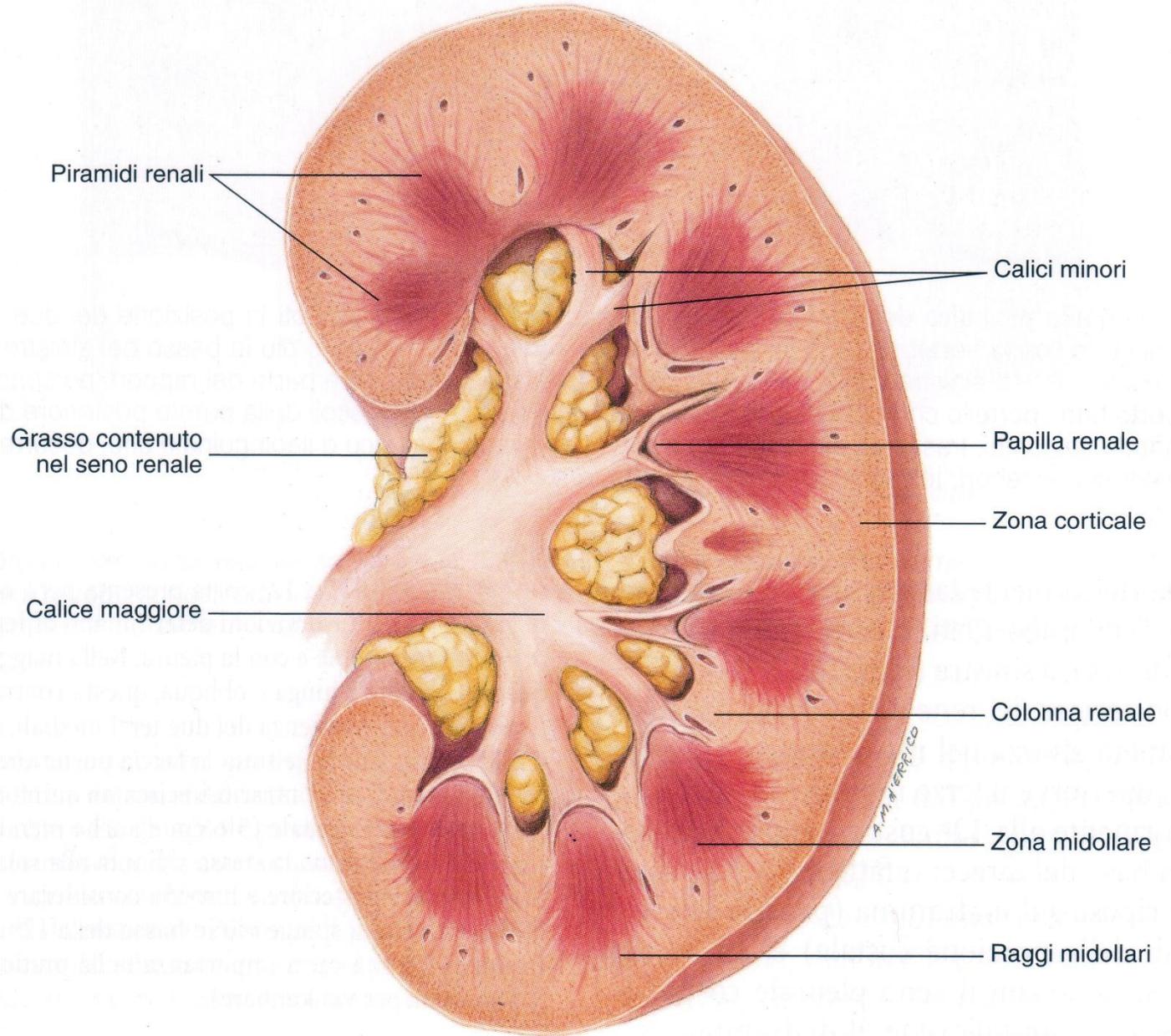


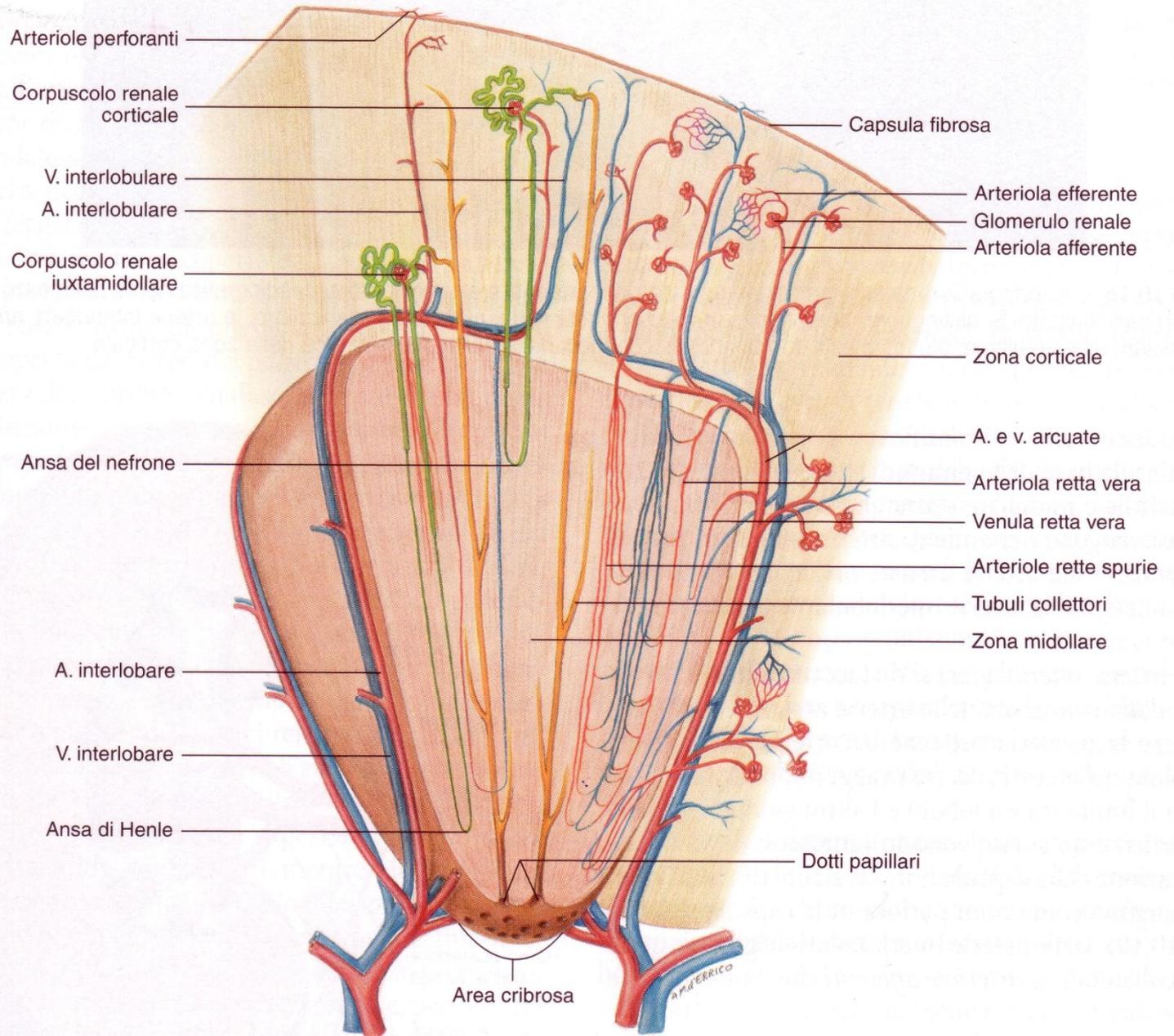
DIURETICI

- Ipertensione
- Glaucoma
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Edema
- Cirrosi
- Insufficienza renale

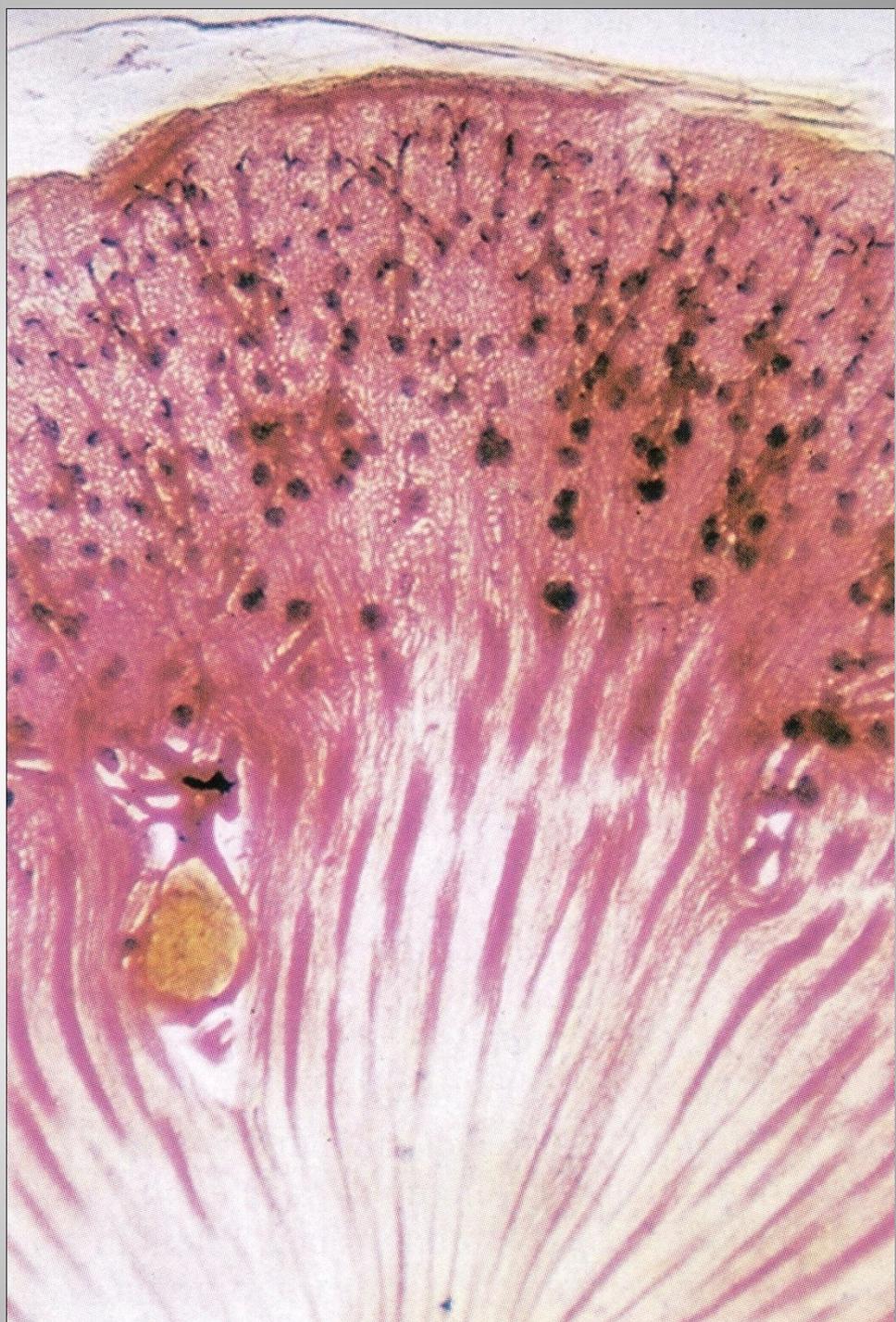
RENE



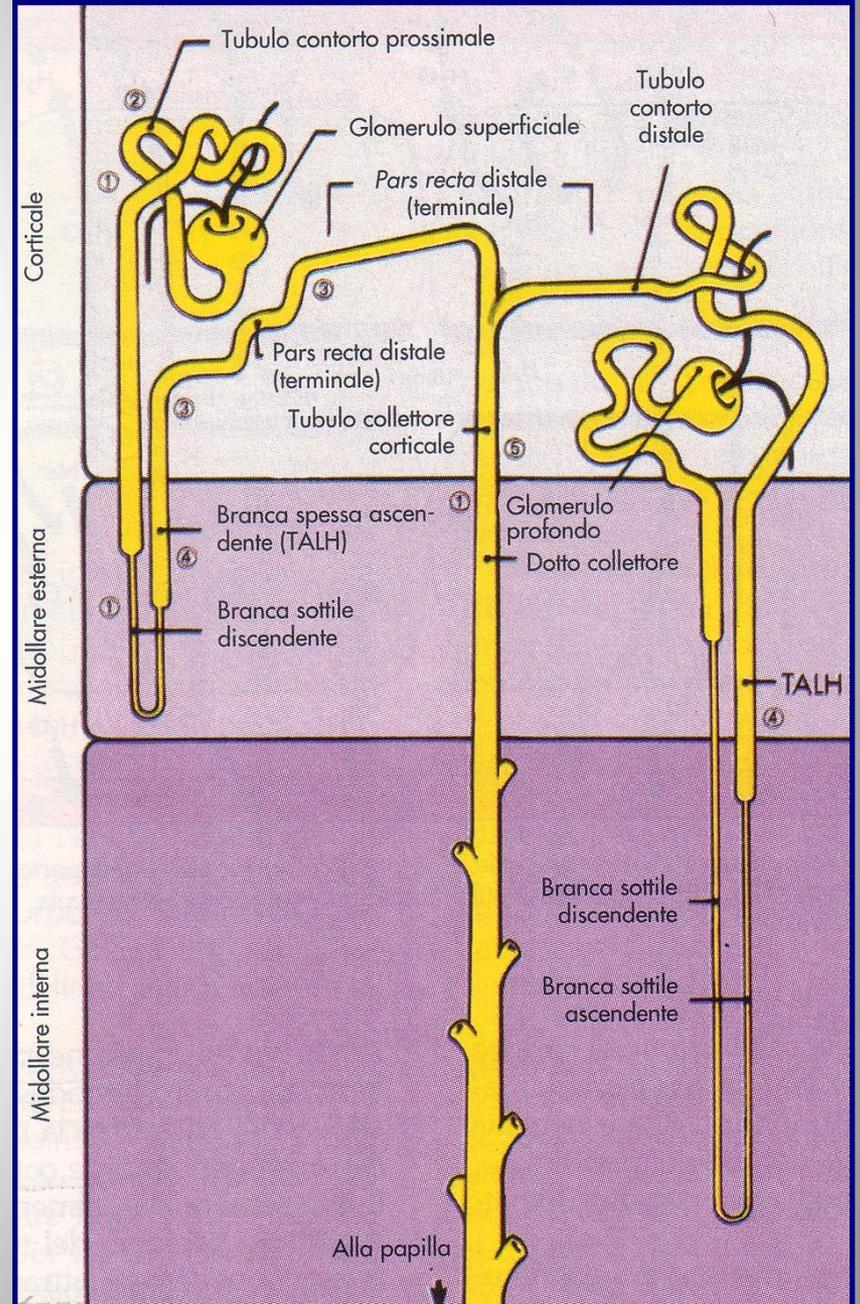
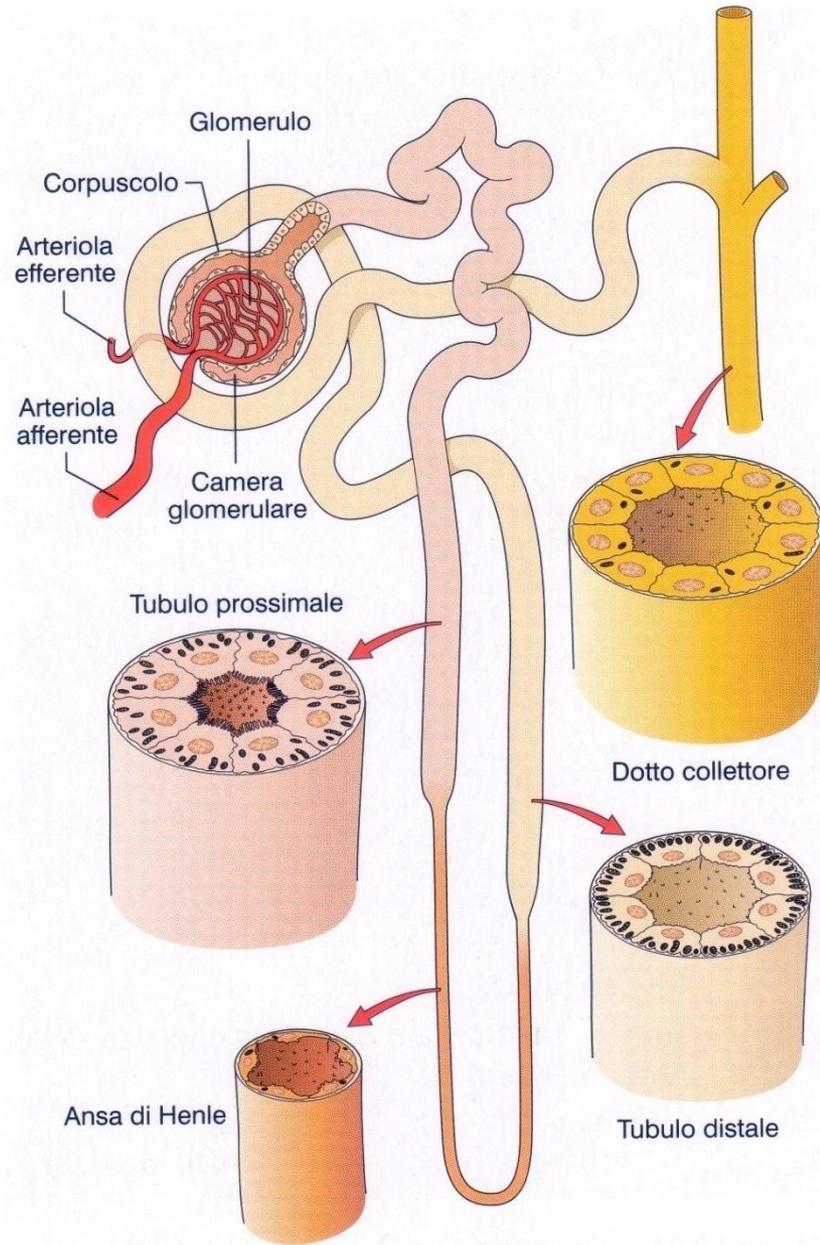
RENE



