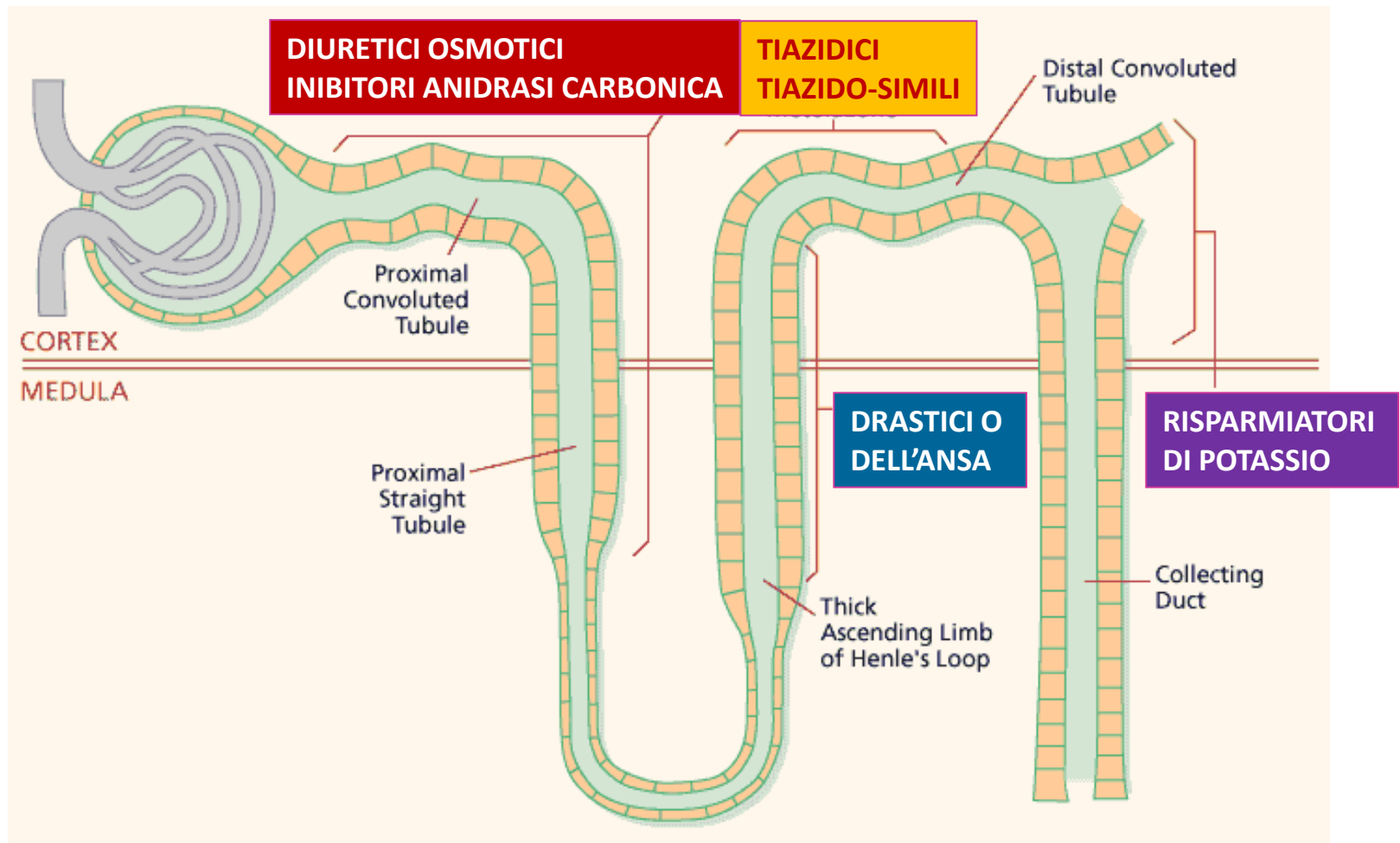


FARMACI DIURETICI

Sono farmaci in grado di aumentare il volume di urina e la natriuresi. L'impiego è finalizzato alla rimozione dell'eccesso di fluidi extracellulari negli stati edematosi di origine cardiaca, epatica e renale.

I diuretici vengono generalmente classificati in relazione al segmento del nefrone sul quale esercitano l'azione prevalente.



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.

Tabella 15-1. Principali segmenti del nefrone e loro funzioni

Segmento	Funzioni	Permeabilità all'acqua	Trasportatori principali e bersagli per farmaci alla membrana apicale	Diuretici con azione maggiore
Glomerulo	Formazione del filtrato glomerulare	Estremamente elevata	Nessuno	Nessuno
Tubulo contorto prossimale (PCT)	Riassorbimento del 65% dei Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ e Mg ²⁺ ; dell'85% di NaHCO ₃ e quasi del 100% di glucosio e amminoacidi. Riassorbimento isosmotico di acqua	Molto elevata	Na/H ⁺ (NHE3), anidrasi carbonica	Inibitori anidrasi carbonica
Tubulo prossimale segmenti diretti	Secrezione e riassorbimento di acidi e basi organici, compresi acido urico e la maggior parte dei diuretici	Molto elevata	Trasportatori di acidi (ad es. acido urico) e basi	Nessuno
Tratto discendente sottile dell'ansa di Henle	Riassorbimento passivo acqua	Elevata	Aquaporine	Nessuno
Tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle (TAL)	Riassorbimento attivo del 15-25% di Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ filtrati; riassorbimento secondario di Ca ²⁺ e Mg ²⁺	Molto scarsa	Na/K/2Cl (NKCC2)	Diuretici dell'ansa
Tubulo contorto distale (DCT)	Riassorbimento attivo del 4-8% di Na ⁺ e Cl ⁻ ; riassorbimento di Ca ²⁺ sotto controllo dell'ormone paratiroideo	Molto scarsa	Na/Cl (NCC)	Tiazidi
Tubulo collettore corticale (CCT)	Riassorbimento di Na ⁺ (2-5%) accoppiato con secrezione di K ⁺ e H ⁺	Variabile ²	Canali per Na (ENaC), canali per K ⁺ , trasportatore di H ⁺ , aquaporine	Diuretici risparmiatori di K ⁺
Dotto collettore midollare	Riassorbimento dell'acqua sotto controllo vasopressinico	Variabile ²	Aquaporine	Antagonisti della vasopressina

¹ Non un bersaglio di farmaci al momento disponibile.

² Controllato dall'attività vasopressinica.

Tubulo prossimale

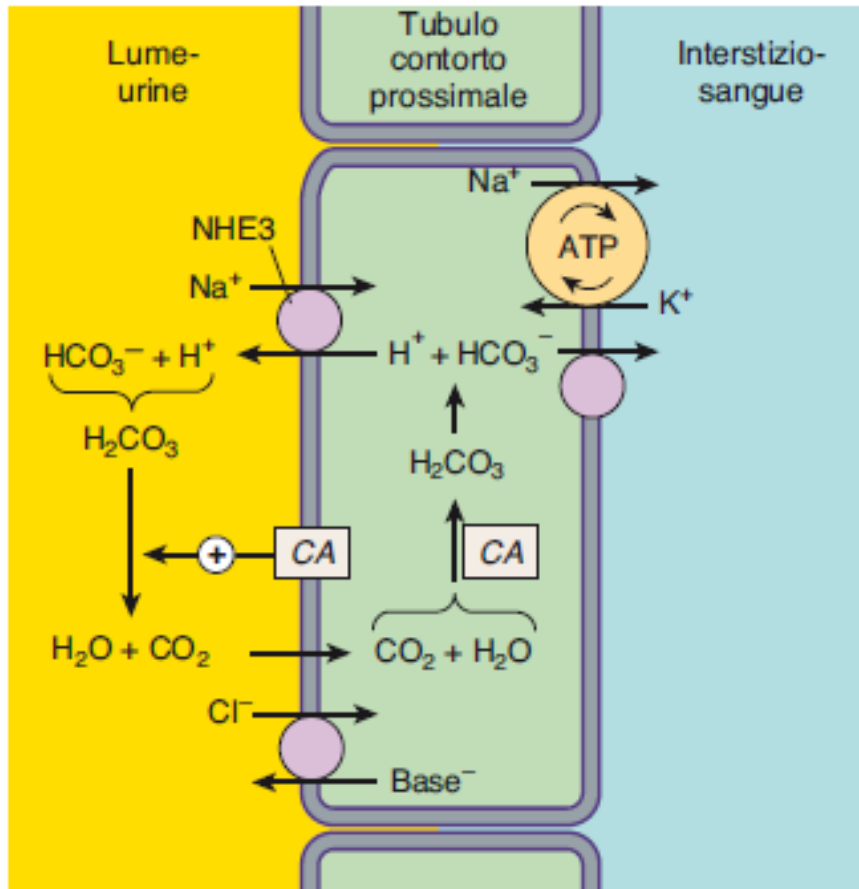


Figura 15-2. Membrana apicale scambiatrice di Na^+/H^+ (via NHE3) e riassorbimento di bicarbonato nelle cellule del tubulo contorto prossimale. L'ATPasi Na^+/K^+ è presente nella membrana basolaterale per mantenere i livelli intracellulari di sodio e potassio nei limiti della norma. A causa del rapido equilibrio, le concentrazioni dei soluti che vengono riportate sono approssimativamente uguali nel liquido interstiziale e nel sangue. L'anidrasi carbonica (CA) si trova anche in altri siti oltre che nell'orletto a spazzola della membrana luminale.

- Scambiatore Na^+/H^+
 - Membrana apicale
- Na^+/K^+ ATPasi
 - Membrana basolaterale
- 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

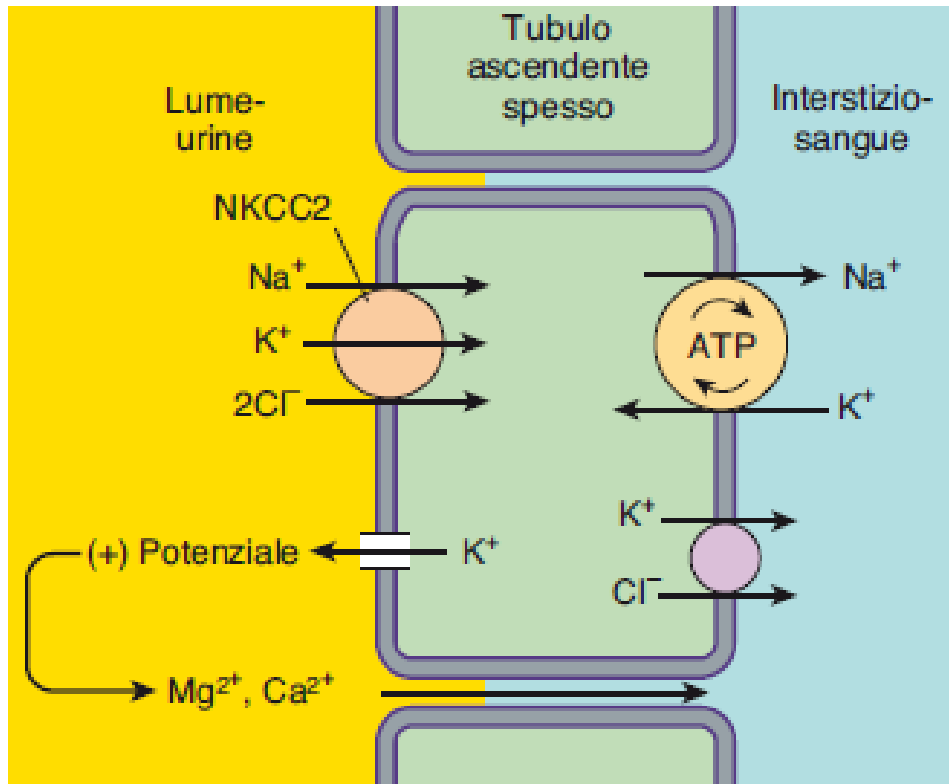


Figura 15-3. Vie di trasporto ionico attraverso le membrane luminale e basocellulare del tratto ascendente spesso. Il potenziale elettrico positivo luminale causato dalla retrodiffusione del K^+ induce il riassorbimento di cationi bivalenti (e monovalenti) per via paracellulare. NKCC2 è il principale trasportatore nella membrana luminale.

- 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

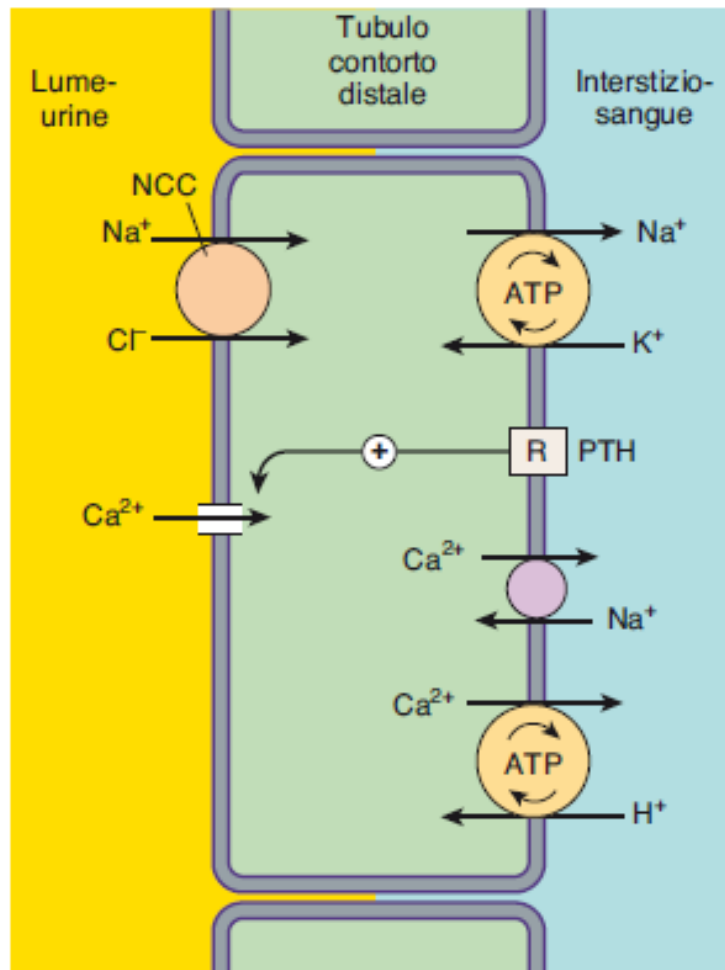


Figura 15-4. Vie di trasporto ionico attraverso le membrane luminale e basolaterale nelle cellule del tubulo contorto distale. Come in tutte le cellule tubulari, l'ATPasi Na^+/K^+ è presente nella membrana basolaterale. NCC è il trasportatore primario del sodio e del cloro nella membrana luminale (R, recettore per l'ormone paratiroideo [PTH]).

