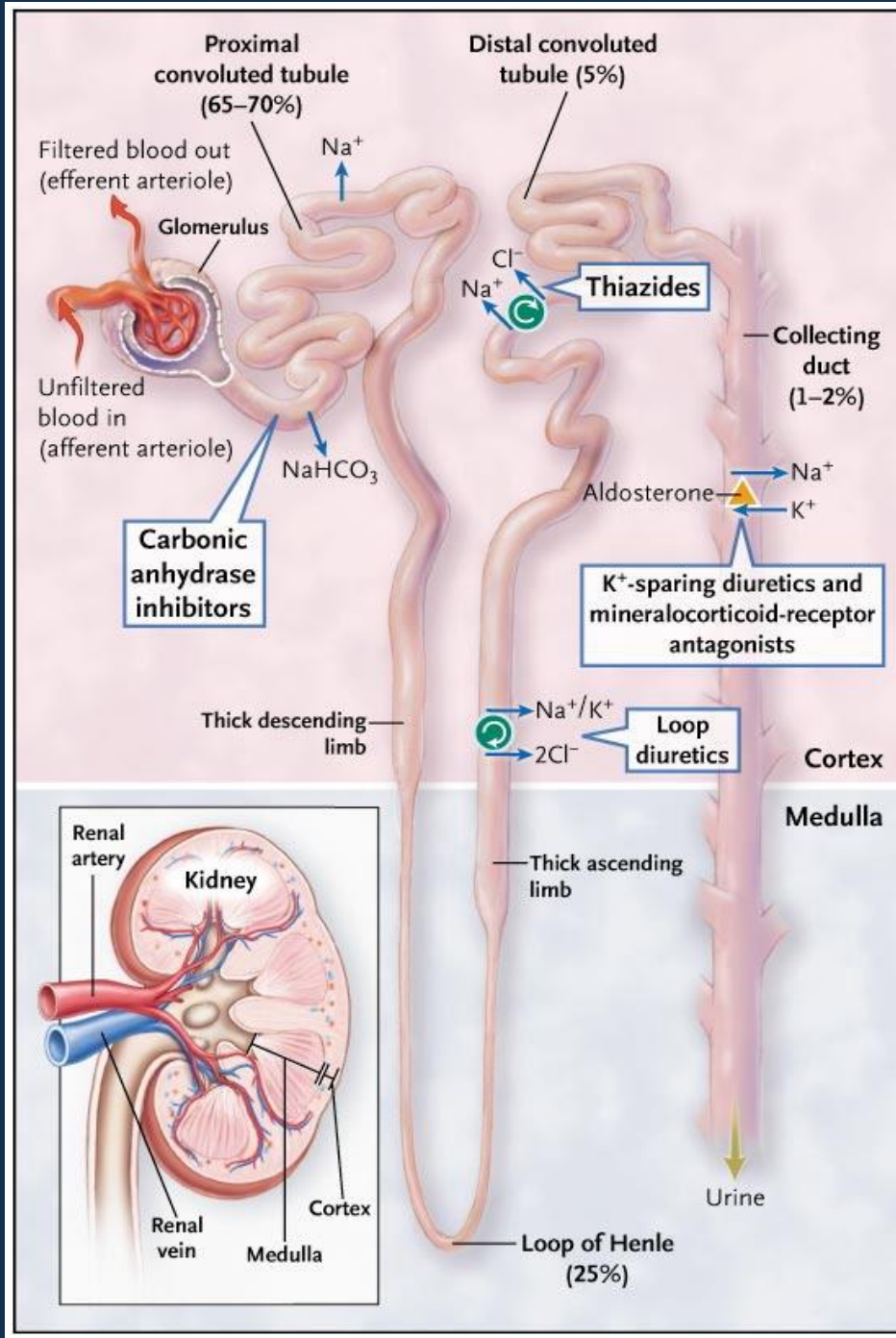


Diuretici



Siti
d'azione dei
diuretici

I diuretici aumentano la velocità del flusso urinario e la natriuresi (maggiore velocità di escrezione di Na^+).

Modificano anche l'escrezione di vari ioni: K^+ , H^+ , Cl^- e HCO_3^- e dell'acido urico.