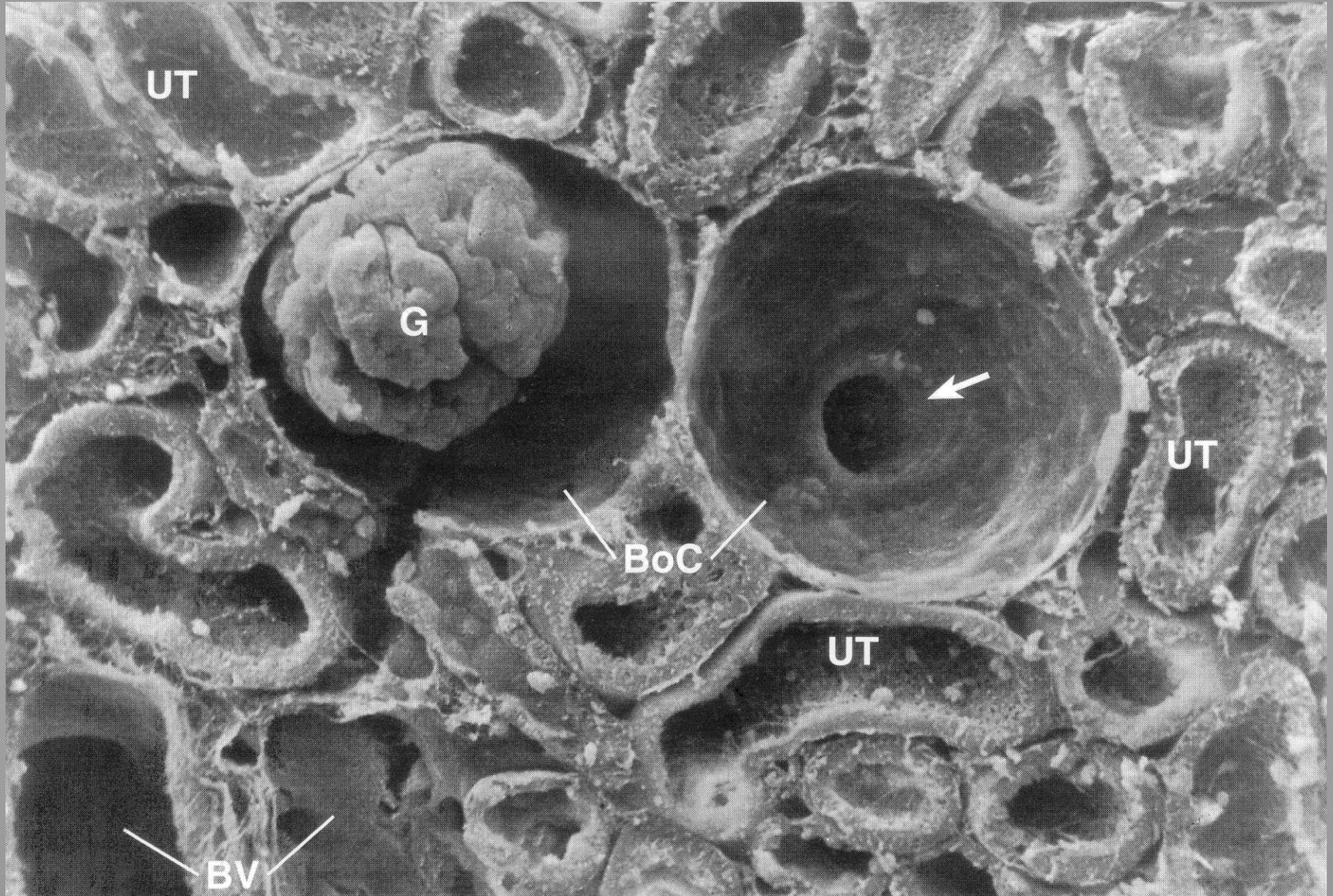
RENE



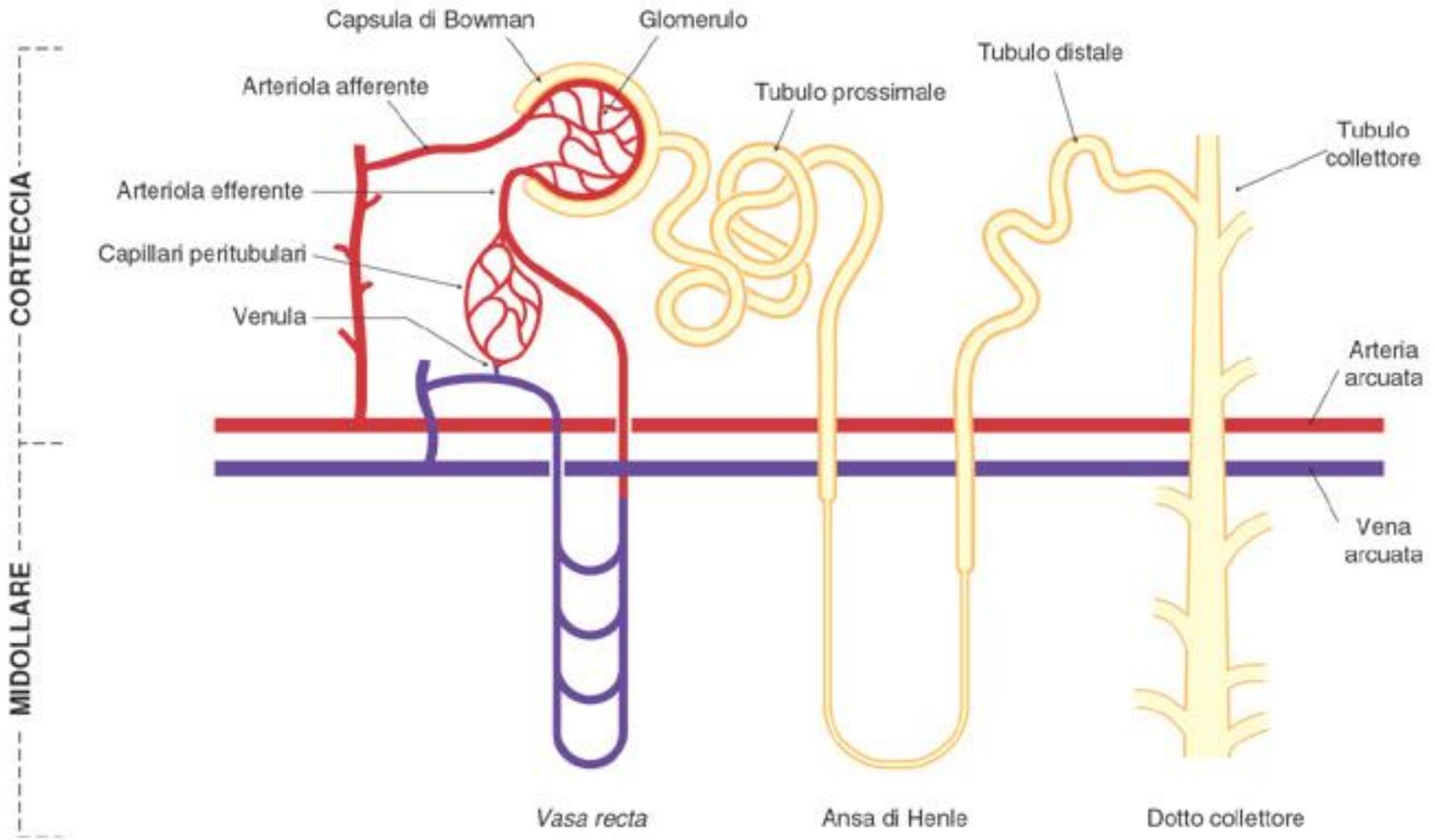
RENE: NEFRONE



RENE: NEFRONE



RENE:



nefrone

RENE

- 120 ml ultrafiltrato/min
- Urina prodotta 1 ml/min
- 99% dell'ultrafiltrato glomerulare è riassorbito

RENE

- Il volume dei fluidi extracellulari è determinato principalmente dal:

Na⁺

- È il catione predominante “out”

CONCENTRAZIONI IONICHE INTRACELLULARI ED EXTRACELLULARI

Ione	Intracellulare	Extracellulare
Na⁺	5-15 mM	145 mM
K⁺	140 mM	5 mM
Mg²⁺	0.5 mM	1-2 mM
Ca²⁺	10⁻⁷ mM	1-2 mM
H⁺	10^{-7.2} M (pH 7.2)	10^{-7.4} M (pH 7.4)
Cl⁻	5-15 mM	110 mM
Anioni fissi	high	0 mM

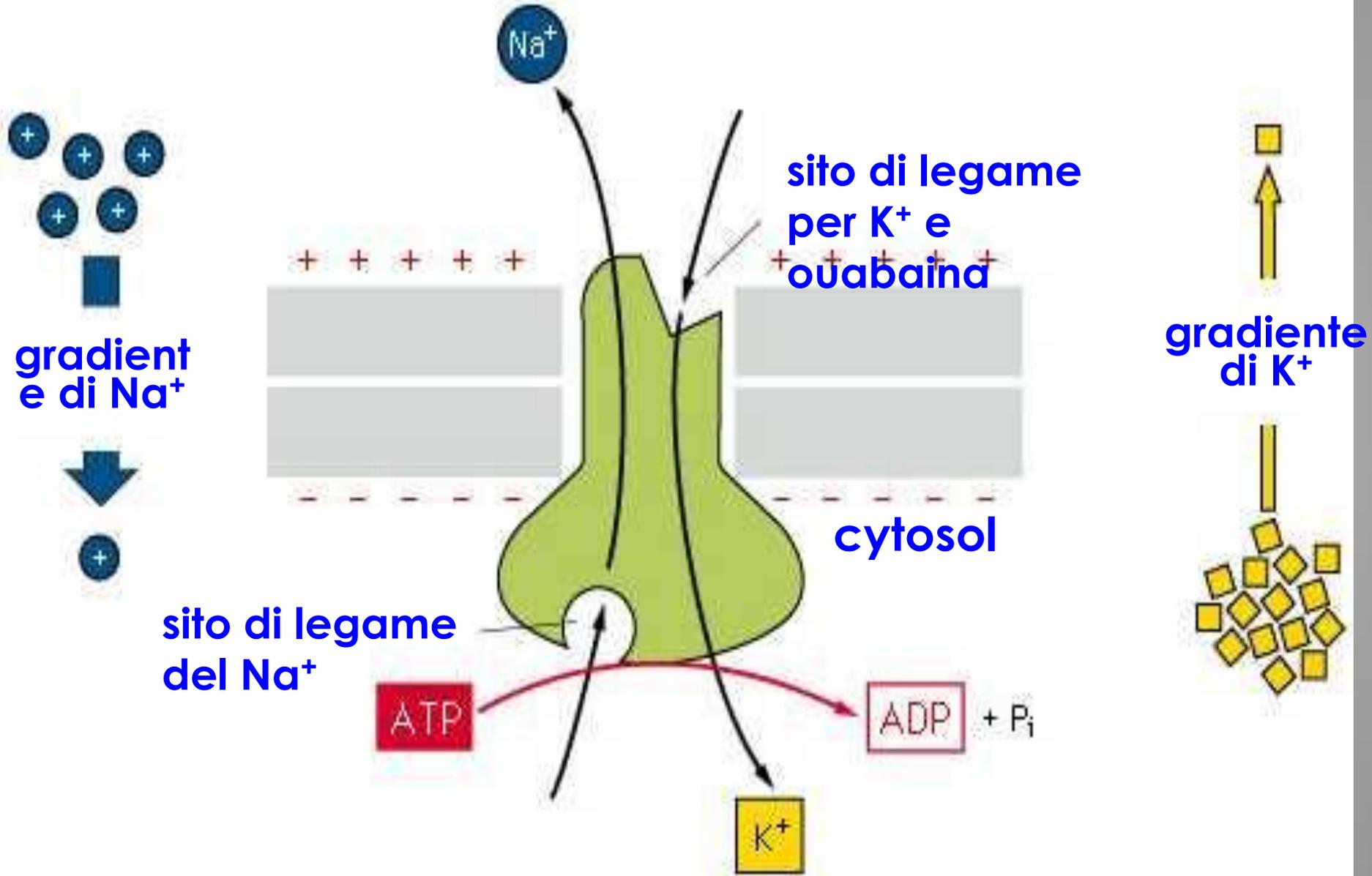
RENE

- Il volume dei fluidi extracellulari è determinato principalmente dal:

