

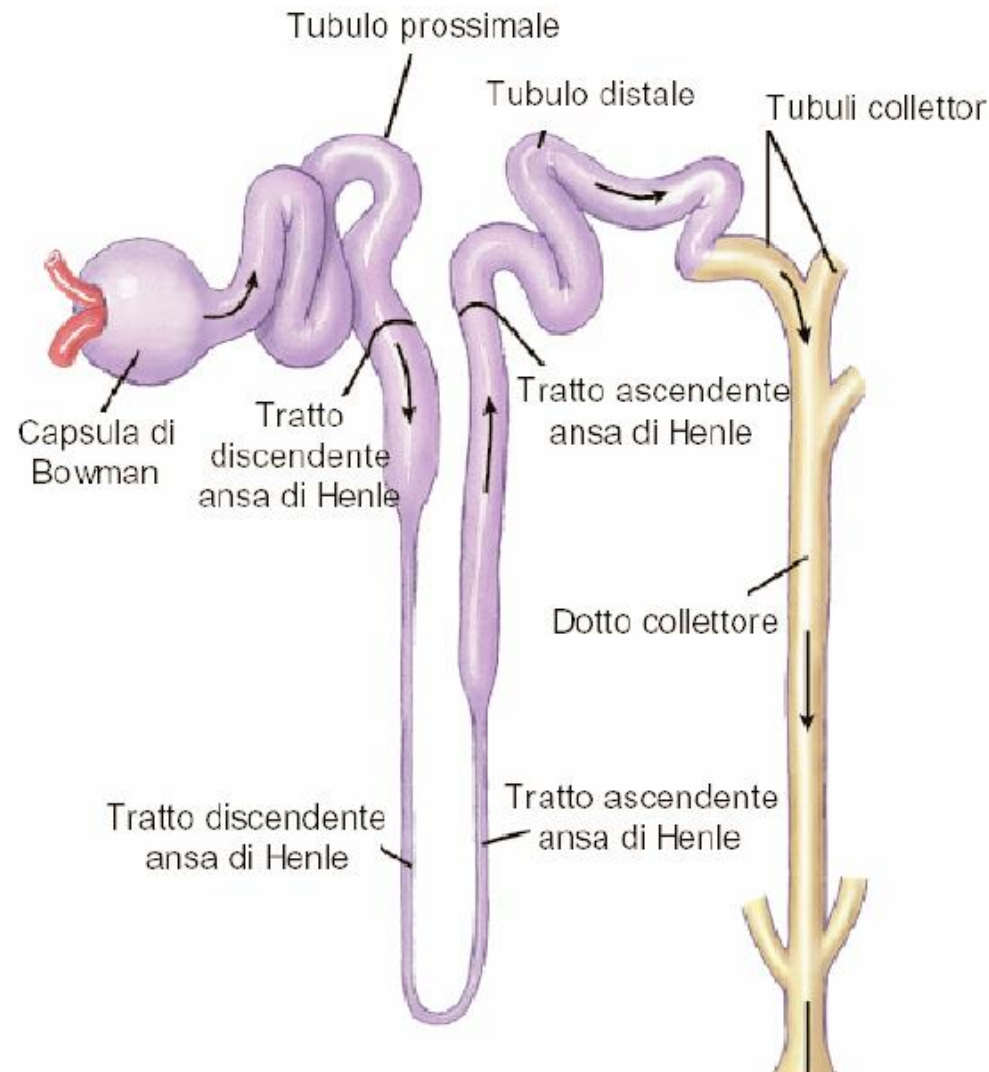
# Farmaci Diuretici

# Farmaci Diuretici

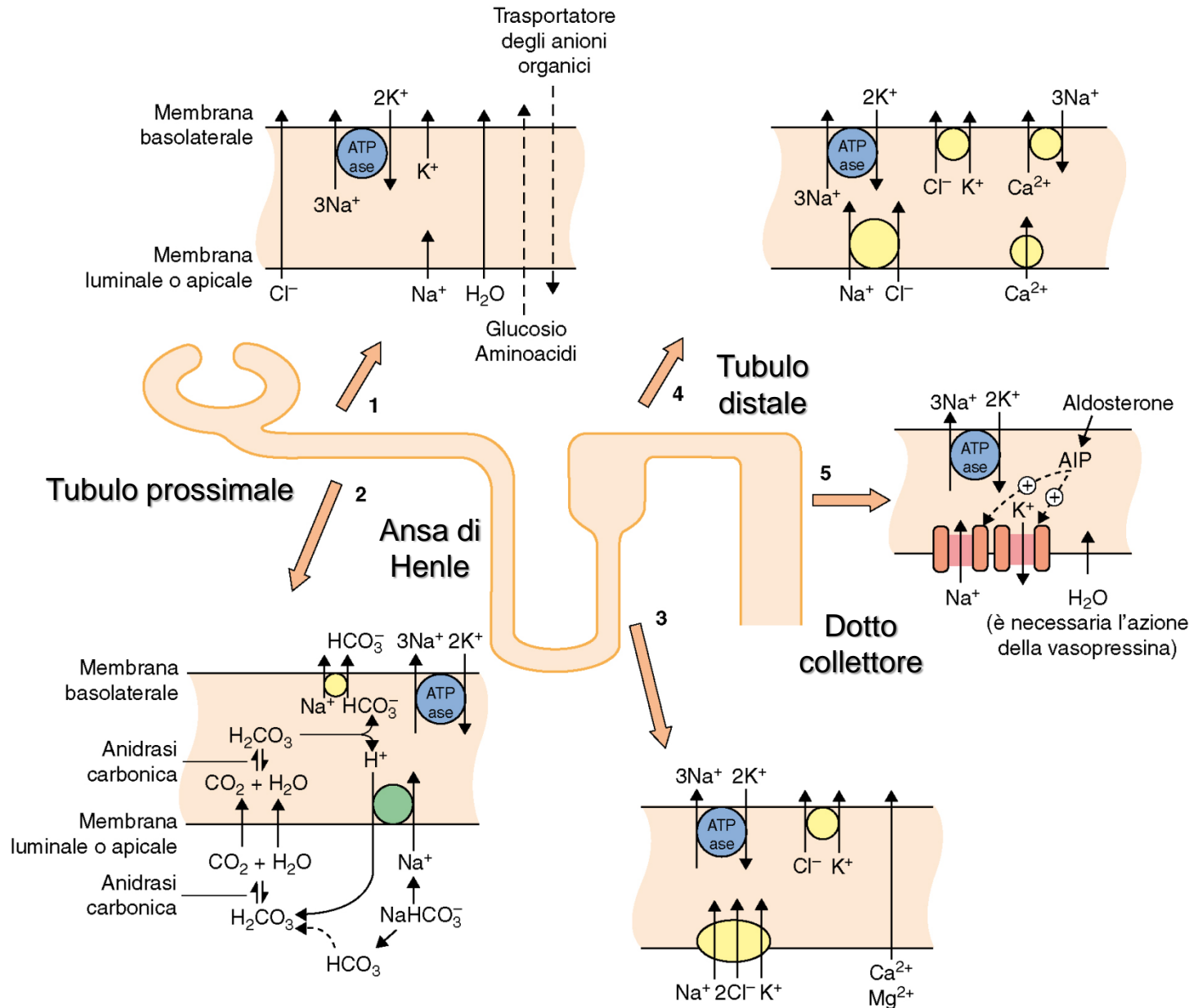
- Farmaci che agiscono sul rene aumentando la formazione di urina
- Usi terapeutici:
  - Patologie caratterizzate da anormale ritenzione idrosalina
  - Patologie cardiovascolari (es. ipertensione)
- Azione: incrementano l'escrezione d'acqua riducendo il riassorbimento tubulare degli elettroliti
- Classificati in base al sito d'azione

