciroza jetre
 - primjena diuretika petlje ili tijazida

Diuretici koji štede kalij

- Neželjeni učinci
 - Hiperkalijemija oprez kod uzimanja blokatora renin - angiotenzinskog sistema)
 - Hiperkloremijska metabolička acidoza
 - Ginekomastija (inhibicija drugih steroidnih receptora - spironolakton)
 - Akutno zatajenje bubrega (indometacin s triamterenom)
 - Bubrežni kamenci (triamteren je slabo topiv u urinu)

OSMOTSKI DIURETICI

- ▶ **Mjesto djelovanja:** proksimalni tubul i silazni krak Henleove petlje
- ▶ **Način djelovanja:** filtriranje u glomerulu, nemogućnost reapsorpcije zbog veličine molekule, osmotsko navlačenje vode
- ▶ **Glavni predstavnik:** manitol



OSMOTSKI DIURETICI

▶ Indikacije:

povećanje volumena mokraće, sniženje intrakranijalnog i intraokularnog tlaka, glaukom

▶ Nuspojave:

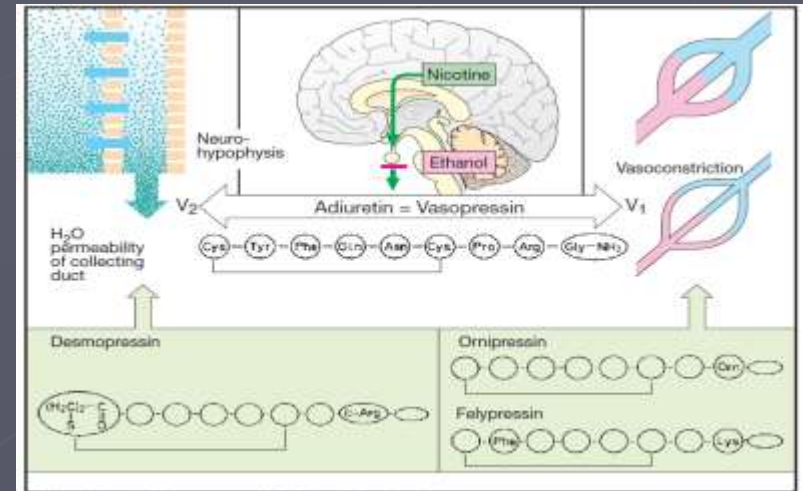
↑ izvanst. volumena, ↓ Na^+ – početak upotrebe
dehidracija, ↑ K^+ , ↑ Na^+ - dugotrajna upotreba, povećava
toksičnost AG, furosemida

▶ Kontraindikacija

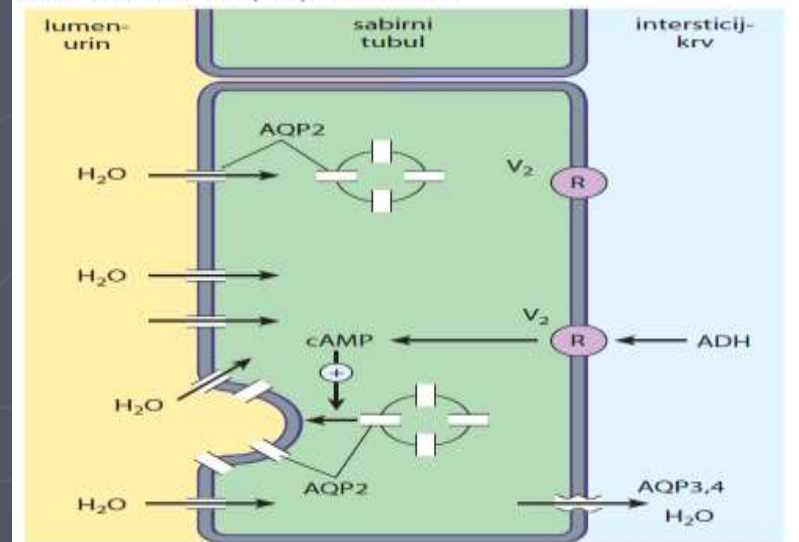
intrakranijalno krvarenje, oligurija i proteinurija