Na⁺

- È il catione predominante “out”
- I suoi movimenti sono regolati da meccanismi di trasporto attivo

Na⁺/K⁺ ATPASI

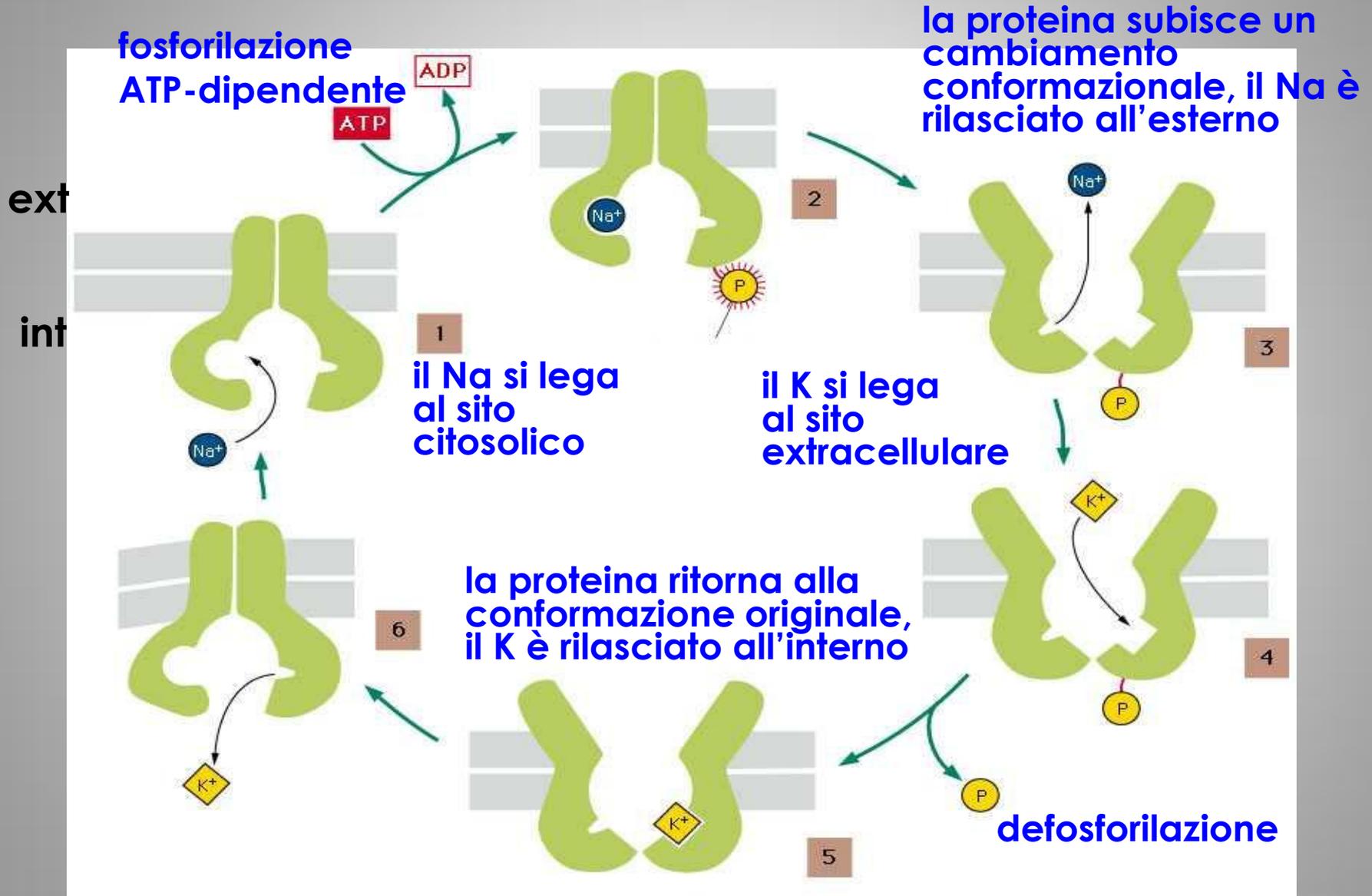


Na⁺/K⁺ ATPASI

- La pompa idrolizza l'ATP ad ADP per trasportare simultaneamente 3 Na⁺ dalla cellula e 2 K⁺ dentro la cellula ad ogni ciclo della pompa
- La Na⁺-K⁺ ATPasi è responsabile di >30% del consumo totale di ATP
- Mantiene un gradiente del Na⁺ (ext>int) e del K⁺ (int>ext)
- Contribuisce a creare un potenziale di membrana negativo all'interno

Ione	Intracellulare	Extracellulare
Na ⁺	5-15 mM	145 mM
K ⁺	140 mM	5 mM

Ciclo della pompa Na^+/K^+ ATPasi



1 ciclo \approx 10 millisecondi

Caratteristiche della pompa

Velocità di attività dipendente dalla concentrazione intracellulare di Na^+

Bloccata dal glicoside cardiattivo ouabaina e bassa $[\text{ATP}]_i$

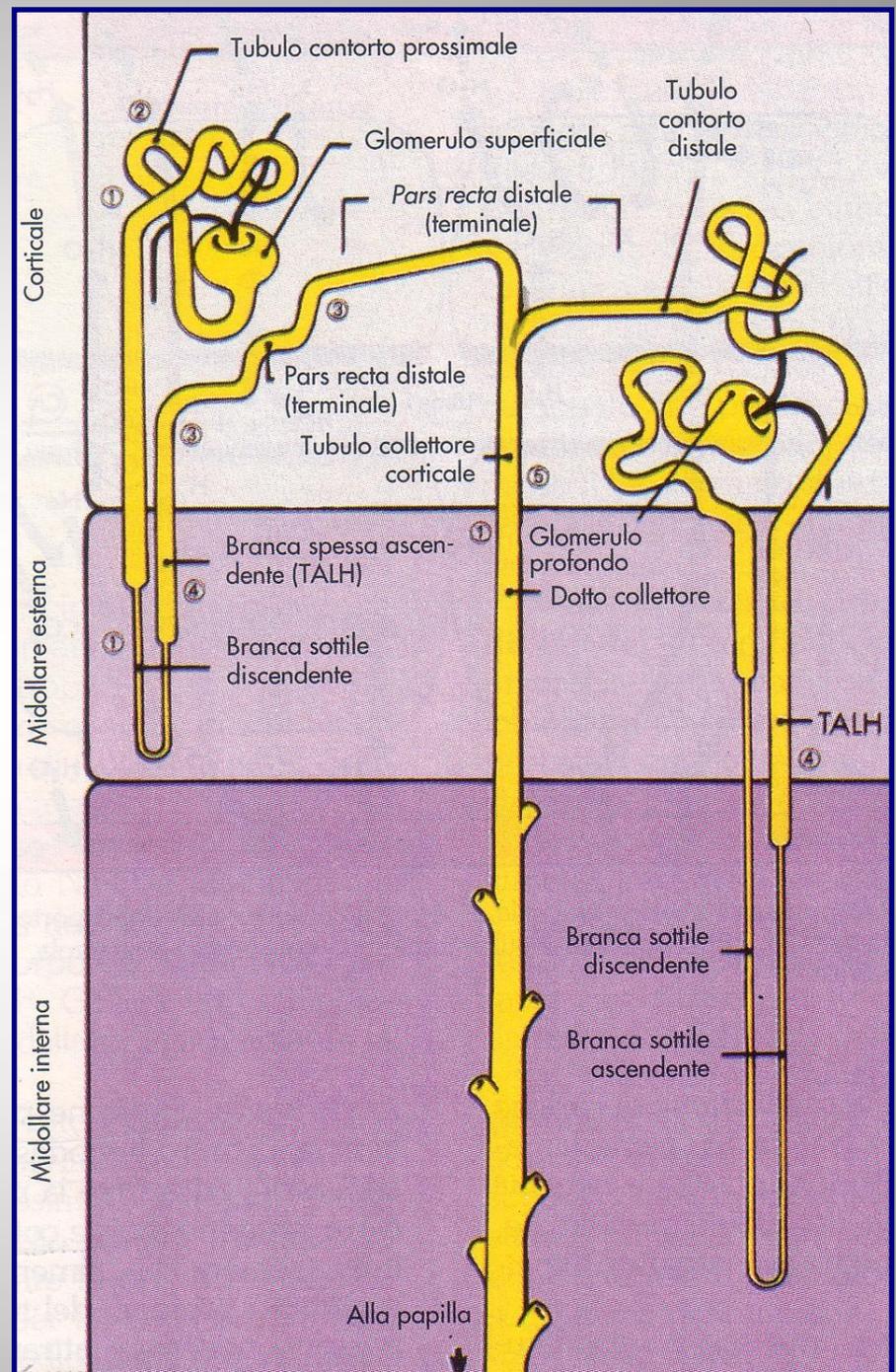
Stechiometria - 3 Na^+ fuori, 2 K^+ dentro, 1 ATP usato

Elettrogenica, può generare direttamente da -2 a -20 mV

Tiene la pressione osmotica sotto controllo, prevenendo il rigonfiamento cellulare



RENE

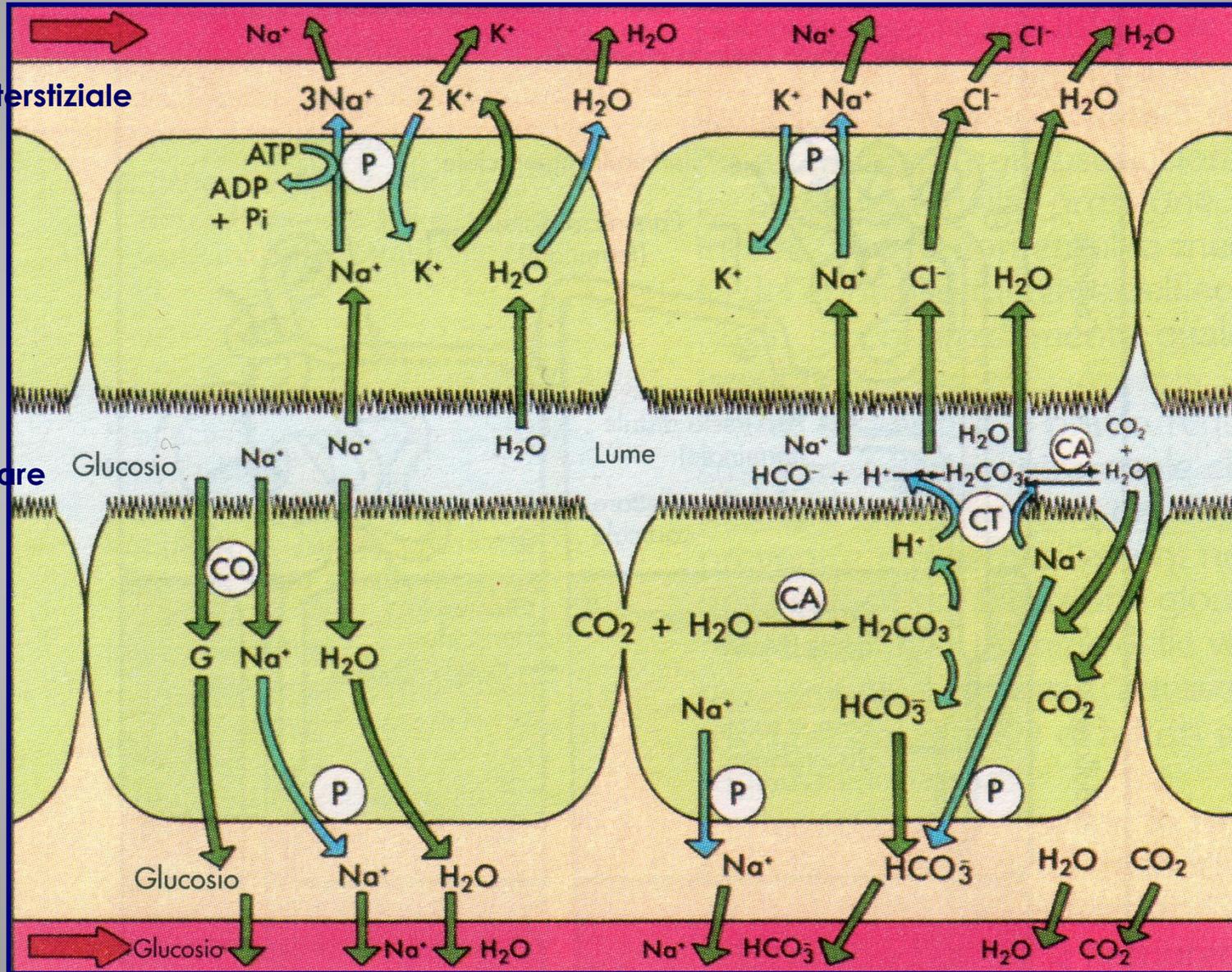


Riassorbimento tubulare: *tubulo prossimale*

capillare

spazio interstiziale

filtrato glomerulare



Riassorbimento tubulare: ***tubulo prossimale***

- Il passaggio del sodio dal lume è garantito da un gradiente elettrochimico, quindi:

diffusione passiva

ma anche...