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

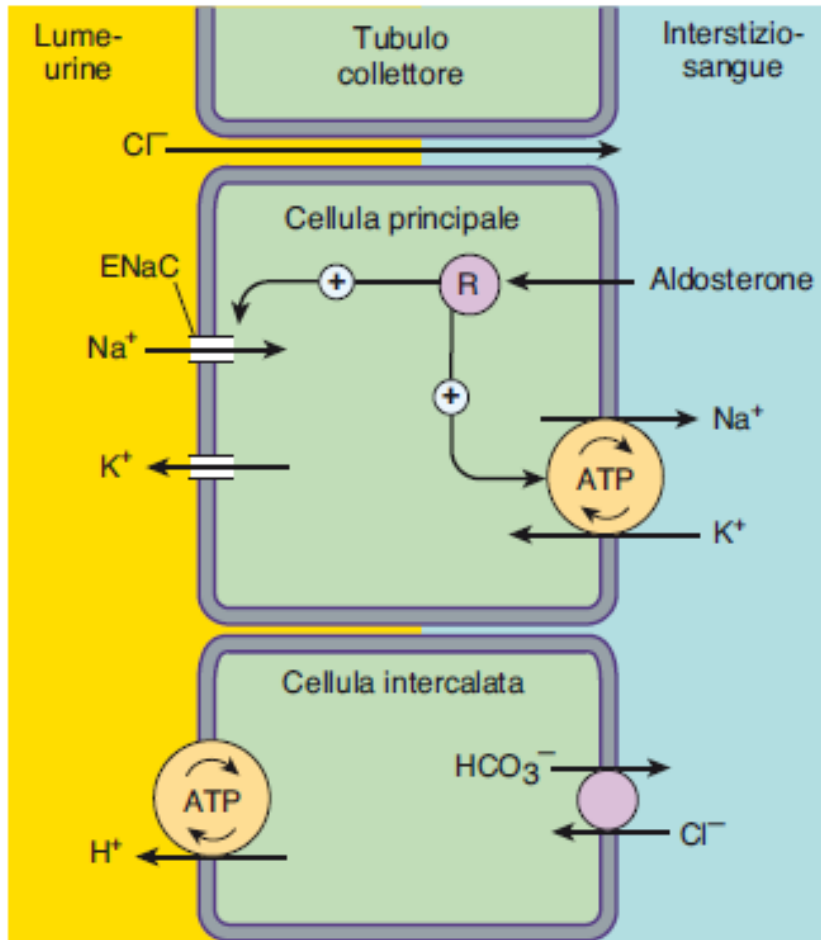


Figura 15-5. Vie di trasporto di ioni e di H_2O attraverso le membrane luminale e basolaterale dei tubuli collettori e delle cellule dei dotti collettori. La diffusione all'interno di Na^+ via il canale epiteliale del sodio (ENaC) lascia un potenziale negativo nel lume, che induce riassorbimento di Cl^- ed efflusso di K^+ (R, recettore per l'aldosterone).

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

Dotto collettore e ADH

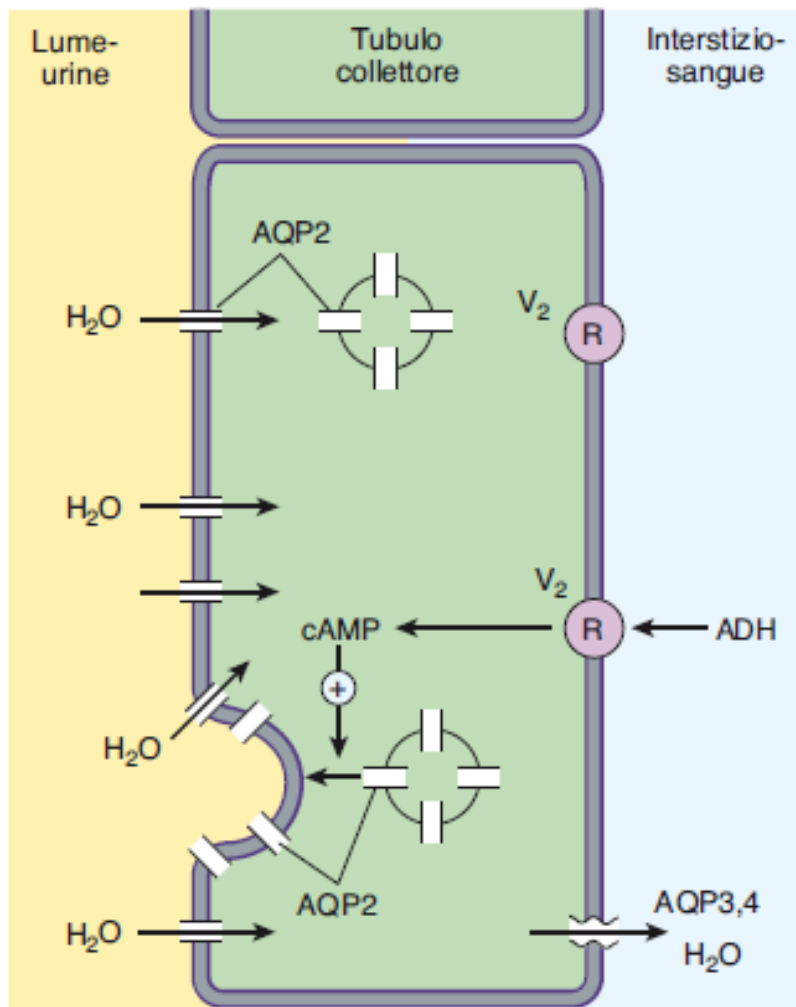
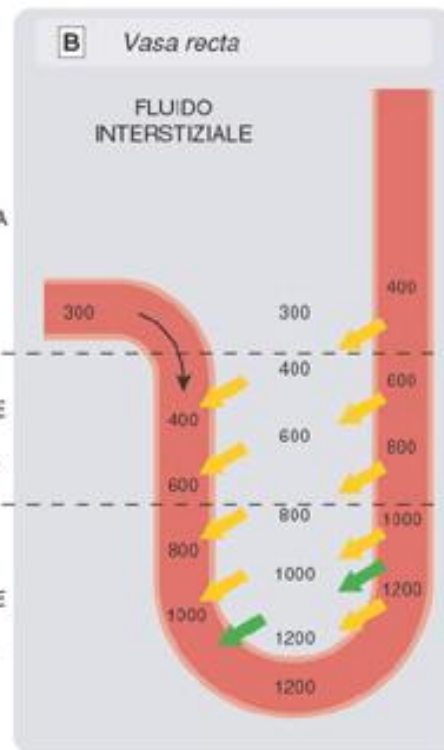
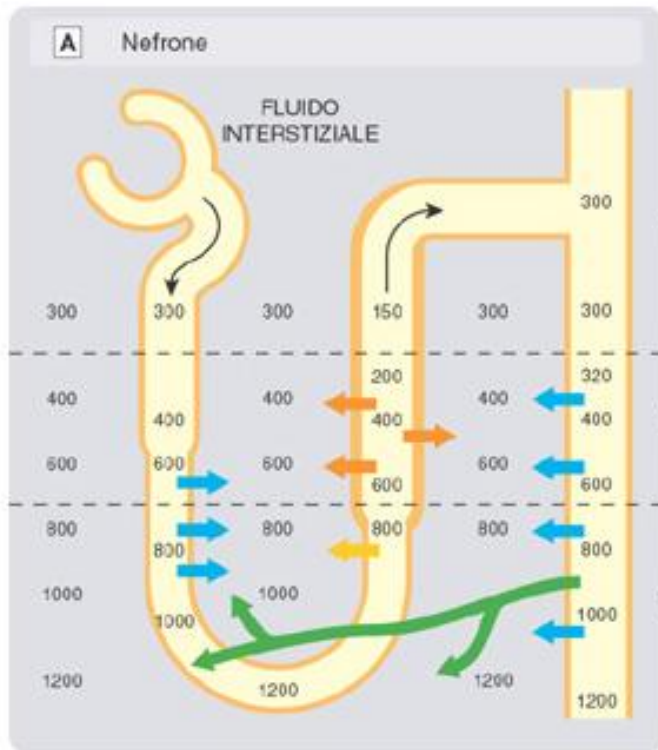


Figura 15-6. Trasporto dell'acqua attraverso le membrane luminale e basolaterale delle cellule dei dotti collettori. In alto, esiste una bassa permeabilità all'acqua in assenza di ormone antidiuretico (ADH). In basso, in presenza di ADH, sono inserite aquaporine nella membrana apicale, aumentando grandemente la permeabilità all'acqua. (AQP2, canali per l'acqua aquaporinici apicali; AQP3, 4, canali per l'acqua aquaporinici basolaterali; V₂, recettore V₂ per la vasopressina.)



- Trasporto attivo di NaCl
- Diffusione passiva di NaCl
- Diffusione dell'acqua
- Diffusione dell'urea

DIURETICI

- Inibitori dell' anidraasi carbonica
- Diuretici osmotici
- Inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (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^+)

Diuretici

- Inibitori dell'anidraasi carbonica
- Diuretici osmotici
- Tiazidici e congeneri
- Diuretici dell'ansa
- Diuretici risparmiatori di potassio
- Antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi

I diuretici aumentano la velocità del flusso urinario e l'escrezione di ioni sodio, per questo possono essere utilizzati per ripristinare il volume e la composizione dei liquidi corporei in diverse situazioni cliniche: ipertensione, insufficienza renale e cardiaca, sindrome nefrosica e cirrosi.

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

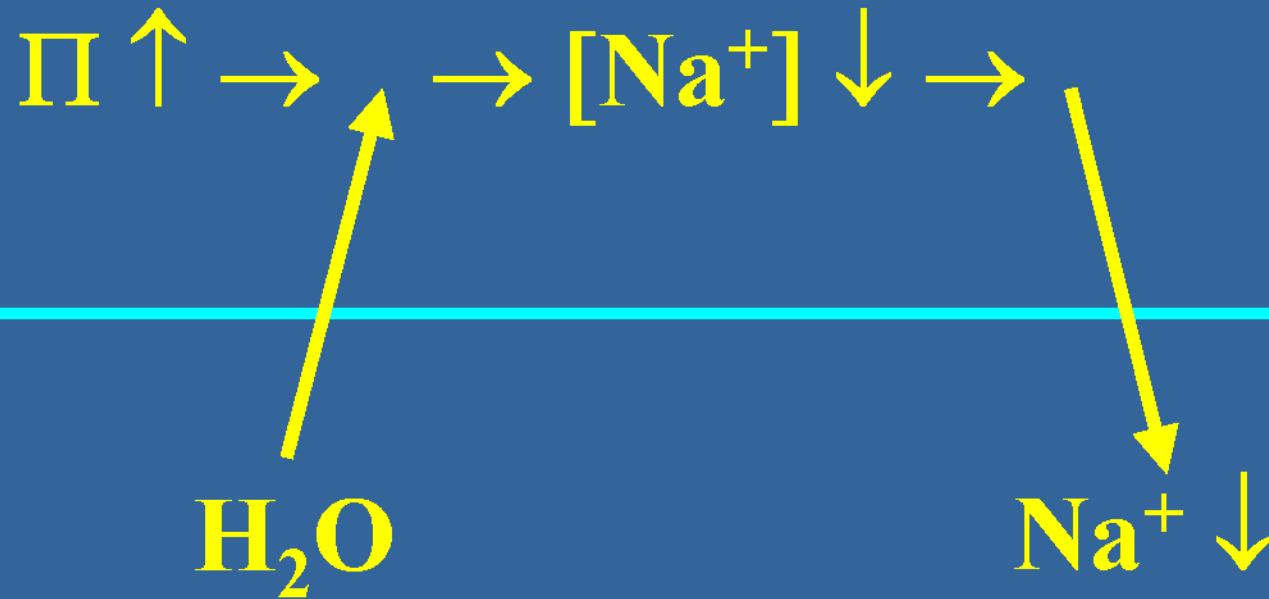
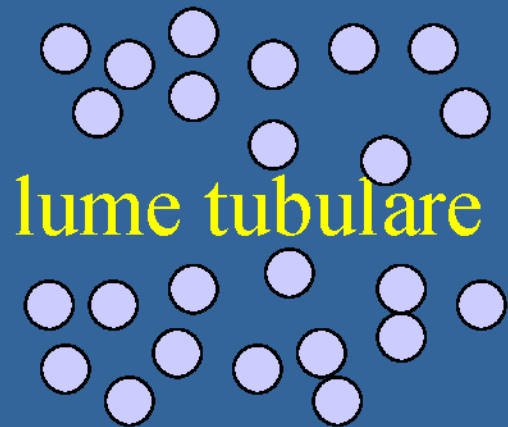


FORTE

DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

a) osmotici
mannitolo (*Isotol*),
glicerina

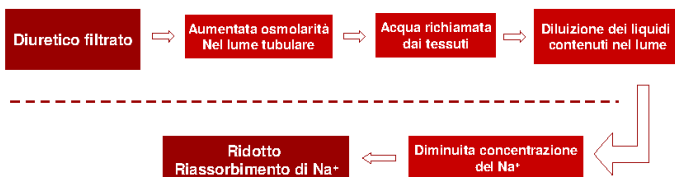
filtrati liberamente,
scarsamente riassorbiti,
relativamente inerti farmacologicamente



sangue

Diuretici osmotici

Effetto a livello del tubulo contorto prossimale



L'effetto dei diuretici osmotici si ritiene sia dovuto principalmente alla riduzione dell'ipertonìa midollare.

