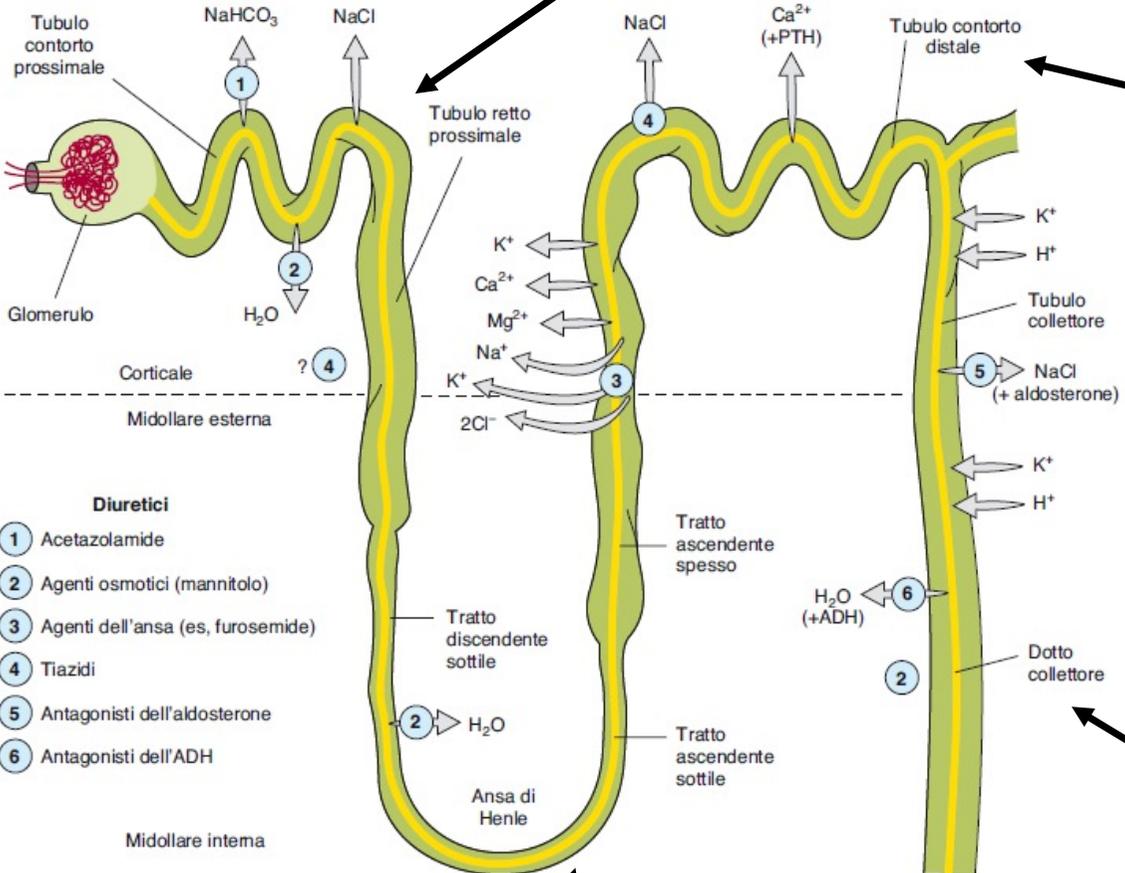


I diuretici

Riassorbe il 65% dei soluti filtrati (riassorbimento isototonico)

Trasporta attivamente NaCl ma è impermeabile all'acqua (segmento diluente del nefrone)



- Diuretici**
- 1 Acetazolamide
 - 2 Agenti osmotici (mannitolo)
 - 3 Agenti dell'ansa (es, furosemide)
 - 4 Tiazidi
 - 5 Antagonisti dell'aldosterone
 - 6 Antagonisti dell'ADH

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

Riassorbe circa il 25% dei soluti filtrati

Attraversa la zona midollare dove l'interstizio è ipertonico. In assenza di ADH è impermeabile all'acqua e l'urina risulta diluita.

Branca discendente: molto permeabile all'acqua, permeabilità a NaCl e urea limitata

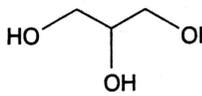
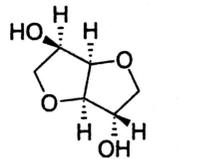
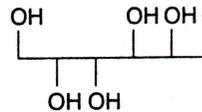
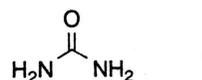
Branca ascendente: permeabile a NaCl e urea, non all'acqua

Diuretici

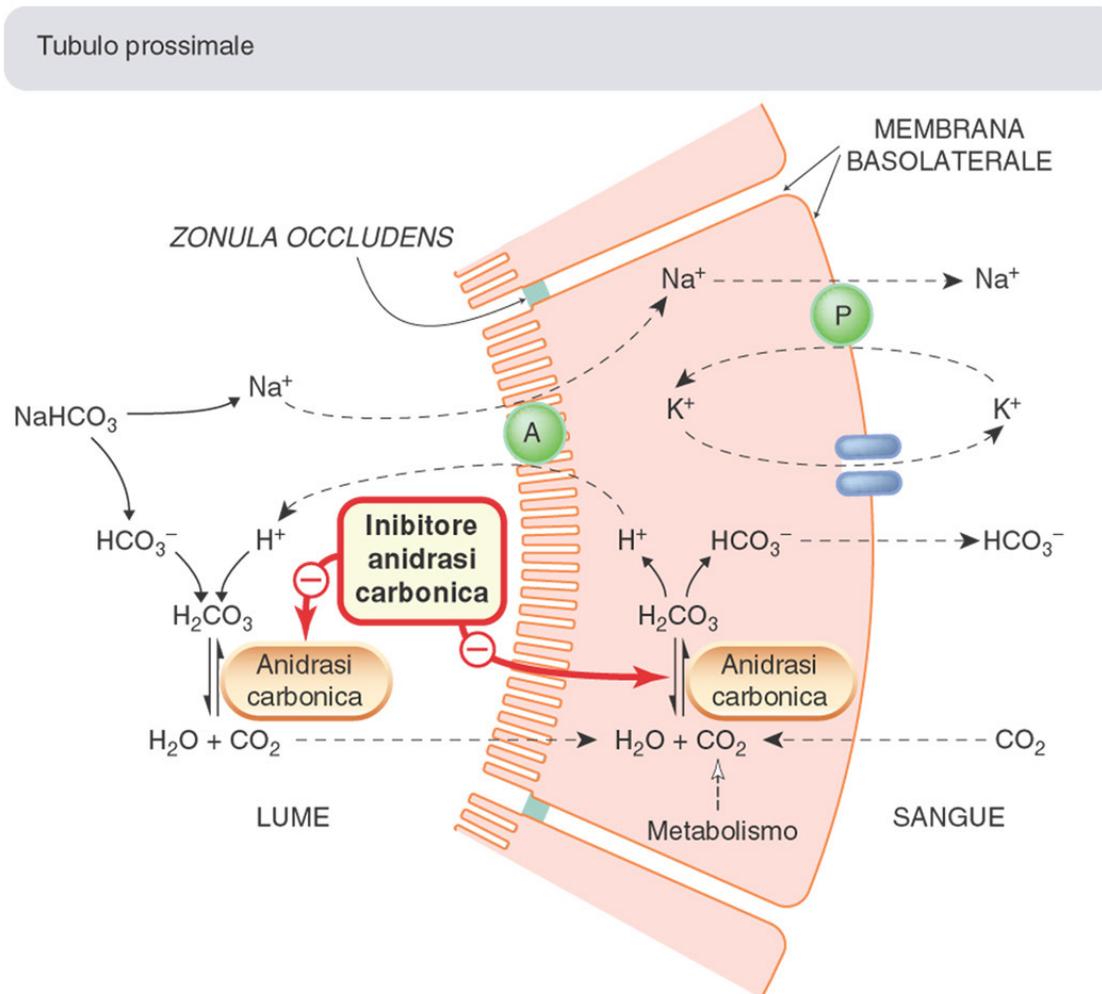
- Inducono una perdita netta di sodio e acqua agendo con vari meccanismi sul processo di riassorbimento renale del sodio e del cloro. L' aumento dell' escrezione di acqua è una conseguenza dell' aumentata escrezione di NaCl.
- Il NaCl è il principale regolatore del volume dei fluidi extracellulari