Riassorbimento tubulare: ***tubulo prossimale***

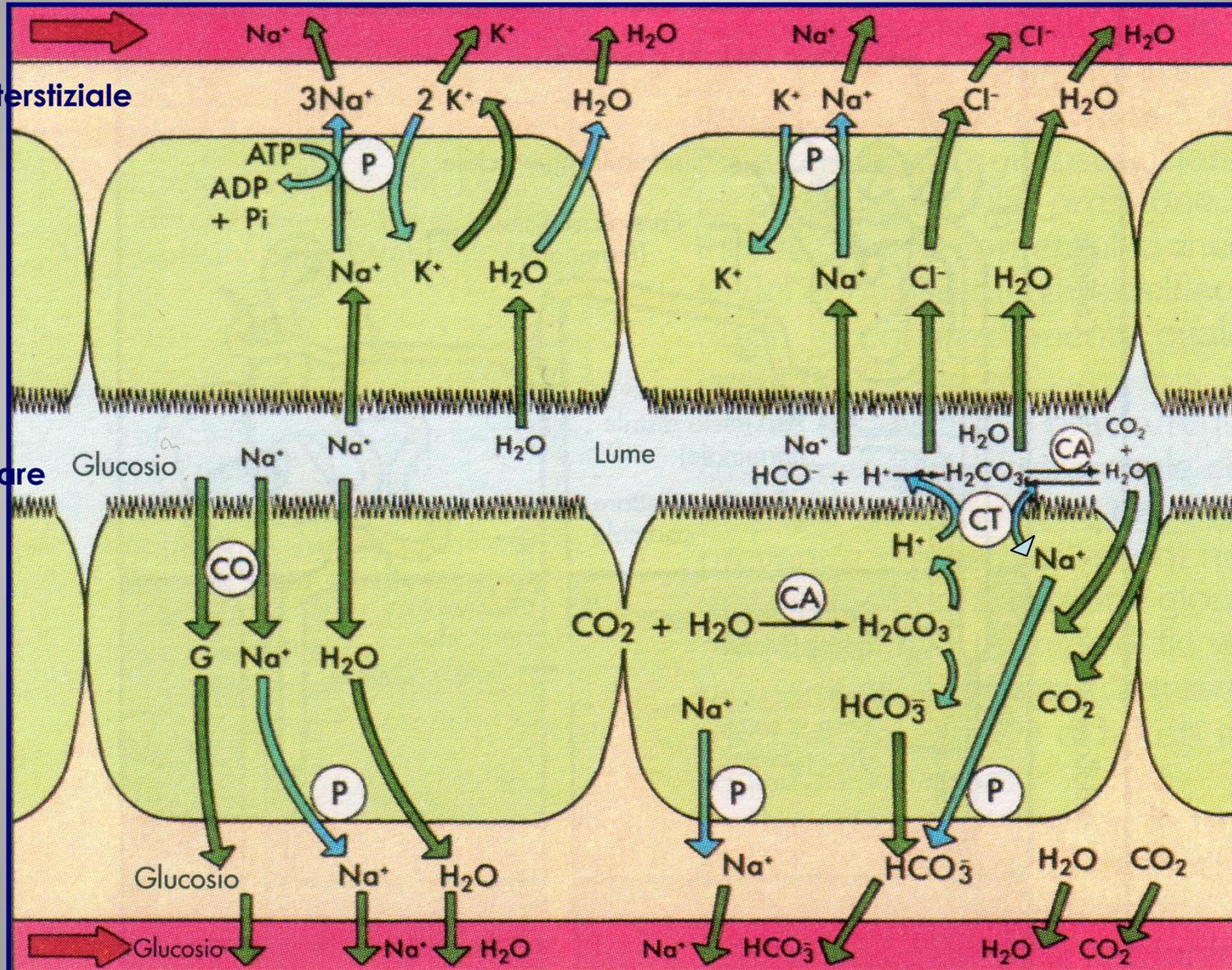
- Diffusione con ioni cloro
- Cotrasporto con molecole non ionizzate o con anioni acidi
- Antiporto con H^+

Riassorbimento tubulare: *tubulo prossimale*

capillare

spazio interstiziale

filtrato glomerulare



Riassorbimento tubulare: ***tubulo prossimale***

***Dal liquido interstiziale ai capillari
peritubulari:***

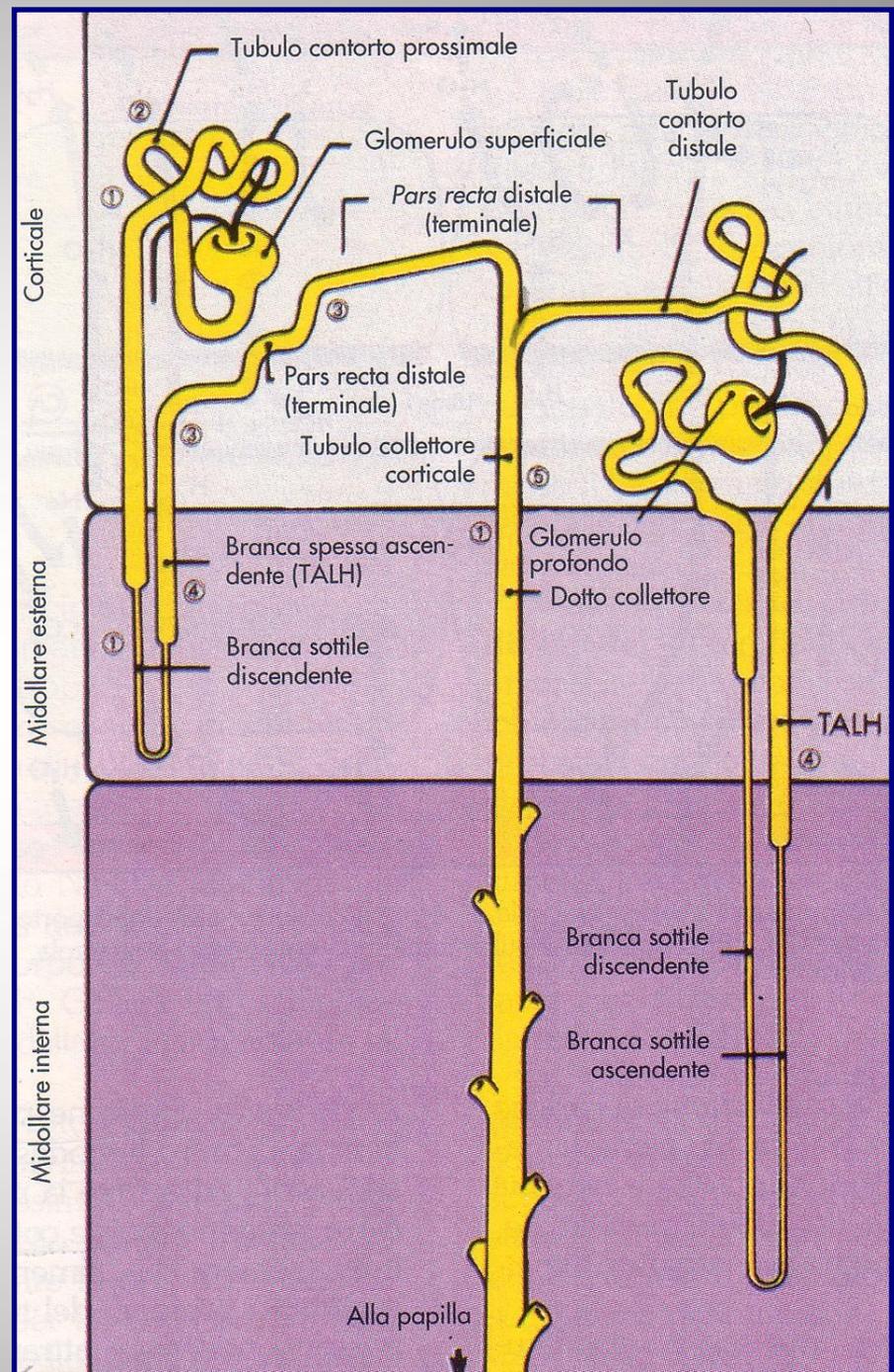
- *spinta della pressione interstiziale*
- *attrazione della pressione oncotica*

Riassorbimento tubulare: *tubulo prossimale*

- Tra la porzione convoluta e retta viene riassorbito:
 - H_2O : 70% (!!!)
 - Na^+ : 70%
 - Cl^- : 69%
 - HCO_3^- : 85%
 - K^+ : 50%

RENE:

Ansa di Henle



Riassorbimento tubulare: ***ansa di Henle***

Branca discendente:

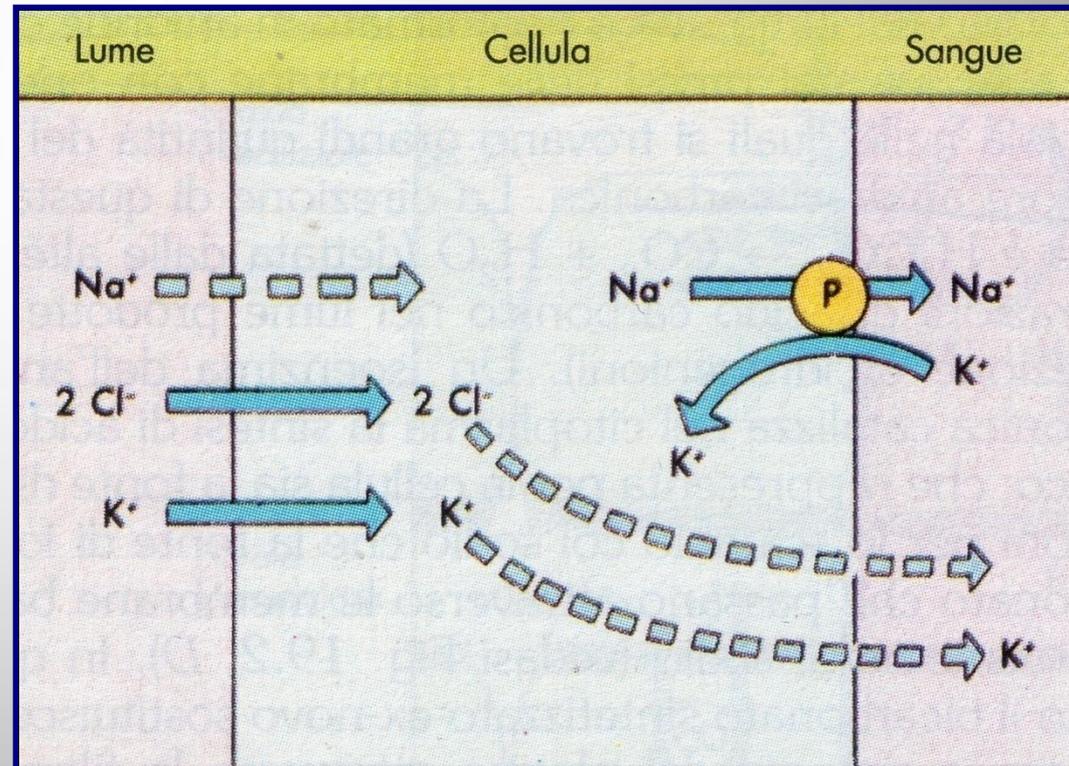
- Impermeabile a Na^+ e Cl^-
- Lascia diffondere H_2O dal lume all'interstizio

Riassorbimento tubulare: **ansa di Henle**

Branca ascendente:

- Differenze di riassorbimento e meccanismi

Non è permeabile all'**H₂O** che rimane, quindi, nel **lume** e viene progressivamente **diluita**



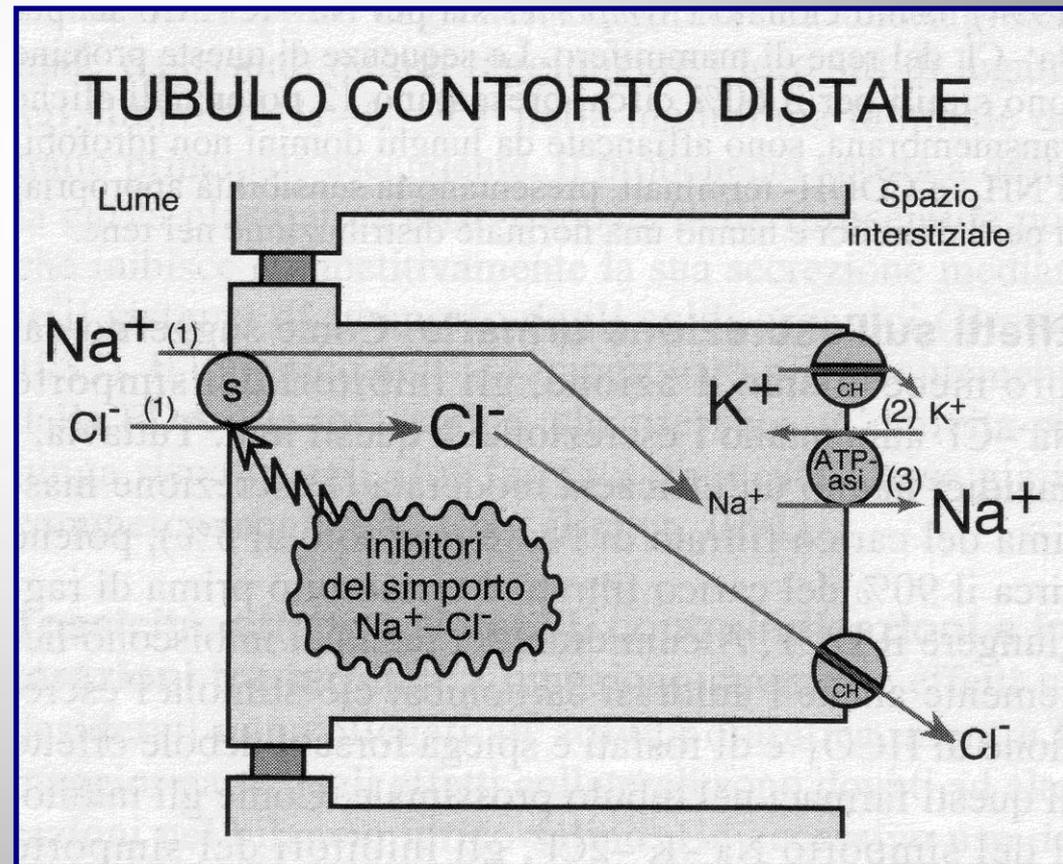
Riassorbimento tubulare: *ansa di Henle*

- Riassorbimento di:
 - **Na⁺: 25%**
 - **Cl⁻: 25%**
 - **K⁺: 40%**

L'intera ansa riassorbe H₂O: 15%

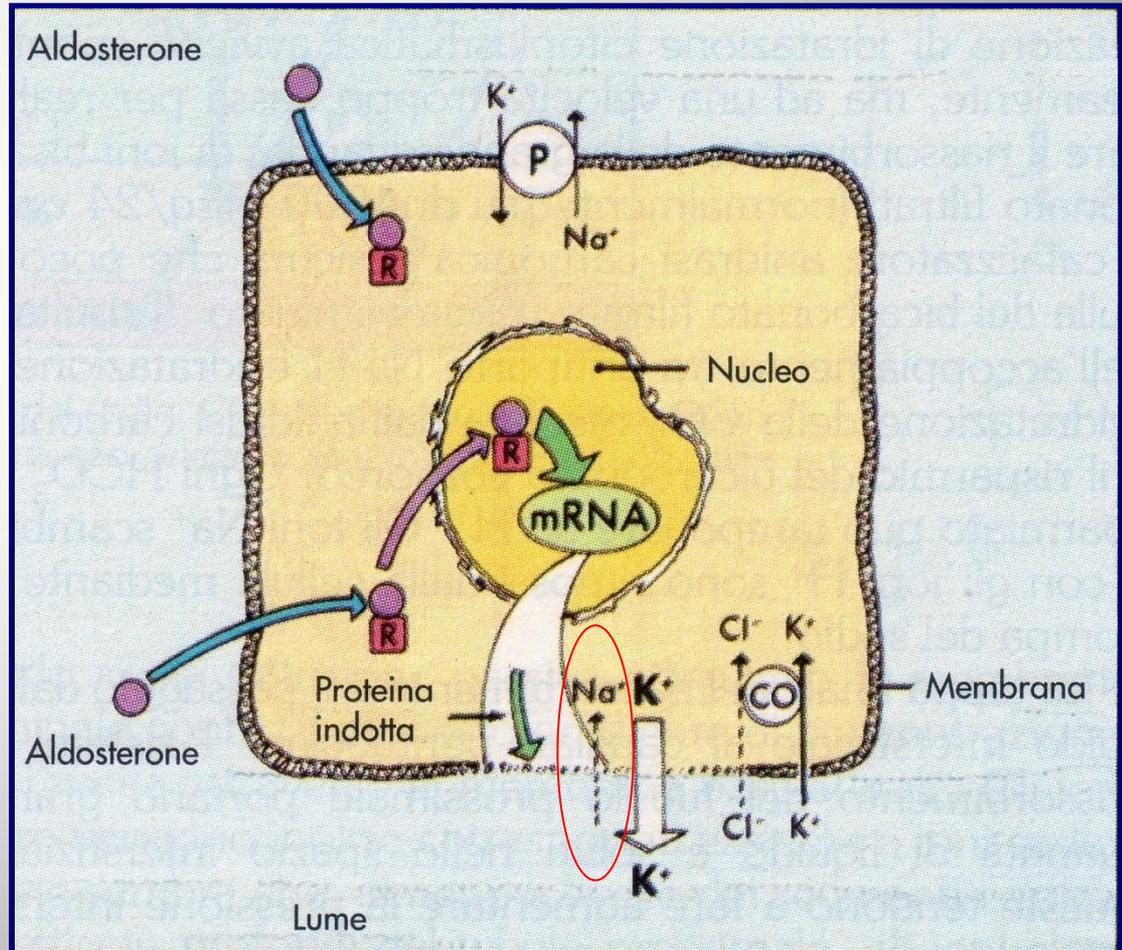
Riassorbimento tubulare: *tubulo distale e dotto collettore*