- Aumento dell'escrezione urinaria di Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e fosfati
- Aumento del flusso renale

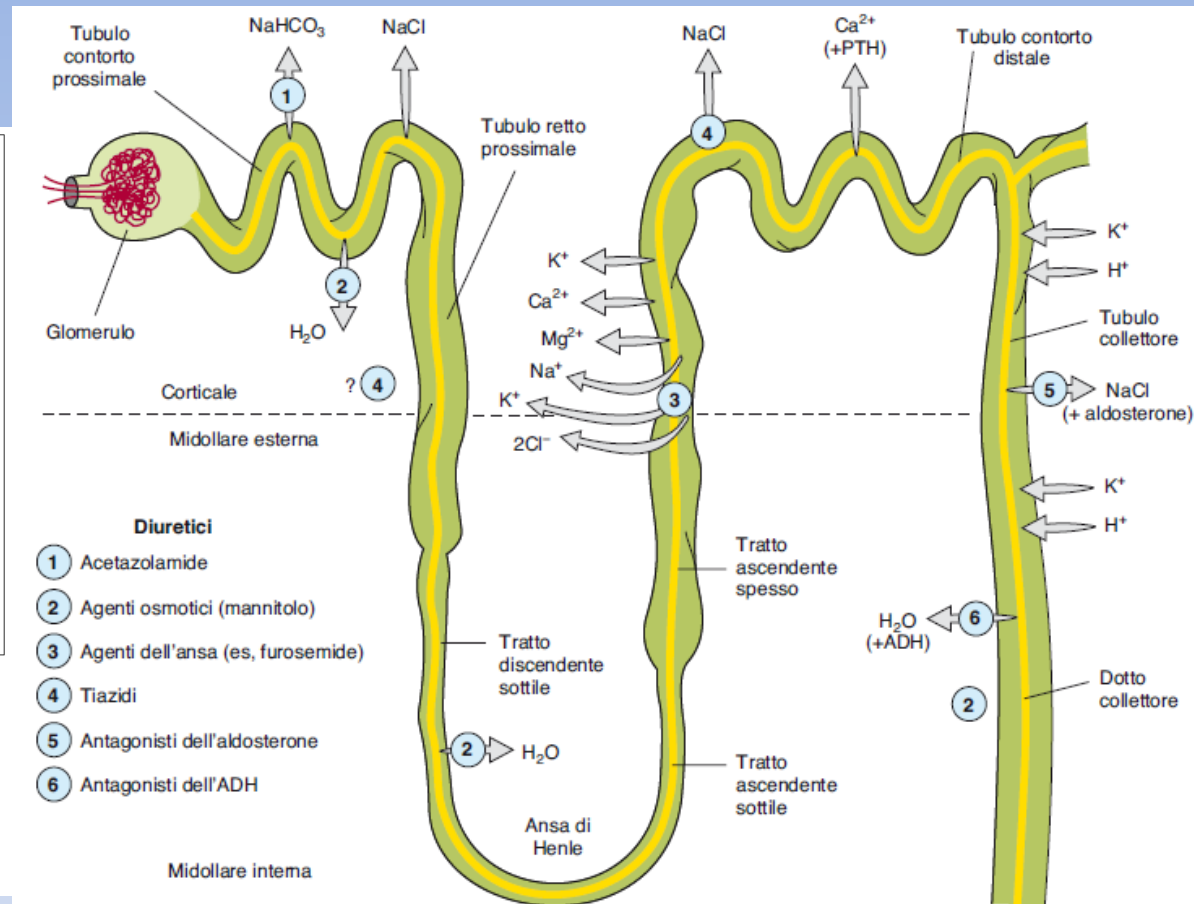


Figura 15-1. Sistemi tubulari di trasporto e siti di azione dei diuretici. ADH, ormone antidiuretico; PTH, ormone paratiroideo.

DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

a) osmotici
mannitolo (*Isotol*),
glicerina

filtrati liberamente,
scarsamente riassorbiti,
relativamente inerti farmacologicamente

Effetto:

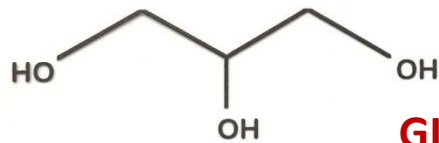
- lungo tutto il nefrone,
- particolarmente nell’ansa di Henle,
- escrezione urinaria di tutti gli ioni ↑.

Usi clinici:

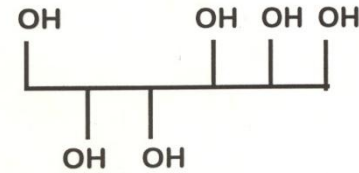
- *insufficienza renale acuta (varie cause),*
- *riduzione dell’edema cerebrale (dopo ictus),*
- *interventi di neurochirurgia (pre e post),*
- *glaucoma*

DIURETICI OSMOTICI

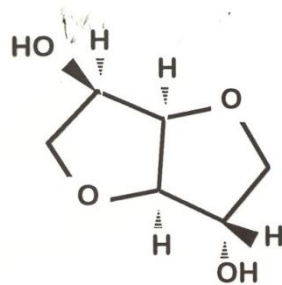
Sono sostanze di basso peso molecolare, facilmente filtrabili, non sostanzialmente diffusibili attraverso le membrane plasmatiche. Per queste caratteristiche sono in grado di generare una forza osmotica nel lume dei tubuli renali che si oppone al riassorbimento dell'ultrafiltrato glomerulare lungo il nefrone.



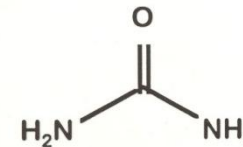
GLICEROLO



MANNITOLO



ISOSORBIDE



UREA

Sono composti chimicamente eterogenei di cui il più utilizzato è il mannitolo.

MANNITOLO

FARMACO	SOMM	ASSORBIMENTO	LEGAME PROTEICO	EMIVITA PLASM.	METAB.	ELIMIN.
MANNITOLO (Isotol®), Soluz 5%/fl	E.V.	Scarso Biodisp. orale: 20%	---	1,5 h	Epatico 10%	renale

Il mannitolo si distribuisce esclusivamente nello spazio extracellulare, determinando essiccasi cellulare ed ipervolemia; viene escreto rapidamente dal rene determinando diuresi osmotica.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per via endovenosa.

La dose è dipendente dall'età, peso e condizioni cliniche del paziente.

Il dosaggio totale deve essere compreso tra 50 e 200 g di mannitolo in 24 ore.

La velocità di infusione deve essere aggiustata per mantenere una diuresi di almeno 30-50 ml/ora.

MANNITOLO

INDICAZIONI

- **RIDUZIONE DELL'IPERTENSIONE ENDOCRANICA (EDEMA CEREBRALE)**
- **RIDUZIONE DELL'IPERTENSIONE ENDOCULARE (GLAUCOMA ANGOLO APERTO)**
- **INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**
- **ELIMINAZIONE DI SOSTANZE TOSSICHE**

È indicato nella prevenzione e/o trattamento della fase oligurica nell'insufficienza renale acuta, prima che diventi irreversibile e stabilizzata; nel trattamento dell'ipertensione endocranica e spinale e delle masse cerebrali; per ridurre la pressione endoculare; per incrementare l'escrezione renale di sostanze tossiche; per la misurazione del filtrato glomerulare.

EFFETTI INDESIDERATI ⇒ *aumento transitorio del volume dei fluidi extracellulari*

- **IPERNATRIEMIA, IPONATRIEMIA, IPERKALIEMIA**
- **INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA**
- **EDEMA POLMONARE**
- **REAZIONI ALLERGICHE**

Inibitori dell'anidrasa carbonica



escrezione urinaria di HCO_3^-



pH urinario con conseguente acidosi metabolica



aumento del rilascio di Na^+ e Cl^- nell'ansa di Henle (con successivo riassorbimento della maggior parte del Cl^- e di una parte del Na^+)



escrezione di K^+ conseguente al maggiore rilascio di Na^+ nella zona distale del nefrone

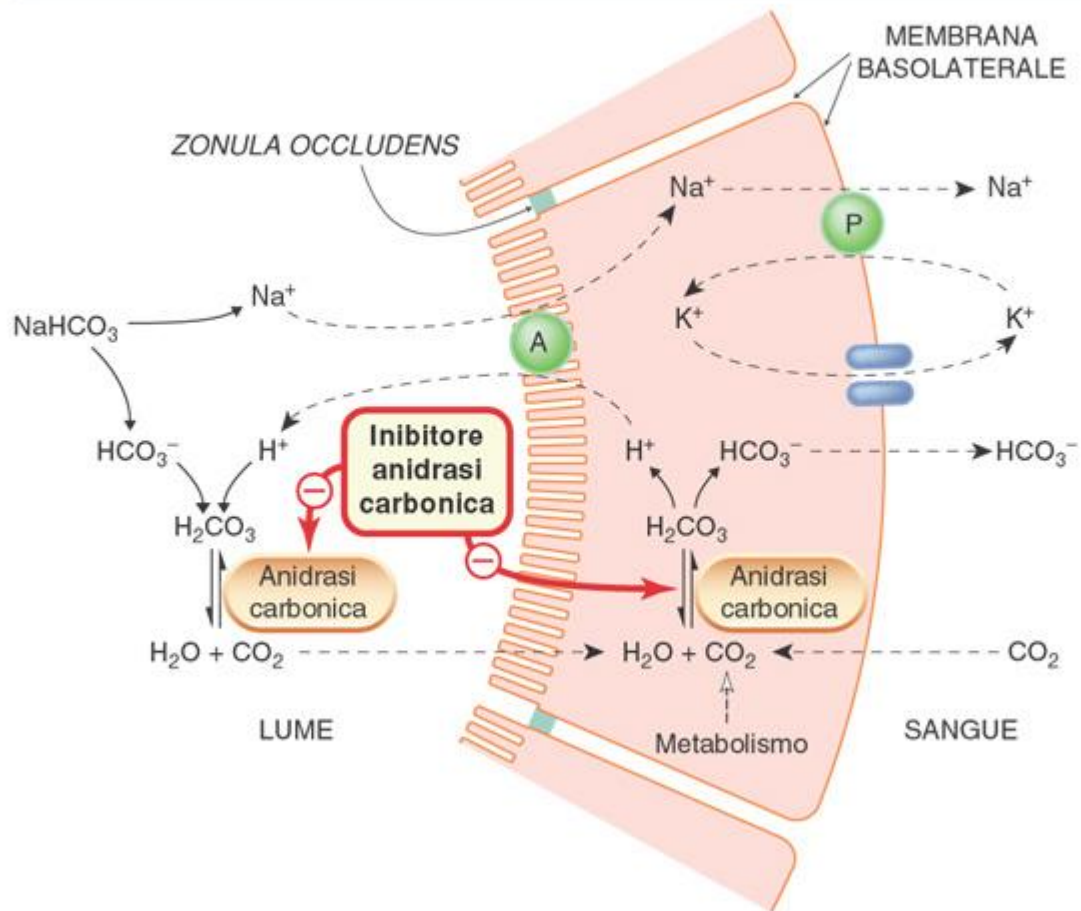


rilascio di soluti dalla macula densa



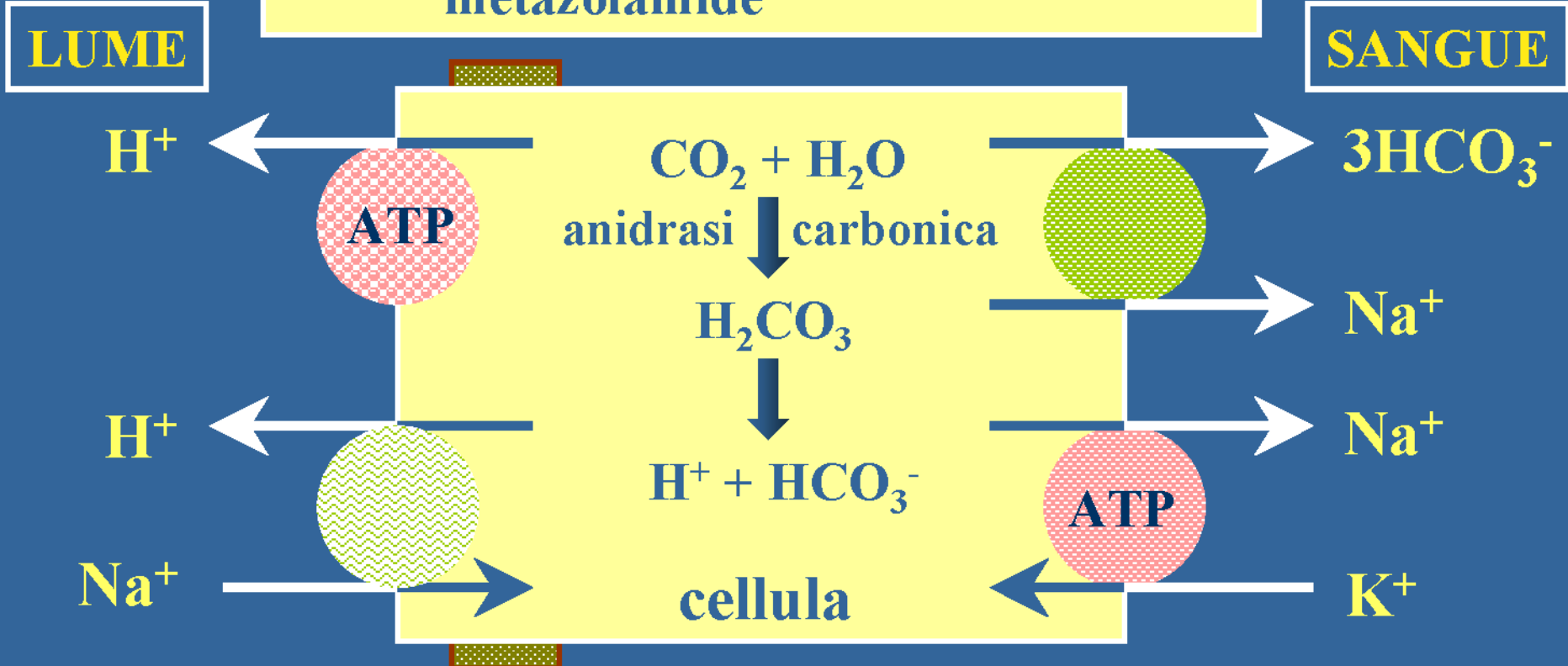
resistenza arteriola afferente, riduzione del flusso renale e velocità di filtrazione glomerulare

