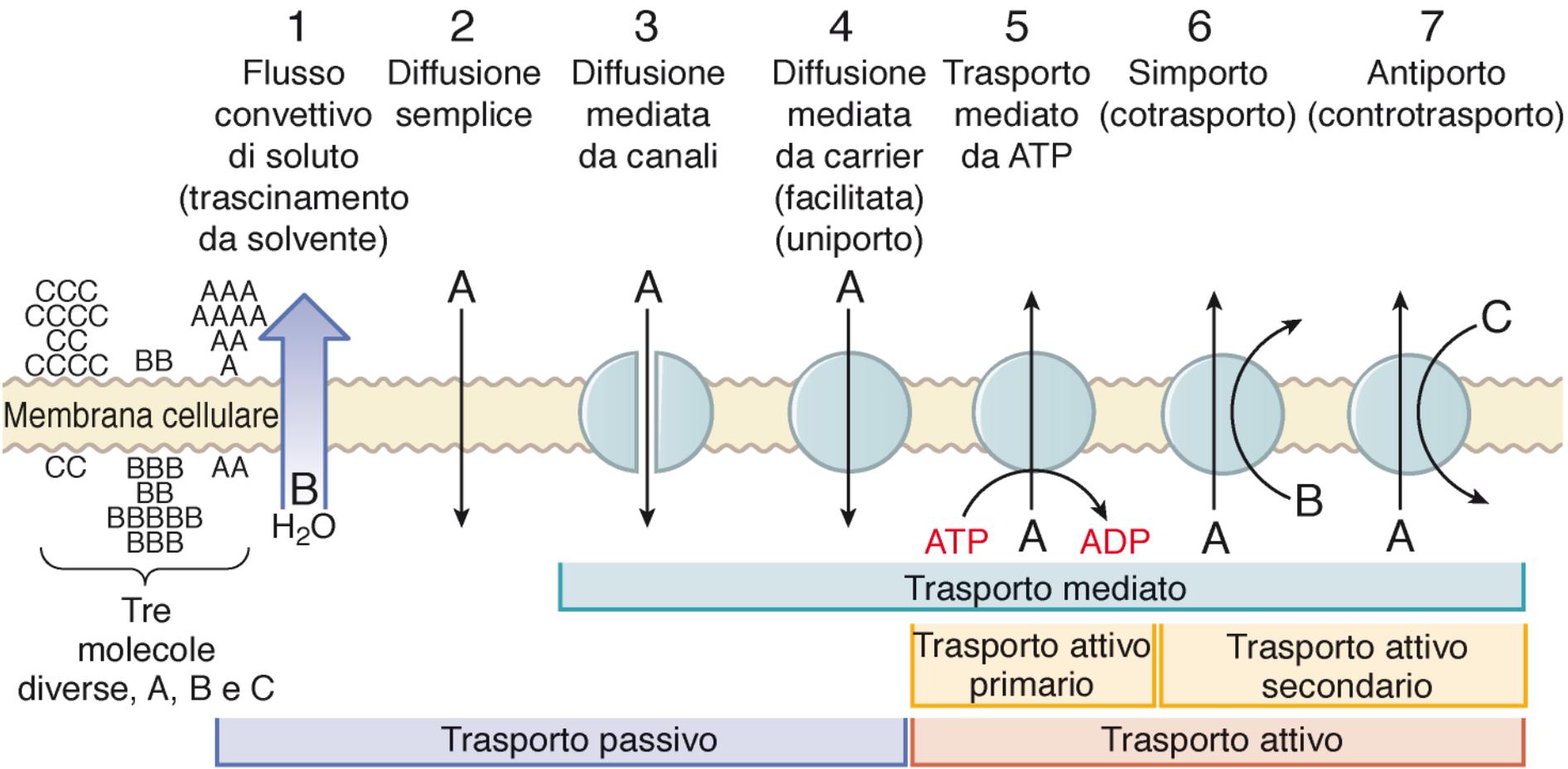




DIURETICI



DIURETICI

- Farmaci che aumentano il flusso urinario.
- Aumentano anche l'escrezione del sodio (natriuresi).
- Finalità del trattamento con diuretici: ridurre il volume dei liquidi extracellulari ed il contenuto corporeo totale di NaCl.
- L'equilibrio tra assunzione ed escrezione di Na⁺ è essenziale:
 - bilancio positivo → accumulo di fluidi → edema polmonare
 - bilancio negativo → perdita di fluidi → collasso cardio-circolatorio

“FRENO DIURETICO”

- Nel tempo, la natriuresi tende ad esaurirsi per:
 - attivazione del sistema simpatico;
 - attivazione del sistema renina-angiotensina;
 - diminuzione della pressione arteriosa;
 - aumento dell’espressione di trasportatori nelle cellule epiteliali renali;
 - ...