- La parte prossimale è impermeabile all'acqua
- Sinporto $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$
- Sito d'azione dell'aldosterone



Riassorbimento tubulare: *dotto collettore*

- Sinporto Na^+ - Cl^-
- Sito d'azione dell'aldosterone



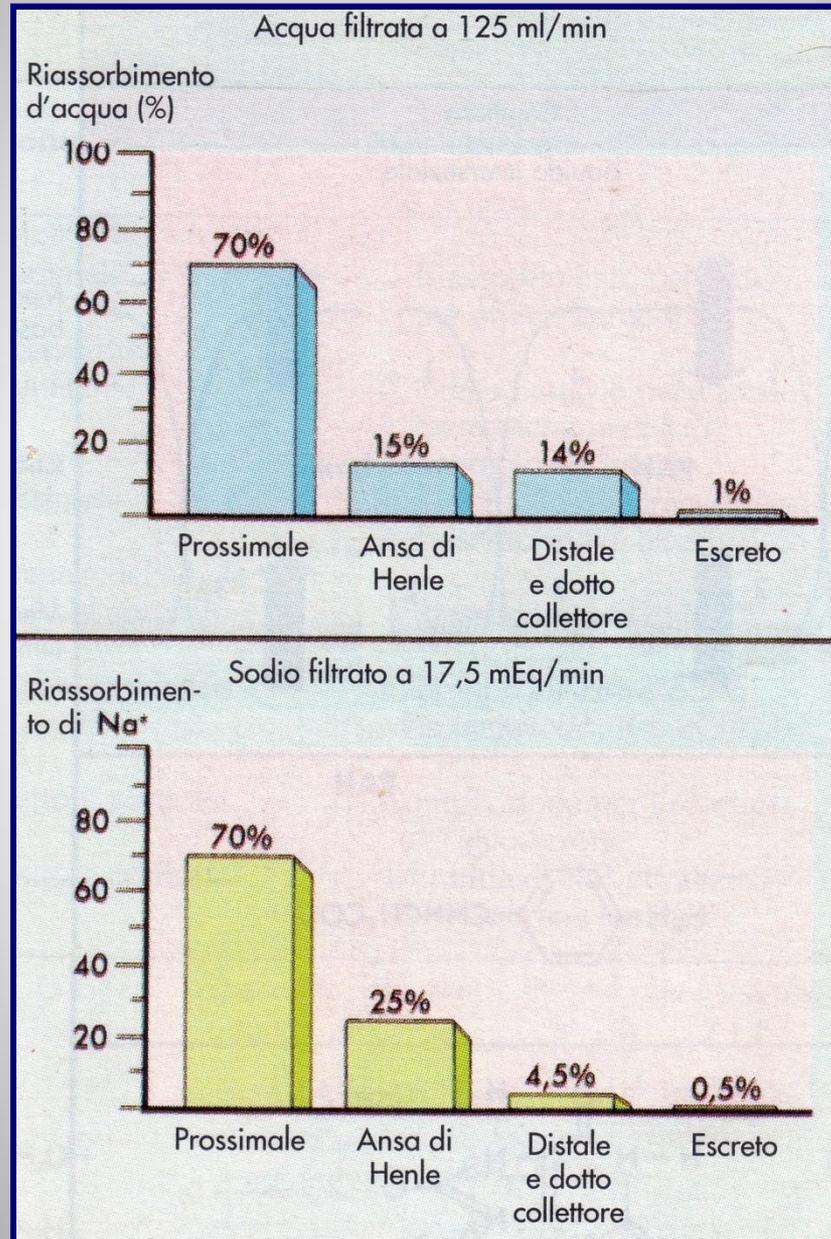
PORZIONE DISTALE DEL TUBULO DISTALE E DOTTO COLLETTORE

Na^+ riassorbito grazie a un canale epiteliale.

La sua apertura depolarizza la membrana e attiva un canale K^+_{ATP} che secerne lo ione nel lume

Il riassorbimento di Na^+ è accompagnato dalla perdita di K^+ nelle urine

Riassorbimento tubulare:

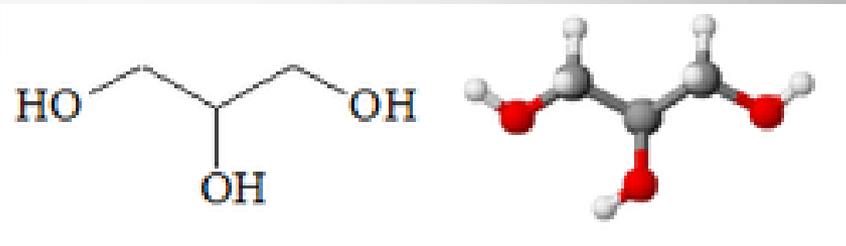
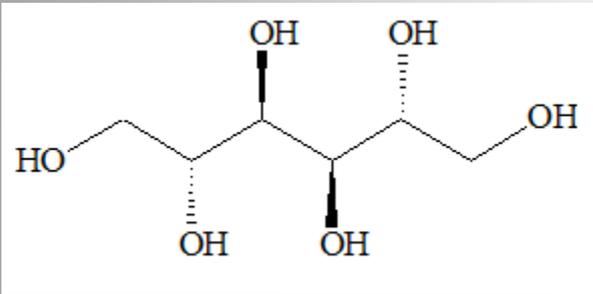


DIURETICI

- Aumentano la velocità di flusso urinario
- Aumentano la velocità di escrezione di Na^+ e Cl^-

1) OSMOTICI

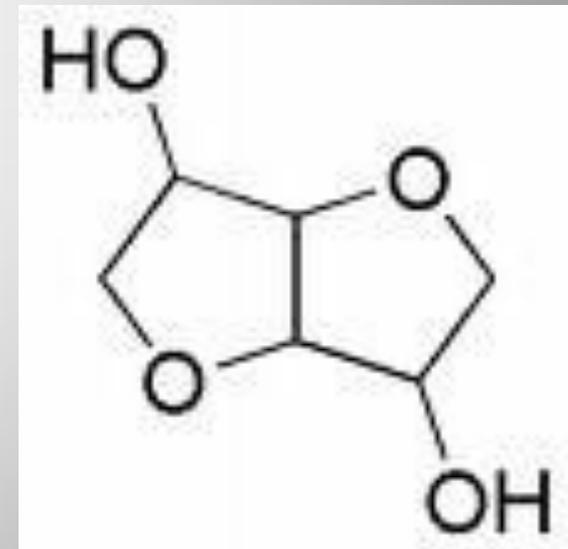
- Mannitolo



- glicerolo,



- urea



- isosorbide

1) OSMOTICI

- Mannitolo: in bolo endovenoso o in flebo, il 90% viene eliminato nelle urine entro le 24h
- Isosorbide e glicerolo: *per os*
- Urea: *ev*

1) OSMOTICI

Usi terapeutici:

- Nell'insufficienza renale acuta (da ischemia, interventi, ustioni, aminoglicosidi, cisplatino)
- Migliorano emodinamica renale
- Terapia del glaucoma ad angolo acuto
- In infusione endovenosa per ridurre la pressione intracranica in caso di edema

1) OSMOTICI

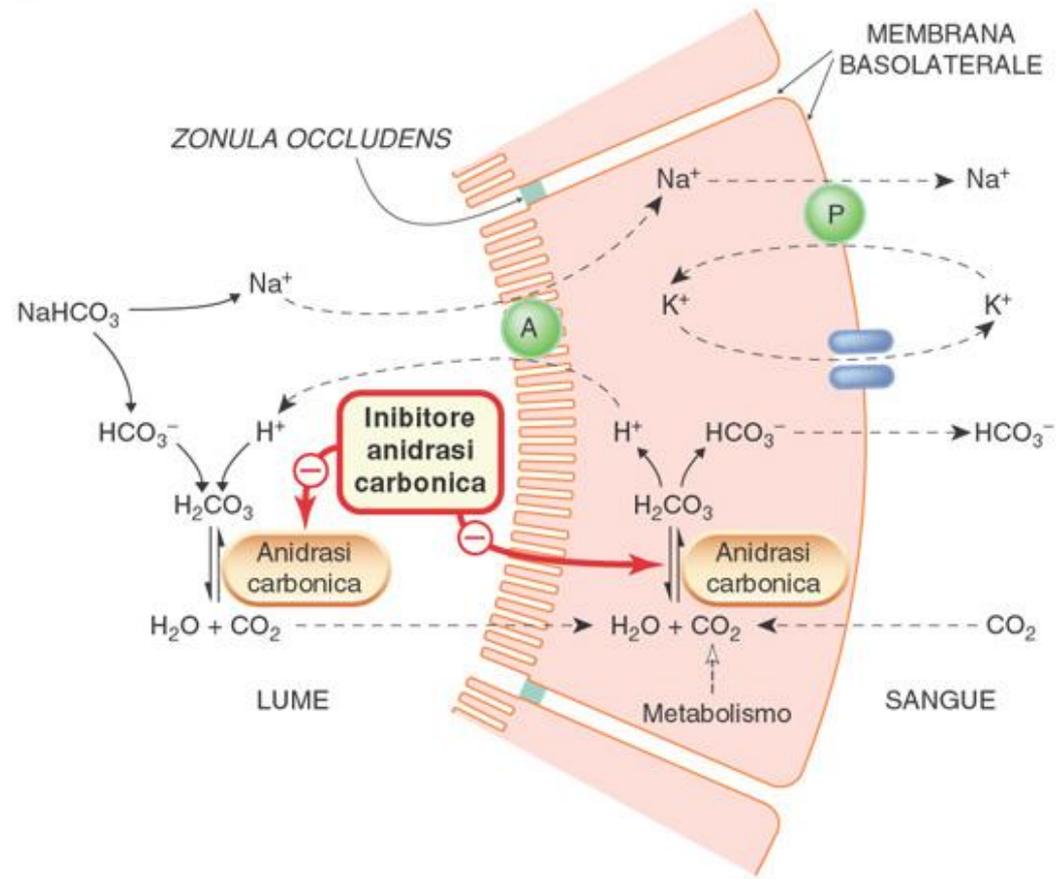
Tossicità:

- Aumentano fluidi extracellulari e quindi lavoro cardiaco,
- Somministrazione cronica da ipernatriemia e iperkaliemia
- Mannitolo, da evitare con emorragia cerebrale in corso
- Iperglicemia

2) INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA



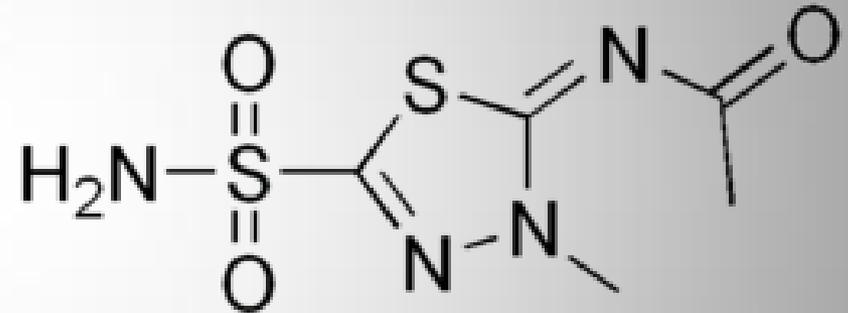
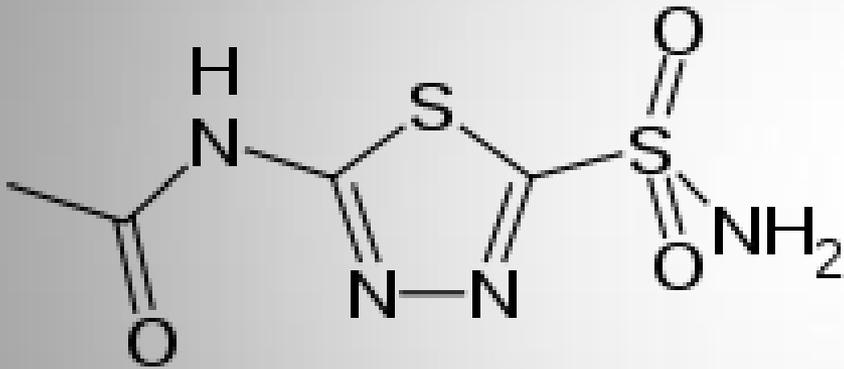
Tubulo prossimale



Acetazolamide, metazolamide

2) INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA

Acetazolamide



metazolamide

2) INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA

- IC50 acetazolamide 10nM
- Aumento del 35% dell'escrezione urinaria di HCO_3^- , pH urinario 8
- Perdita Na^+ e K^+ pari al 5% e 70%
- Tolleranza

2) INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA

- **Tossicità**
- Mielodepressione, tossicità cutanea, lesioni renali
- Alcalinizzazione dell'urina
- Formazione di calcoli e coliche uretrali
- Peggioramento dell'acidosi metabolica o respiratoria (no a pazienti con acidosi ipercloremica o broncopneumopatia cronica ostruttiva)
- Riduzione escrezione urinaria delle basi deboli