Antagonisti ADH

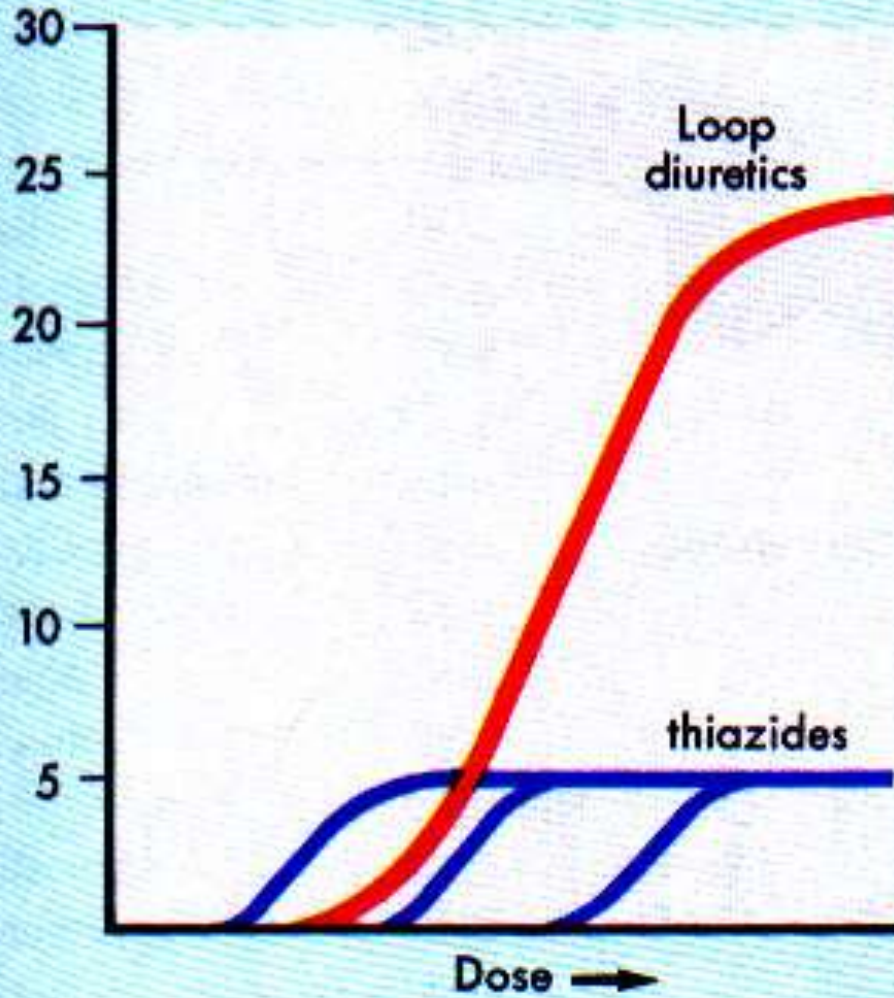
- ▶ Konivaptan, tolvaptan, demeklociklin
- ▶ V1 i V2 receptori, cAMP
- ▶ **Indikacije:**
 - SIADH
 - višak ADH
- ▶ **Nuspojave**
 - Nefrogeni diabetes insipidus
 - Hipernatrijemija
 - Zatajenje bubrega



B. Antidiuretic hormone (ADH) and derivatives



NaCl excreted
(% of filtered load)



Tablica 15-2. Učinak diuretika na elektrolitski sastav urina i pH u organizmu

Skupina	Elektroliti u urinu			pH u organizmu
	NaCl	NaHCO ₃	K ⁺	
inhibitori karboanhidraze	+	+++	+	-
diuretici Henleove petlje	++++	0	+	+
tiazidi	++	+	+	+
diuretici Henleove petlje i tiazidi	+++++	+	++	+
diuretici koji štede kalij	+	(+)	-	-

+ – porast; – – smanjenje; 0 – bez promjene

Klinička farmakologija diuretika

► Edematozna stanja

1. Zatajenje srca (diuretici Henleove petlje)
2. Bubrežne bolesti i zatajenje bubrega (diuretici Henleove petlje)
3. Ciroza jetre (spironolakton)

► Needematozna stanja

1. Hipertenzija (tiazidi, diuretici Henleove petlje)
2. Nefrolotijaza (tiazidi)
3. Hiperkalcijemija (diuretici Henleove petlje + fiziološka otopina)