Il loro impiego terapeutico è indicato nelle patologie in cui vi è un'alterazione del volume e/o della composizione dei liquidi corporei quali l'ipertensione lieve e moderata, l'insufficienza cardiaca e renale, la sindrome nefrosica e la cirrosi.

Essi, infatti, incrementando l'escrezione renale di NaCl, riducono il volume dei liquidi corporei, perché NaCl è il principale responsabile dell'osmolarità del plasma e del volume dei fluidi extracellulari.

Lo squilibrio tra l'assunzione di Na^+ e la sua escrezione è incompatibile con la vita.

Un bilancio positivo di Na^+ determina, infatti, accumulo di fluidi e conseguente sviluppo di edema.

Al contrario, un bilancio negativo causa perdita di fluidi e collasso cardiovascolare.

La somministrazione cronica di un diuretico causa perdita di Na^+ corporeo, ma la natriuresi tende a diminuire nel tempo perché si manifesta il cosiddetto “ *freno diuretico* “ .

Subentrano cioè dei meccanismi compensatori (attivazione del simpatico e del sistema renina-angiotensina- aldosterone, diminuzione della PA con conseguente diminuzione della pressione di natriuresi, ipertrofia delle cellule epiteliali renali e forse alterazione degli ormoni natriuretici ANP e BNP) per adeguare l' escrezione di Na^+ al suo apporto.

Tubulo prossimale

- Scambiatore Na^+/H^+
 - Membrana apicale
- Na^+/K^+ ATPasi
- Carrier HCO_3^-
 - Membrana basolaterale
- $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$
- $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
 - Anidrasi carbonica
- Scambiatore Cl^-/base
 - Attivato da H^+
- Riassorbimento H_2O
 - Isosmolare
 - Bloccato da mannitolo

Ansa dello Henle

- Carrier $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$
 - Membrana apicale
- Na^+/K^+ ATPasi
- Carrier K^+/Cl^-
 - Membrana basolaterale
- Diffusione K^+ nel lume
 - Potenziale positivo
 - Riassorbimento paracellulare Mg^{2+} , Ca^{2+}
- Riassorbimento H_2O
 - Tratto discendente sottile
 - Osmolarità interstizio
 - Tratto ascendente spesso
 - Impermeabile a H_2O
 - Diluizione urina tubulare

Tubulo distale

- Carrier Na^+/Cl^-
 - Membrana apicale
- Na^+/K^+ ATPasi
- Canali per Cl^- , K^+
 - Membrana basolaterale
- Impermeabile a H_2O
 - Ulteriore diluizione urine

Dotto collettore

- Canale Na^+
- Canale K^+
 - Membrana apicale
- Na^+/K^+ ATPasi
 - Membrana basolaterale
- Maggiore influsso Na^+
 - Potenziale lume negativo
 - Efflusso K^+
 - Riassorbimento paracellulare Cl^-
 - $\uparrow \text{H}^+/\text{ATPasi}$ cellule intercalate
 - Secrezione H^+
- Aldosterone
 - \uparrow Canali Na^+ e K^+
 - $\uparrow \text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasi

DIURETICI

- Inibitori dell' anidraasi carbonica
- Diuretici osmotici
- Inibitori del simporto $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (detti anche diuretici dell'ansa o diuretici drastici)
- Inibitori del simporto $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ (diuretici tiazidici o simil-tiazidici)
- Inibitori dei canali per il Na^+ (diuretici risparmiatori di K^+)
- Antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi (antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di K^+)