# Anatomia del Rene

## Struttura del Nefrone

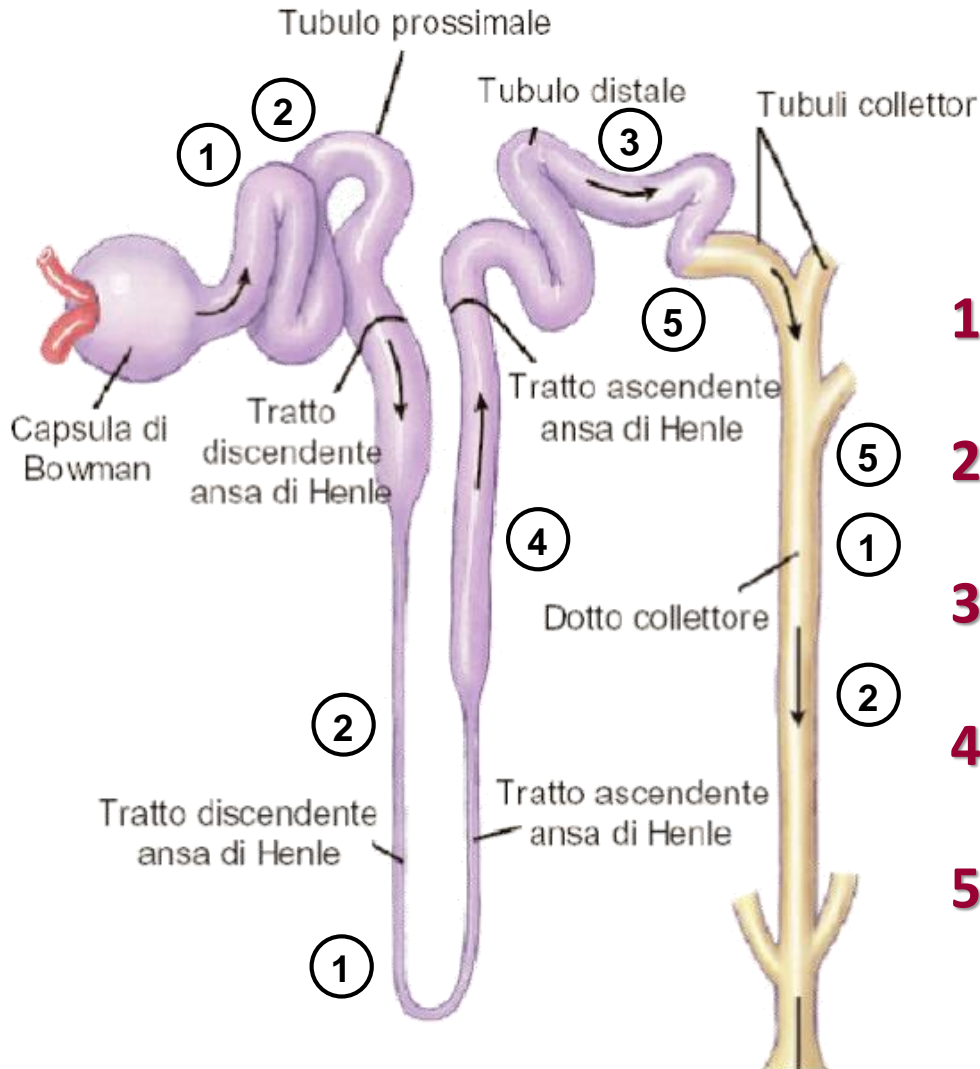


# Fisiologia del Rene



# Farmaci Diuretici

## Siti d'Azione



**1. Diuretici osmotici**

**2. Inibitori dell'anidraasi carbonica**

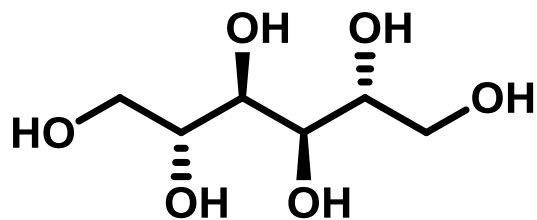
**3. Diuretici tiazidici**

**4. Diuretici dell'ansa**

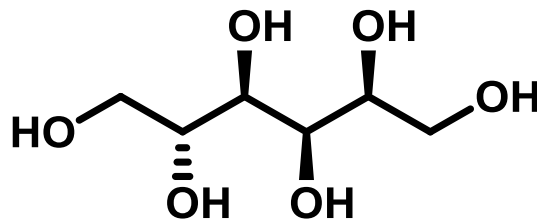
**5. Diuretici risparmiatori di potassio**

# Diuretici osmotici

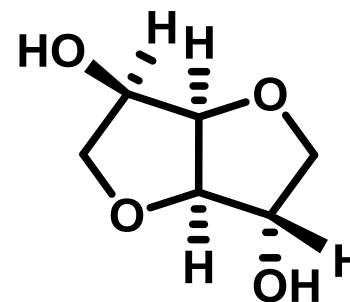
Piccole molecole idrofile inerti farmacologicamente e metabolicamente



**Mannitolo**



**Sorbitolo**



**Isosorbide**

**Meccanismo:** Filtrati a livello del glomerulo e scarsamente riassorbiti. Formano una soluzione ipertonica (iperosmolare) richiamando acqua nei tubuli → aumento escrezione acqua e  $\text{Na}^+$

**Sito d'azione:** segmenti del nefrone permeabili all'acqua (tubulo contorto prossimale, porzione discendente dell'ansa di Henle e dotti collettori)