CLASSIFICAZIONE DEI DIURETICI

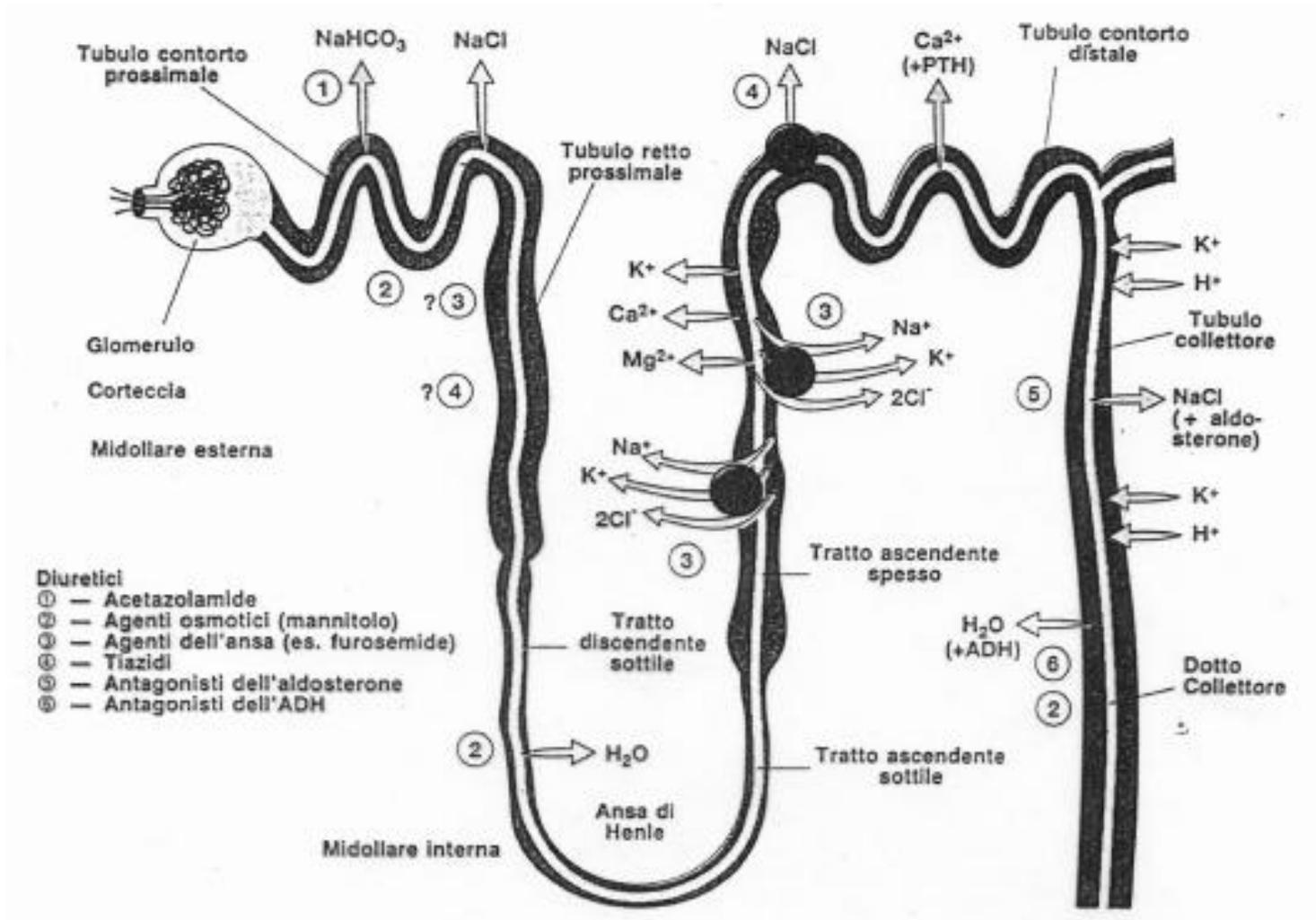
- In base al sito d'azione (es diuretici dell'ansa).
- In base all'efficacia (es diuretici drastici).
- In base alla struttura chimica (es diuretici tiazidici).
- In base agli effetti (es diuretici risparmiatori di potassio).

- Oggi sono noti i bersagli molecolari dei diuretici
→ classificazione in base al **meccanismo d'azione**.

CLASSIFICAZIONE DEI DIURETICI

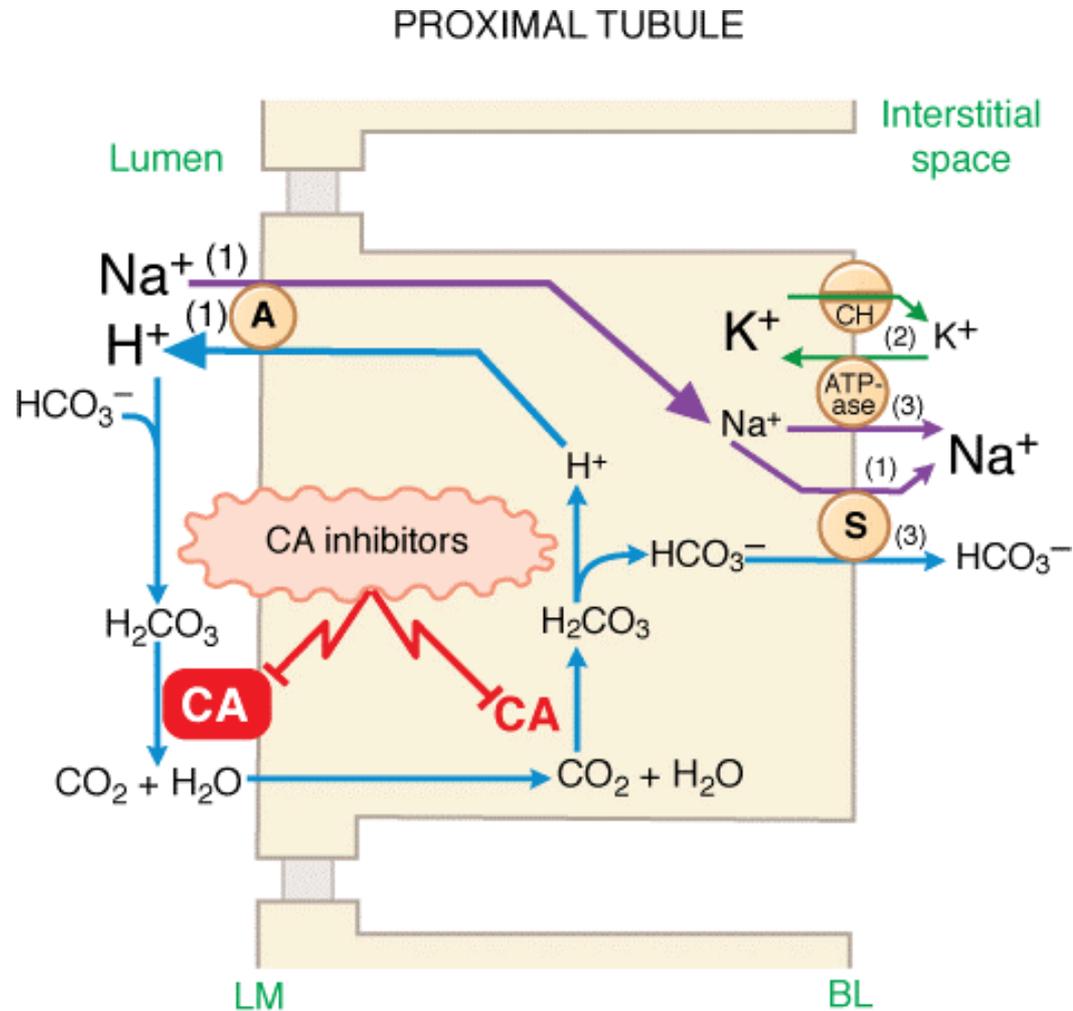
- **Inibitori dell'anidrasi carbonica**
 - acetazolamide, etoxzolamide, metazolamide, diclorfenamide
- **Diuretici dell'ansa (drastici)**
 - furosemide, acido etacrinico, etazolina, bumetamide, torsemide, piretanide, ...
- **Diuretici tiazidici**
 - clorotiazide, idroclorotiazide, clortalidone, politiazide, indapamide, ...
- **Risparmiatori di potassio**
 - triamterene, amiloride
 - spironolattone, canrenone
- **Osmotici**
 - mannitolo, glicerina, isosorbide, urea

SISTEMI TUBULARI DI TRASPORTO E SITI DI AZIONE DEI DIURETICI



TUBULO PROSSIMALE

- Riassorbimento di cloruro di sodio (40%) acqua (60%), bicarbonato di sodio (85%), glucosio e amino acidi (quasi 100%).
- Unità funzionali:
 - scambiatore Na^+/H^+
 - **ATPasi Na^+/K^+**
 - **anidrasi carbonica**
 - trasportatore di ione bicarbonato
 - sistemi di secrezione di acidi e basi organiche.
- Permeabilità all'acqua: permeabile.