2) INIBITORI DELL' ANIDRASI CARBONICA

- **Usi terapeutici**

Edema

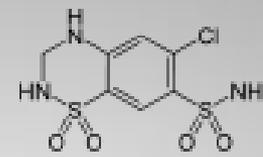
Glaucoma ad angolo aperto

Antiepilettico

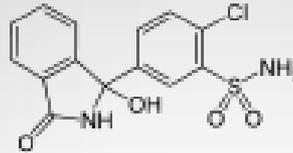
Correzione alcalosi metabolica

Mal di montagna

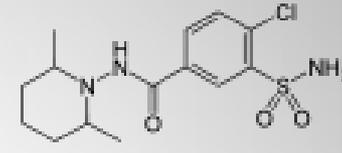
3) TIAZIDICI



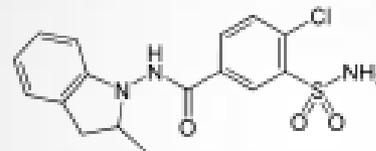
Hydrochlorothiazid



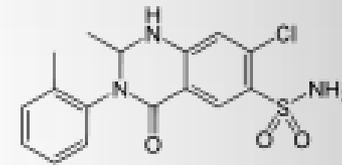
Chlortalidon



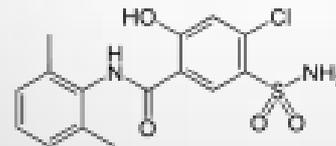
Clopamid



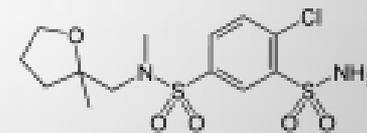
Indapamid



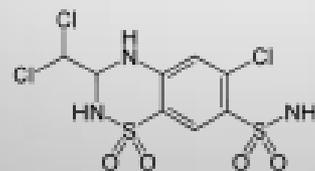
Metolazon



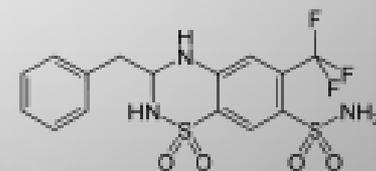
Xipamid



Mefrusid



Trichlormethiazid

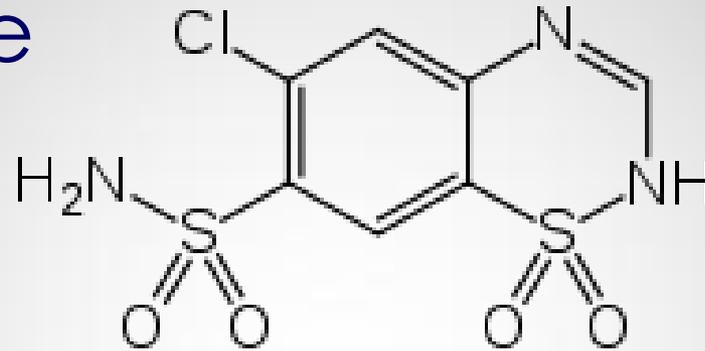


Bendroflumethiazid

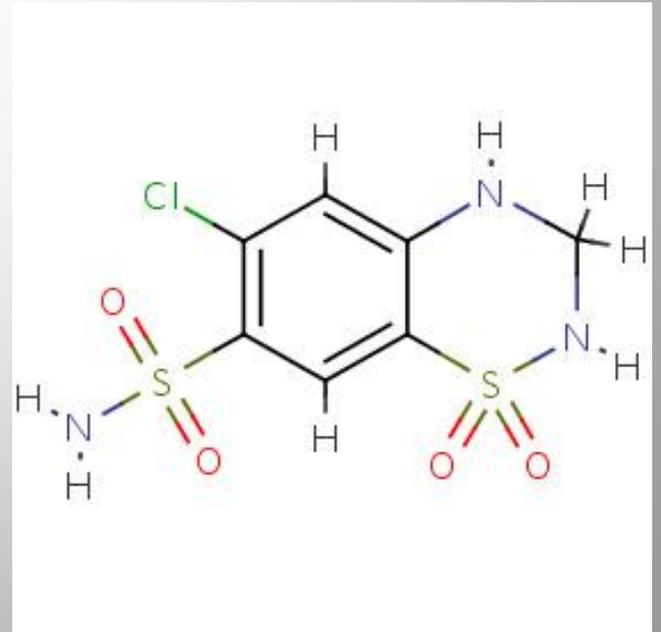
Solfonammidi e derivati della benzotiadiazina

3) TIAZIDICI

- Clorotiazide



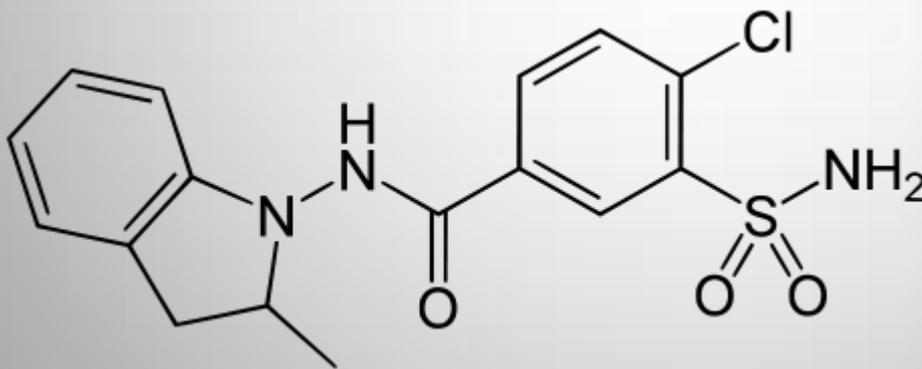
- Idroclorotiazide



3) TIAZIDICI



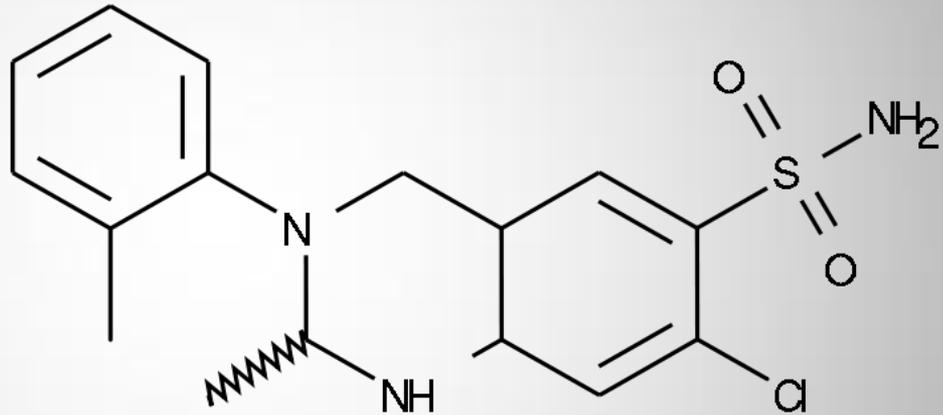
Clortalidone



Indapamide

3) TIAZIDICI

- metolazone

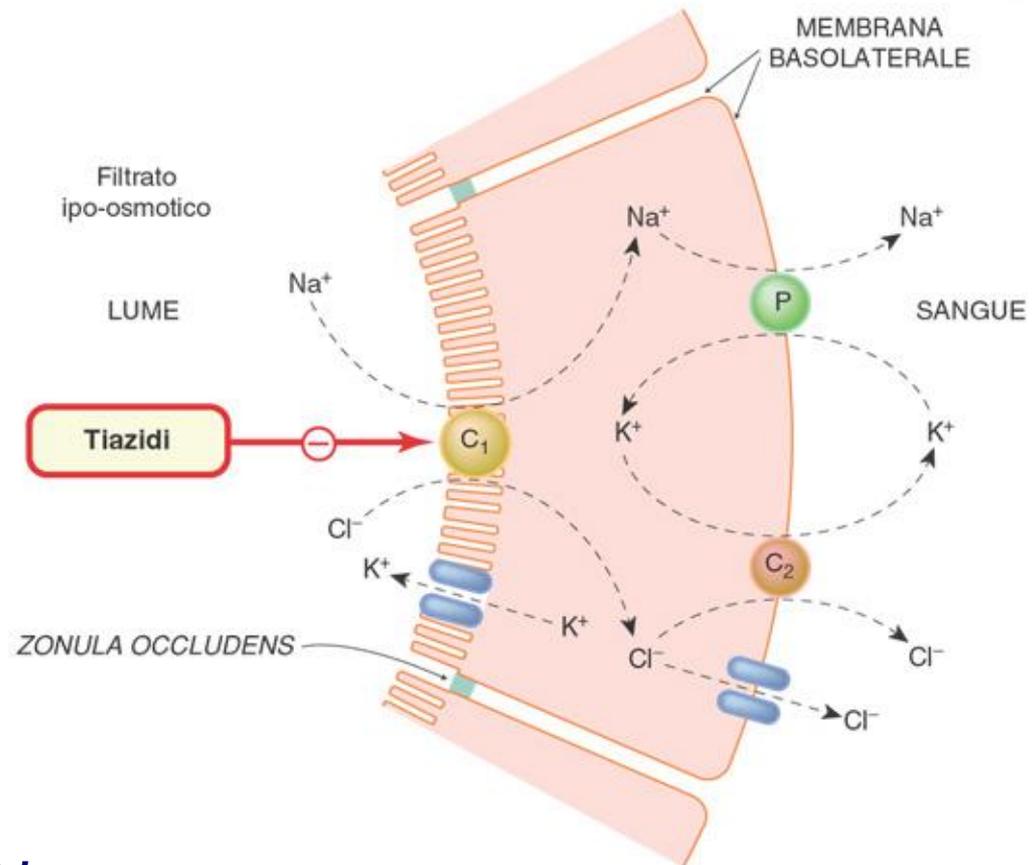


3) TIAZIDICI

- Azione principale sulla porzione prossimale del tubulo distale: inibitori del sinporto Na^+ - Cl^-
- Azione diuretica moderata

Riassorbimento tubulare: *tubulo distale e dotto collettore*

Tubulo distale



Sinporto Na⁺- Cl⁻

3) TIAZIDICI

Uso terapeutico

- Trattamento edema
- Ipertensione e insufficienza cronica congestizia
- Nel diabete insipido vasopressina resistente.

3) TIAZIDICI

Tossicità

- Agiscono a monte effetto aldosterone, quindi aumentano escrezione potassio
- Depauperamento di Mg, iponatriemia, alcalosi,
- Riducono la tolleranza al glucosio
- Incremento concentrazioni di lipidi e lipoproteine
- Riducono la clearance del litio e lo potenziano così come potenziano gli effetti degli anestetici, dei digitalici, della vitamina D, riducono effetto degli anticoagulanti e degli uricosurici e dell'insulina
- Ipokaliemia, torsioni di punta (tachicardia ventricolare polimorfa) se assunti con chinidina

3) TIAZIDICI

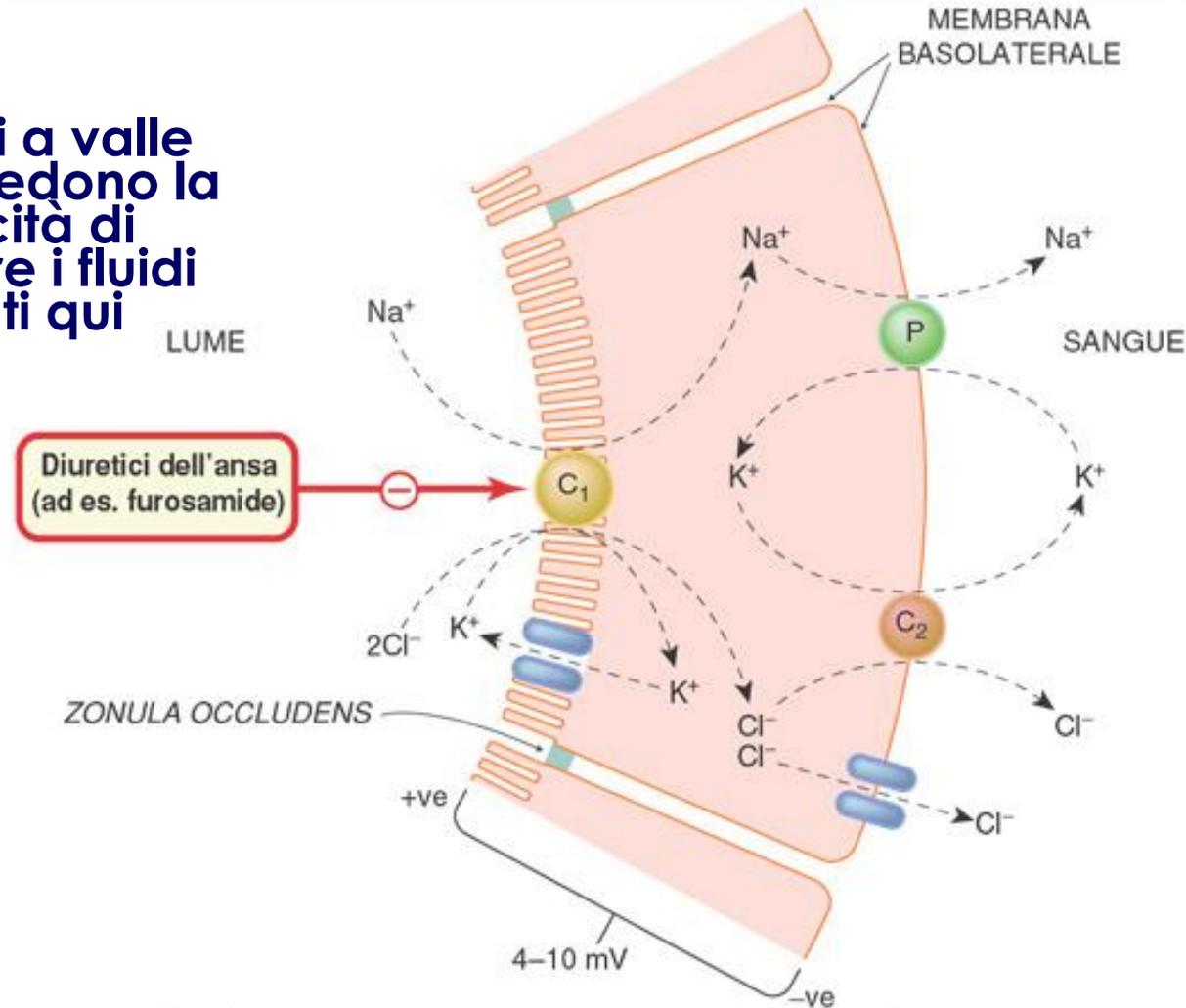
Tossicità

- Iperuricemia (50% dei pazienti)
- Ipercalcemia

4) DIURETICI DELL'ANSA

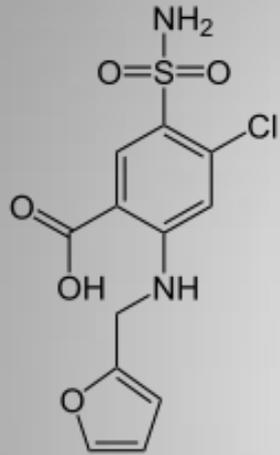
Tratto ascendente dell'ansa di Henle

I segmenti a valle non possiedono la capacità di riassorbire i fluidi perduti qui

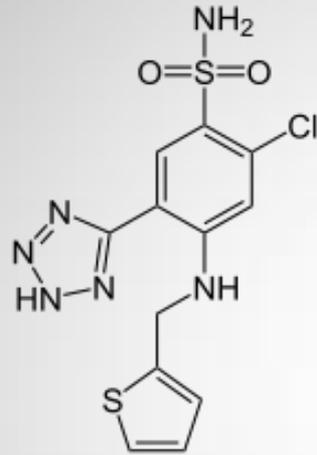


- Bloccano il sinporto Na⁺-K⁺-2Cl⁻ nel tratto ascendente dell'ansa di Henle:
- Diuretici drastici