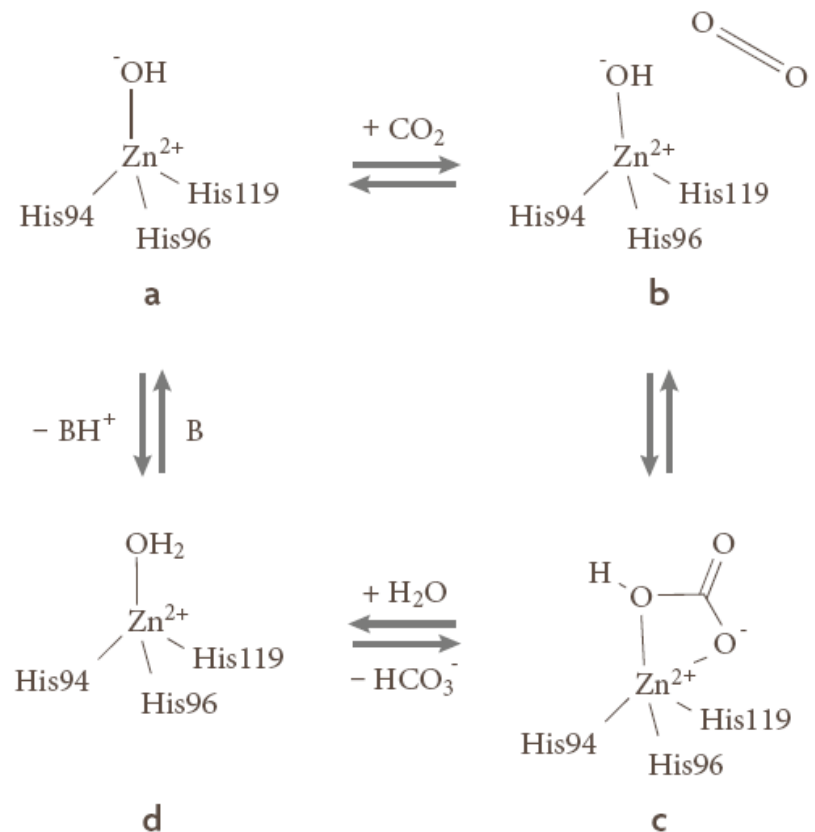
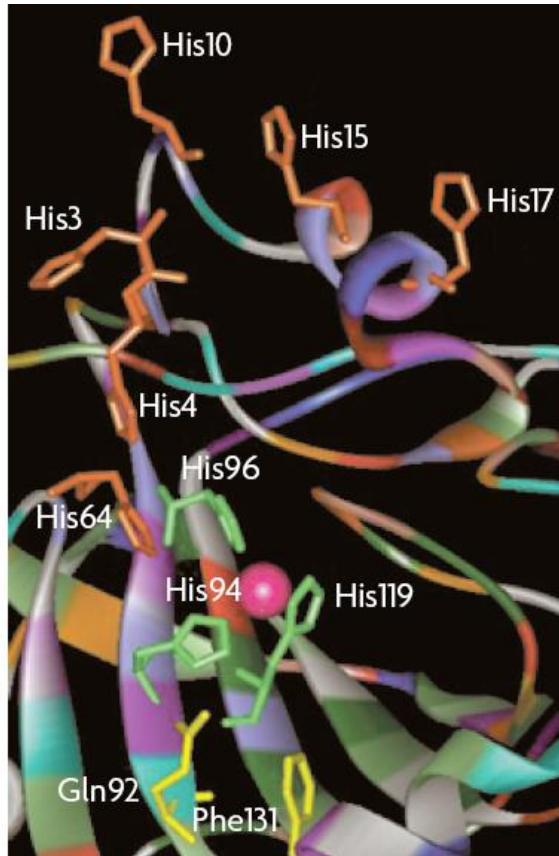
**Uso:** Oftalmologia (ipertensione intraoculare, glaucoma), Insufficienza renale acuta, Emorragie

**Farmacocinetica:** Somministrazione endovenosa! **Per os. sono lassativi**

# Inibitori dell'Anidrasa Carbonica

## Anidrasa Carbonica (CA)

- **Metalloenzima (Zn)** ubiquitario
- Coinvolta nella modulazione del pH regolando l'equilibrio:

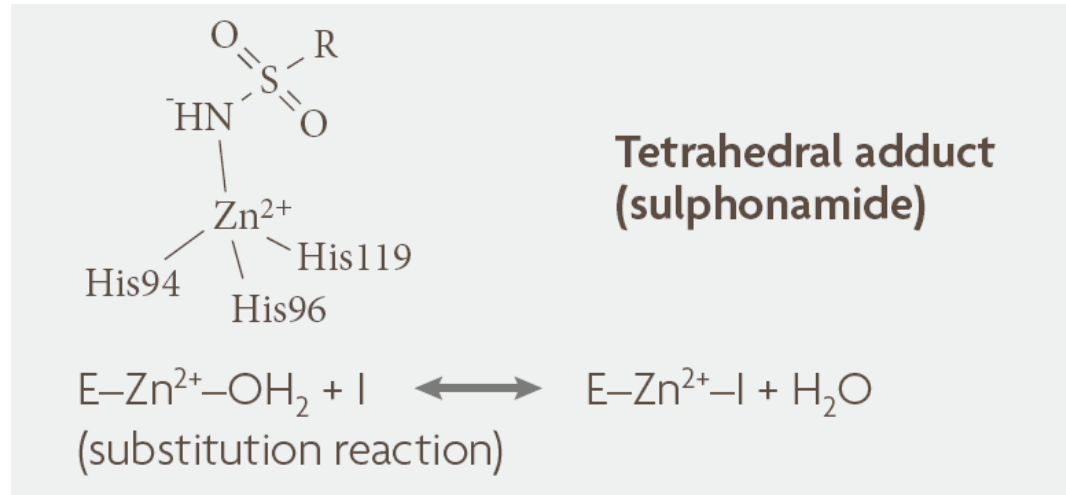






# Inibitori dell'Anidrasa Carbonica

## Meccanismo d'Azione



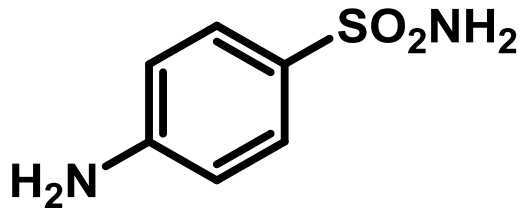
## Limitazioni

- Acidosi metabolica (CA ubiquitaria)
- **Effetto diuretico blando** (compensazione a livello del tubulo prossimale)

## Uso

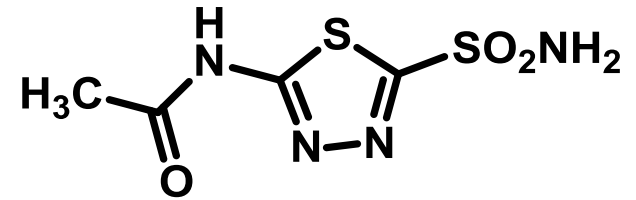
- Trattamento del glaucoma ed elevata pressione intraoculare
- Facilitare l'eliminazione di acidi deboli