Riassorbimento di NaHCO_3 nel tubulo prossimale e meccanismo d'azione diuretici degli inibitori dell'anidrasi carbonica (CA).

A, antiporter, S, symporter, CH, canale ionico. (La reazione catalizzata effettivamente dall'anidrasi carbonica è $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$; tuttavia, $\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{OH}^- + \text{H}^+$ e $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$; quindi la reazione netta è $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$). I numeri fra parentesi indicano la stechiometria.

INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA

ACETAZOLAMIDE

Meccanismo d'azione

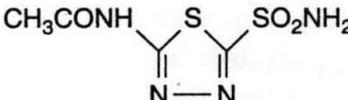
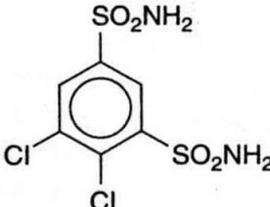
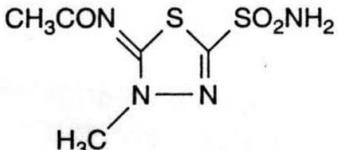
- inibizione dell'anidasi carbonica
 - mancata disponibilità tubulare di H^+ per lo scambio con Na^+ e aumento di HCO_3^- urinario (in parte riassorbiti più sotto, con perdita di K^+)
 - alcalinizzazione delle urine
 - acidosi metabolica
 - refrattarizzazione

Composizione elettrolitica urinaria durante la diuresi

	ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
control	1	6	50	15	60	1
mannitolo	↑↑	≈	↑	≈↑	↑	≈↑
acetazolamide	↑	↑↑	↑	↑↑	≈	↑↑↑
tiazidi	↑	≈↑	↑↑	↑	↑↑	↑
furosemide	↑↑	≈	↑↑↑	↑	↑↑↑	≈
amiloride	≈↑	↑	≈↑	↓	≈↑	≈↑

INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA

Struttura e farmacocinetica

FARMACO	STRUTTURA	POTENZA RELATIVA	ASSORBIMENTO ORALE	$t_{1/2}$	VIA D'ELIMINAZIONE
Acetazolamide	 <chem>CC(=O)NC1=NC(=S1)S(=O)(=O)N</chem>	1	Quasi completo	6-9 ore	R
Diclorfenamide	 <chem>NS(=O)(=O)c1cc(Cl)c(Cl)cc1S(=O)(=O)N</chem>	30	DI	DI	DI
Metazolamide	 <chem>CC(=O)NC1=NC(C)=S1S(=O)(=O)N</chem>	>1 <10	Quasi completo	~14 ore	25% R, 75% M

Abbreviazioni: R, escrezione renale del farmaco immodificato; M, metabolismo; DI, dati insufficienti.

INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA

ACETAZOLAMIDE

Indicazioni

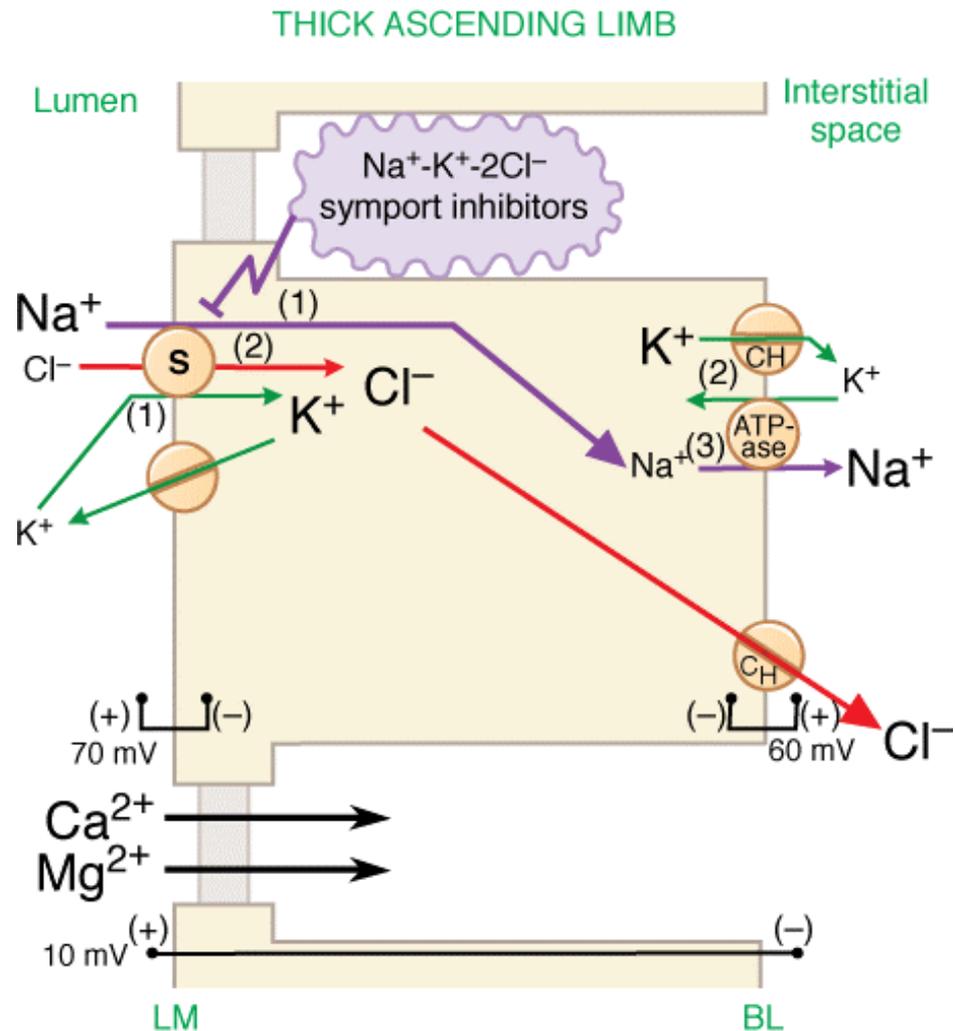
- POCO UTILIZZATI (refrattarizzazione)
- edema da insufficienza cardiaca
- glaucoma (riducono la velocità di formazione dell'umor acqueo)
- epilessia

Tossicità

- rari eventi tossici
- mielodepressione
- allergia
- sonnolenza, parestesie

ANSA DI HENLE

- Riassorbimento di acqua nel segmento sottile; di cloruro di sodio (35%) nel segmento spesso ascendente.
- Unità funzionali: (nel segmento spesso ascendente)
 - **cotrasporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$**
 - **ATPasi Na^+/K^+**
 - canale K^+ .
- Permeabilità all'acqua: impermeabile il segmento spesso ascendente
- Un segmento del nefrone “critico”: compensa eventuali carenze di riassorbimento nel tubolo contorto prossimale; i segmenti a valle non hanno capacità di riassorbire il liquido in uscita dall'ansa.