FARMACI DIURETICI AD INTENSITÀ D'AZIONE

a) osmotici

mannitolo (*Isotol*),
glicerina

b) inibitori dell'anidrasi carbonica

acetazolamide (*Diamox*)

c) risparmiatori di K⁺

spironolattone (*Aldactone, Spirolang*),
amiloride

DEBOLE

MEDIA

tiazidi

idrocortiazide (*Esidrex*),
clortalidone (*Igroton*)

dell'ansa

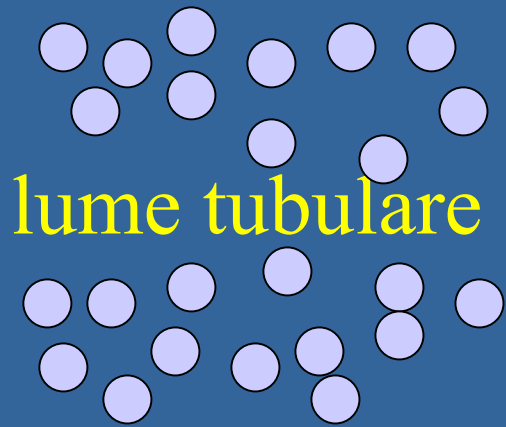
furosemide (*Lasix*),
bumetanide,
acido etacrinico

FORTE

DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

a) osmotici
mannitolo (*Isotol*),
glicerina

filtrati liberamente,
scarsamente riassorbiti,
relativamente inerti farmacologicamente



$\Pi \uparrow \rightarrow \rightarrow [\text{Na}^+] \downarrow \rightarrow$

sangue

H_2O

$\text{Na}^+ \downarrow$



DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

a) osmotici
mannitolo (*Isotol*),
glicerina

filtrati liberamente,
scarsamente riassorbiti,
relativamente inerti farmacologicamente

Effetto:

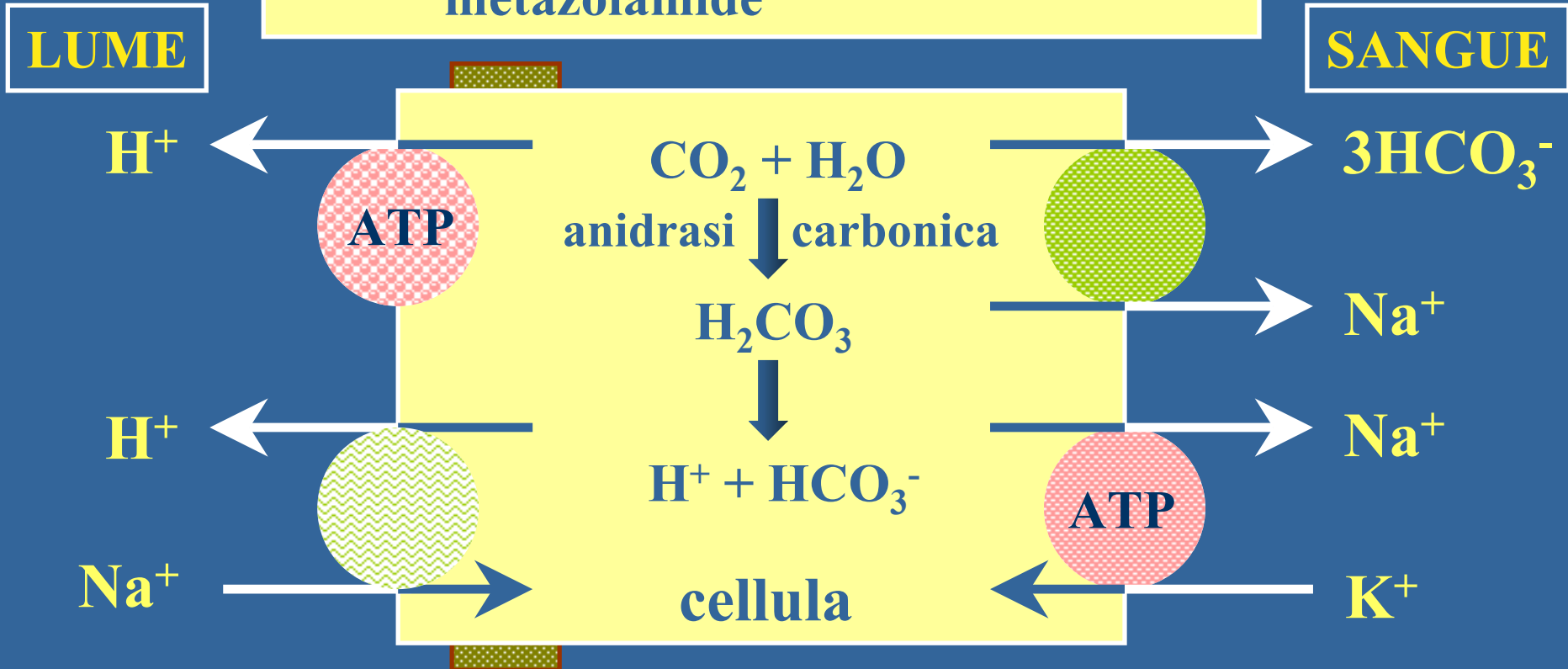
- lungo tutto il nefrone,
- particolarmente nell’ansa di Henle,
- escrezione urinaria di tutti gli ioni ↑.