# Inibitori dell'Anidraasi Carbonica



**Sulfanilamide (1940)**

Alcalinizzava l'urina dei cani

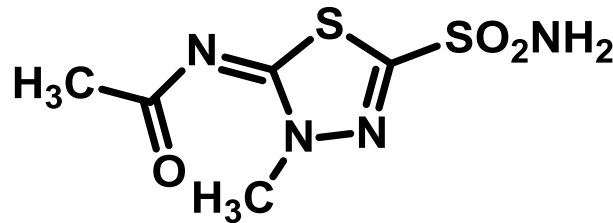


**Acetazolamide (1953)**

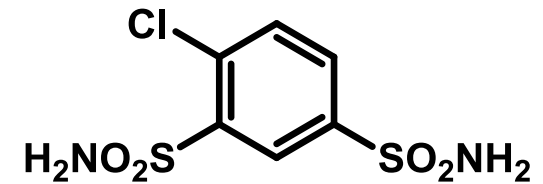
Più efficace e con meno effetti collaterali



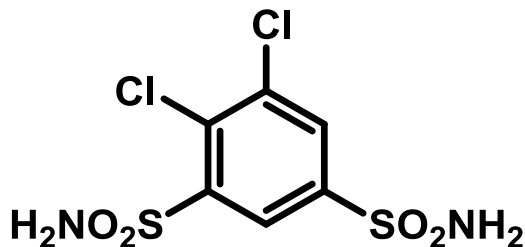
**Etossizolamide**



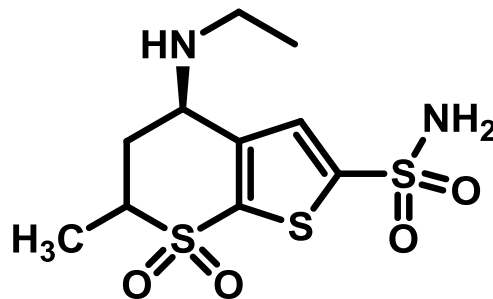
**Metazolamide**



**Clorofenamide**

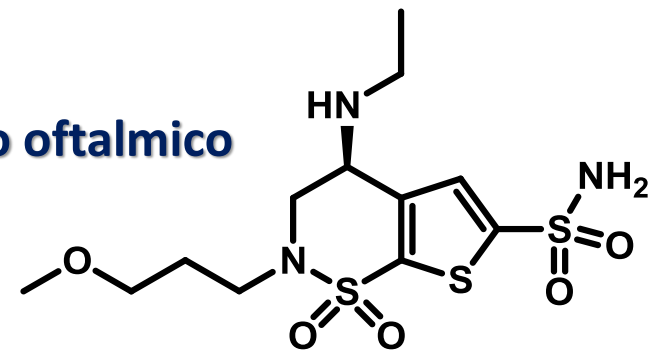


**Diclorofenamide**

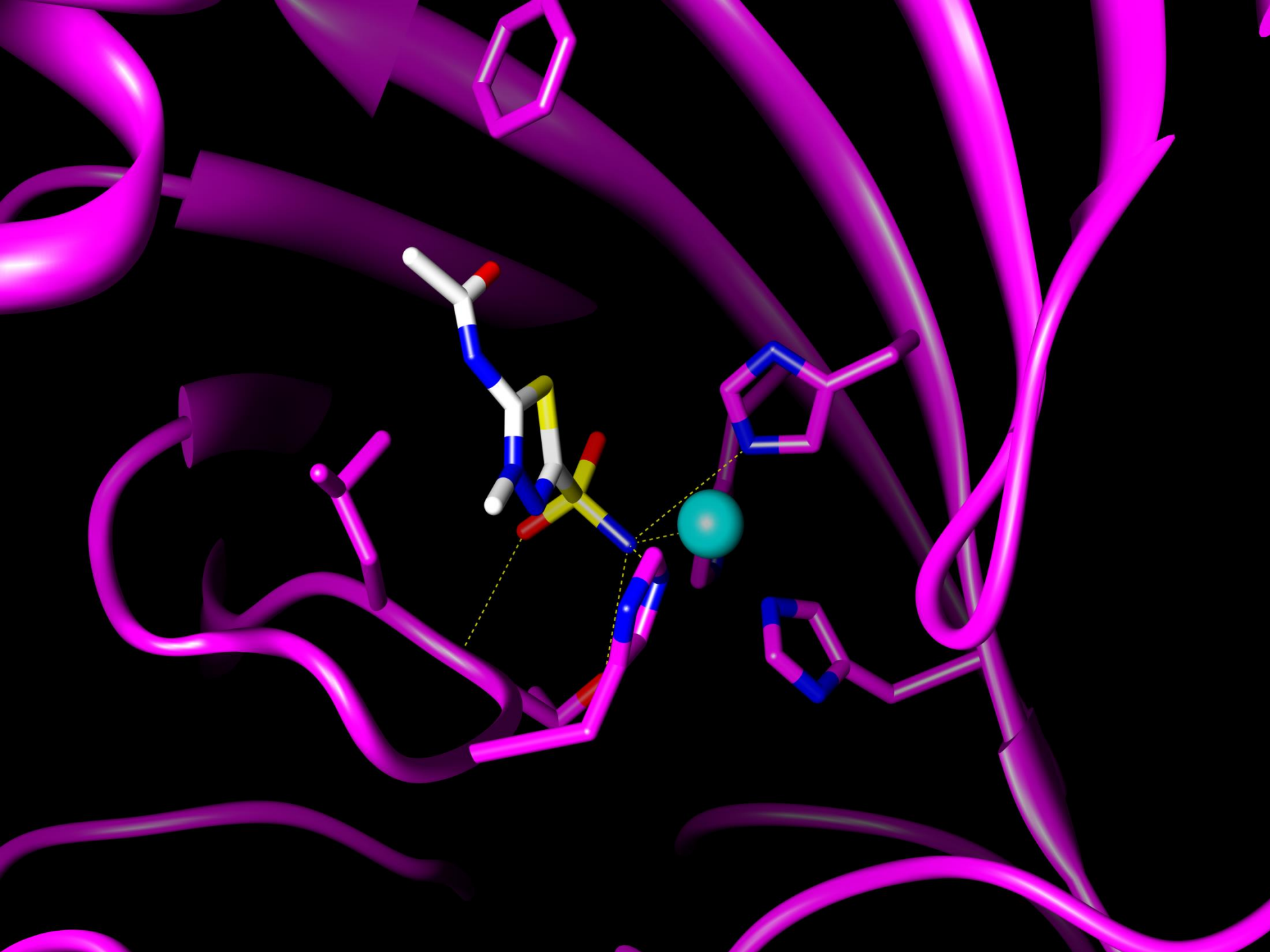


**Donzolamide (Trusop®)**

Uso oftalmico

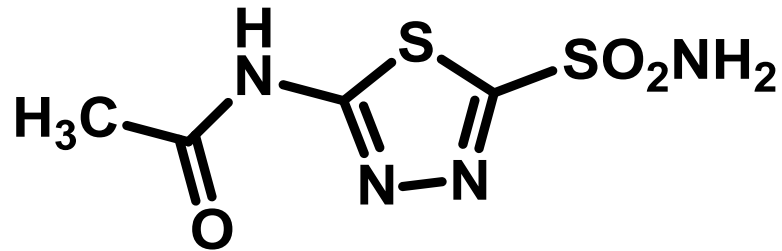


**Brinzolamide (Azopt®)**



# Inibitori dell'Anidrasa Carbonica

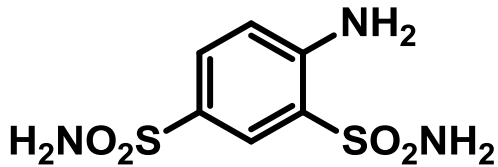