Riassorbimento di NaCl nel segmento principale ascendente e meccanismo d'azione diuretici degli inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$.

S, *symporter*, CH, canale ionico. I numeri tra parentesi indicano la stechiometria. I voltaggi indicati sono le differenze di potenziale tra le membrane o cellule rappresentate.

DIURETICI DELL'ANSA

FUROSEMIDE, ACIDO ETACRINICO

Meccanismo d'azione:

- inibizione della pompa ionica $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$
 - perdita di Na^+ e Cl^- e diminuzione della differenza di potenziale transepiteliale
 - diminuzione del riassorbimento di Ca^{2+} (recuperato più sotto) e di Mg^{2+}
 - perdita di K^+ per scambio con Na^+ (a valle)

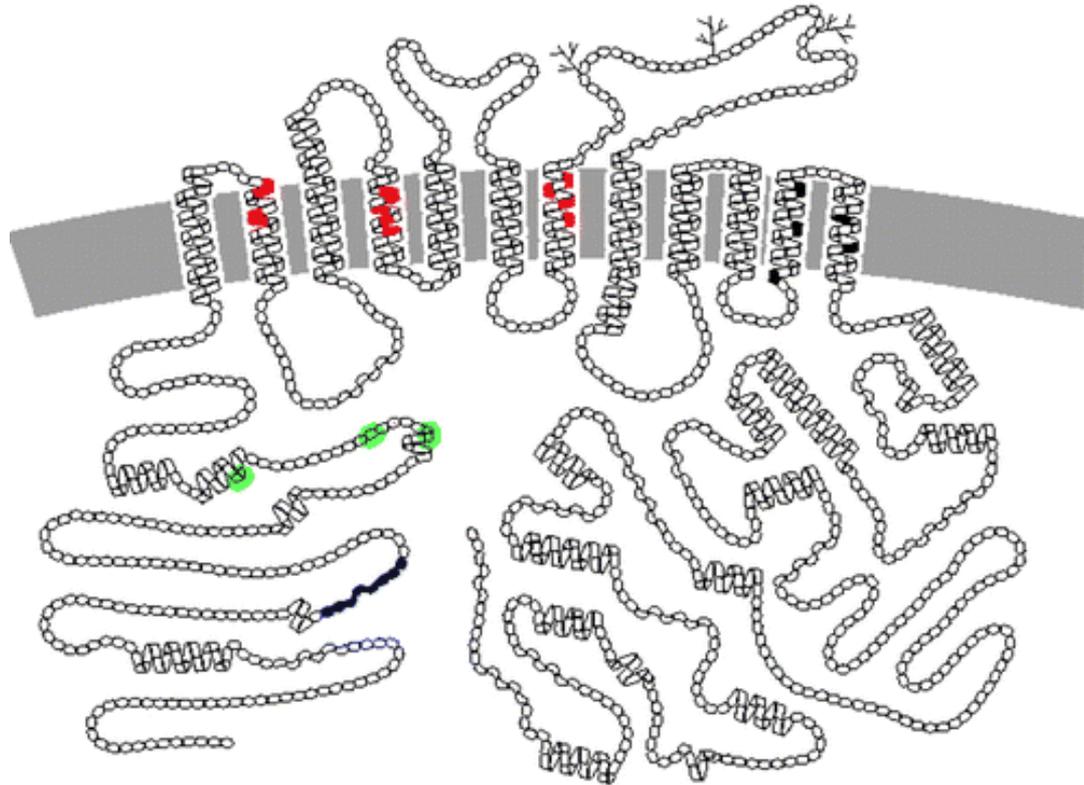
Altri effetti:

- vasodilatazione (vasi capacitativi)
- aumento della secrezione di renina (per alterazione del trasporto di Na^+ nella macula densa e attivazione orto-simpatica).

Farmacocinetica:

- secreti dal tubulo prossimale.

Il co-trasportatore $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$



Composizione elettrolitica urinaria durante la diuresi

	ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
control	1	6	50	15	60	1
mannitolo	↑↑	≈	↑	≈↑	↑	≈↑
acetazolamide	↑	↑↑	↑	↑↑	≈	↑↑↑
tiazidi	↑	≈↑	↑↑	↑	↑↑	↑
furosemide	↑↑	≈	↑↑↑	↑	↑↑↑	≈
amiloride	≈↑	↑	≈↑	↓	≈↑	≈↑

DIURETICI DELL'ANSA

Struttura e farmacocinetica

FARMACO	STRUTTURA	POTENZA RELATIVA	ASSORBIMENTO ORALE	$t_{1/2}$	VIA D'ELIMINAZIONE
Furosemide		1	11-90%	0.3-3.4 ore	60% R, 40% M
Bumetanide		40	59-89%	0.3-1.5 ore	65% R, 35% M
Acido etacrinico		0.7	Quasi completo	0.5-1 ore	65% R, 35% M
Torasemide		3	79-91%	0.8-6 ore	30% R, 70% M
Azosemide*		DI	DI	DI	DI
Muzolimina*		DI	DI	DI	DI
Piretanide		3	~80%	0.6-1.5 ore	50% R, 50% M
Tripamide*		DI	DI	DI	DI

* Non disponibile in commercio.

Abbreviazioni: R, escrezione renale del farmaco immodificato; M, metabolismo; DI, dati insufficienti.