Usi clinici:

- *insufficienza renale acuta (varie cause),*
- *riduzione dell’edema cerebrale (dopo ictus),*
- *interventi di neurochirurgia (pre e post),*
- *glaucoma*

DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

b) inibitori dell’anidrasi carbonica
acetazolamide (*Diamox*)
diclorfenamide
metazolamide



Azione sul tubulo prossimale (enzima anche sul dotto collettore)
Secrezione H^+ ↓ → riassorbimento Na^+ ↓ → riassorbimento H_2O ↓

DIURETICI A “**DEBOLE**” INTENSITÀ D’AZIONE

b) inibitori dell’anidrase carbonica

acetazolamide (*Diamox*)

diclorfenamide

metazolamide

} **sulfonamidi**

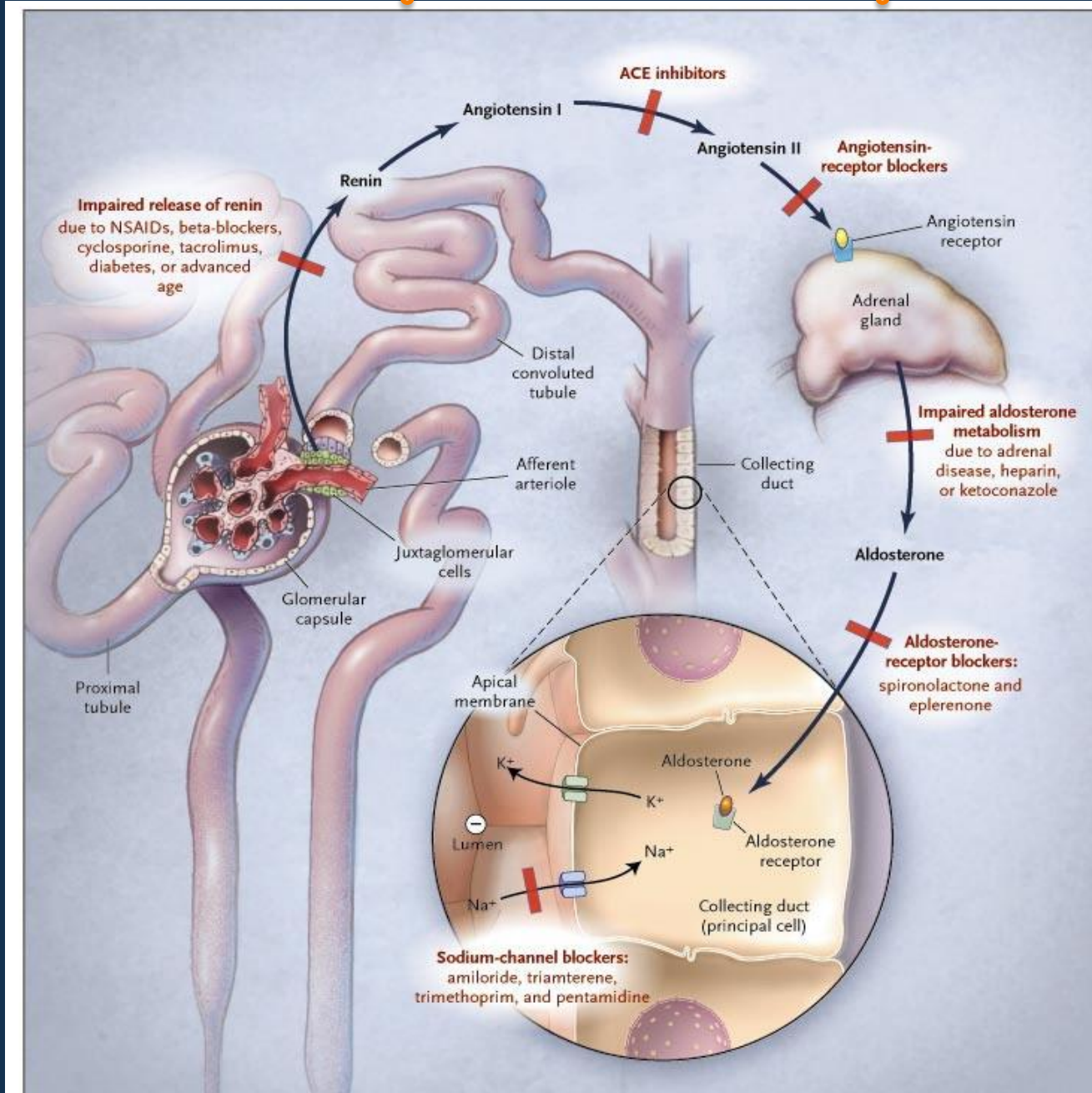
Usi clinici:

- *glaucoma,*
- *edema (scompenso cardiaco congestizio iniziale).*

Effetti collaterali:

- perdita di bicarbonati (quadri di acidosi metabolica),
- formazione di calcoli o coliche ureterali (precipitazione di fosfati di calcio nell’ambiente alcalino),
- potenziale tossicità midollare e cutanea.

Diuretici risparmiatori di potassio



DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

c) risparmiatori di K^+

- amiloride
- triamterene

inibiscono il canale luminale per il sodio

amiloride: agisce sul tubulo distale e sul dotto collettore

- spironolattone
(*Aldactone, Spirolang*),
- canrenoato di K^+

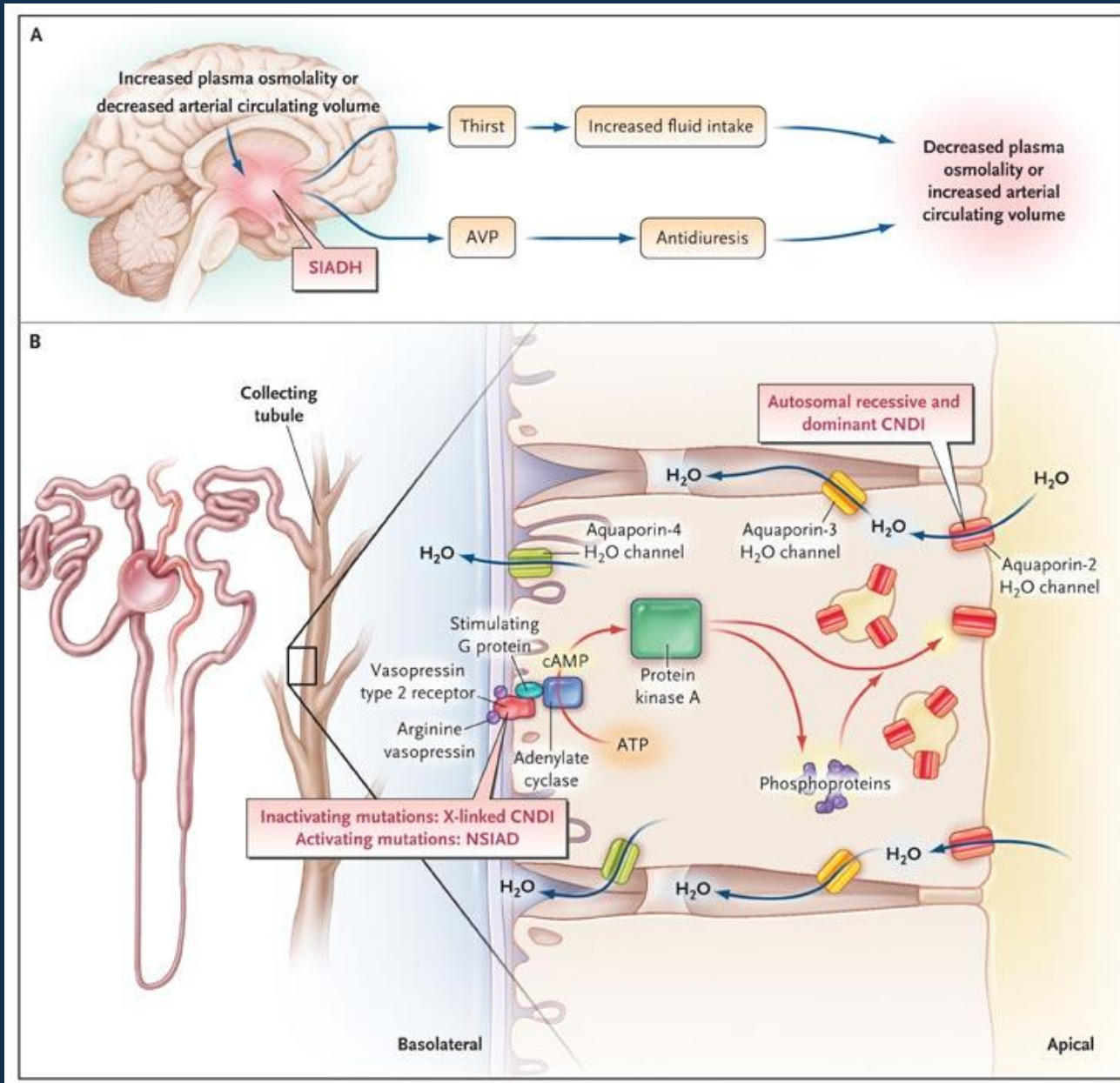
antagonisti competitivi dei recettori dell’aldosterone