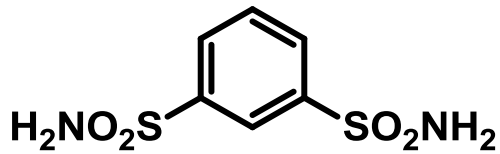
## Relazioni Struttura-Attività



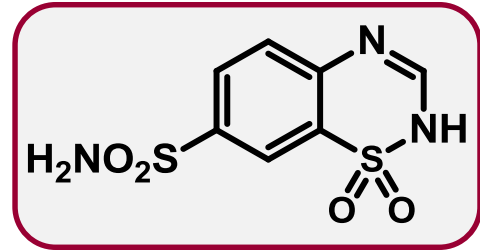
### Acetazolamide

- Il gruppo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> è essenziale per l'attività
- Il gruppo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> deve essere non sostituito
- La **deacilazione** del gruppo CH<sub>3</sub>CONH- **riduce l'attività**
- La sostituzione del gruppo CH<sub>3</sub>CONH- con gruppi più grandi aumenta gli effetti collaterali

# Tiazidi



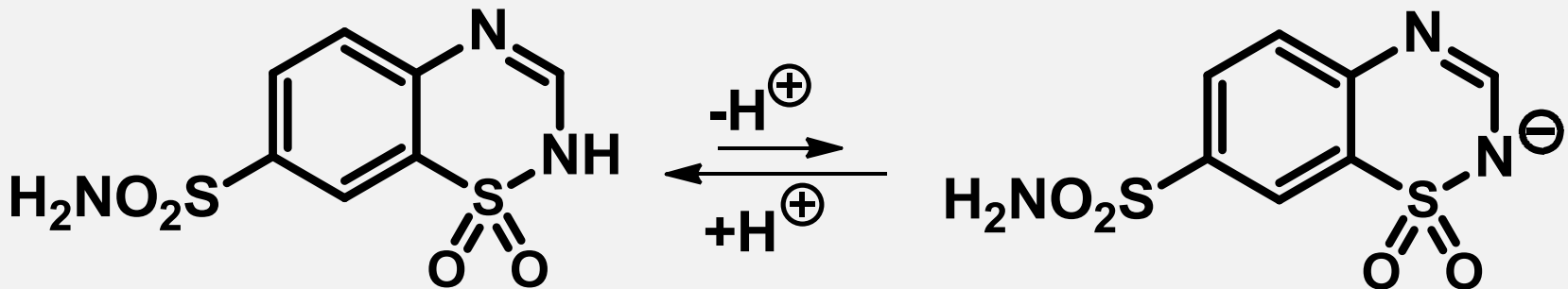
*Acilazione*



Benzendisolfonamide  
Inibitore AC

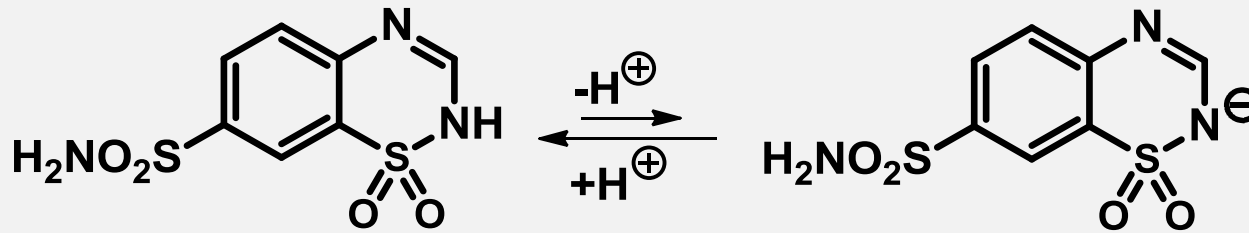
Derivati con aumentata  
potenza verso AC