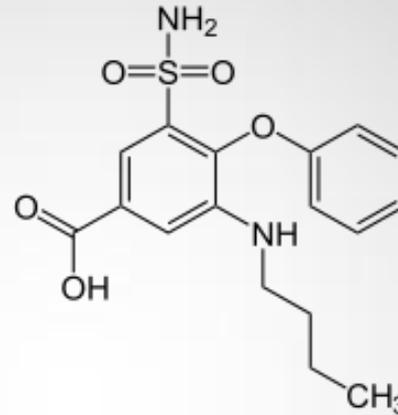
4) DIURETICI DELL'ANSA



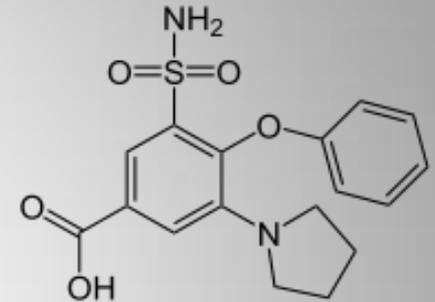
Furosemide



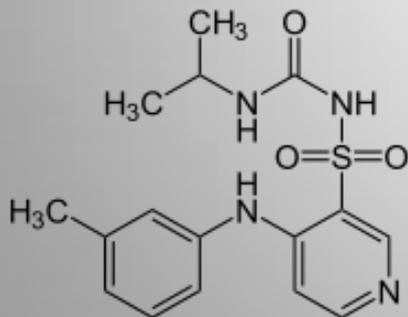
Azosemide



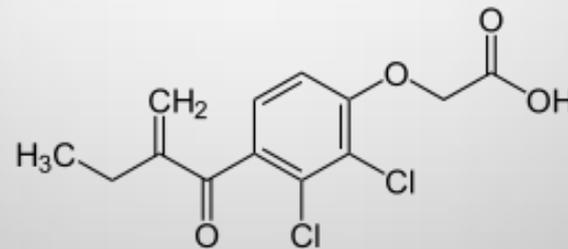
Bumetanide



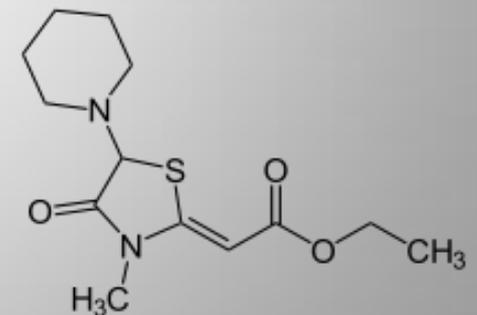
Piretanide



Torasemide



Ethacrynic acid



Etozolin

4) DIURETICI DELL'ANSA

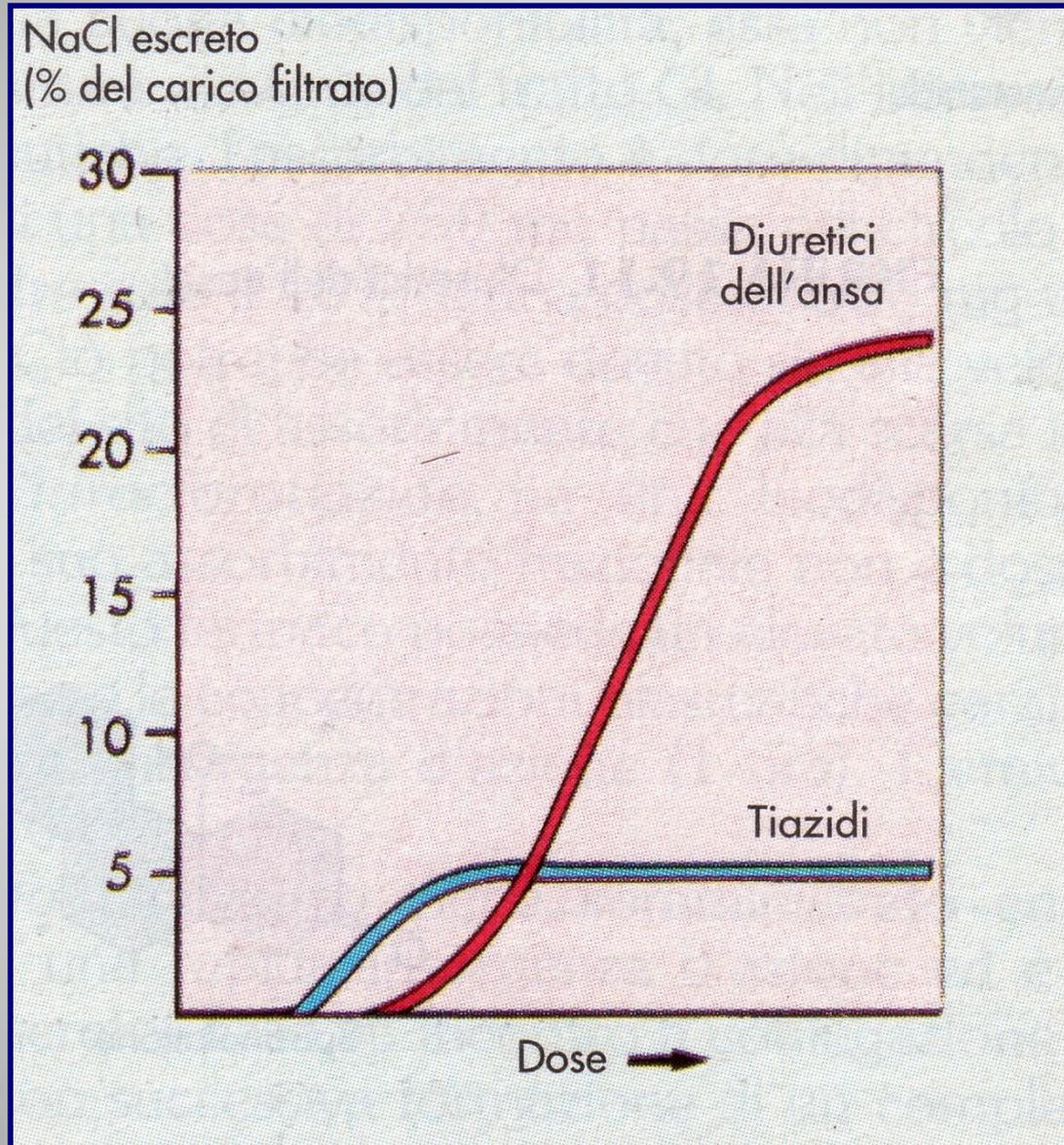
- Contengono un gruppo sulfamidico:
furosemide, bumetanide, azosemide,
piretanide, torasemide (emivita più lunga)
(uso orale o ev)
- Acido etacrinico è un derivato dell'acido
fenossiacetico
(uso ev)

4) DIURETICI DELL'ANSA

Farmacocinetica

sono legati alle proteine plasmatiche per il 90%, quindi non subiscono la filtrazione glomerulare ma sono secreti efficientemente grazie al sistema di trasporto degli acidi organici nel tubulo prossimale

4) DIURETICI DELL'ANSA



Importante per la loro azione: il bilancio idroelettrolitico e il trasporto al sito d'azione

4) DIURETICI DELL'ANSA

- Si annulla differenza di potenziale transepiteliale, quindi maggiore perdita anche di Ca e Mg
- Maggiore escrezione di K
- In acuto maggiore escrezione di ac urico, poi ritenzione
- La furosemide ha anche un' azione di inibizione dell'anidrasa carbonica

4) DIURETICI DELL'ANSA

- La furosemide induce un rapido aumento della capacitanza venosa sistemica e riduzione della pressione arteriosa polmonare

Effetti prostaglandino-mediati

4) DIURETICI DELL'ANSA

Uso terapeutico:

- Trattamento dell'edema polmonare acuto
- Trattamento dello scompenso cardiaco cronico
- Antipertensivo
- Trattamento edema e ascite presenti nella cirrosi epatica
- Uso per indurre eliminazione per via renale di qualsiasi farmaco sovraddosato
- Per abbassare calcemia

4) DIURETICI DELL'ANSA

Tossicità

- Impediscono al rene di concentrare l'urina se vi è carenza idrica
- Alterazioni del bilancio idrico-salino
- Carenza di Na, collaps, encefalopatia
- Maggiore escrezione di K e H, alcalosi o aritmie
- Ototossicità
- Iperuricemia
- Iperglicemia
- Aumento colesterolo-LDL e trigliceridi,
- Parestesia mielodepressione e disturbi g.i.

4) DIURETICI DELL'ANSA

- Tossicità, interazioni con altri farmaci:
- Aminoglicosidi (sinergismo ototossicità)
- Anticoagulanti (+ attivi)
- Glicosidi digitalici
- Aumentano livelli plasmatici Li
- Aumentano livelli plasmatici di propranolo
- Solfoniluree
- Fans, ridotta risposta ai diuretici

PORZIONE DISTALE DEL TUBULO DISTALE E DOTTO COLLETTORE

Na^+ riassorbito grazie a un canale epiteliale.

La sua apertura depolarizza la membrana e attiva un canale K^+_{ATP} che secerne lo ione nel lume

Il riassorbimento di Na^+ è accompagnato dalla perdita di K^+ nelle urine

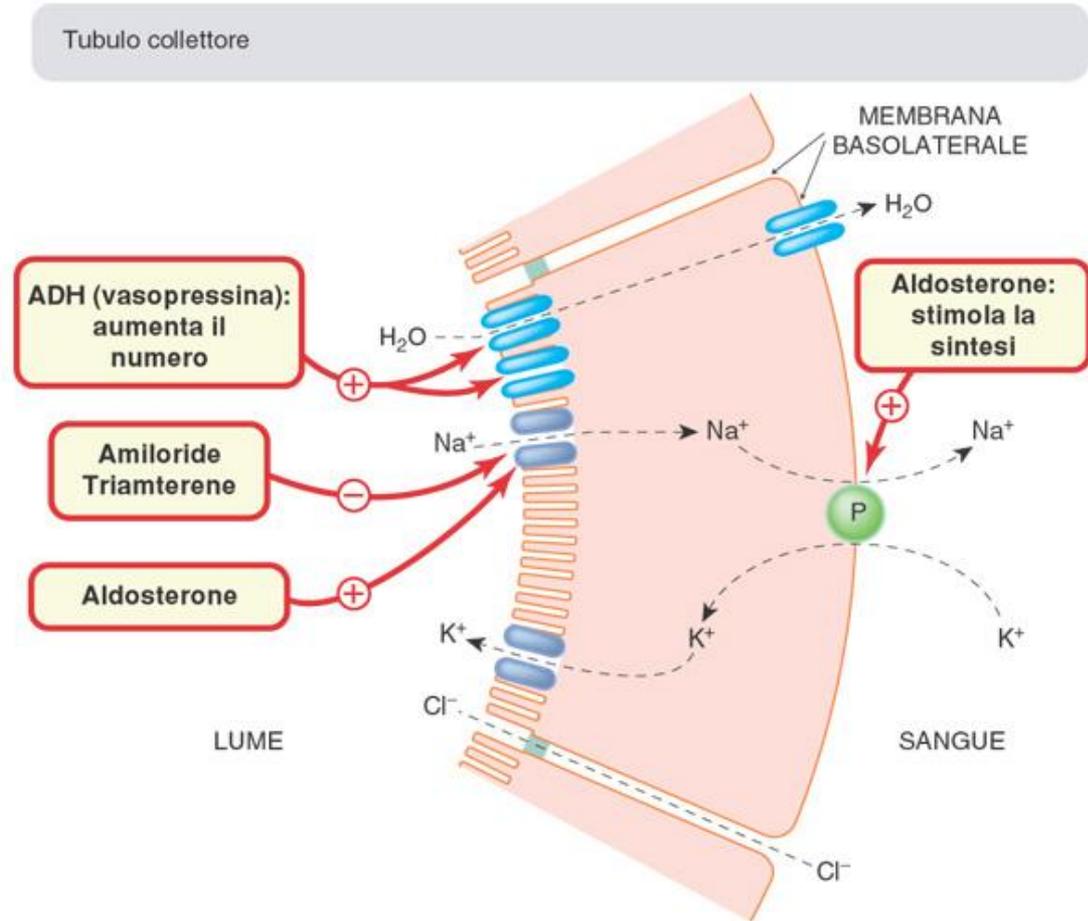
5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

I diuretici inducono perdita di potassio dovuta a:

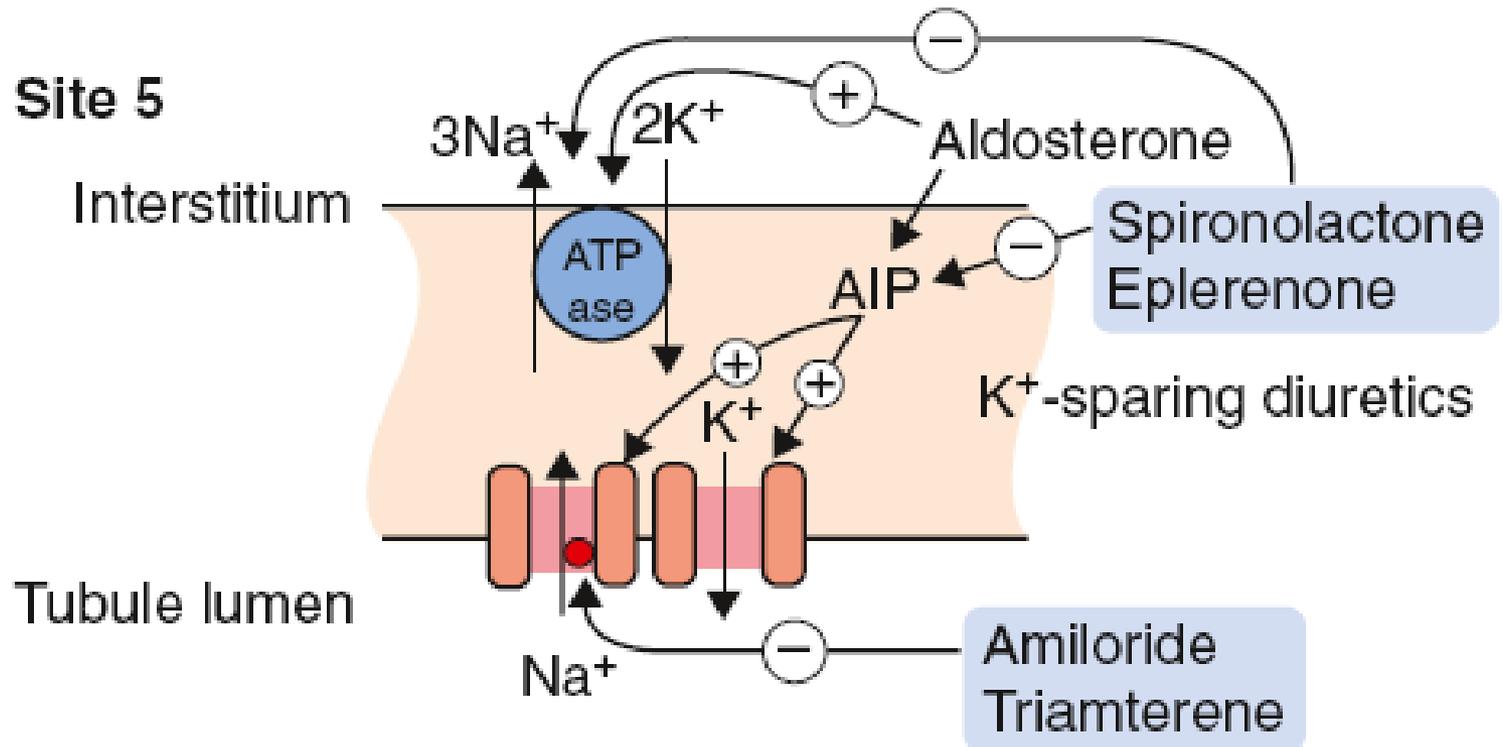
- maggior concentrazione di sodio nel tubulo distale, il voltaggio transepiteliale negativo verso il lume aumenta, quindi aumenta la forza di traino verso il lume per K e H
- La ridotta concentrazione di K nelle urine aumenta il gradiente dello ione attraverso la membrana favorendo la diffusione nel lume
- L'ipovolemia stimola il rilascio di renina e quindi di aldosterone