DIURETICI DELL'ANSA

FUROSEMIDE, ACIDO ETACRINICO

Indicazioni:

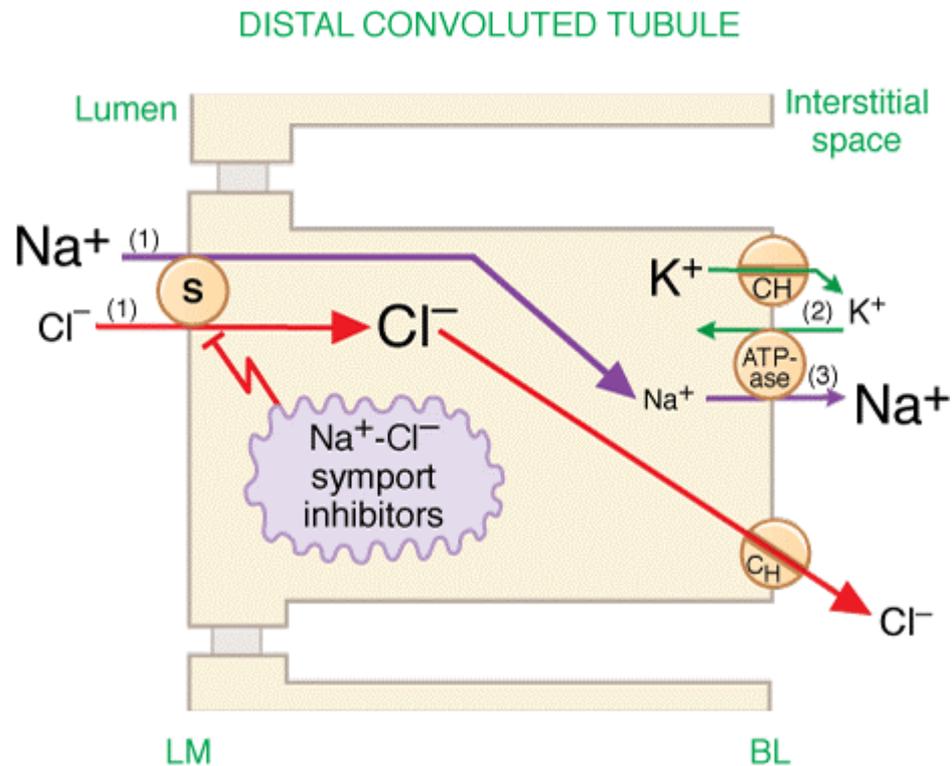
- edema polmonare acuto
- scompenso cardiaco cronico
- ipertensione resistente ad altri farmaci
- diuresi forzata
- edema da insufficienza renale cronica
- (ascite da cirrosi epatica)

Effetti secondari:

- iponatremia ed ipotensione
- ipopotassemia e ipomagnesiemia (pox. aritmie)
- ritenzione di acido urico con la somministrazione cronica (meccanismo?)
- trombosi venose
- ototossicità (inibizione del trasporto di elettroliti nell'orecchio interno → alterazione della composizione dell'endolinfa)

TUBULO CONTORTO DISTALE

- Riassorbimento di cloruro di sodio (10%).
- Unità funzionali:
 - **cotrasporto Na⁺/Cl⁻**
 - **ATPasi Na⁺/K⁺**
 - Ca²⁺ canale
 - scambiatore Na⁺/ Ca²⁺ .
- Permeabilità all'acqua: poco permeabile.



Riassorbimento di NaCl nel tubulo contorto distale e meccanismo d'azione diuretici degli inibitori del simporto $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$.

S, *symporter*, CH, canale ionico. I numeri tra parentesi indicano la stechiometria.

DIURETICI TIAZIDICI

CLOROTIAZIDE, IDROCLOROTIAZIDE

Meccanismo d'azione:

- inibizione del co-trasportatore Na^+/Cl^- del tubulo distale (e modesta inibizione dell'anidrasi carbonica)
 - perdita di Na^+ , Cl^- (e HCO_3^-)
 - perdita di K^+ e ipokaliemia
- aumento del riassorbimento di Ca^{2+} .

Farmacocinetica:

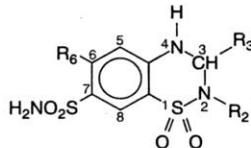
- secreti dal tubulo prossimale
- $t/2$ variabile.

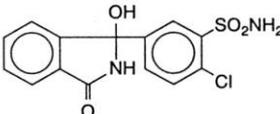
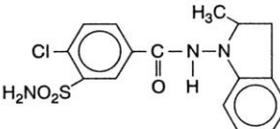
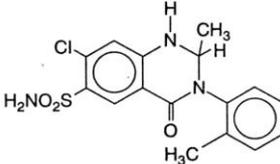
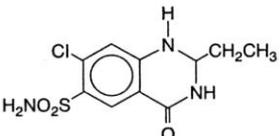
Composizione elettrolitica urinaria durante la diuresi

	ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
control	1	6	50	15	60	1
mannitolo	↑↑	≈	↑	≈↑	↑	≈↑
acetazolamide	↑	↑↑	↑	↑↑	≈	↑↑↑
tiazidi	↑	≈↑	↑↑	↑	↑↑	↑
furosemide	↑↑	≈	↑↑↑	↑	↑↑↑	≈
amiloride	≈↑	↑	≈↑	↓	≈↑	≈↑

TIAZIDICI

Struttura e farmacocinetica



FARMACO	STRUTTURA	POTENZA RELATIVA	ASSORBIMENTO ORALE	t _{1/2}	VIA D'ELIMINAZIONE
Bendroflumetiazide	R ₂ = H, R ₃ = CH ₂ -  , R ₆ = CF ₃	10	Quasi completo	3-3.9 ore	30% R, 70% M
Benzotiazide	R ₂ = H, R ₃ = CH ₂ -S-CH ₂ -  , R ₆ = Cl (Insaturazione tra C3 e N4)	1	DI	DI	DI
Clorotiazide	R ₂ = H, R ₃ = H, R ₆ = Cl (insaturazione tra C3 e N4)	0.1	10-21%	1.5 ore	R
Idroclorotiazide	R ₂ = H, R ₃ = H, R ₆ = Cl	1	65-75%	2.5 ore	R
Idroflumetiazide	R ₂ = H, R ₃ = H, R ₆ = CF ₃	1	~50%	12-27 ore	40-80% R, 20-60% M
Meticotiazide	R ₂ = CH ₃ , R ₃ = CH ₂ Cl, R ₆ = Cl	10	DI	DI	M
Politiazide	R ₂ = CH ₃ , R ₃ = CH ₂ SCH ₂ CF ₃ , R ₆ = Cl	25	Quasi completo	~25 ore	25% R, 75% U
Triclorometiazide	R ₂ = H, R ₃ = CHCl ₂ , R ₆ = Cl	25	DI	2-7 ore	DI
Clortalidone		1	60-70%	44 ore	65% R, 10% B, 25% U
Indapamide		20	Quasi completo	10-22 ore	M
Metolazone		10	~65%	4-5 ore	80% R, 10% B, 10% M
Chinetazone		1	DI	DI	DI

DIURETICI TIAZIDICI

CLOTIAZIDE, IDROCLOROTIAZIDE

Indicazioni:

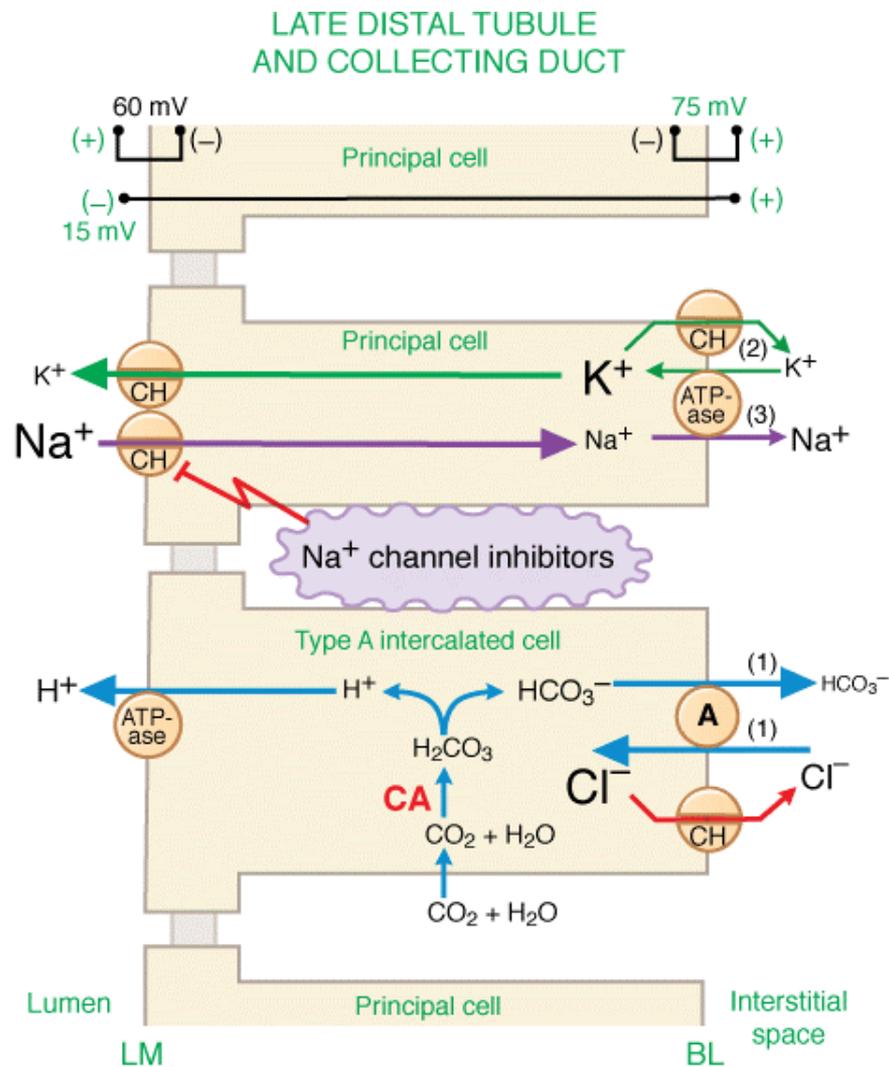
- edemi cardiaci (insufficienza cardiaca congestizia), epatici (cirrosi), renali (insufficienza renale cronica, glomerulonefrite, sindrome nefrosica)
- ipertensione

Effetti secondari:

- iponatremia ed ipotensione
- ipopotassemia (pox. aritmie)
- ipercalcemia
- altri squilibri elettrolitici: ipomagnesemia, iperuricemia, iperammoniemia
- iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
- rari disturbi SNC (vertigini, cefalea, debolezza), GI (nausea, vomito, diarrea o stipsi), sessuale (impotenza), ematico, cutaneo.

TUBULO COLLETTORE

- Riassorbimento di cloruro di sodio (2-5%) e acqua.
- Unità funzionali in cellule principali:
 - **canale Na⁺**
 - canale K⁺
 - **ATPasi Na⁺/ K⁺**.
- Permeabilità all'acqua: permeabile (NB: ADH).



Riassorbimento di Na^+ nel tubulo distale distale finale e nel dotto collettore e meccanismo d'azione diuretica degli inibitori dei canali per il Na^+ . Il riassorbimento di Cl^- (non rappresentato) si verifica per via paracellulare e transcellulare e il meccanismo preciso del trasporto di Cl^- sembra essere specie-specifico. A, *antiporter*; CH, canale ionico; CA, anidraasi carbonica. I numeri fra parentesi indicano la stechiometria. I voltaggi indicati sono le differenze di potenziale tra le membrane o cellule rappresentate.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

TRIAMTERENE E AMILORIDE

Meccanismo d'azione:

- inibizione dei canali per il Na^+
 - ridotto riassorbimento di Na^+
 - ridotta differenza di potenziale transepiteliale
 - ridotta secrezione di K^+ (e H^+) e ridotto riassorbimento di Cl^- .

Farmacocinetica:

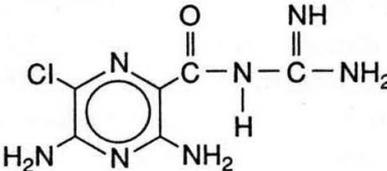
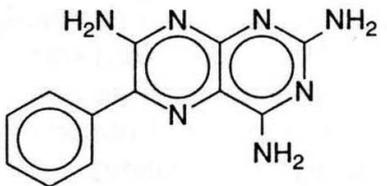
- un metabolita attivo del triamterene.

Composizione elettrolitica urinaria durante la diuresi

	ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
control	1	6	50	15	60	1
mannitolo	↑↑	≈	↑	≈↑	↑	≈↑
acetazolamide	↑	↑↑	↑	↑↑	≈	↑↑↑
tiazidi	↑	≈↑	↑↑	↑	↑↑	↑
furosemide	↑↑	≈	↑↑↑	↑	↑↑↑	≈
amiloride	≈↑	↑	≈↑	↓	≈↑	≈↑

RISPARMIATORI DI POTASSIO

Struttura e farmacocinetica

FARMACO	STRUTTURA	POTENZA RELATIVA	ASSORBIMENTO ORALE	$t_{1/2}$	VIA D'ELIMINAZIONE
Amiloride		1	15-25%	21 ore	R
Triamterene		0.1	30-70%	4.2 ore	M

Abbreviazioni: R, escrezione renale del farmaco immodificato; M, metabolismo; tuttavia, il triamterene è trasformato in un metabolita attivo escreto con l'urina.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