**Diuretici deboli  
inibitori della CA**

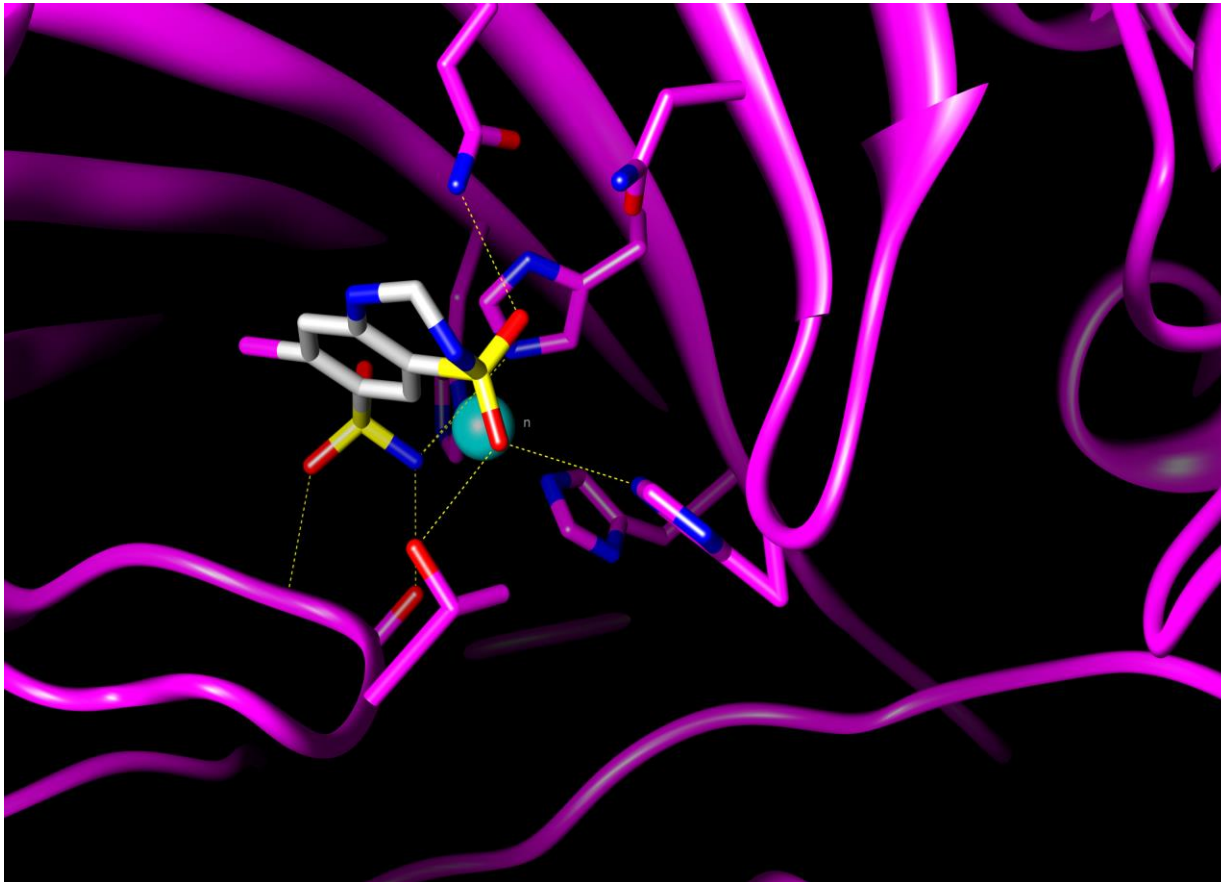


**Sono composti debolmente acidi**

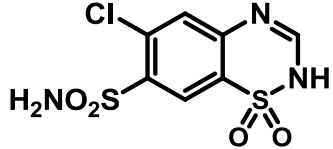
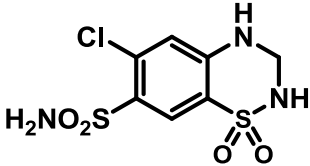
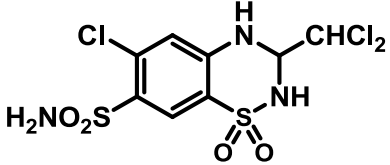
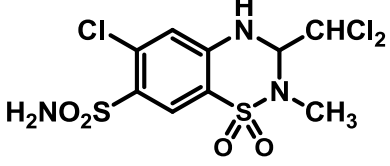
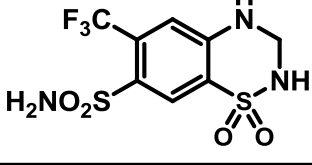
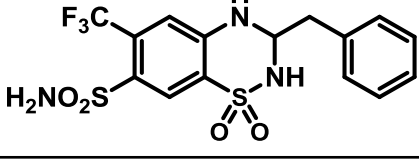
# Tiazidi



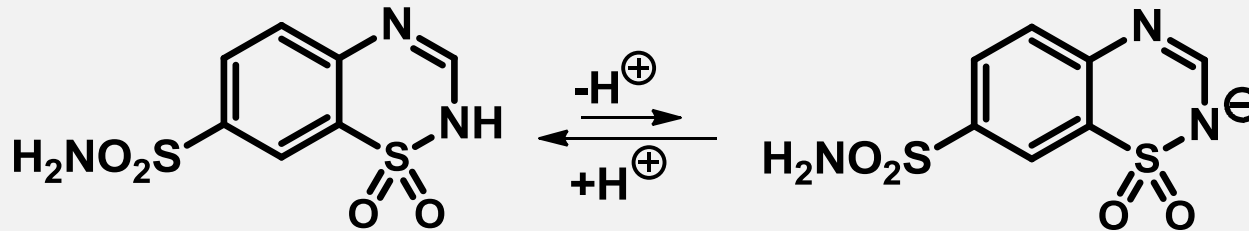
Sono composti  
debolmente acidi



# Tiazidi

Farmaco	Struttura	Potenza Relativa	Durata
<b>Clorotiazide</b>		<b>0.8</b>	<b>6-12h</b>
<b>Idroclorotiazide</b>		<b>1.4</b>	<b>6-12h</b>
<b>Triclorometiazide</b>		<b>1.7</b>	<b>24h</b>
<b>Meticotiazide</b>		<b>1.8</b>	<b>&gt;24h</b>
<b>Idroflumetazide</b>		<b>1.3</b>	<b>18-24</b>
<b>Bendroflumetazide</b>		<b>1.8</b>	<b>6-12h</b>

# Tiazidi



Sono composti debolmente acidi

## SARs

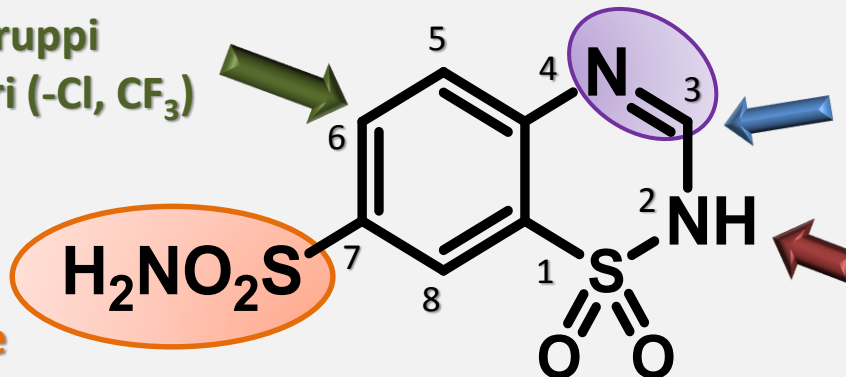
La saturazione incrementa l'attività

Necessari gruppi elettronattrattori (-Cl, CF<sub>3</sub>)