Tubulo prossimale



DIURETICI A “DEBOLE” INTENSITÀ D’AZIONE

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

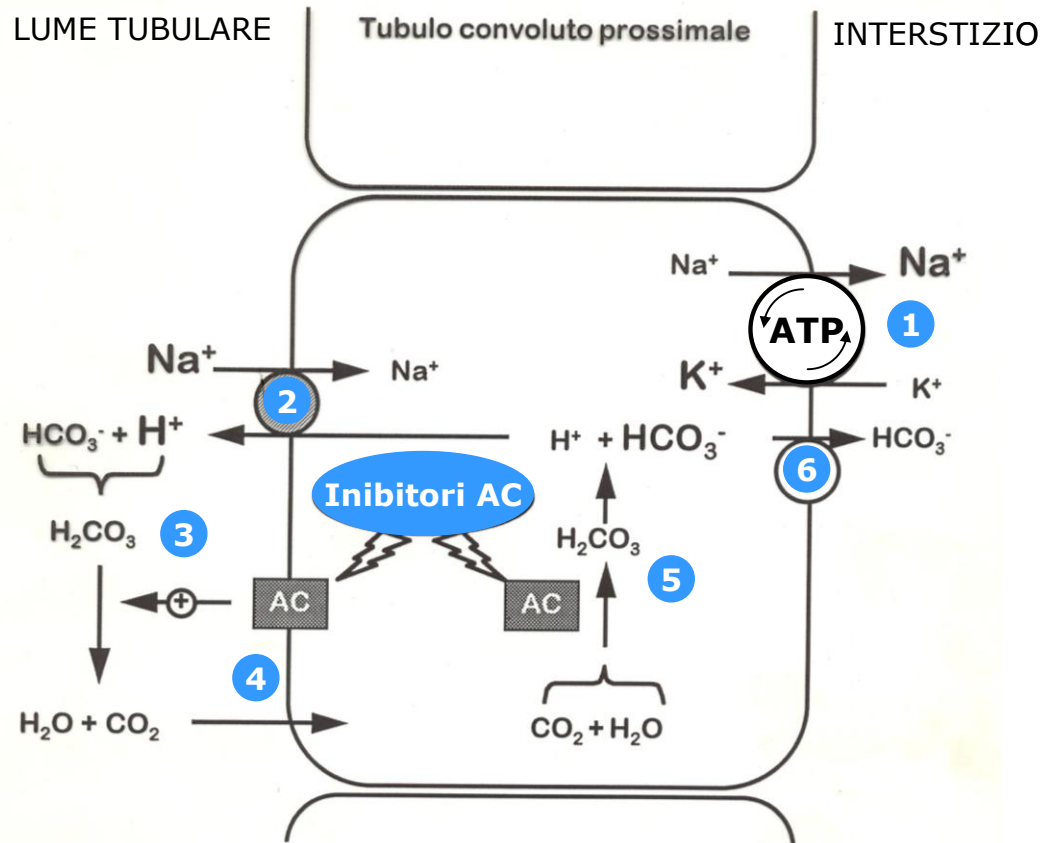


Azione sul tubulo prossimale (enzima anche sul dotto collettore)
Secrezione H^+ ↓ → riassorbimento Na^+ ↓ → riassorbimento H_2O ↓

MECCANISMO D'AZIONE

L'anidraasi carbonica catalizza la reazione $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ nei due sensi, prevalendo per legge di massa l'idratazione a H_2CO_3 che si dissocia poi in HCO_3^- e H^+ all'interno della cellula. Il protone viene quindi estruso per scambio con il Na^+ . Il risultato finale è il *recupero del bicarbonato ultrafiltrato*.

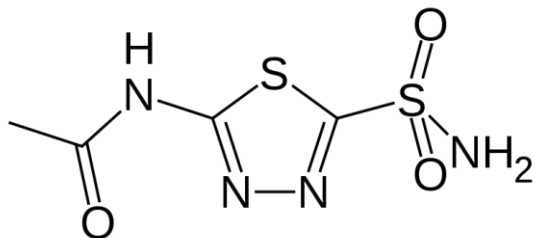
L'azione degli **inibitori della anidraasi carbonica** interrompe questo ciclo e comporta **formazione di urina ricca in bicarbonati e conseguente acidosi metabolica ipokaliemica ipercloremica.**



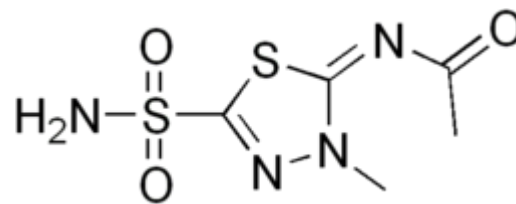
INIBITORI ANIDRASI CARBONICA

Sono sulfamidici con anello penta- o esa-atomico sintetizzati in seguito alla osservazione che la somministrazione di sulfanilamide induceva diuresi con urine ricche di bicarbonati in pazienti con edemi di origine cardiaca.

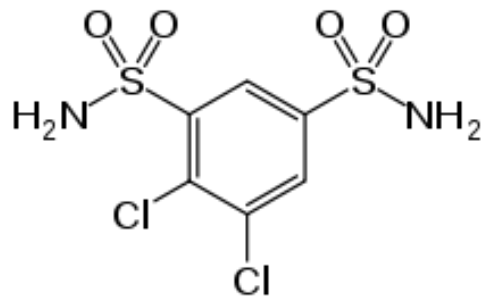
Agiscono sulle parti del nefrone che contengono anidrase carbonica, cioè i tubuli convoluti prossimale e distale. Il loro effetto è autolimitante e sono destinati ad impieghi terapeutici diversi dalla rimozione degli edemi



ACETAZOLAMIDE



METAZOLAMIDE



DICLORFENAMIDE

LOCALIZZAZIONE ED EFFETTI DELLA ANIDRASI CARBONICA

L'**ANIDRASI CARBONICA** è presente in numerosi distretti:

- **a livello dei processi ciliari**, dove regola la formazione dell'umor acqueo
- **a livello gastrico**, dove fornisce gli idrogenioni per la secrezione di acido cloridrico
- **nei globuli rossi**, dove contribuisce al trasporto di CO₂
- **nel sistema nervoso centrale**, dove è implicata nella regolazione delle correnti ioniche

Gli **INIBITORI** della **ANIDRASI CARBONICA** possono quindi:

- **ridurre la velocità di formazione dell'umor acqueo**
- **aumentare la quota eritrocitaria di CO₂**
- **modificare il gradiente ionico nelle cellule del SNC**

ACETAZOLAMIDE

FARMACO	SOMM	ASSORB	LEGAME PROTEICO	EMIVITA PLASM	METAB	ELIMIN
ACETAZOLAMIDE (Diamox®) 250 mg/cpr	OS	Rapido Biodisp. orale: 20%	70-90%	4-8 h	---	renale

INDICAZIONI

- **TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA (USO TOPICO:DORZOLAMIDE, BRINZOLAMIDE)**
- **TRATTAMENTO DELLE CONVULSIONI**
- **PREVENZIONE DEL MAL DI MONTAGNA**
- **TRATTAMENTO DELLA PARALISI PERIODICA IPOKALIEMICA**

EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- **ACIDOSI METABOLICA (PARESTESIE, SONNOLENZA)**
- **ALCALINIZZAZIONE URINE (UROLITIASI)**
- **IPOKALIEMIA (EFFETTI CARDIACI)**
- **REAZIONI DA GRUPPO SOLFONAMIDICO (MIELODEPRESSIONE, REAZIONI CUTANEE, ALLERGIE IN PZ IPERSENSIBILI)**

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

b) inibitori dell’anidraasi carbonica

acetazolamide (*Diamox*)

diclorfenamide

metazolamide

} **sulfonamidi**

Usi clinici:

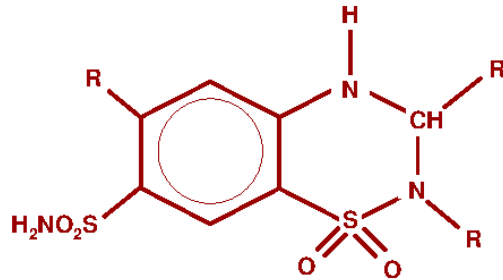
- *glaucoma,*
- *edema (scompenso cardiaco congestizio iniziale).*

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 tiazidici

- Blocco del simporto $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$
- Basso dosaggio se in monoterapia

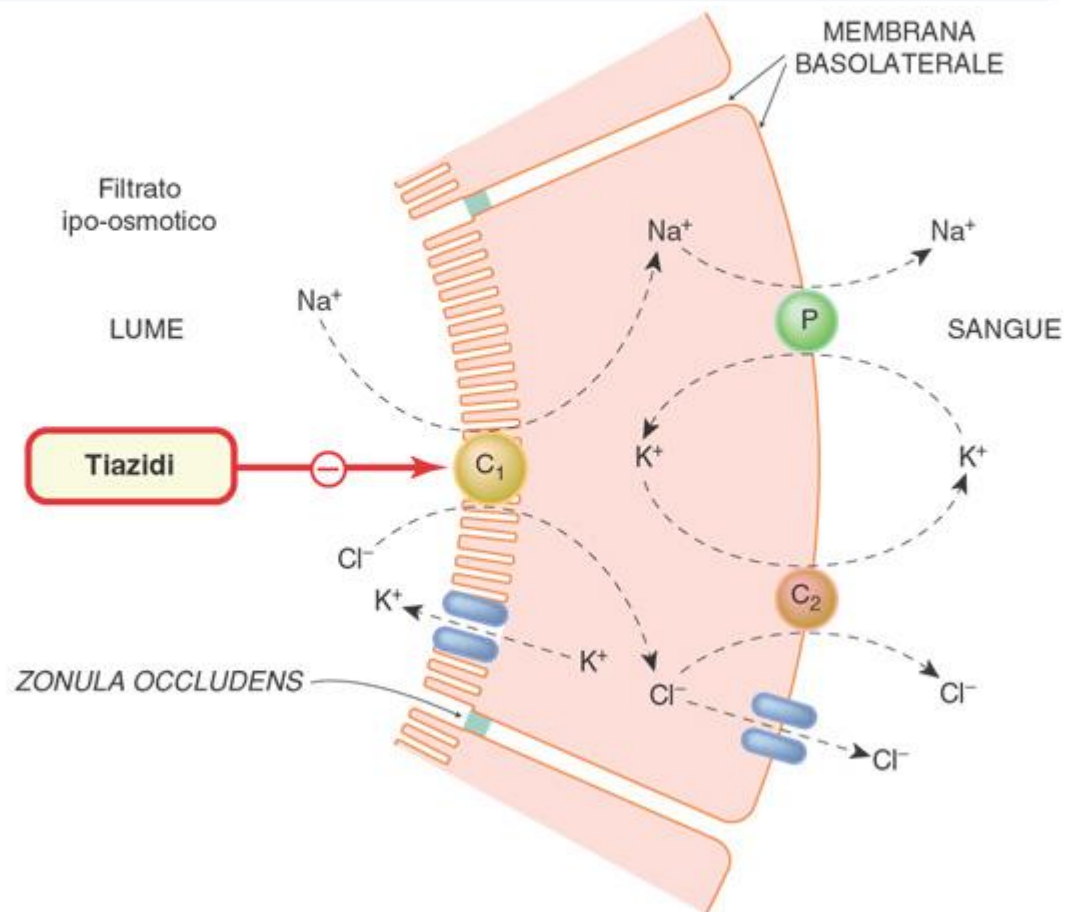


Le benzotiazidiazepine (tiazidi) ed i diuretici ad esse correlati sono gli antipertensivi maggiormente usati negli Stati Uniti. In questa classe rientrano anche farmaci che pur non essendo benzotiazidiazepine possiedono una configurazione strutturale e funzioni molecolari simili ai composti originali.

L'attenuazione dell'effetto kaliuretico caratteristico dei tiazidici può essere ottenuta grazie all'impiego di farmaci in grado di bloccare i canali per il Na^+ nel tratto terminale del tubulo distale e nel dotto collettore (amiloride e triamterene), oppure mediante l'inibizione dell'azione dell'aldosterone (spironolattone). L'apporto supplementare per via orale di potassio alle dosi uguali non ha la stessa efficacia degli agenti risparmiatori di K^+ . Gli effetti diuretici e ipotensivi di questi farmaci aumentano notevolmente se somministrati in associazione, quindi è opportuno iniziare a bassi dosaggi.

La maggior parte dei pazienti risponde alla terapia con tiazidici con una riduzione pressoria che si verifica nell'arco di 2-4 settimane.