TRIAMTERENE E AMILORIDE

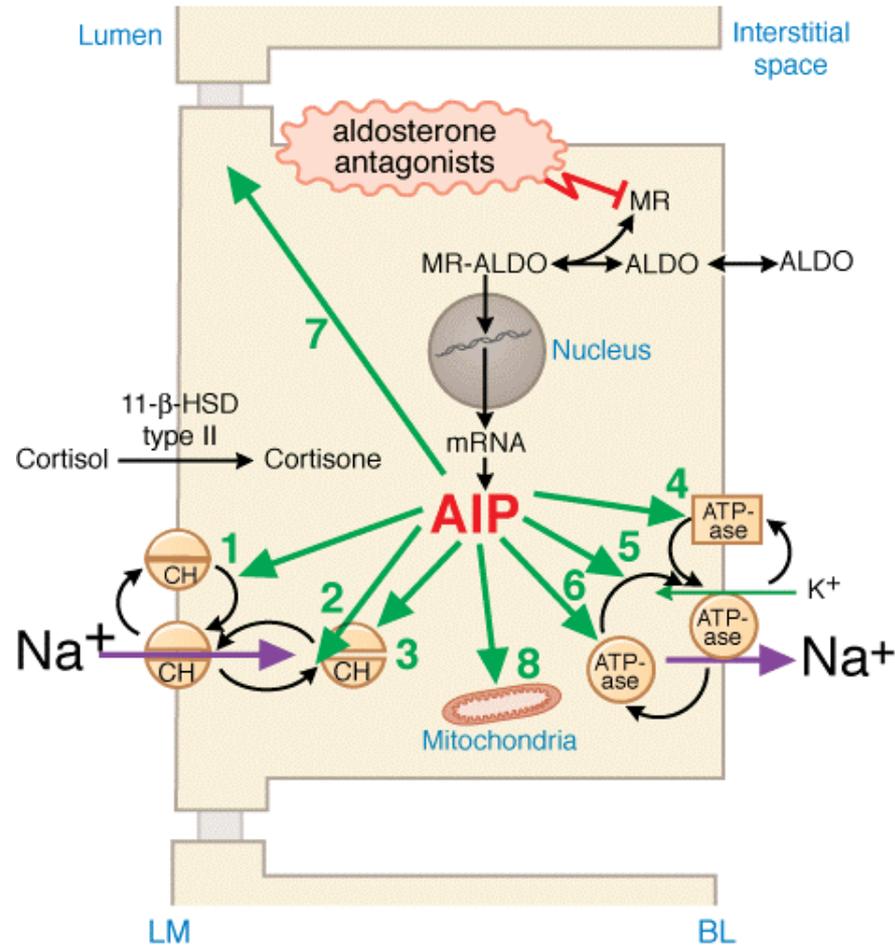
Indicazioni:

- associazione con altri diuretici (tiazidici).

Effetti secondari:

- iperpotassemia;
- nausea, vomito, diarrea;
- cefalea (amiloride); crampi, vertigine (triamterene).

A

LATE DISTAL TUBULE
AND COLLECTING DUCT

Effetti dell'aldosterone sul tubulo distale e finale e sul dotto collettore, e meccanismo d'azione diuretici degli antagonisti dell'aldosterone.

AIP, proteine indotte dall'aldosterone; ALDO, aldosterone; MR, recettore dei mineralcorticoidi; CH, canale ionico; 1, attivazione dei canali per il Na⁺ di membrana; 2, redistribuzione 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, redistribuzione della Na⁺/K⁺-ATPasi dal citosol alla membrana; 6, sintesi de novo della Na⁺/K⁺-ATPasi; 7, modificazioni della permeabilità delle giunzioni serrate; 8, maggior produzione di ATP mitocondriale.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

SPIRONOLATONE

Meccanismo d'azione:

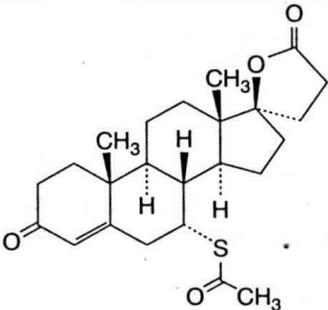
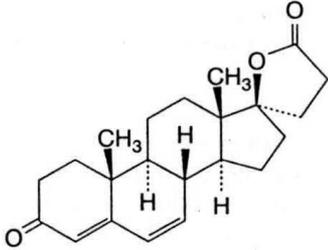
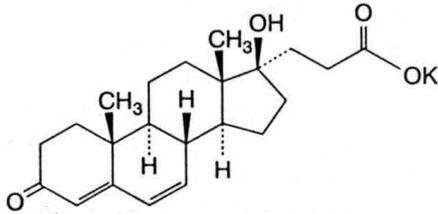
- antagonismo competitivo del legame dell'aldosterone al suo recettore
 - (in funzione dei livelli di aldosterone) inibizione dei canali per il Na^+ e della pompa Na^+/K^+
 - ridotto riassorbimento di Na^+
 - ridotta differenza di potenziale transepiteliale
 - ridotta secrezione di K^+ (e H^+), e ridotto riassorbimento di Cl^- .

Farmacocinetica:

- metabolita attivo (canrenone) con emivita lunga
- gli unici diuretici per i quali non è richiesto l'ingresso nel lume.

MINERALCORTICOIDI

Struttura e farmacocinetica

FARMACO	STRUTTURA	ASSORBIMENTO ORALE	$t_{1/2}$	VIA D'ELIMINAZIONE
Spironolattone		60-70%	1.6 ore	M
Canrenone		DI	5 ore	M
Canrenoato di potassio		DI	DI	M

Abbreviazioni: M, metabolismo; DI, dati insufficienti.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

SPIRONOLATONE

Indicazioni:

- associazione con altri diuretici (tiazidici)
- correzione dell'iperkaliuria da altri diuretici o da iperaldosteronismo
- edema refrattario dei cirrotici.

Effetti secondari:

- iperpotassemia (potenzialmente fatale)
- interferenza con il metabolismo degli ormoni sessuali: menorragia e amenorrea nella donna, ginecomastia e impotenza nell'uomo
- pox diarrea, gastrite, ulcera; sonnolenza, letargia, confusione, cefalea

NB: l'intensità degli effetti dipende dai livelli endogeni di aldosterone.

DIURETICI OSMOTICI

MANNITOLO, GLICERINA, ISOSORBIDE, UREA

Meccanismo d'azione:

- soluti ultrafiltrati e non riassorbibili
 - diminuzione del riassorbimento di acqua nei segmenti permeabili (tubulo prossimale e tratto discendente dell'ansa)
 - aumento di volume della preurina
 - aumento della velocità di flusso
 - diminuzione del tempo di contatto preurina-epitelio
 - diminuzione del riassorbimento di Na^+ e di altri elettroliti.

Farmacocinetica:

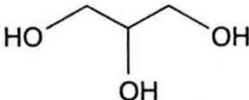
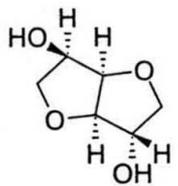
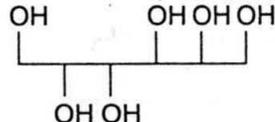
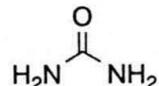
- glicerina e isosorbide os
- mannitolo e urea i.v.