Gruppi lipofili aumentano la potenza

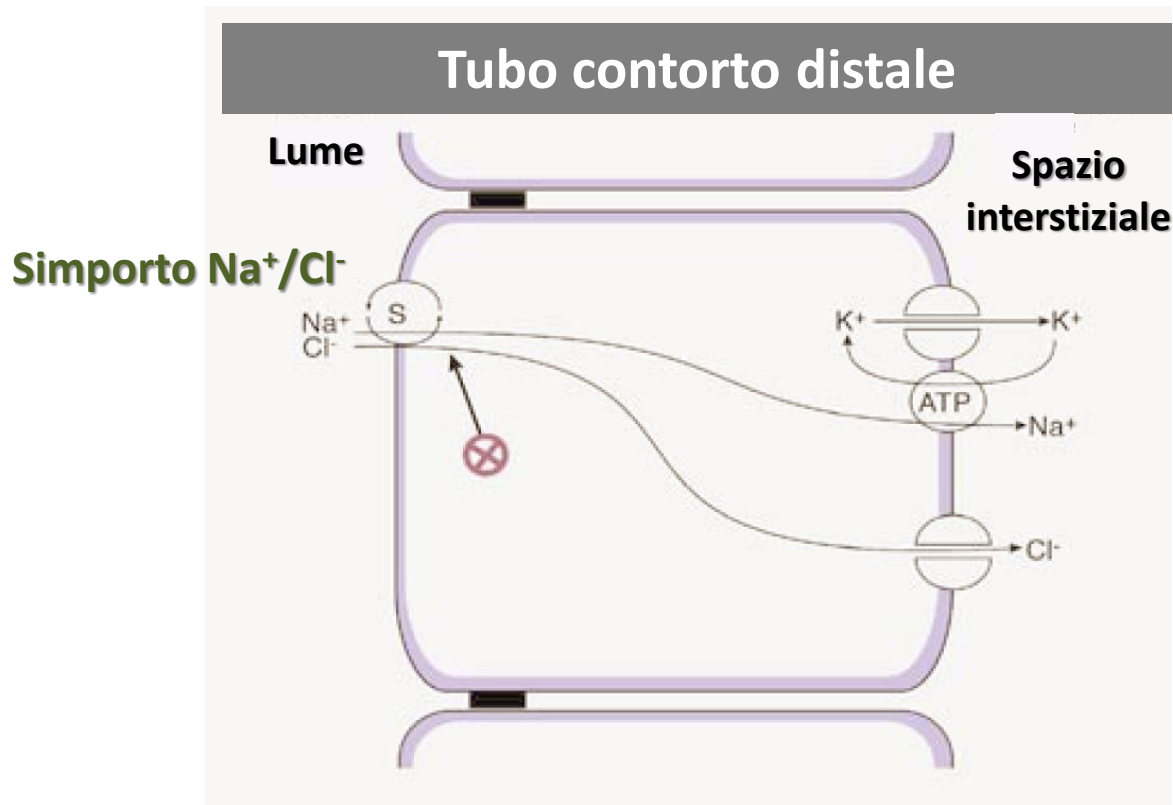
Gruppi alchilici aumentano la durata

Fondamentale





# Tiazidi



- **Bloccano il simporto  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  nel tubulo contorto distale**
- Sono diuretici di media intensità
- Determinano anche perdita di  $\text{K}^+$  (stimolano la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ )
- Aumentano il riassorbimento del calcio
- Hanno effetti protettivi su altri tessuti

# Tiazidi

## Uso

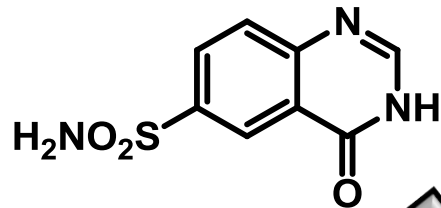
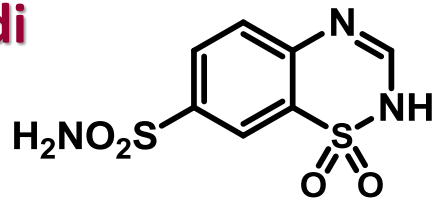
- Ipertensione (in associazione: ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, betabloccanti, antagonisti dell'angiotensina)
- Edema polmonare
- Scompenso cardiaco cronico

## Effetti Collaterali

- Ipokaliemia (crampi, debolezza)
- Iperglicemia (con cautela nei pazienti diabetici)
- Iperuricemia
- Reazioni di ipersensibilità (solfonammidi)

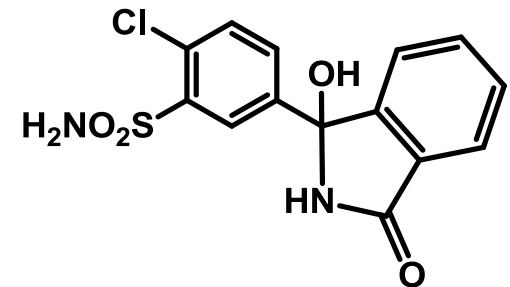
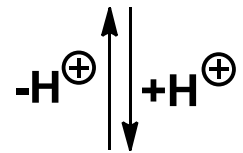
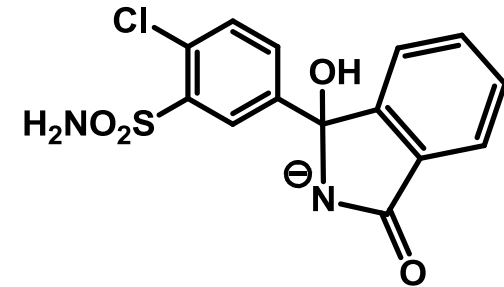
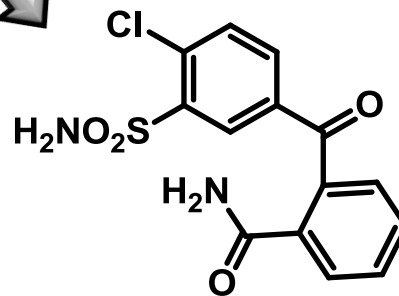
# Congeneri delle Tiazidi

## Tiazidi



Sostituzione  
bioisosterica

## Chinazolin-2-oni

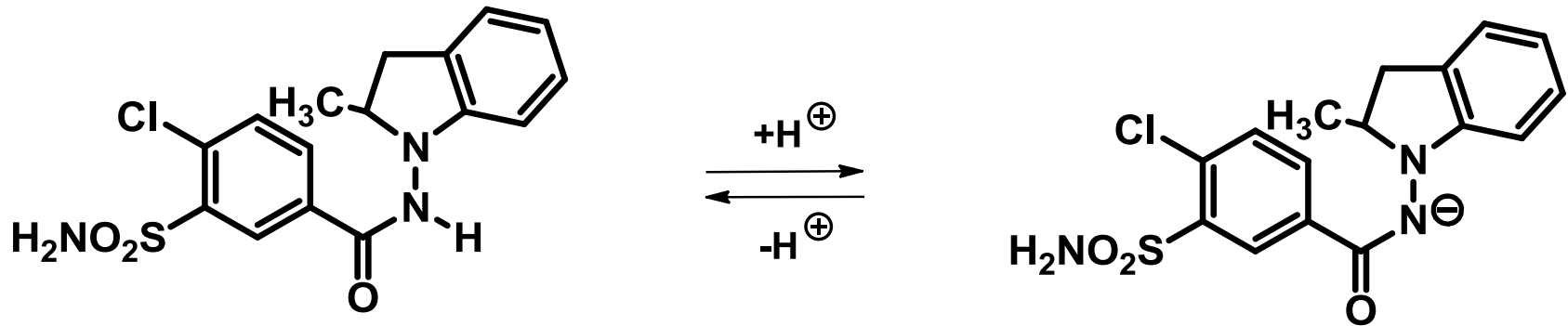


## Clortalidone

Derivato ftalimmidico

- Proprietà simili alle tiazidi
- **Lunghissima emivita:** 50h per elevata affinità per l'anidrasi carbonica degli eritrociti