Tubulo distale

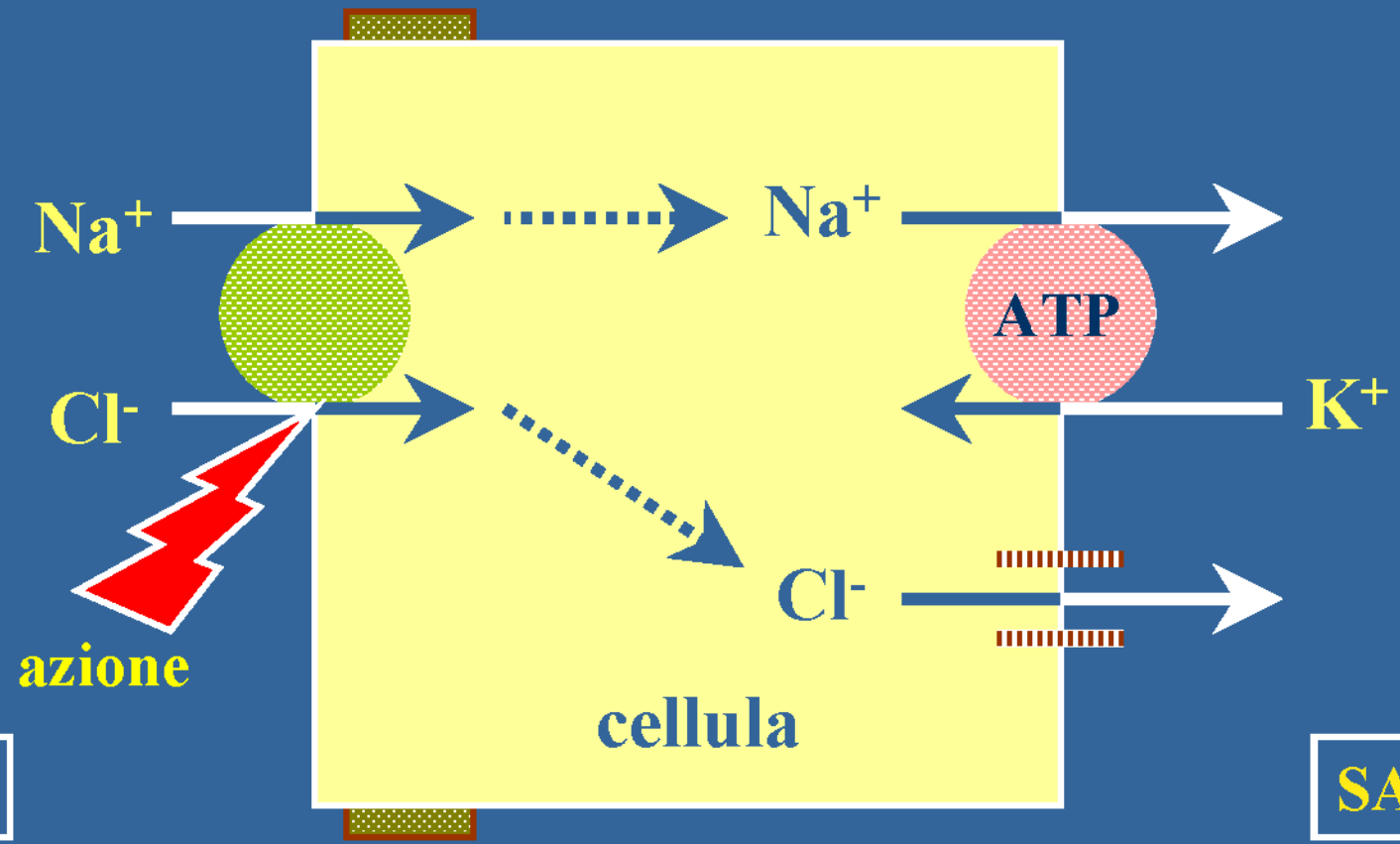


DIURETICI A “**MEDIA**” INTENSITÀ D’AZIONE

TIAZIDI o SIMILI:
clorotiazide, triclormetiazide,
indapamide, clortalidone

sulfonamidi

Tubulo convoluto distale (porzione prossimale; impermeabile a H₂O)



LUME

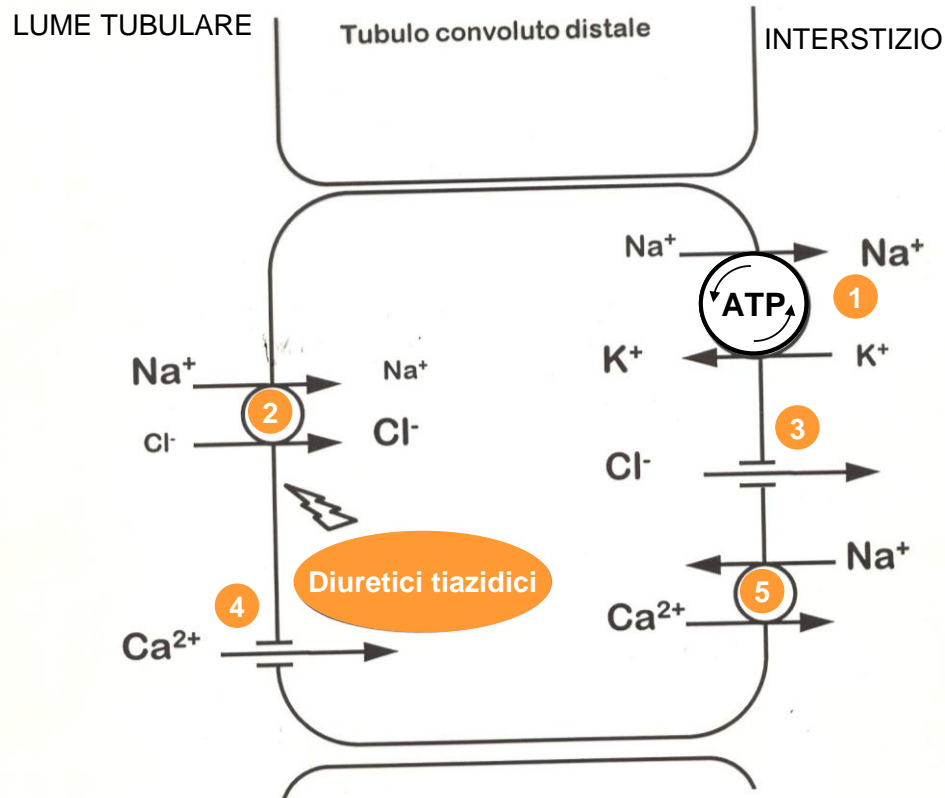
SANGUE

MECCANISMO D'AZIONE

I diuretici tiazidici *inibiscono il simporto del $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ a livello del tubulo contorto distale.*

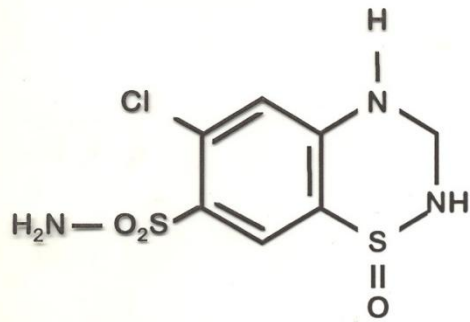
La loro capacità di riassorbimento massimo di aggira intorno al 5% del Na^+ filtrato, ma questo basta ad aumentare la deplezione potassica e l'escrezione di anioni organici neutralizzati dalle cariche positive del sodio.

Agiscono anche sul tubulo prossimale, perché essendo sulfonamidi, hanno la capacità di inibire l'anidrasi carbonica. Non influenzano la perfusione glomerulare.



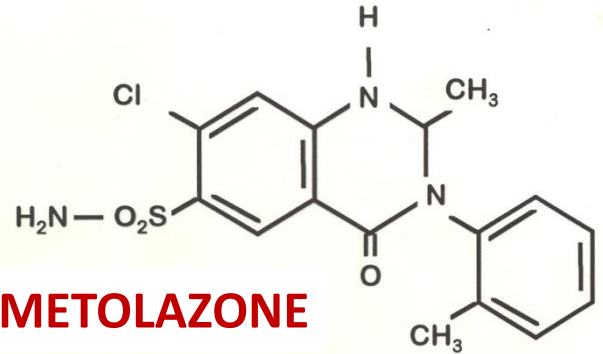
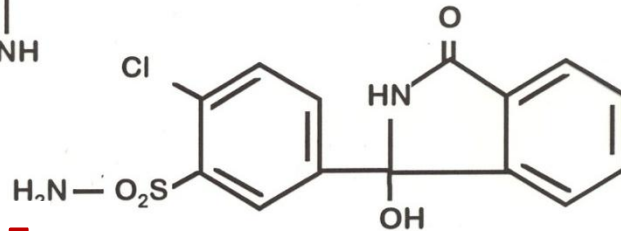
TIAZIDICI e TIAZIDO-SIMILI

La clorotiazide è il capostipite di una serie di molecole a struttura benzotiadiazinica contenente il gruppo sulfamidico in posizione 7 e quasi sempre un alogeno in posizione 6. Altre molecole a struttura non benzotiadiazinica ma contenenti sempre il gruppo sulfonamidico non sostituito sono denominate tiazido-simili.

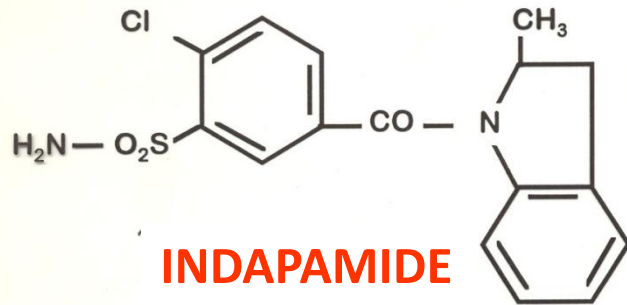


IDROCLOROTIAZIDE

CLORTALIDONE

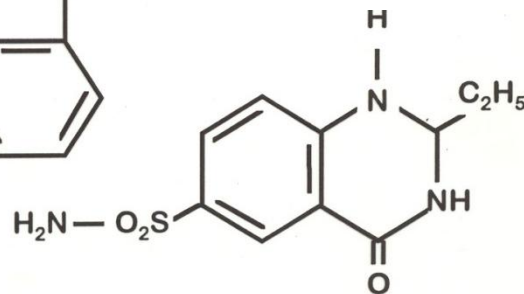


METOLAZONE



INDAPAMIDE

CHINETAZONE



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 ↓



IDROCLOROTIAZIDE

FARMACO	SOMM	ASSORB.	LEGAME PROTEICO	EMIVITA PLASM	METAB	ELIMIN.
IDROCLOROTIAZIDE (Esidrex®) 25 mg/cpr	OS: 12,5 –100 mg	60-80%	40%	10-12 h	---	Renale

INDICAZIONI

- TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE
- TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA
- TRATTAMENTO DEGLI EDEMI
- TRATTAMENTO DELL'IPERCALCIURIA

EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- IPOKALIEMIA
- IPERURICEMIA
- FOTOSENSIBILIZZAZIONE, REAZIONI CUTANEE

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 dell'ansa

↑ escrezione urinaria di Na^+ e Cl^-

↑ escrezione di Ca^{2+} e Mg^{2+}

inibiscono l'anidrasi carbonica

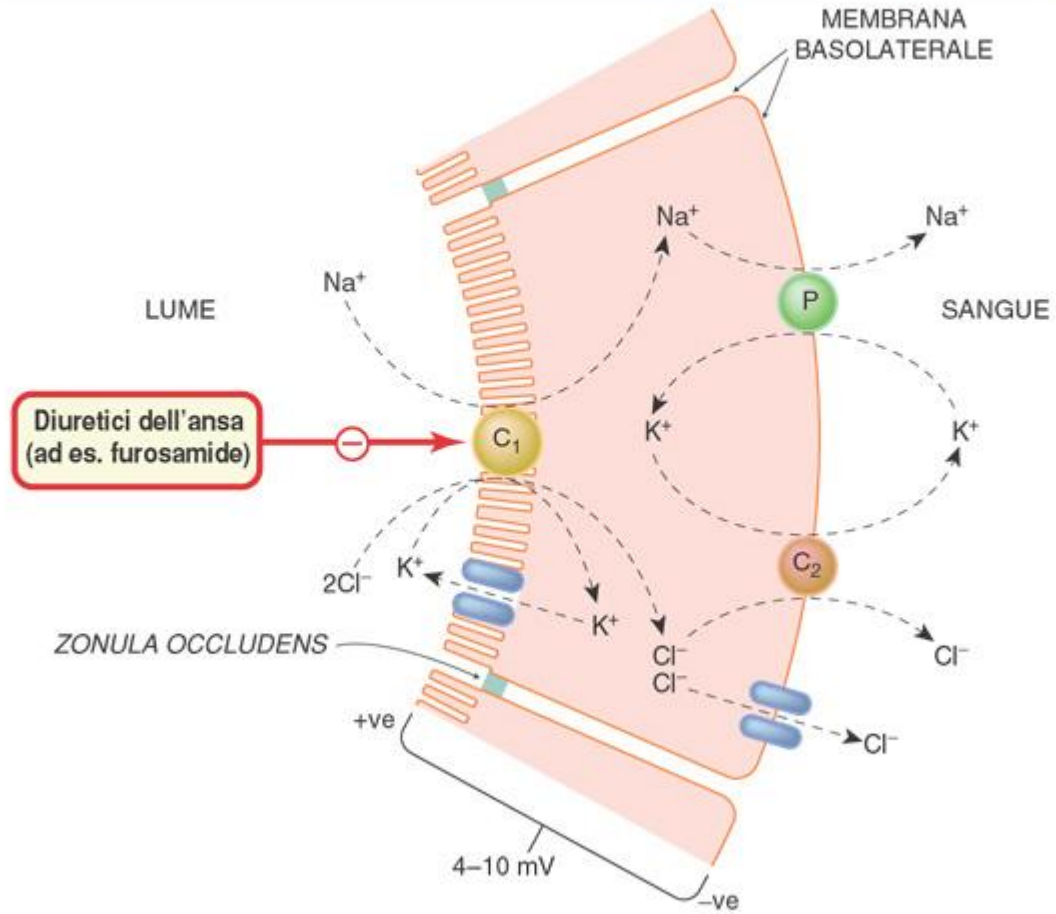
↑ escrezione di K^+

↑ escrezione di acido urico (in acuto)