Diuretici osmotici

- Molecole filtrate attraverso il glomerulo che non sono praticamente riassorbite a livello tubulare
- Agiscono nel tubulo prossimale e nell'ansa di Henle con meccanismo osmotico; l'aumento dell'escrezione di acqua è accompagnato da un modesto aumento dell'escrezione di sodio.
- Aumentano la pressione osmotica nel plasma richiamando acqua dai tessuti. Sono utilizzati per il trattamento delle forme acute di ipertensione endocranica (edema cerebrale) e intraoculare (glaucoma)

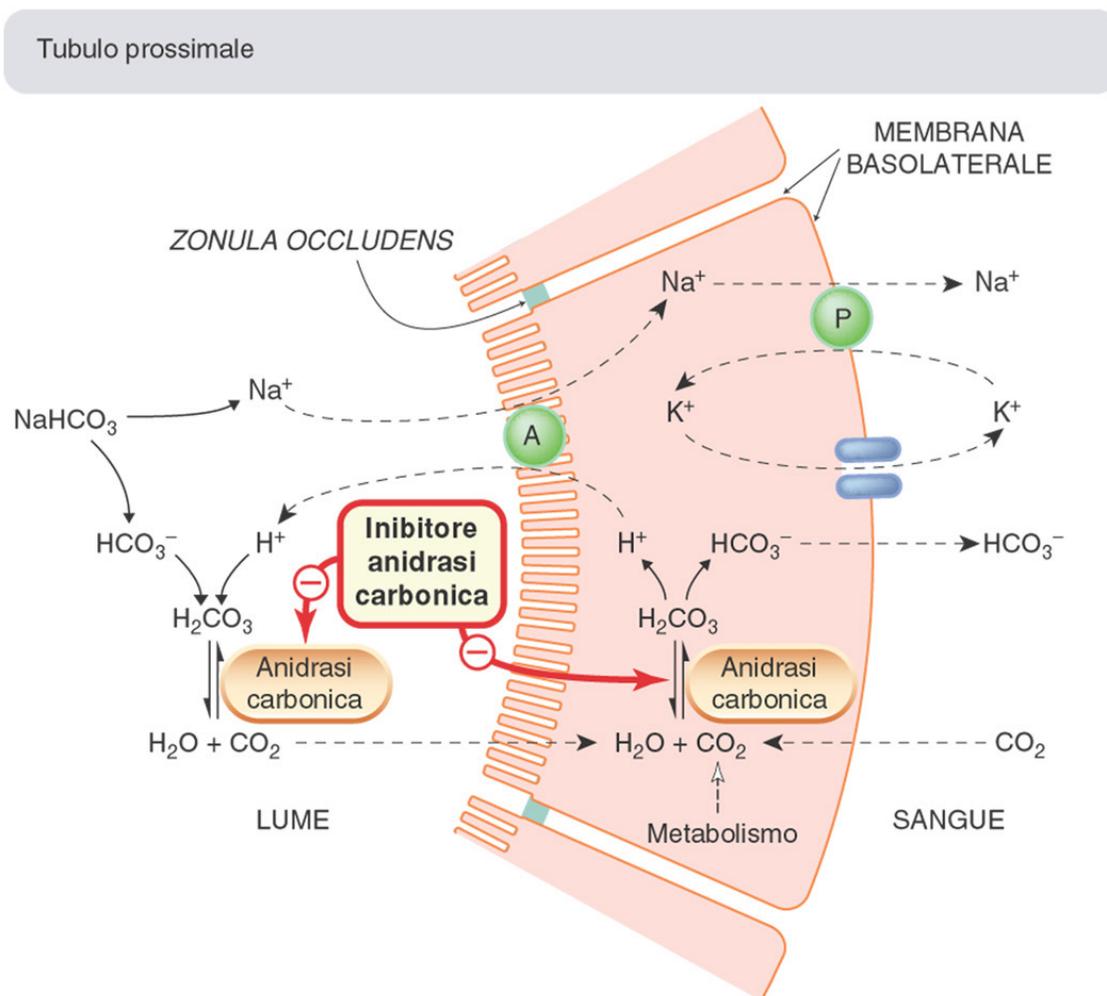
FARMACO	STRUTTURA	ASSORBIMENTO ORALE
Glicerina		Attivo per via orale
Isosorbide		Attivo per via orale
Mannitolo		Trascurabile
Urea		Trascurabile

Antiporto Na^+/H^+ (NHE3)



- Scambia il sodio extracellulare con protoni presenti nel citoplasma.
- Il trasporto non è elettrogenico e la sua attività dipende dal gradiente chimico del sodio, generato dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi e dalla concentrazione intracellulare di protoni

- Rapido aumento dell' escrezione di HCO_3^-
- Il pH urinario si innalza e si manifesta acidosi metabolica
- Aumenta il rilascio di Na^+ e Cl^- all' ansa di Henle che ne recupera la maggior parte

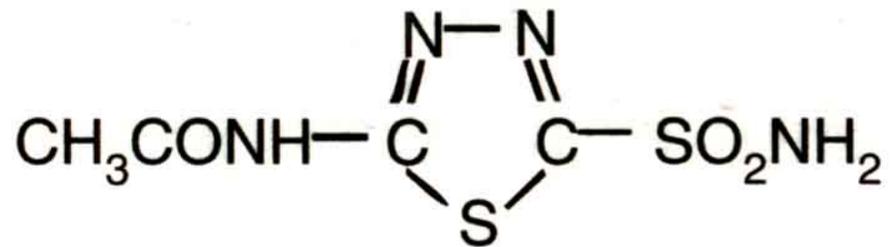
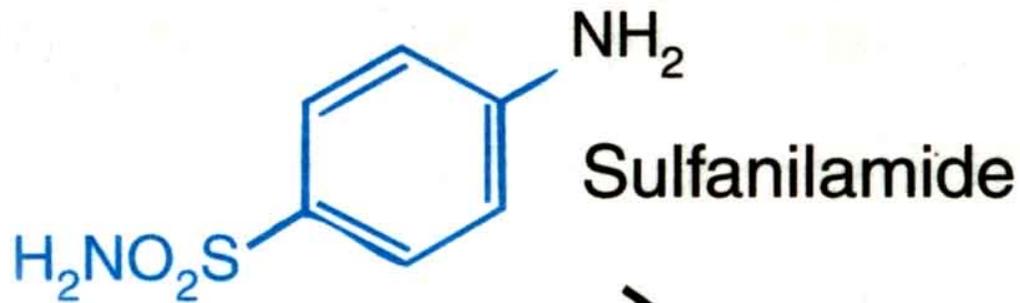


- Si ha un lieve aumento dell' escrezione di Na^+ e di HCO_3^- e un aumento più considerevole dell' escrezione del K^+
- Gli effetti sono autolimitanti perché l' acidosi metabolica riduce il carico di HCO_3^- filtrato