gli ormoni mineralcorticoidi favoriscono il riassorbimento di Na^+ e l’escrezione di K^+ nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore

Antagonisti della vasopressina

- Conivaptan
 - Antagonista V1a e V2
- Tolvaptan
 - Antagonista V2
- Litio, demeclociclina
 - Effetti postrecettoriali
- Usi clinici
 - SIADH
 - Scompenso cardiaco
- Tossicità
 - Ipernatremia
 - Diabete insipido nefrogeno
- Insufficienza renale acuta
 - Litio, demeclociclina

Effetti antidiuretici della vasopressina

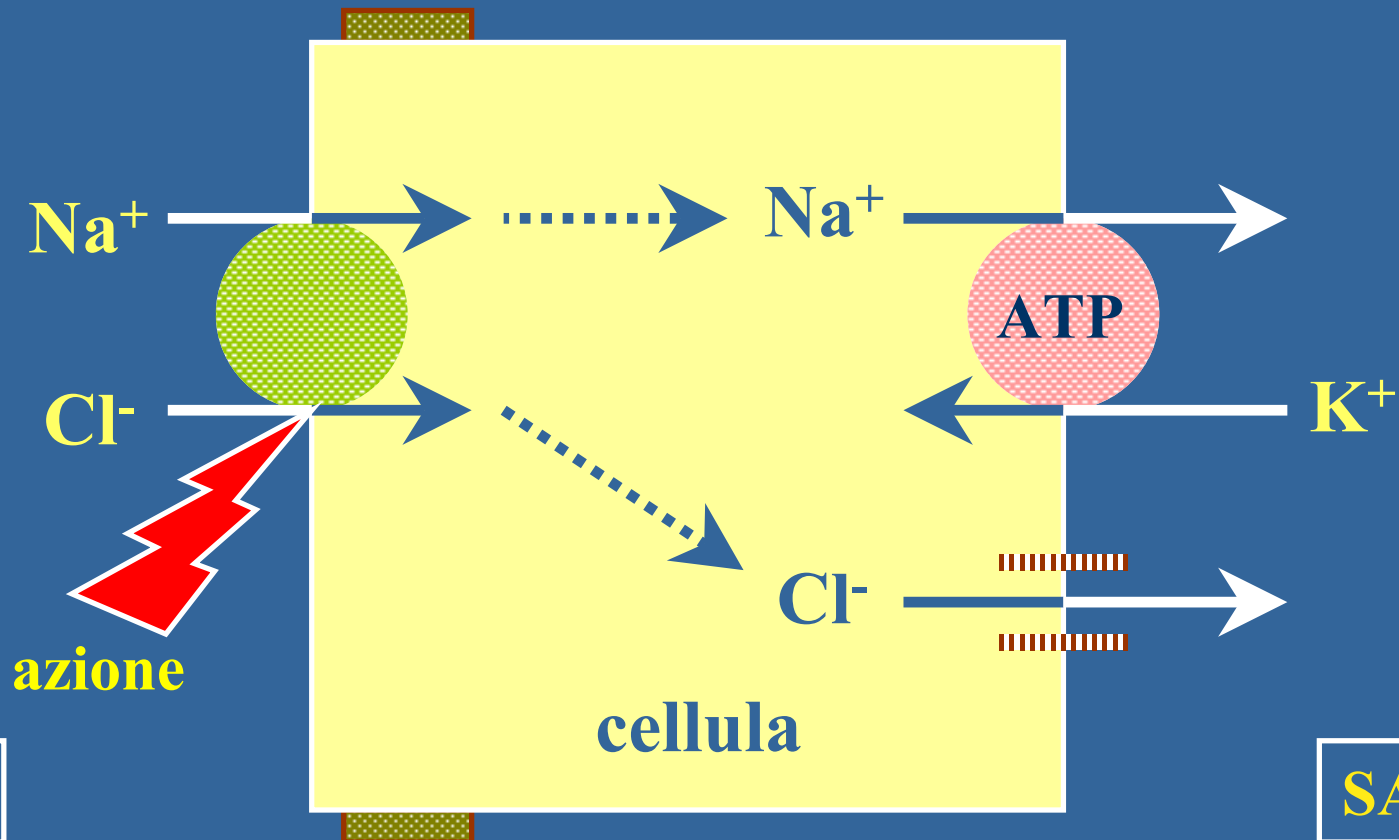


DIURETICI A “**MEDIA**” INTENSITÀ D’AZIONE

TIAZIDI o SIMILI:
clorotiazide, triclormetiazide,
indapamide, clortalidone

sulfonamidi

Tubulo convoluto distale (porzione prossimale; impermeabile a H₂O)



LUME

SANGUE

DIURETICI A “**MEDIA**” INTENSITÀ D’AZIONE

TIAZIDI o SIMILI:
clorotiazide, triclormetiazide,
indapamide, clortalidone

sulfonamidi
come tali agiscono anche sul tubulo
convoluto prossimale
(inibitori dell’anidrase carbonica)

resistenza periferica ↓

ritenzione di H₂O e Na⁺ ↓

volume ematico ↓

gettata cardiaca ↓

pressione arteriosa ↓

DIURETICI A “**MEDIA**” INTENSITÀ D’AZIONE

Usi clinici:

- *edemi di varia origine (epatica, renale, etc.)*
- *scompenso cardiaco congestizio,*
- *ipertensione modesta (spesso in combinazione con altri farmaci antiipertensivi).*

Effetti collaterali:

- **ipokaliemia,**
- **perdita di Mg^{2+} e Cl^- ,**
- **ipercalcemia e iperuricemia,**
- **tolleranza al glucosio ↓ (iperglicemia scompare con somministrazione di K^+),**
- **interazione con anticoagulanti, anestetici, sali di litio,**
- **effetti gastrointestinali e neurologici (poca importanza).**