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Azione su tubulo distale e dotto collettore

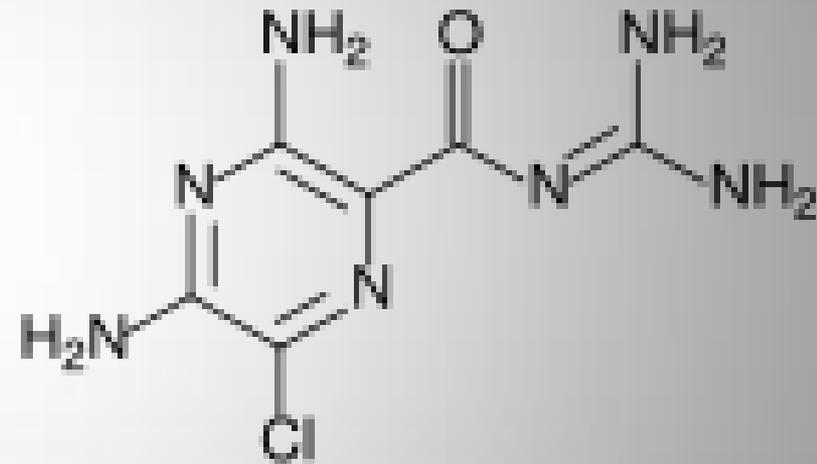
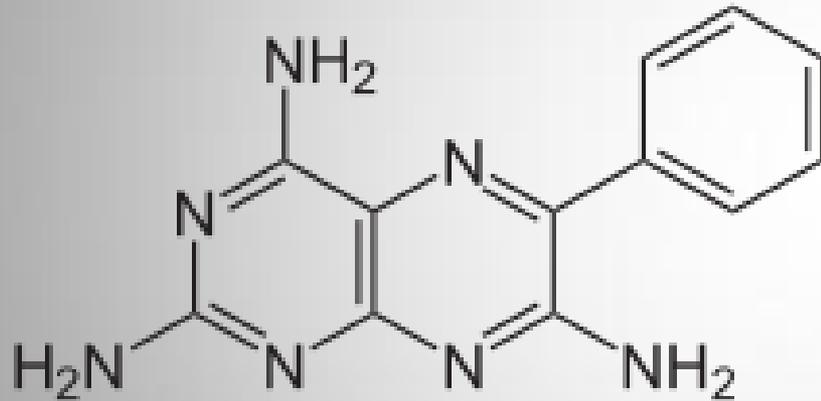


5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+



5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Triamterene



- Amiloride

- Blocco di canali al sodio nel tubulo distale e nel dotto collettore

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Entrambi possono aumentare l'escrezione di bicarbonato
- L'amiloride riduce la clearance renale del calcio

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Data scarsa capacità di riassorbimento del tubulo distale e dotto collettore solo poco aumento dell'escrezione del NaCl (2%)
- Uso in combinazione con altri diuretici (ne aumenta anche la potenza)

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

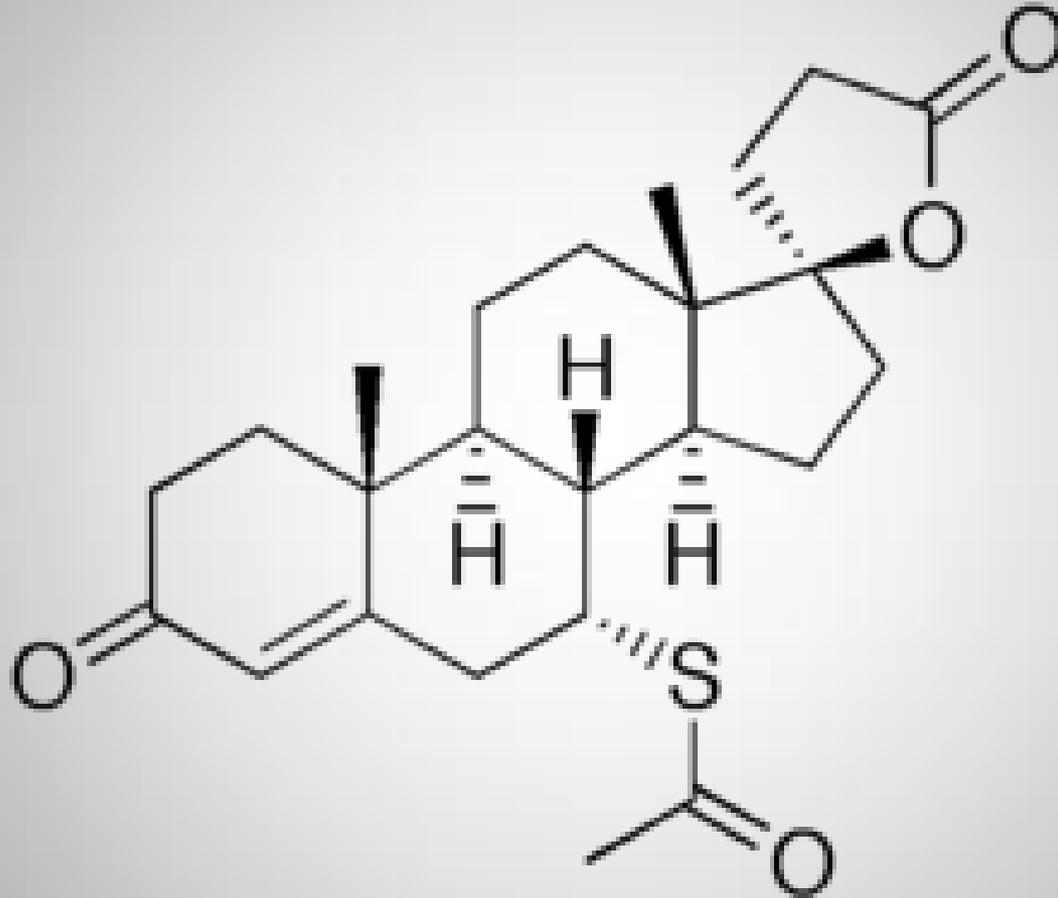
Tossicità

- Iperkaliemia
- Fotosensibilizzazione, calcoli renali
- Aumento azoto ureico
- Uricemia

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Antagonisti per i recettori dei mineralcorticoidi
- I mineralcorticoidi provocano ritenzione idrica e salina e fanno aumentare escrezione di K^+ e H^+
- spironolattone

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+



- La potenza e l'efficacia sono funzione della concentrazione di aldosterone

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

- Lo spironolattone viene assorbito per 60-70% metabolizzato velocemente e si lega alle proteine; emivita 1,4h
- Suo metabolita: canrenone 16,5h

Sono gli unici diuretici che non richiedono l'entrata nel tubulo per espletare il loro effetto

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

Uso terapeutico

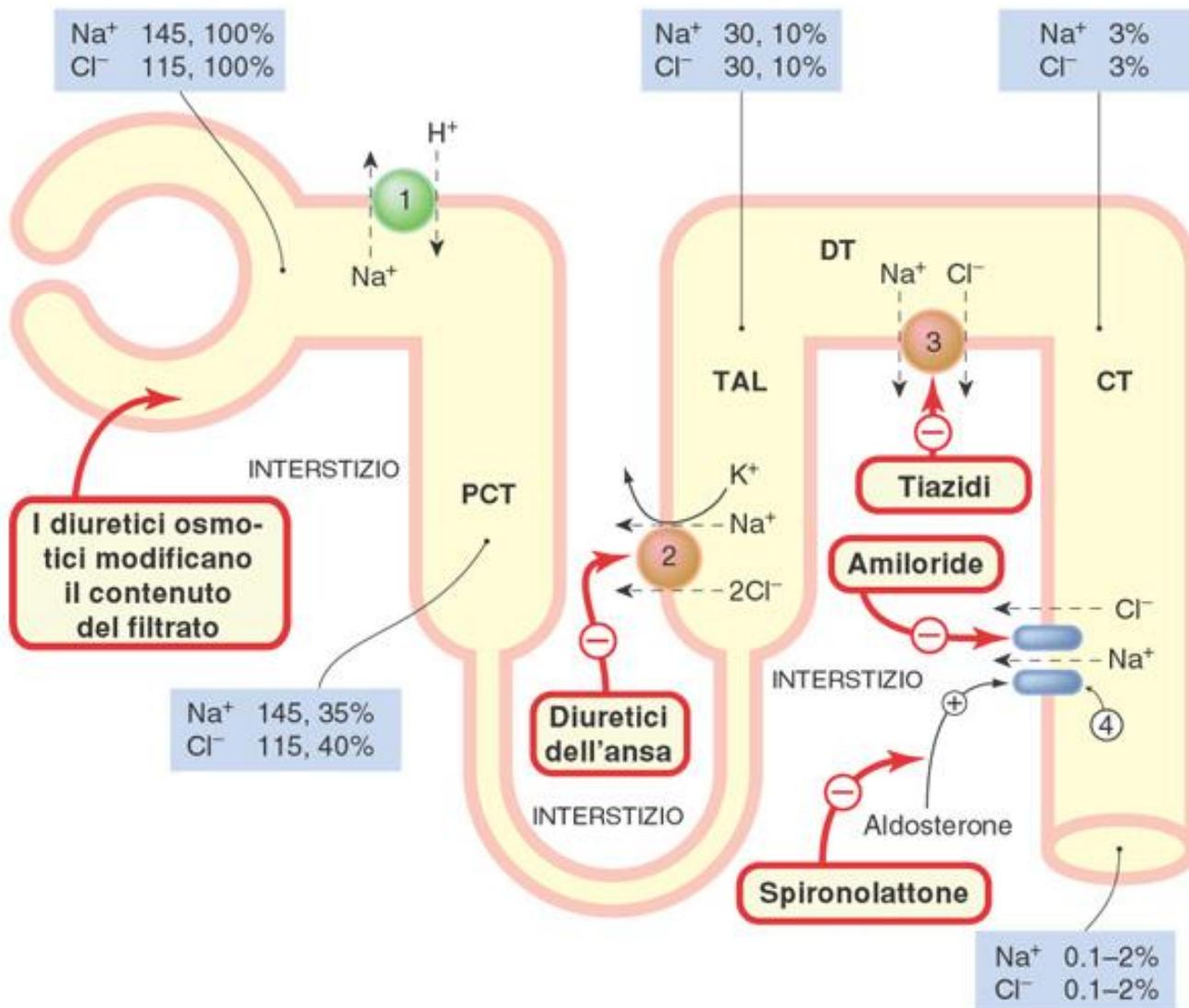
- in cosomministrazione con altri diuretici
- Nell'iperaldosteronismo primario (adenoma o iperplasia surrenale)
- Nell'iperaldosteronismo secondario (insufficienza cardiaca, cirrosi, ascite)
- Diuretico di elezione nei pazienti cirrotici

5) DIURETICI RISPARMIATORI DI K^+

Spironolattone, tossicità:

- Iperkaliemia
- Ginecomastia, irsutismo, impotenza, riduzione della libido, abbassamento tono di voce, irregolarità del flusso mestruale
- Diarrea, gastrite, emorragie, ulcera peptica

DIURETICI



TRASPORTO ACIDI E BASI

- Eccetto lo spironolattone, tutti gli altri diuretici devono entrare nel tubulo
- Eccetto lo spironolattone e gli osmotici tutti i diuretici liberano o legano un H^+

La carica elettrica influisce sulla funzionalità e sull'escrezione

TRASPORTO ACIDI E BASI

- Nel tubulo prossimale esistono un trasportatore per acidi (A^-) e uno per basi (BH^+) dal sangue all'urina
 - Diuretici
 - Acetilcolina
 - Acido urico
 - Acido p-amminoippurico
 - Adrenalina e nor
 - Istamina
 - Morfina

DIURETICI

- La natriuresi tende a esaurirsi nel tempo: “*freno diuretico*”:
- *Attivazione del sistema nervoso simpatico*
- *Attivazione via renina-angiotensina-aldosterone*
- *Diminuzione pressione arteriosa*
- *Ipertrofia cellule epiteliali renali*
- *Aumento espressione trasportatori*
- *Alterazione di ormoni natriuretici*

VASOPRESSINA

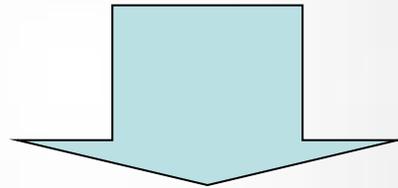
- Ormone antidiuretico, peptidico sintetizzato nei nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo, da qui all'ipofisi
- Secreta quando aumenta l'iperosmolarità plasmatica, ipovolemia, ipotensione, anche con nausea vomito ipoglicemia
- Vasocostrittore
- Effetto antidiuretico perché aumenta permeabilità all'acqua dei tubuli e del dotto collettore

VASOPRESSINA

- Neurotrasmettitore, regola la secrezione di ormone adrenocorticotropo ACTH, il sistema cardiovascolare, la temperatura etc,
- Stimola il rilascio dei fattori di coagulazione dall'endotelio vascolare e aumenta l'aggregazione piastrinica

VASOPRESSINA

- Attività renale: recettori V1 e V2
- V2: azione antidiuretica
- V1: stimolano prostaglandine



Effetto compensatorio, diuretico

Infatti: i FANS stimolano l'azione antidiuretica della vasopressina

ORMONE NATRIURETICO ATRIALE

- Livelli ematici aumentano quando il liquido extracellulare si espande, quando aumenta la pressione sanguigna, o l'assunzione di sodio con la dieta
- Aumenta il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione, l'eliminazione di sodio, causa vasodilatazione

SISTEMA

RENINA- ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

- La riduzione della pressione induce la secrezione di renina da parte del rene
- La renina agisce sull'angiotensinogeno catalizzando la formazione di angiotensina I, che viene scissa dall'ACE, che dà l'angiotensina II (recettori AT1 e 2, funzioni da 1 che attiva Gq)
- Regola la pressione aumentando le resistenze periferiche; inibisce la secrezione di Na e acqua

ANGIOTENSINA II

- **Altera la funzionalità renale** perchè:

Stimola lo scambio Na/H nel tubulo prossimale determinando maggior riassorbimento di NaCl e bicarbonato

Rilascio di aldosterone dalla corticale del surrene, quindi maggiore escrezione di K

Alterazioni dell'emodinamica renale, riduce flusso ematico e attenua attività escretoria