Inibitori dell'anidrasa carbonica

- L'anidrasa carbonica è presente anche in tessuti extrarenali (occhio, plessi corioidei, mucosa gastrica, pancreas, SNC e globuli rossi)
- Nell'occhio l'inibizione dell'anidrasa carbonica riduce la velocità di formazione dell'umor acqueo da parte dei processi ciliari e determina una diminuzione della pressione intraoculare

Inibitori dell'anidraasi carbonica



Acetazolamide

Inibitori dell' anidraasi carbonica: effetti collaterali

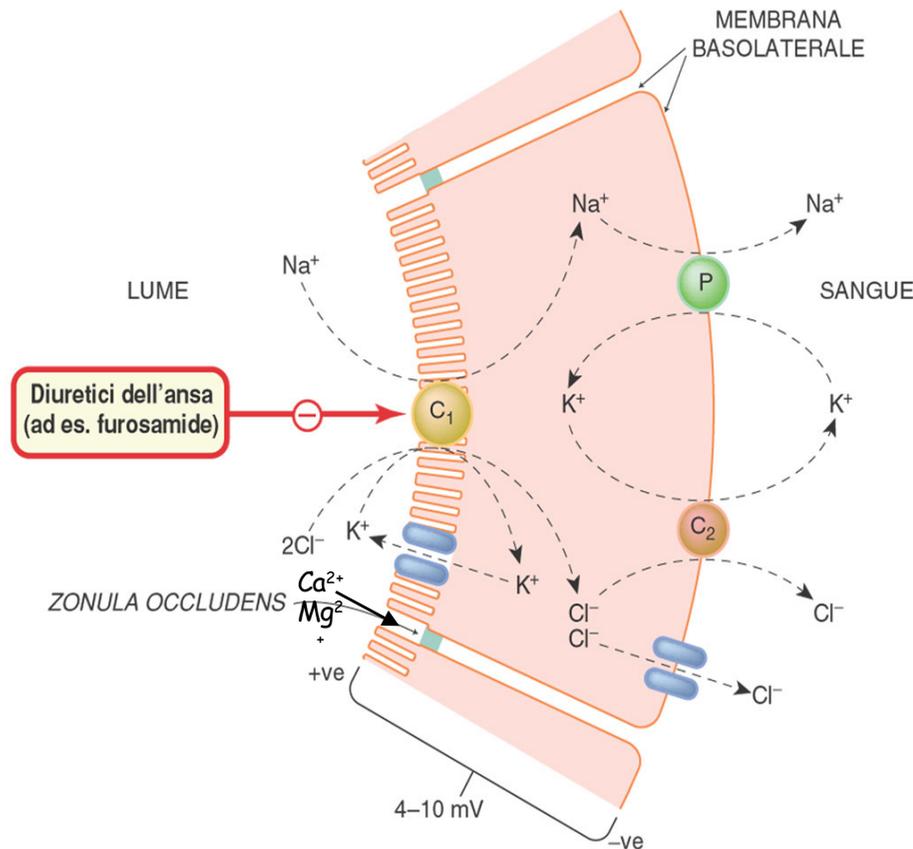
- Hanno struttura sulfamidica, quindi possono provocare reazioni allergiche nei pazienti ipersensibili
- La maggior parte degli effetti indesiderati sono secondari all' alcalinizzazione delle urine o all' acidosi metabolica

Inibitori dell' anidrasa carbonica: usi terapeutici

- Nel glaucoma ad angolo aperto nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti ai beta bloccanti (dorzolamide e brinzolamide colliri)
- Come antiepilettico (rapida tolleranza)
- Nella profilassi e terapia del male da montagna

Simporto $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC2)

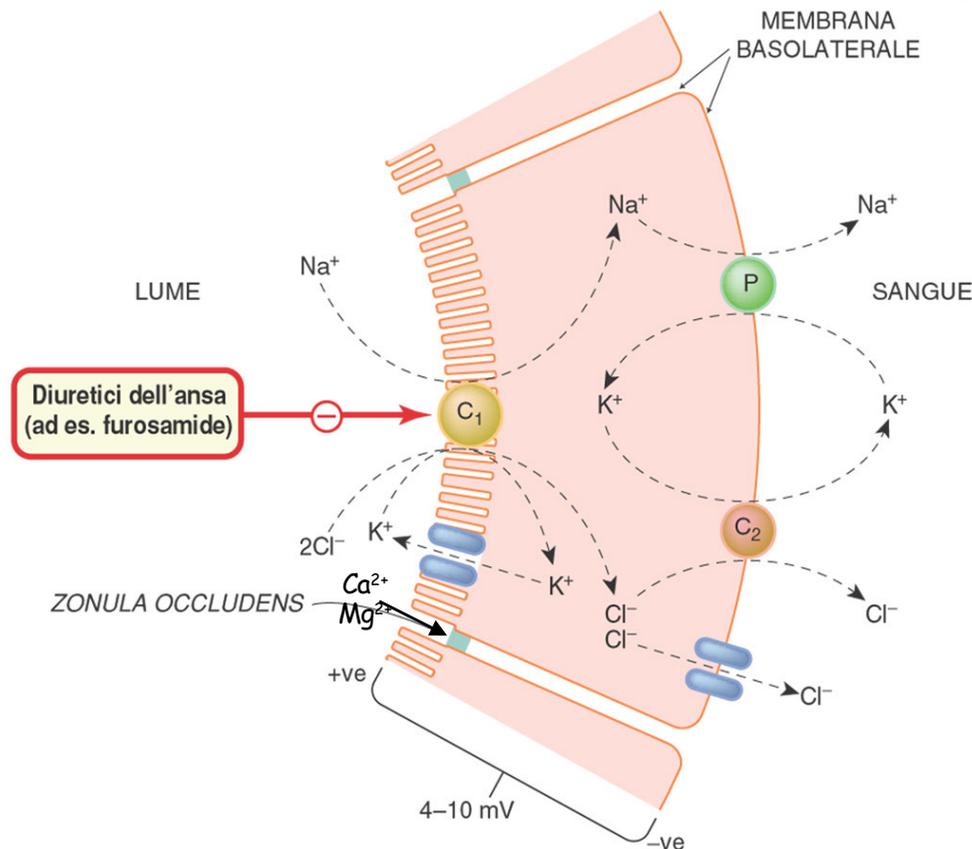
Tratto ascendente dell'ansa di Henle



- È un sistema di trasporto elettroneutro, presente in molti tipi cellulari dove svolge un ruolo importante nel controllo del volume cellulare, secrezione di liquidi e sali in ghiandole esocrine e bilancio idrosalino nel rene.
- Il gradiente elettrochimico per il Na^+ , creato dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi viene sfruttato per fare entrare nelle cellule K^+ e Cl^- contro i rispettivi gradienti elettrochimici.
- Il trasportatore è una proteina contenente 12 domini transmembrana.
- La retrodiffusione del K^+ a livello tubulare determina una differenza di potenziale transepiteliale di circa 10 mV , con lume positivo e interstizio negativo che rappresenta un'importante forza di traino per il flusso paracellulare dei cationi Ca^{2+} e Mg^{2+} verso lo spazio interstiziale.

Inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2, diuretici dell'ansa)

Tratto ascendente dell'ansa di Henle



I diuretici dell'ansa sono inibitori (non altamente specifici) del cotrasporto $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ in numerosi tessuti

Probabilmente interferiscono con il legame dello ione Cl^-

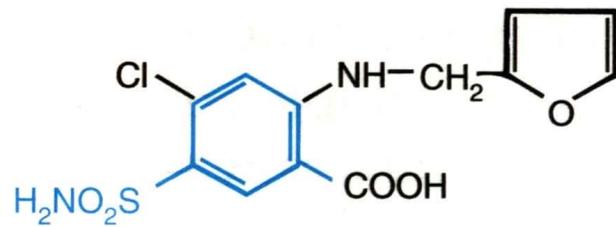
Provocano un aumento (pari a circa il 25% del carico filtrato di Na^+) dell'escrezione urinaria di Na^+ e Cl^- .