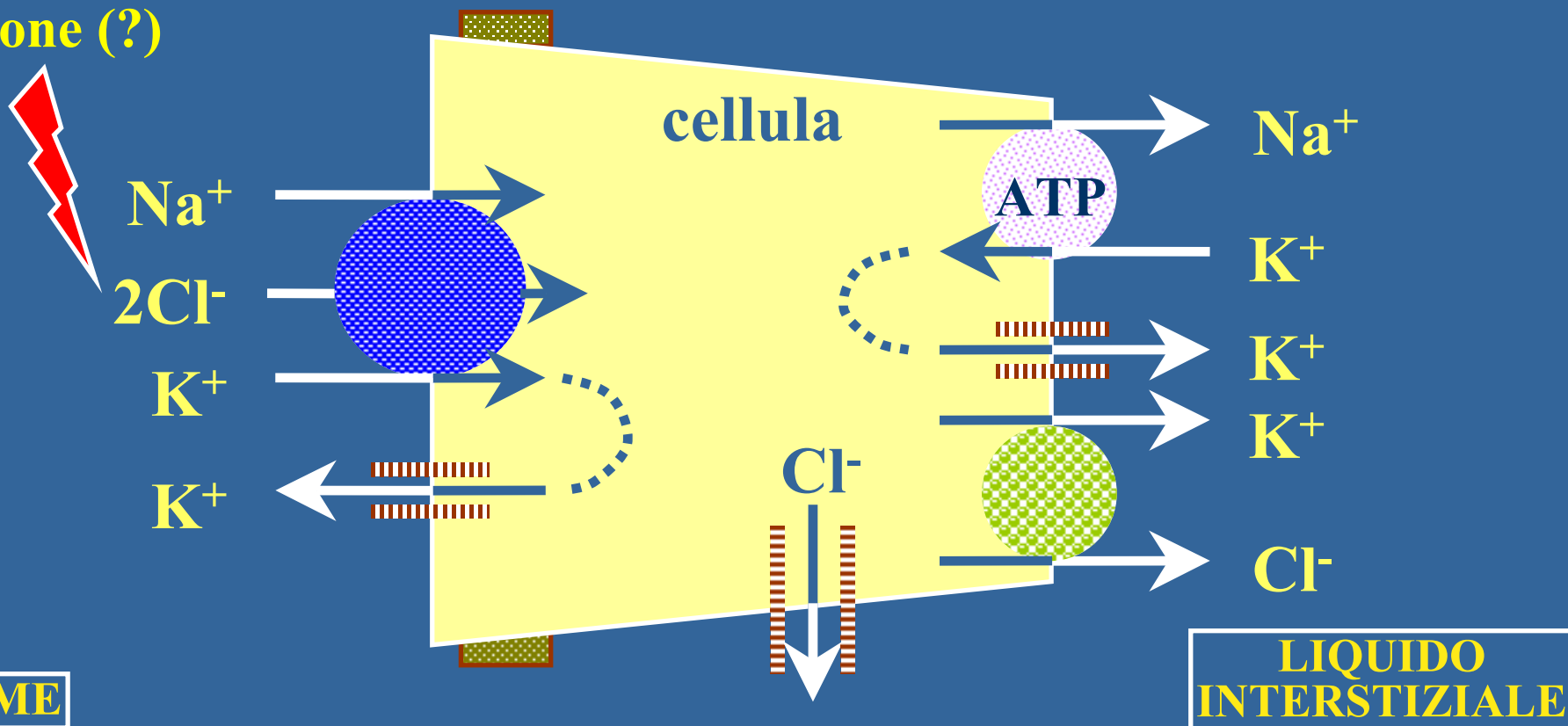
DIURETICI A “FORTE” INTENSITÀ D’AZIONE: “DELL’ANSA”

FUROSEMIDE
BUMETAMIDE
PIRETANIDE } sulfonamidi

ACIDO ETACRINICO:
derivato dell’acido fenossiacetico

Bloccano il trasportatore $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (tratto ascendente dell’ansa)

azione (?)



DIURETICI A “FORTE” INTENSITÀ D’AZIONE: “DELL’ANSA”

Usi clinici:

- *edema polmonare acuto,*
- *scompenso cardiaco congestizio in fase avanzata,*
- *edemi gravi di varia origine (ascite),*
- *ipertensioni (di difficile trattamento o emergenze)*

Effetti collaterali:

- grave ipokaliemia (→ aritmie),
- perdita di Mg^{2+} (→ aritmie) e Ca^{2+} ,
- iperuricemia, iperglicemia, ipertrigliceridemia,
- ototossicità (ronzii e lieve perdita dell’udito → sordità),
- interazione con glucosidi cardioattivi,
- interazione con anticoagulanti, litio, propranololo.