↑ flusso renale

stimolano il rilascio di renina

Tratto ascendente dell'ansa di Henle



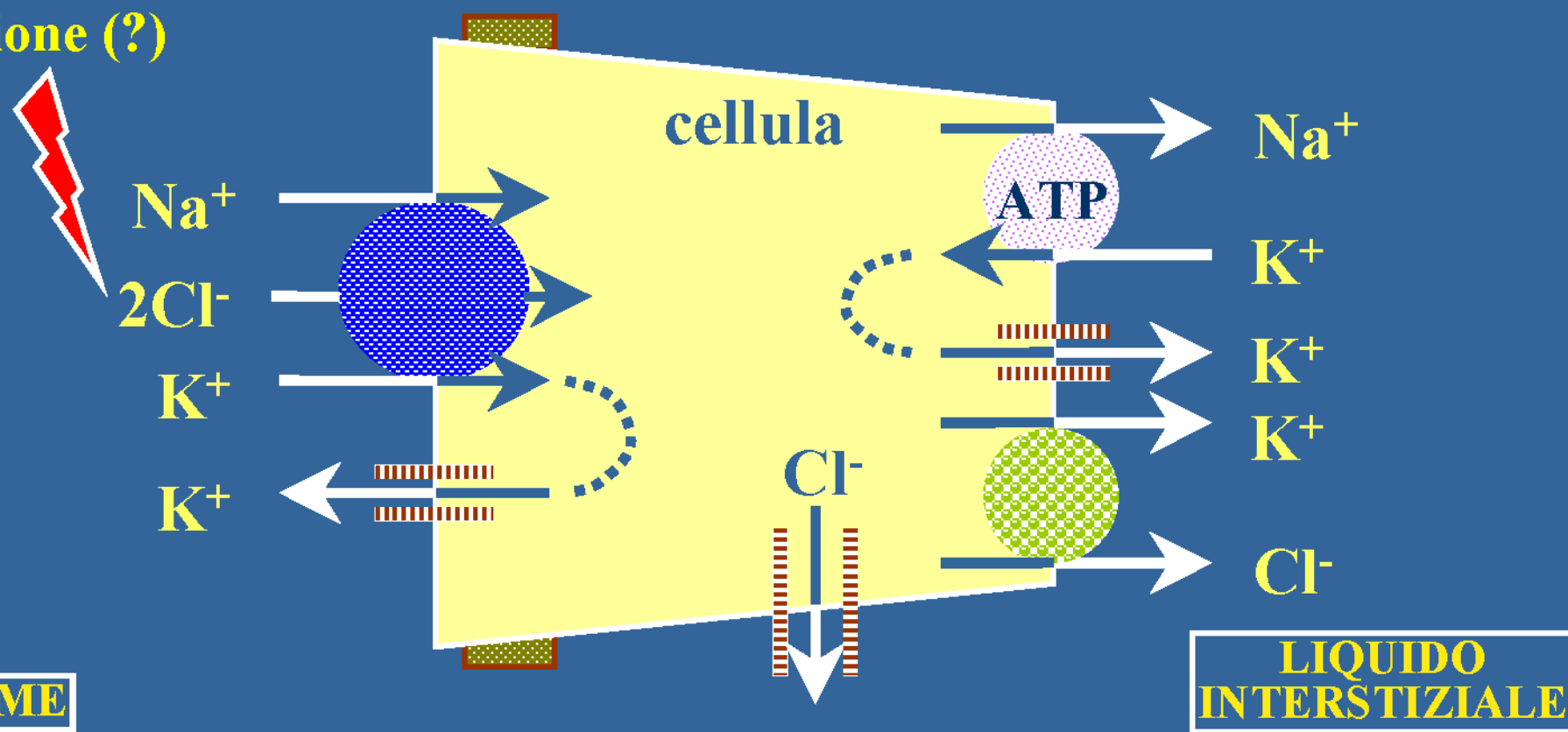
DIURETICI A “FORTE” INTENSITÀ D’AZIONE: “DELL’ANSA”

FUROSEMIDE
BUMETAMIDE
PIRETANIDE } sulfonamidi

ACIDO ETACRINICO:
derivato dell’acido fenossiacetico

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

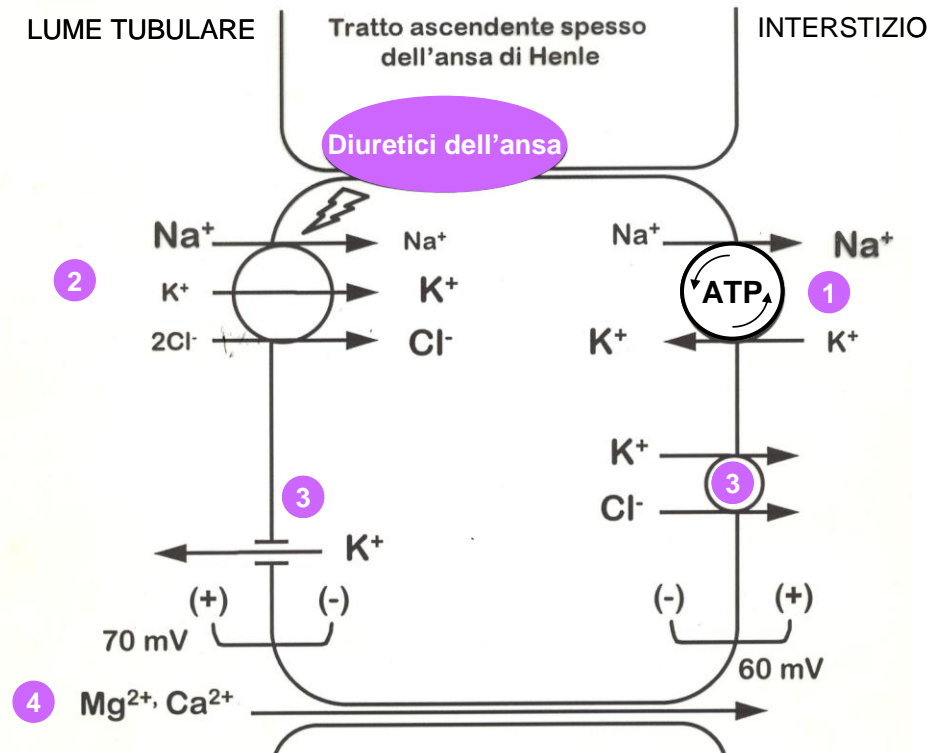
azione (?)



MECCANISMO d'AZIONE

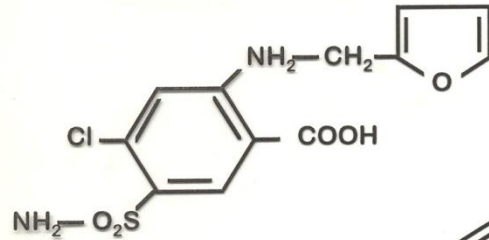
Questa classe di farmaci *inibisce il simporto Na-K-2Cl della membrana apicale delle cellule epiteliali tubulari della parte ascendente dell'ansa di Henle*. Sebbene il 70% del riassorbimento del sodio avvenga prossimalmente, l'ansa ascendente ha una enorme riserva funzionale e la capacità di sottrarre circa il 25% del sodio residuo.

Inibendo il simporto viene quindi compromessa la capacità dell'ansa di diluire l'urina ed allo stesso tempo di aumentare la concentrazione salina nell'interstizio, limitando, nella midollare, uno dei passaggi della concentrazione contro gradiente.

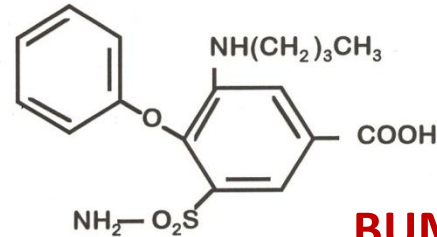


DIURETICI DELL'ANSA

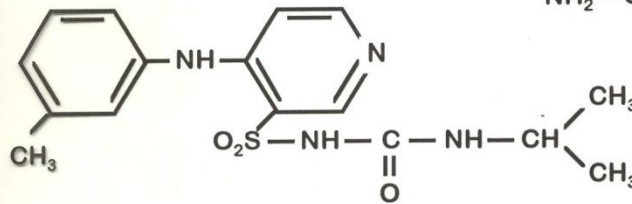
Classe eterogenea dal punto di vista chimico, comprendente anche composti mercuriali ormai abbandonati. Il prototipo è la furosemide.



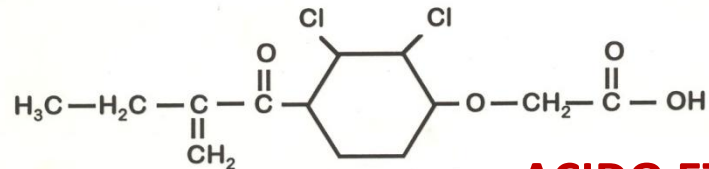
FUROSEMIDE



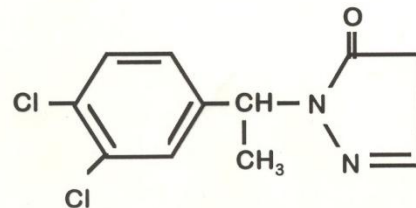
BUMETANIDE



TORASEMIDE



ACIDO ETACRINICO



MUZOLIMINA

FUROSEMIDE

Ac ETACRINICO

FARMACO	SOMM	ASSORB	LEGAM E PROT	EMIVITA PLASM	METAB	ELIMIN.
FUROSEMIDE (Lasix®) 25 mg/cpr; 50, 250, 500 mg/f	OS: 20-80 mg IM, EV: 20-40 mg	60-70%	91- 99%	30-120 m	Epatico 10% glicuron	Renale 60-90% Biliare10%
Acido ETACRINICO (Reomax®) 50 mg/cpr;50 mg/f	OS: 25-50mgx2 EV: 50-100 mg	Bio orale: 100%	90%	1-4 h	Epatico Coniug. cisteina	Renale 70%

INDICAZIONI

- TRATTAMENTO DELL'EDEMA EPATICO, CARDIACO, RENALE
- TRATTAMENTO COMPLEMENTARE DELL'EDEMA CEREBRALE
- DIURESIS FORZATA DEL TRATTAMENTO DEGLI AVVELENAMENTI
- TRATTAMENTO DELLE CRISI IPERTENSIVE

EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- IPOKALIEMIA E IPOMAGNESIEMIA; IPERGLICEMIA, IPERURICEMIA
- ALCALOSI METABOLICA, PANCREATITE; OTOTOSSICITÀ, TROMBOCITOPENIA, AGRANULOCITOSI.

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:

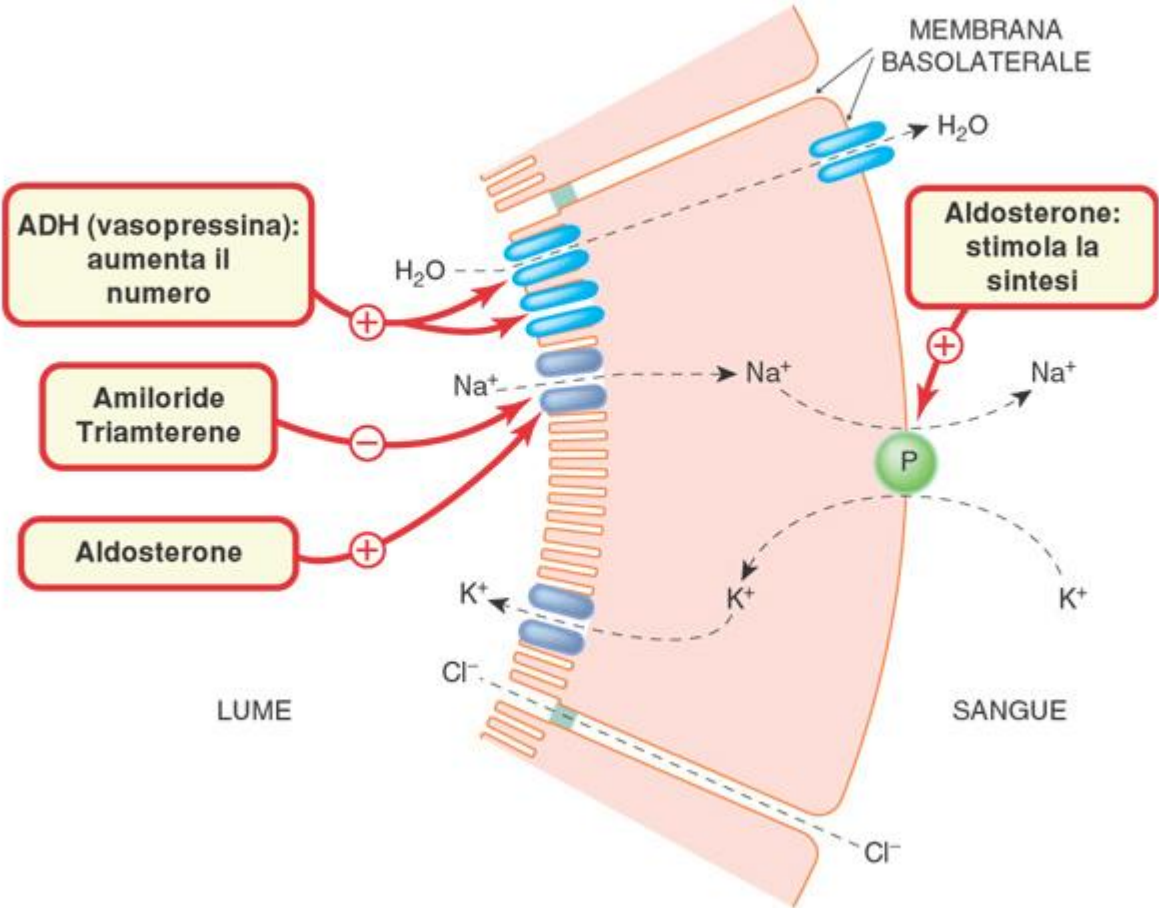
- grave ipokaliemia (→ aritmie),
- perdita di Mg^{2+} (→ aritmie) e Ca^{2+} ,
- iperuricemia, iperglicemia, ipertrigliceridemia,
- ototossicità (ronzii e lieve perdita dell’udito → sordità),
- interazione con glucosidi cardioattivi,
- interazione con anticoagulanti, litio, propranololo.