La riduzione della differenza di potenziale transepiteliale determina anche una maggiore escrezione di Ca^{2+} e Mg^{2+} .

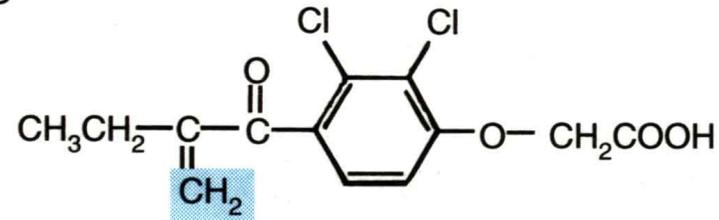
Causano una maggiore escrezione di K^+ e H^+ , per il maggior rilascio di Na^+ nel tubulo distale

- Inducono l'espressione di *COX-2*

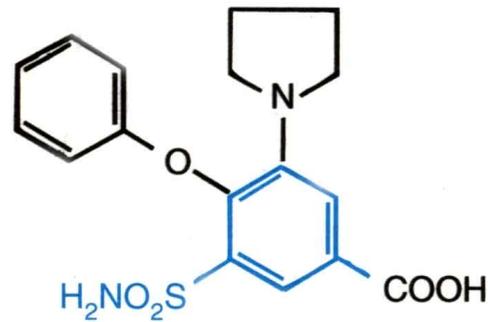
Diuretici dell'ansa



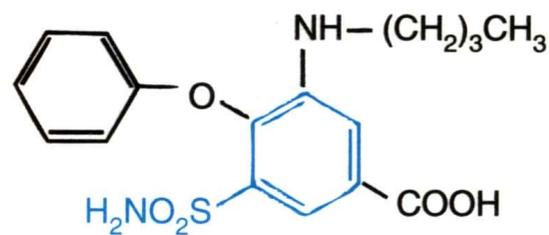
Furosemide



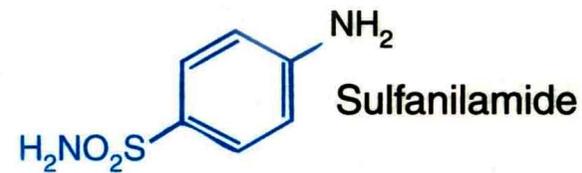
Acido etacrinico



Piretanide



Bumetanide



Sulfanilamide

Diuretici dell'ansa: farmacocinetica

- buona biodisponibilità orale
- picco 1 - 3 ore
- eliminazione renale (filtrazione glomerulare e secrezione tubulare)
- durata d'azione 2 - 3 ore

Diuretici dell'ansa: usi terapeutici

- Nei pazienti con sovraccarico di Na^+ e acqua dovuto a :
 - Edema polmonare acuto
 - Scompenso cardiaco cronico
 - Cirrosi epatica complicata da ascite
 - Sindrome nefrosica
 - Insufficienza renale acuta
- Ipertensione, specie se accompagnata da insufficienza renale
- Trattamento acuto dell'ipercalcemia

Diuretici dell'ansa: effetti collaterali

- Sono per lo più correlati a squilibri del bilancio idro-salino
 - Iponatremia e/o deplezione del volume di liquidi extracellulari, ipotensione, collasso
 - Alcalosi e ipopotassiemia per l'aumento dell'escrezione urinaria di K^+ e H^+ (maggior rilascio di Na^+ nel tubulo distale)
 - Ipomagnesemia e ipocalcemia
- Ototossicità (dose dipendente e generalmente reversibile)
- Iperuricemia (aumentato riassorbimento dell'acido urico come conseguenza dell'ipovolemia) e iperglicemia
- Aumento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL
- Allergia

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
Torasemide	5-20 mg

¹ Come dose singola oppure refratta in due dosi.

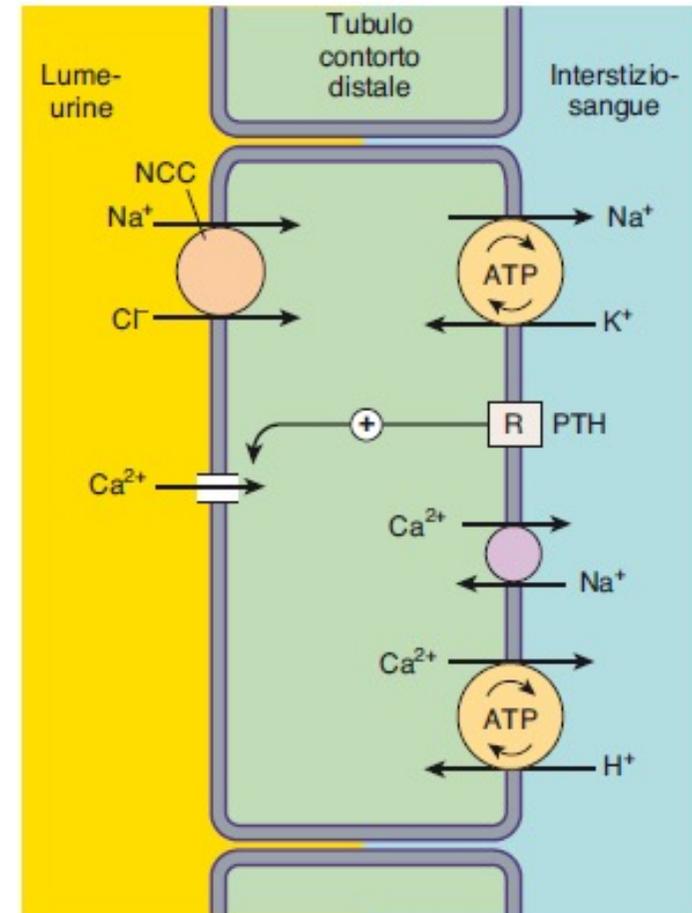


B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

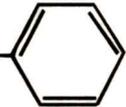
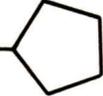
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

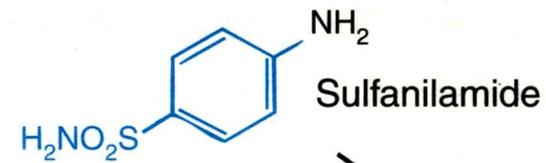
Inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (NCC): diuretici tiazidici

- Inibiscono il simporto $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ probabilmente competendo per il sito di legame del Cl^-
- Aumentano l'escrezione di Na^+ e Cl^- ma hanno un'efficacia moderata (escrezione massima del carico filtrato di Na^+ pari al 5%) perché il 90% del carico filtrato è riassorbito a monte del tubulo contorto distale
- Aumentano il riassorbimento del Ca^{2+}
- Aumentano l'escrezione di K^+ per il maggior rilascio di Na^+ nel tubulo distale
- Inducono l'espressione di COX-2



Inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$

	R	R'	R''
Clorotiazide*	H	H	Cl
Idroclorotiazide	H	H	Cl
Bendrofluazide	H		CF_3
Ciclopentiazide	H		Cl



Inhibitors OF Na⁺-Cl⁻ Symport (Thiazide Diuretics)

DRUG	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	t _{1/2} (hours)	ROUTE OF ELIMINATION
Thiazide diuretics				
Bendroflumethiazide	10	~100%	3-3.9	~30% R, ~70% M
Chlorothiazide	0.1	9%-56% (dose-dependent)	~1.5	R
Hydrochlorothiazide	1	~70%	~2.5	R
Methyclothiazide	10	ID	ID	M
Thiazide-like diuretics				
Chlorthalidone	1	~65%	~47	~65% R, ~10% B, ~25% U
Indapamide	20	~93%	~14	M
Metolazone	10	~65%	8-14	~80% R, ~10% B, ~10% M

B, excretion of intact drug into bile; ID, insufficient data; M, metabolism; R, renal excretion of intact drug; U, unknown pathway of elimination.