Composizione elettrolitica urinaria durante la diuresi

	ml/min	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
control	1	6	50	15	60	1
mannitolo	↑↑	≈	↑	≈↑	↑	≈↑
acetazolamide	↑	↑↑	↑	↑↑	≈	↑↑↑
tiazidi	↑	≈↑	↑↑	↑	↑↑	↑
furosemide	↑↑	≈	↑↑↑	↑	↑↑↑	≈
amiloride	≈↑	↑	≈↑	↓	≈↑	↑

OSMOTICI

Struttura e farmacocinetica

FARMACO	STRUTTURA	ASSORBIMENTO ORALE	$t_{1/2}$	VIA D'ELIMINAZIONE
Glicerina	 <chem>OCC(O)CO</chem>	Attivo per via orale	0.5-0.75 ore	M
Isosorbide	 <chem>O[C@H]1O[C@H]2CO[C@@H]1O[C@H]2O</chem>	Attivo per via orale	5-9.5 ore	R
Mannitolo	 <chem>O[C@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H](O)CO</chem>	Trascurabile	0.25-1.7 ore*	R
Urea	 <chem>NC(=O)N</chem>	Trascurabile	DI	R

*Nell'insufficienza renale, 6-36 ore.

Abbreviazioni: R, escrezione renale del farmaco immodificato; M, metabolismo; DI, dati insufficienti.

DIURETICI OSMOTICI

MANNITOLE, GLICERINA, ISOSORBIDE, UREA

Indicazioni:

- anti-edema cerebrale
- anti-glaucoma acuto
- induzione di poliuria in corso di intossicazioni acute
- profilassi dell'insufficienza renale acuta (traumi estesi, emolisi massiva, ...).

Effetti secondari:

- iperglicemia
- aumento della massa circolante (attenzione nello scompenso cardiaco).

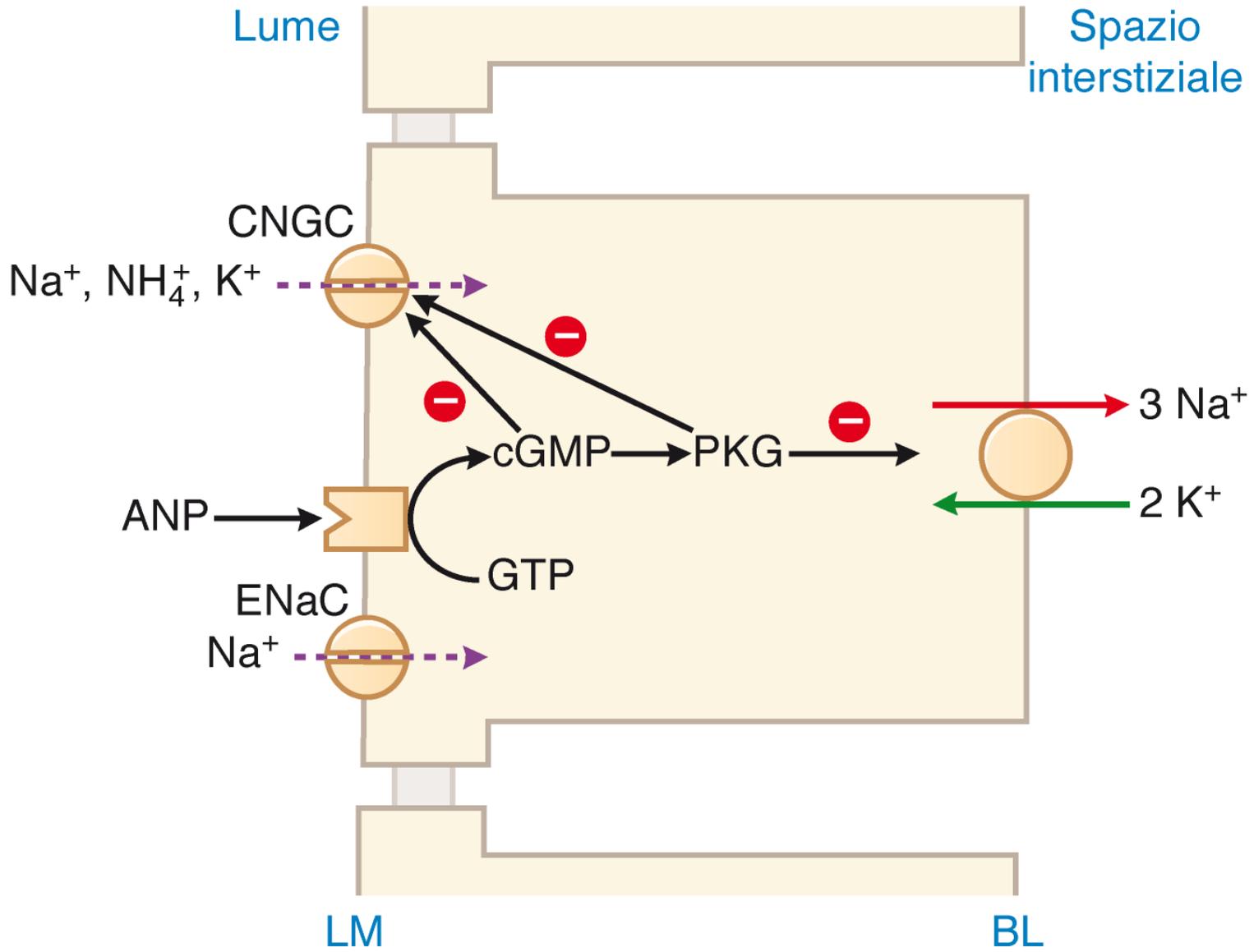
Peptidi natriuretici

ANP, BNP, CNP, urodilatina

Sono peptidi prodotti dal cuore e dagli endoteli.

Sono disponibili i peptidi ricombinanti umani ANP (carperitide) e BNP (nesiritide)

I peptidi natriuretici agiscono sul dotto collettore della midollare interna.



Peptidi natriuretici

ANP, BNP, CNP, urodilatina

I peptidi natriuretici sono somministrati i.v. e hanno breve emivita.

Oltre alla azione diuretica neiritide diminuisce le resistenze sistemiche e polmonari in modo dose dipendente.

Indicazioni: insuff cardiaca congestizia acuta scompensata. Il farmaco viene prescritto assieme ai diuretici. La somministrazione del farmaco e' limitata a 48 h.

Impiego clinico diuretici

- Correggere la malattia all'origine dell'edema
- Ridurre apporto Na^+
- Somministrare diuretici