Diuretici risparmiatori di potassio

- Inibitori dei canali per il sodio nell'epitelio renale
- Blocco del canale e iperpolarizzazione della membrana luminale
- Riduzione della velocità di eliminazione del K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}

Appartengono a questa classe tutti i diuretici accomunati dalla capacità di ridurre l'escrezione di potassio e quindi in grado di causare iperkaliemia.

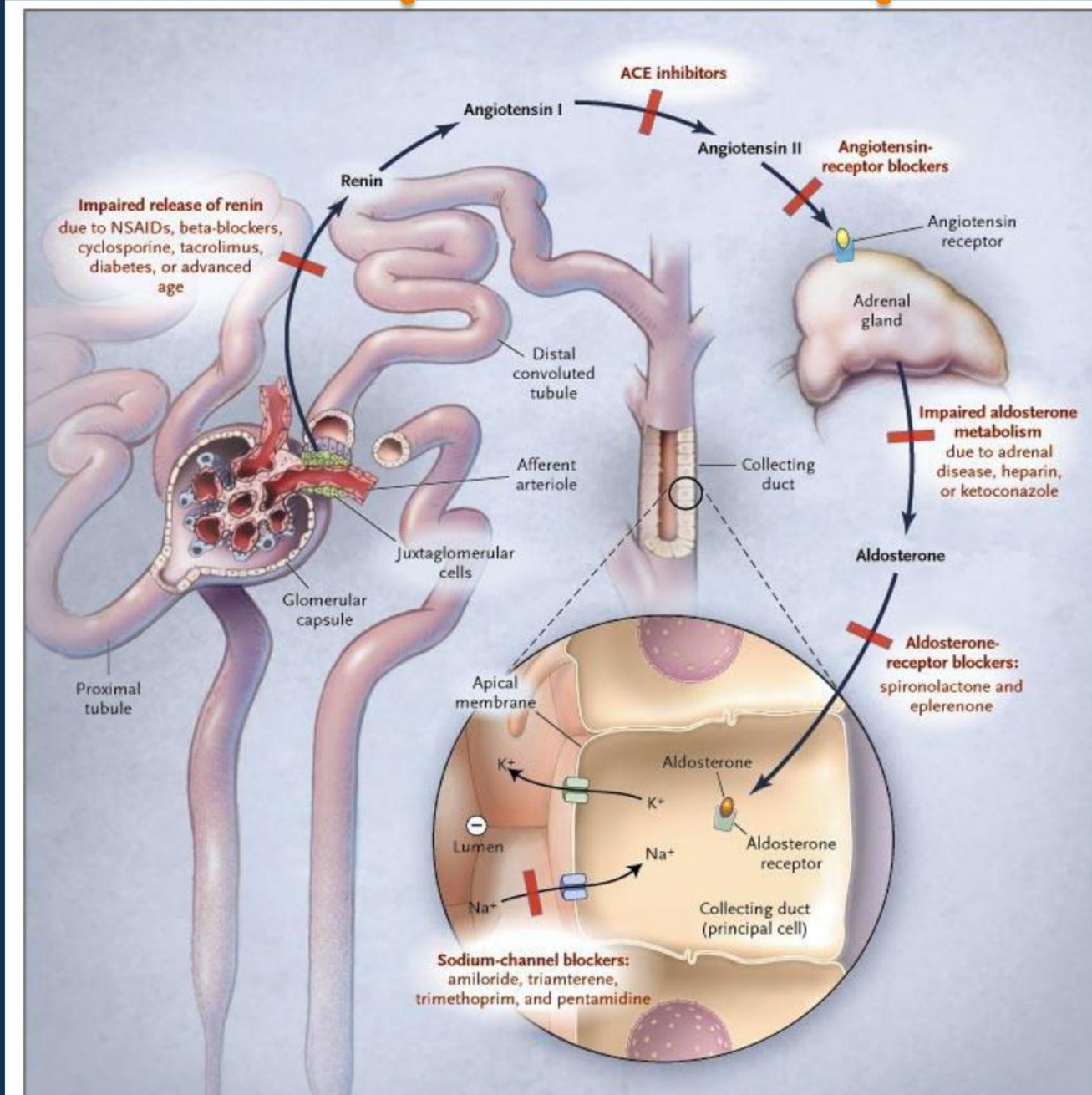
Tubulo collettore



LUME

SANGUE

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

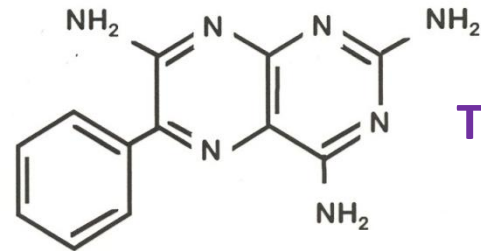
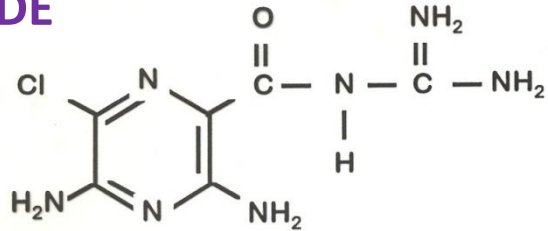
gli ormoni mineralcorticoidi favoriscono il riassorbimento di Na^+ e l’escrezione di K^+ nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

In relazione al sito e al meccanismo d'azione, si suddividono in:

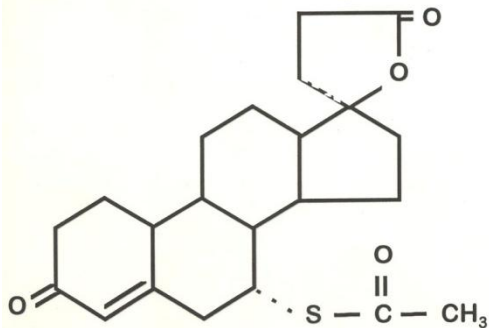
1) Inibitori dei canali epiteliali tubulari per Na⁺

AMILORIDE

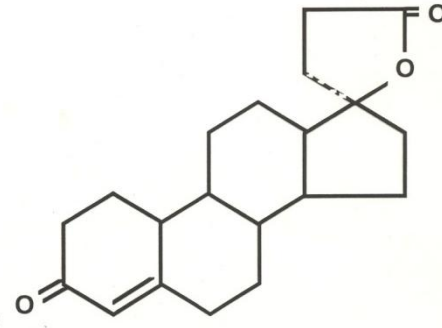


TRIAMTERENE

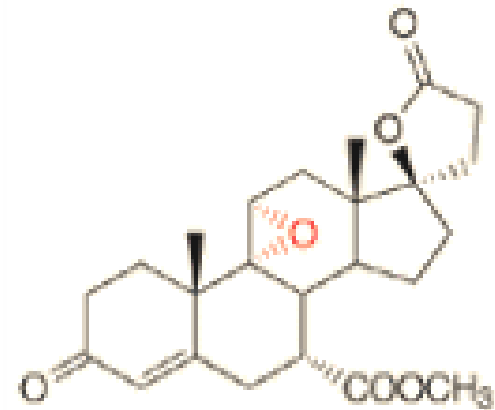
2) Antagonisti del recettore per l'aldosterone



SPIRONOLATTONE



CANRENONE

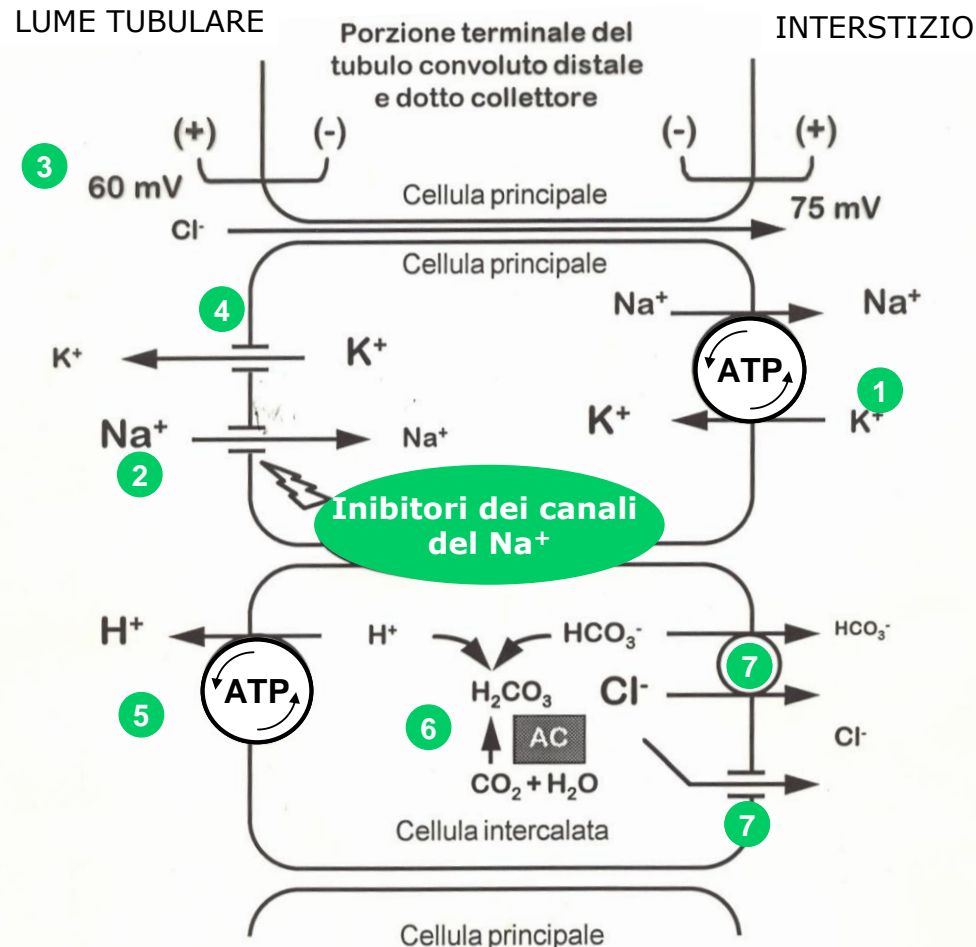


EPLERENONE

1) MECCANISMO D'AZIONE

Agiscono a livello delle cellule principali del tubulo contorto distale e del dotto collettore dove è presente un canale selettivo per il trasporto passivo del Na^+ , prima tappa del meccanismo di scambio transepiteliale di K^+ e H^+ .

L'inibizione del canale provoca un accumulo di Na^+ sul lato luminale cui consegue il blocco parziale sia dell'escrezione di K^+ di H^+ ma anche di Ca^{++} e Mg^{++} . Nonostante vengano indicati come diuretici, la loro azione diretta è modestissima.



AMILORIDE TRIAMTERENE

FARMACO	SOMM	ASSORBIM	LEGAME PROTEICO	EMIVITA PLASM	METAB	ELIMIN
IDROCLOROTIAZIDE + AMILORIDE (Moduretic®) 50mg + 5 mg/cps;	OS: 5 mg/die	Biodispon 50%	scarso	6-9 h	-----	Renale 50% Fecale: 40-50%
FUROSEMIDE + TRIAMTERENE (Fluss40®)	OS: 50-100 mgx2	Biodispon 30-70%	55-65%	1,5-2,5 h	Epatico	Renale 50%

INDICAZIONI

- TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE
- TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA
- TRATTAMENTO DELL'IPOKALIEMIA DA DIURETICI TIAZIDICI

EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- NAUSEA, VOMITO, ANORESSIA, DIARREA.
- IPERKALIEMIA ; ANEMIA MEGALOBLASTICA

Antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi

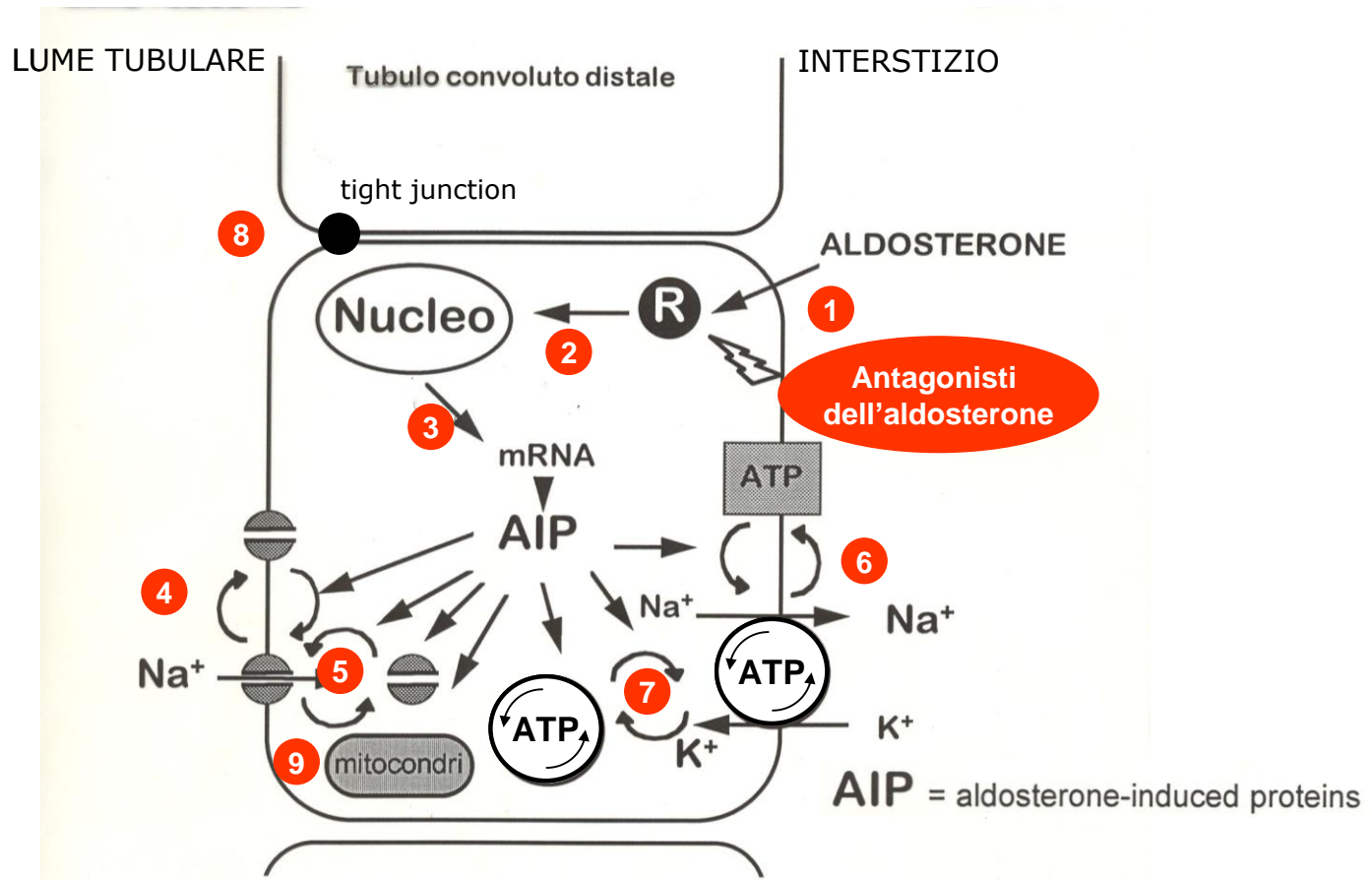
- Blocco del canale e iperpolarizzazione della membrana luminale
- Riduzione della velocità di eliminazione del K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^+ dipendenti dai livelli di aldosterone

- Spironolattone
- Canrenone
- Canreonato di potassio

2) MECCANISMO d'AZIONE

Il recettore intracellulare per l'aldosterone consente l'attivazione di fattori di trascrizione che codificano per proteine attivanti il canale per il sodio, l'esocitosi delle vescicole che lo contengono, e l'aumento di produzione di ATP necessario per la pompa Na-K ATPasi. L'effetto netto della attivazione recettoriale è il riassorbimento del sodio e l'eliminazione del potassio e degli idrogenioni.

I farmaci appartenenti a questa categoria sono **antagonisti competitivi del recettore per l'aldosterone**, ed il loro legame comporta un effetto inibitorio sull'intera cascata di eventi.



SPIRONOLATONE

FARMACO	SOMM	ASSORBIM	LEGAME PROTEICO	EMIVITA PLASM	METAB	ELIMIN
SPIRONOLATONE (Aldactone®) 25 mg/cps; 100 mg/conf	OS: 25- 100 mgx2	Biodispon 73%	90%	1,4 h 16,5 h	Epatico Metabolita attivo canrenone	Renale 57% Fecale: 41%

INDICAZIONI

- TRATTAMENTO DELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (SINDROME DI CONN)
- TRATTAMENTO DELL'IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO (CIRROSI EPATICA COMPLICATA DA ASCITE)

EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- IPERKALIEMIA, ACIDOSI
- GINECOMASTIA, DISORDINI MESTRUALI, ATROFIA TESTICOLARE
- DISTURBI GASTROINTESTINALI

PRINCIPALI INDICAZIONI PER L'USO DEI DIURETICI

STATI EDEMATOSI

- INSUFFICIENZA CARDIACA
CONGESTIZIA
- MALATTIE RENALI
- CIRROSI EPATICA
- EDEMA IDIOPATICO

STATI NON EDEMATOSI

- IPERTENSIONE
- NEFROLITIASI
- IPERCALCEMIA
- DIABETE INSIPIDO

EFFETTI COLLATERALI DEI DIURETICI

EQUILIBRIO IDRO-SALINO

- **ECESSIVA CONTRAZIONE DEL VOLUME FLUIDI EXTRACELLULARI**
(diuretici dell'ansa)
- **IPONATRIEMIA**
(diuretici dell'ansa e tiazidici)
- **IPOKALIEMIA**
(tutti tranne i risparmiatori di potassio)
- **IPERKALIEMIA**
(risparmiatori di potassio)
- **IPOMAGNESIEMIA**
(diuretici dell'ansa e tiazidici)
- **IPOCALCEMIA**
(diuretici dell'ansa)

METABOLISMO INTERMEDIO

- **INTOLLERANZA AL GLUCOSIO**
(diuretici dell'ansa e tiazidici)
- **DISLIPIDEMIA**
(diuretici dell'ansa e tiazidici)
- **IPERURICEMIA**
(diuretici dell'ansa e tiazidici)

ALTRI EFFETTI

- **OTOTOSSICITÀ VESTIBOLARE E COCLEARE**
(diuretici dell'ansa)
 - **UROLITIASI**
(inibitori anidrasi carbonica)
 - **ANEMIA MEGALOBLASTICA**
(triamterene)
 - **DISTURBI SESSUALI**
(spironolattone)

Tabella 15-2. Modifiche nel profilo degli elettroliti urinari e del pH corporeo in risposta ai diuretici

Gruppo	Profilo di elettroliti urinari			
	NaCl	NaHCO ₃	K ⁺	pH corporeo
Inibitori dell'anidrasi carbonica	+	+++	+	-
Diuretici dell'ansa	++++	0	+	+
Tiazidi	++	+	+	+
Diuretici dell'ansa + tiazidi	+++++	+	++	+
Diuretici risparmiatori di K ⁺	+	(+)	-	-

+ = aumento; - = diminuzione; 0 = nessun cambiamento.

Tabella 15-5. Tiazidi e diuretici ad esse correlati: posologia

Farmaco	Dose orale giornaliera	Posologia
Bendroflumetiazide	2,5-10 mg	Dose singola
Chinetazone §	25-100 mg	Dose singola
Clorotiazide	0,5-2 g	Due dosi separate
Clortalidone §	25-50 mg	Dose singola
Idroclorotiazide	25-100 mg	Dose singola
Idroflumetiazide	12,5-50 mg	Due dosi separate
Indapamide §	2,5-10 mg	Dose singola
Metiplotiazide	2,5-10 mg	Dose singola
Metolazone §	2,5-10 mg	Dose singola
Politiiazide	1-4 mg	Dose singola
Triclormetiazide	1-4 mg	Dose singola

§ Non una tiazide, ma una sulfamide qualitativamente simile alle tiazidi.

Tabella 15-4. Posologia tipica dei diuretici dell'ansa

Farmaco	Dose orale quotidiana ¹
Acido etacrinico	50-200 mg
Bumetanide	0,5-2 mg
Furosemide	20-80 mg
Torsemide	5-20 mg

¹ Come dose singola oppure refratta in due dosi.

Tabella 15-6. Diuretici risparmiatori di potassio e preparazioni combinate

Nome commerciale	Diuretico risparmiatore di potassio	Idroclorotiazide
Aldactazide	Spironolattone 25 mg	25 mg
Aldactone, Spirolang, Urolactone	Spironolattone 25, 50 o 100 mg	...
Dyazide*	Triamterene 37,5 mg	25 mg
Dyrenium*	Triamterene 50 o 100 mg	...
Inspira ¹	Eplerenone 25, 50 o 100 mg	...
Maxzide*	Triamterene 75 mg	50 mg
Maxzide-25 mg*	Triamterene 37,5 mg	25 mg
Midamor*	Amiloride 5 mg	...
Moduretic	Amiloride 5 mg	50 mg

* Disponibili solo in USA.

¹ Al presente approvato solo per l'ipertensione.

Effetti antidiuretici della vasopressina

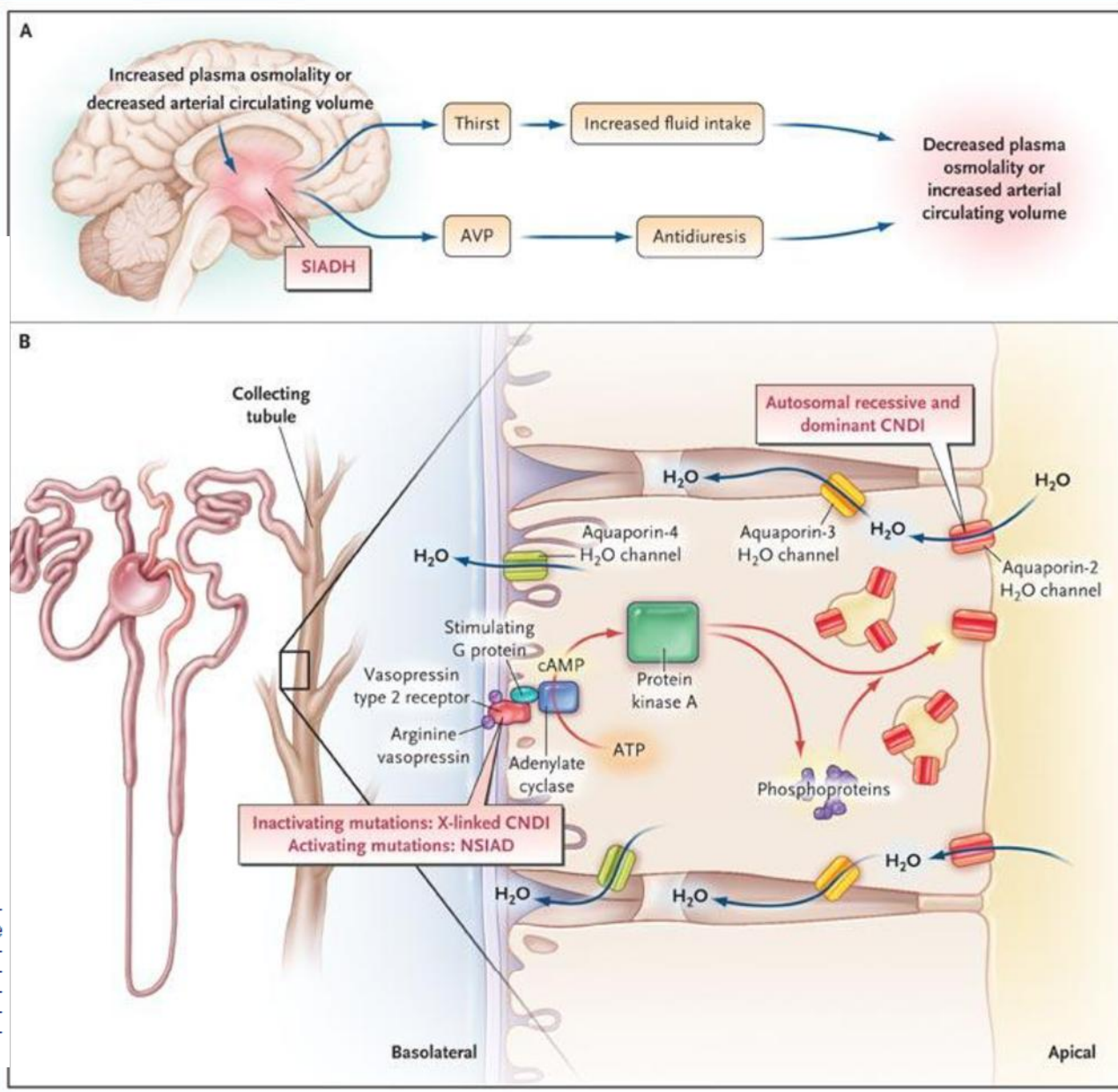
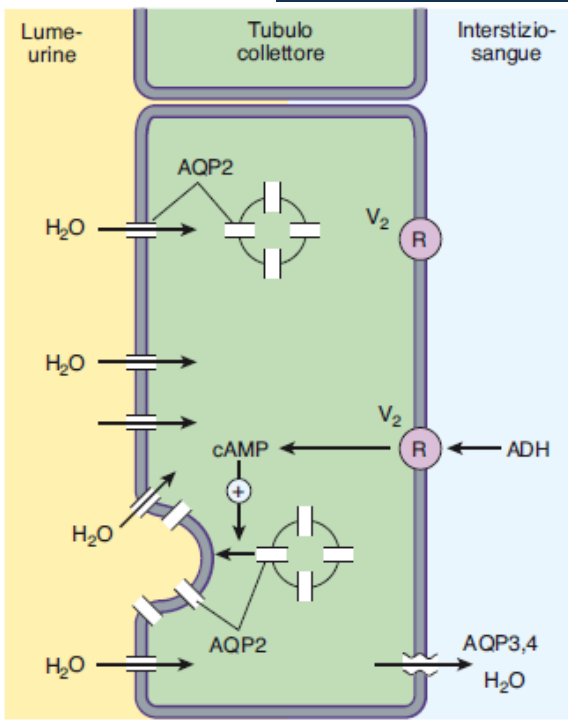


Figura 15-6. Trasporto dell'acqua attraverso le membrane lumenale e basolaterale delle cellule dei dotti collettori. In alto, esiste una bassa permeabilità all'acqua in assenza di ormone antidiuretico (ADH). In basso, in presenza di ADH, sono inserite aquaporine nella membrana apicale, aumentando grandemente la permeabilità all'acqua. (AQP2, canali per l'acqua aquaporinici apicali; AQP3, 4, canali per l'acqua aquaporinici basolaterali; V_2 , recettore V_2 per la vasopressina.)

Antagonisti della vasopressina

- Conivaptan
 - Antagonista V1a e V2
 - Tolvaptan
 - Antagonista V2
 - Tossicità
 - Ipernatremia
 - Diabete insipido nefrogeno
 - Insufficienza renale
-
- Usi clinici
 - SIADH
 - Scompenso cardiaco