Diuretici tiazidici: usi terapeutici

- Nell'ipertensione arteriosa
- Nell'insufficienza cardiaca moderata
- Nell'edema grave resistente (insieme ai diuretici dell'ansa)
- Nella nefrolitiasi da ipercalciuria idiopatica

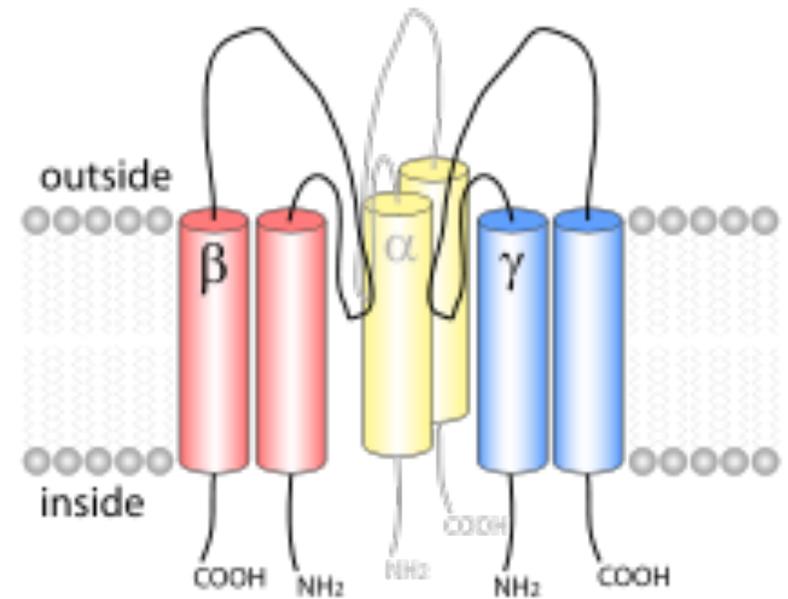
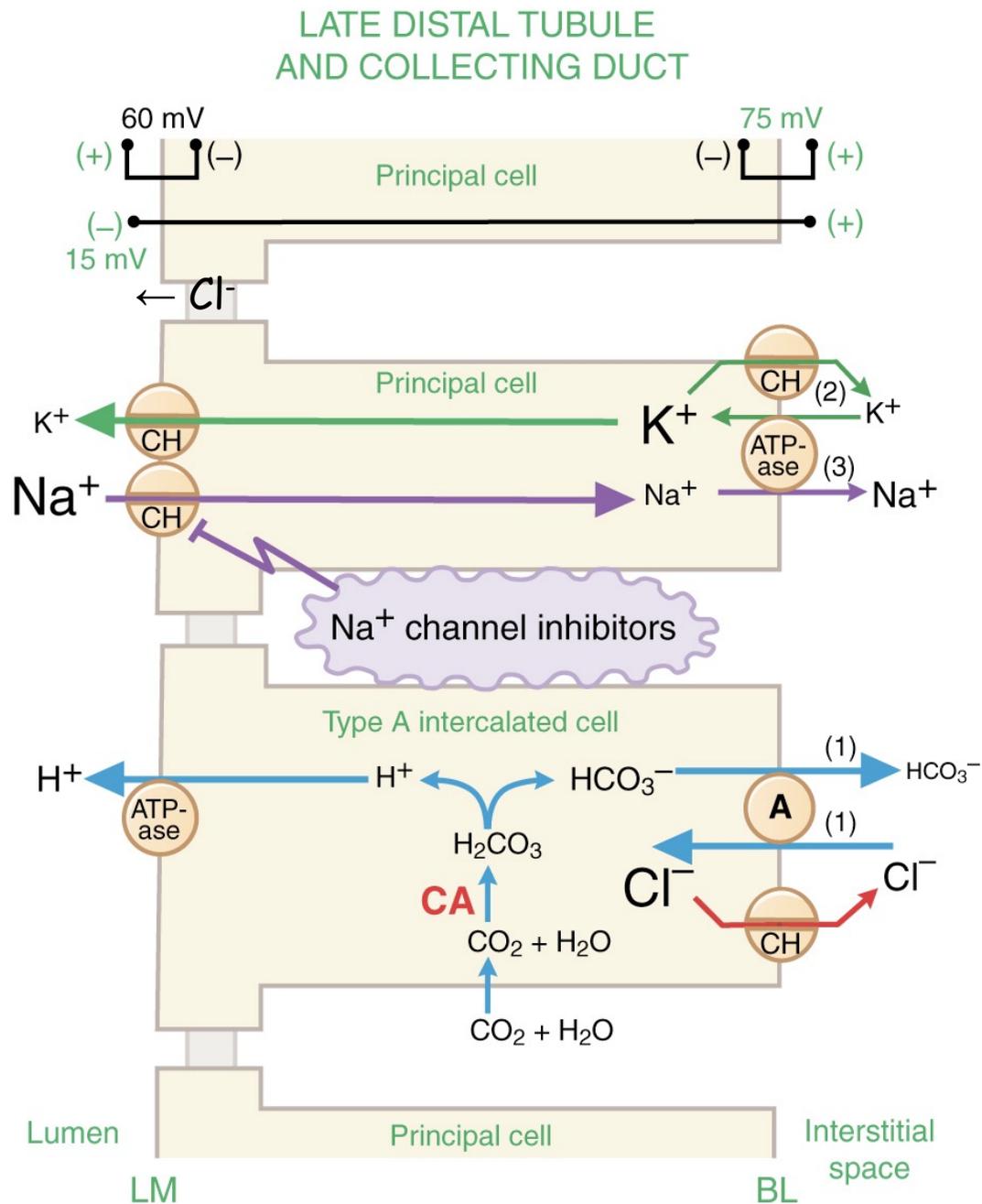
Diuretici tiazidici: effetti collaterali

- Sono spesso correlati alle anomalie del bilancio idrico-salino: deplezione del volume extracellulare, ipotensione, ipokaliemia, iponatriemia, alcalosi metabolica
- Iperglicemia, aumento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL, iperuricemia
- Allergia

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

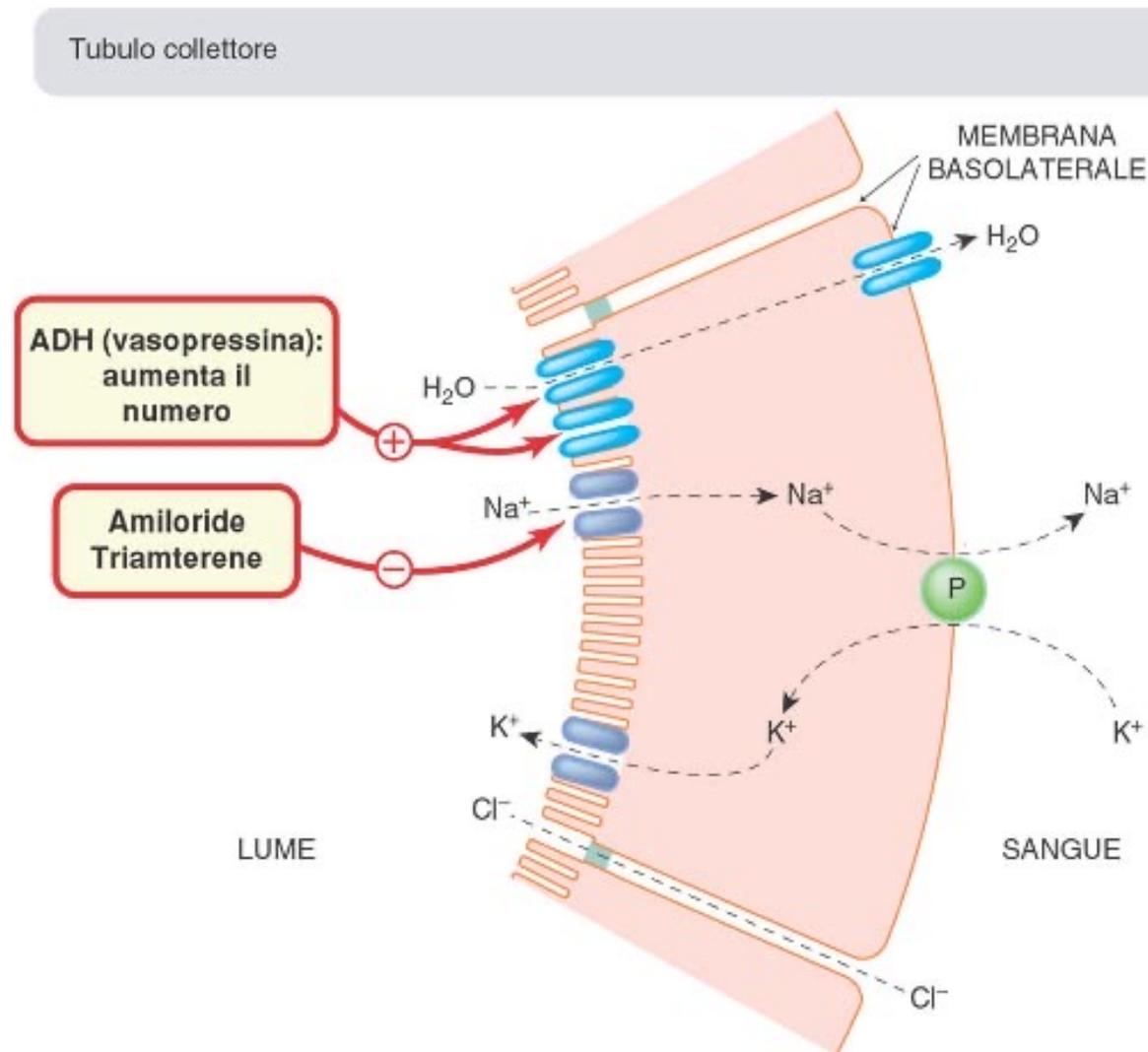
Farmaco	Dose orale giornaliera	Posologia
Bendroflumetiazide	2,5-10 mg	Dose singola
Chinetazone §	25-100 mg	Dose singola
Clorotiazide	0,5-2 g	Due dosi separate
Clortalidone §	25-50 mg	Dose singola
Idroclorotiazide	25-100 mg	Dose singola
Idroflumetiazide	12,5-50 mg	Due dosi separate
Indapamide §	2,5-10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

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



- I canali al Na^+ (ENaC) nella membrana luminale delle cellule principali del tubulo distale e del dotto collettore sono formati da tre subunità (α , β e γ); la subunità α garantisce l'attività del canale, ma la permeabilità massima si realizza quando tutte e tre le subunità sono espresse.

- I canali al sodio sono inibiti dai diuretici risparmiatori di potassio amiloride e triamterene



- Il sito per l'amiloride è localizzato a livello del poro ionico (subunità α), di cui il composto causerebbe ostruzione fisica

Inibitori dei canali per il sodio

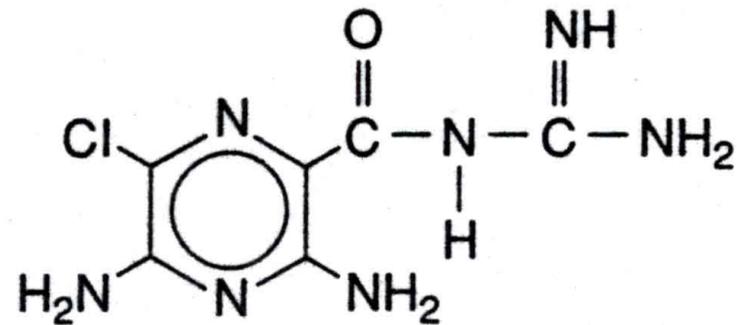
- Data la scarsa capacità di riassorbire i soluti nel tubulo distale finale e nel dotto collettore, il blocco dei canali per il Na^+ in questa zona del nefrone determina solo un aumento lieve dell'escrezione di Na^+ e Cl^- (circa il 2% del carico filtrato)
- Il blocco dei canali al Na^+ riduce il voltaggio transepiteliale negativo verso il lume e riduce quindi la velocità di escrezione di K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}

Inibitori dei canali per il sodio

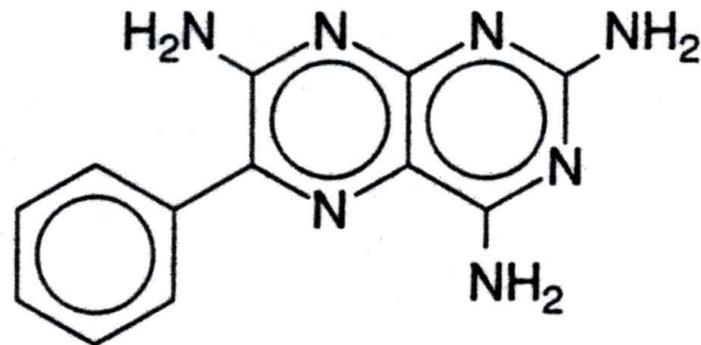
FARMACO

STRUTTURA

Amiloride



Triamterene



Inibitori dei canali per il sodio: effetti collaterali

- Iperkaliemia
- Ridotta tolleranza al glucosio
- Fotosensibilizzazione (T)
- Calcoli renali (T)

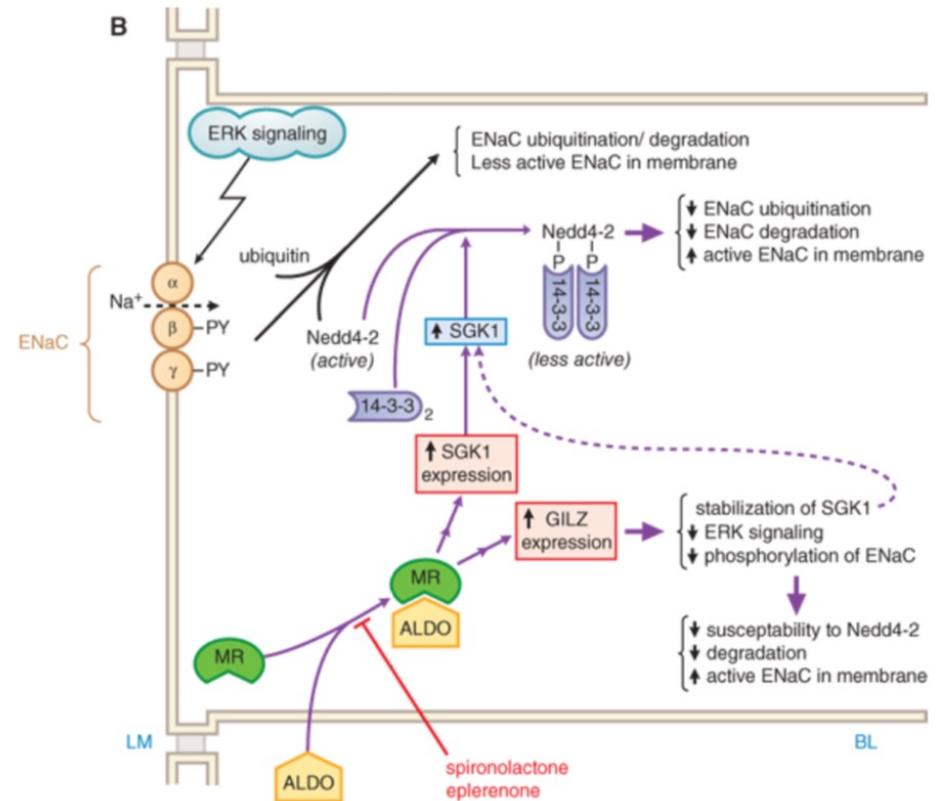
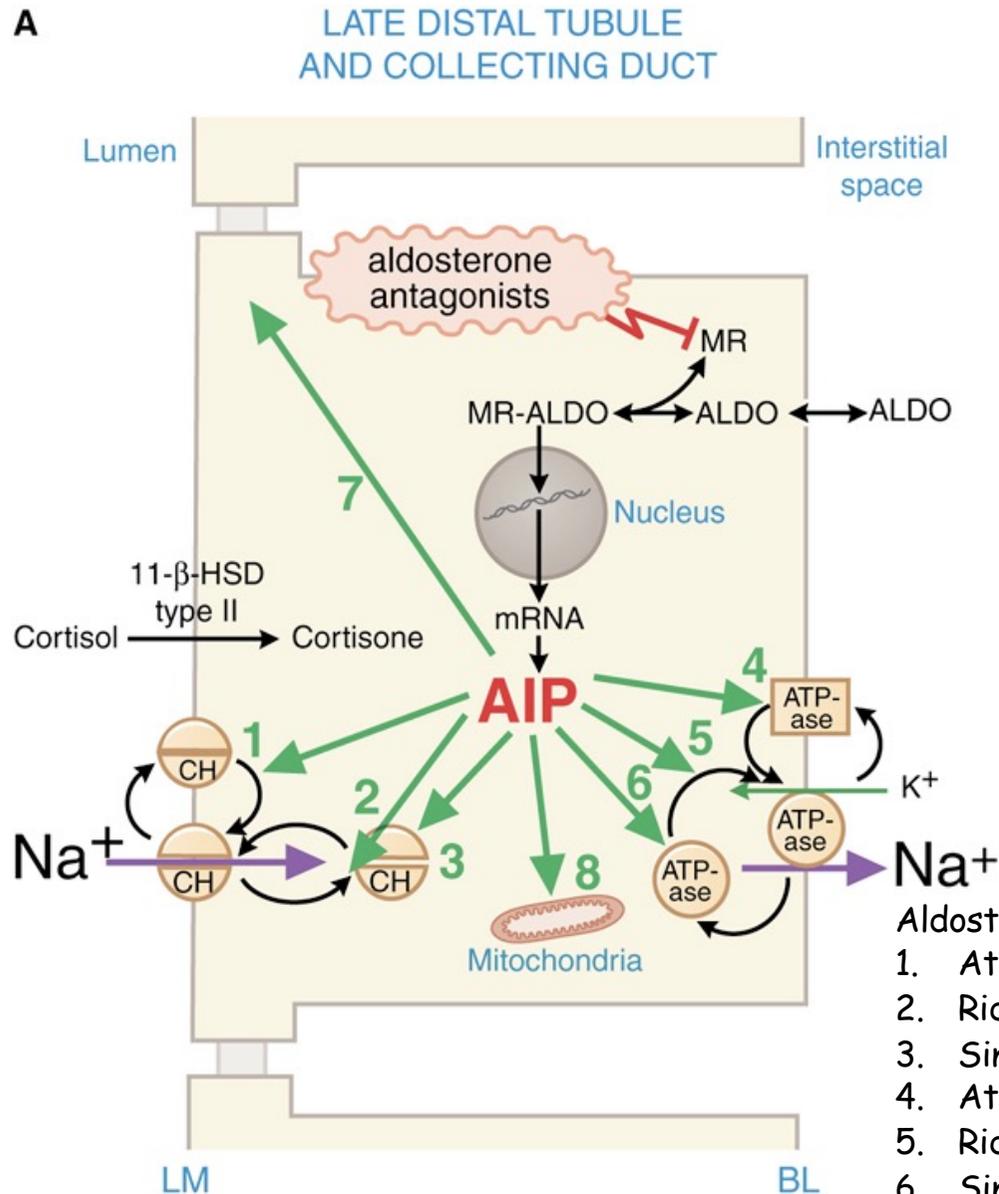
Inibitori dei canali per il sodio: usi terapeutici

- In associazione con i diuretici che promuovono perdita di potassio (tiazidici e diuretici dell'ansa)
- nell'iperaldosteronismo primario (sindrome di Conn) e secondario a insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, sindrome nefrosica

Antagonisti dell' aldosterone

- Grazie ad un legame con recettori specifici, i mineralcorticoidi provocano ritenzione idrica e salina e fanno aumentare l' escrezione di K^+ e H^+ .
- Lo spironolattone è un antagonista specifico del recettore per i mineralcorticoidi

Antagonisti dell'aldosterone



Aldosterone Induced Proteins:

1. Attivazione dei canali per il Na⁺
2. Ridistribuzione dei canali per il Na⁺ dal citosol alla membrana
3. Sintesi de novo di canali per il Na⁺
4. Attivazione della Na⁺/K⁺-ATPasi di membrana
5. Ridistribuzione della Na⁺/K⁺-ATPasi dal citosol alla membrana
6. Sintesi de novo della Na⁺/K⁺-ATPasi
7. Modificazioni di permeabilità delle giunzioni serrate
8. Maggior produzione di ATP mitocondriale

Antagonisti dell' aldosterone

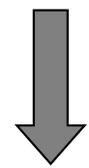
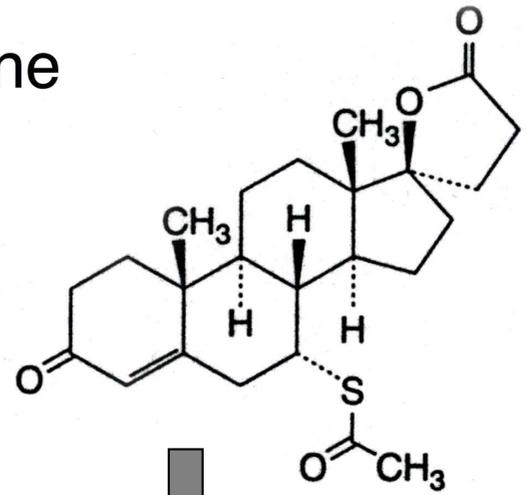
- L' effetto finale delle AIP è quello di aumentare la conduttanza al Na^+ della membrana luminale e l' attività della pompa sodio/potassio della membrana baso-laterale. Il trasporto transepiteliale di NaCl è potenziato e il voltaggio transepiteliale negativo verso il lume aumenta. Questo effetto provoca una maggior forza di traino per la secrezione di K^+ e H^+ nel lume tubulare.
- Il complesso spironolattone-recettore non è in grado di indurre la sintesi di AIP

Antagonisti dell' aldosterone

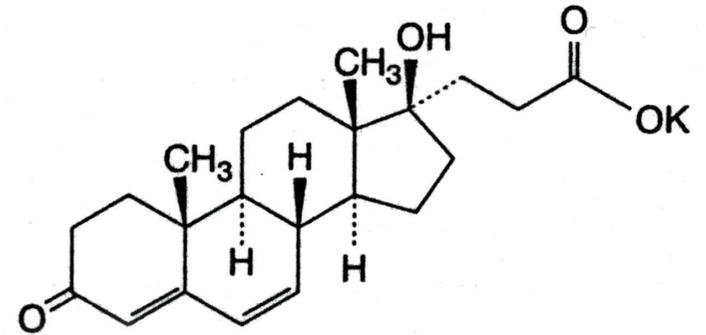
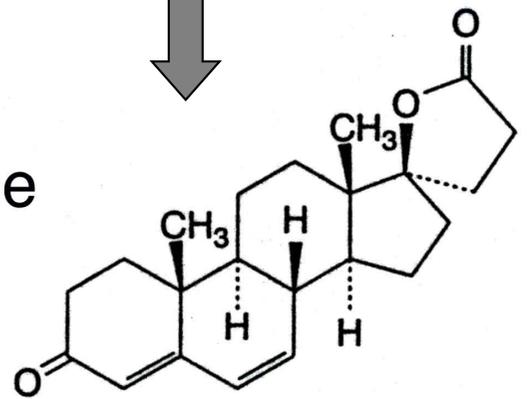
- Gli effetti sull' escrezione urinaria sono molto simili a quelli provocati dagli inibitori dei canali per il Na^+ . Tuttavia, l' efficacia clinica dello spironolattone è in funzione dei livelli endogeni di aldosterone. Maggiori sono i livelli di aldosterone nell' organismo, maggiori sono gli effetti dello spironolattone sull' escrezione urinaria.

Antagonisti dell' aldosterone

spironolattone



canrenone



canrenoato di potassio

Antagonisti dell'aldosterone: usi clinici

- In associazione con tiazidici o diuretici dell'ansa nella terapia dell'ipertensione
- Nell'ipertensione resistente da iperaldosteronismo primario o secondario (da scompenso cardiaco, cirrosi epatica, sindrome nefrosica)

Antagonisti dell' aldosterone: effetti collaterali

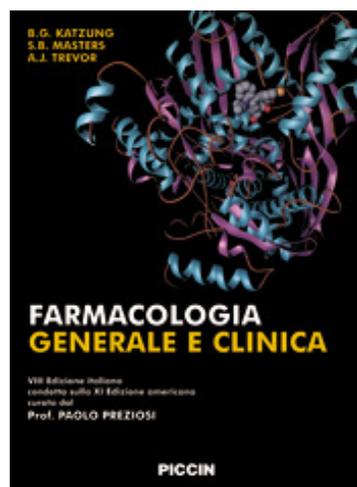
- Iperkaliemia
- A causa della sua struttura steroidea può determinare ginecomastia, impotenza, riduzione della libido, irsutismo, abbassamento del tono della voce, irregolarità del ciclo mestruale

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	---
Inspra 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.

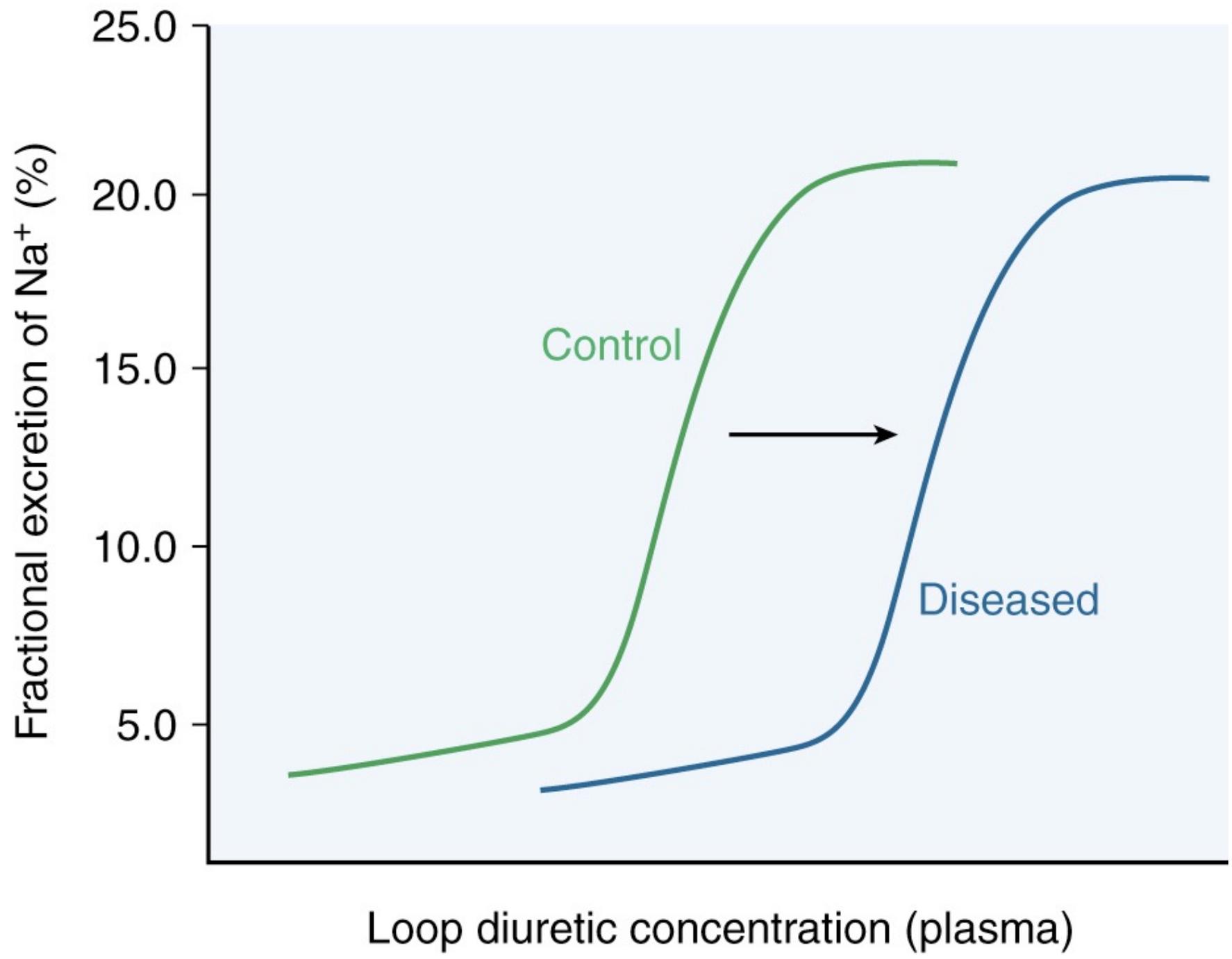
¹ Al presente approvato solo per l'ipertensione.



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

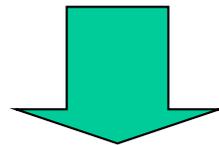
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

- Tutti i diuretici eccetto lo spironolattone devono raggiungere il loro sito d'azione luminale
- Sono molto legati all'albumina e attraversano scarsamente il filtro glomerulare
- Sono attivamente secreti nell'urina dalle cellule del tubulo renale prossimale
 - Diuretici dell'ansa, tiazidici e acetazolamide dal trasportatore degli acidi organici
 - Amiloride e triamterene dal trasportatore delle basi organiche



Insufficienza renale

- I tiazidici non funzionano con clearance della creatinina < 50 ml/min
- Diuretici dell'ansa: con clearance della creatinina di 15 ml/min il diuretico viene secreto nel lume tubulare per 1/5- 1/10



Dosi elevate!!!!