# Derivati Carbonilici

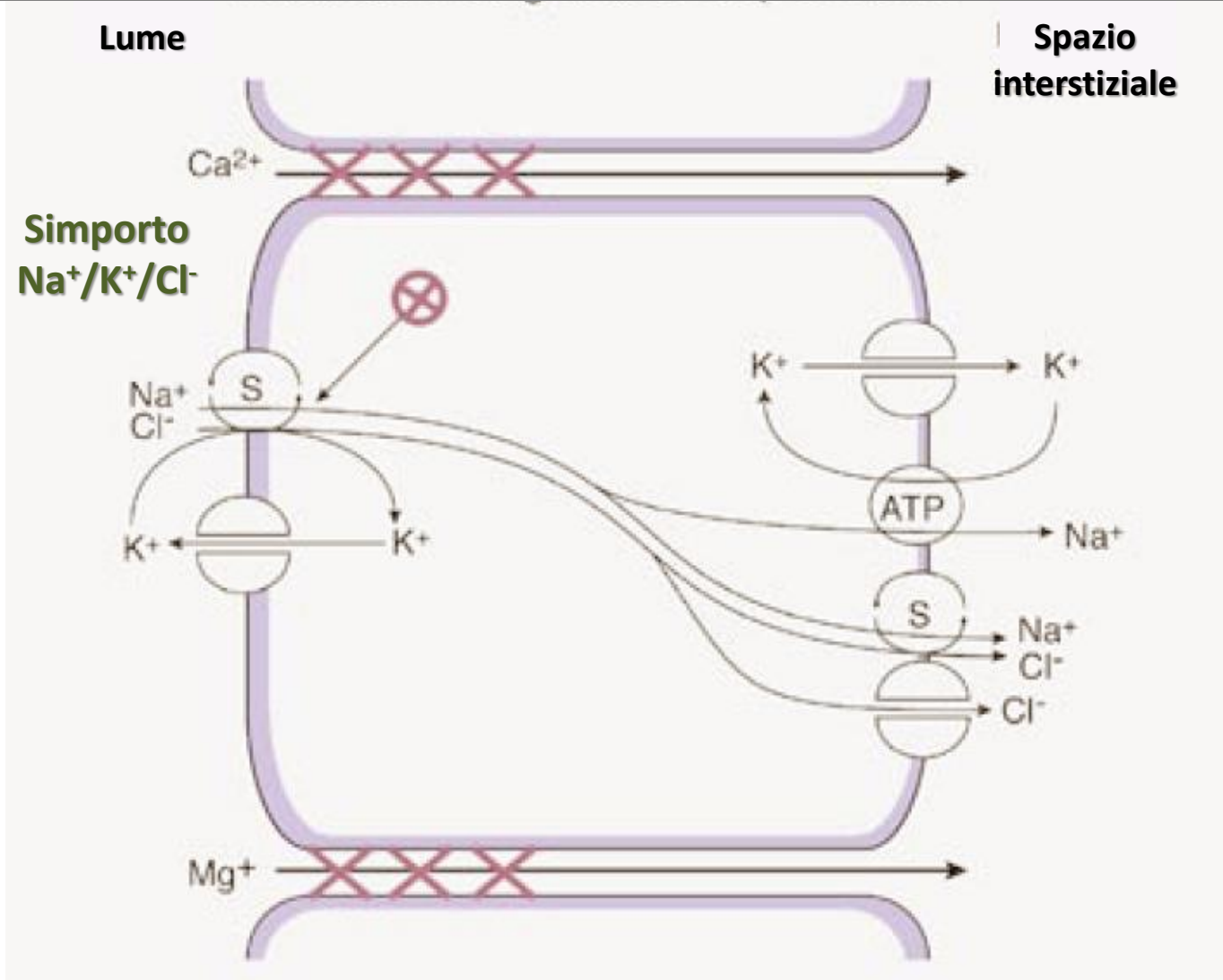


**Indapamide**

- Derivato della **serie carbonilica**
- Proprietà simili alle tiazidi
- Lunga emivita: 18h

# Diuretici dell'Ansa

Tratto spesso del segmento ascendente dell'ansa di Henle

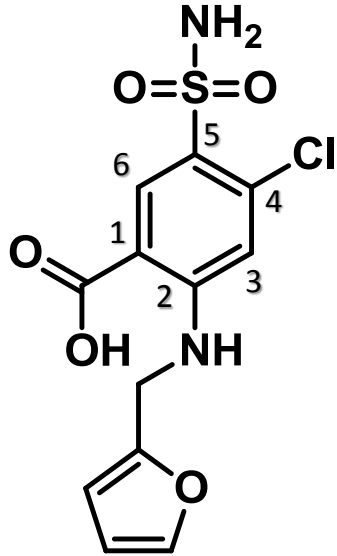


# Diuretici dell'Ansa

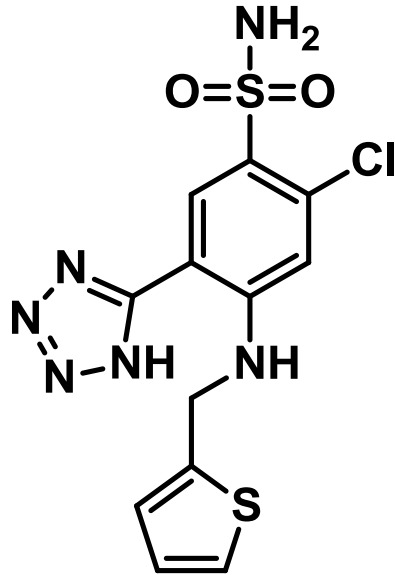
- **Bloccano il simporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$**  (si legano al sito del cloro) nel tratto ascendente dell'ansa di Henle
- Detti «diuretici drastici» per l'estrema efficacia: interferiscono con il processo di «moltiplicazione in controcorrente»
- Hanno una rapida comparsa dell'attività (30min) e una breve durata d'azione (3-5h)
- Bloccano il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  per via paracellulare
- Si classificano in:
  1. **Derivati solfonamidici**
  2. **Derivati non solfonamidici**

# Diuretici dell'Ansa

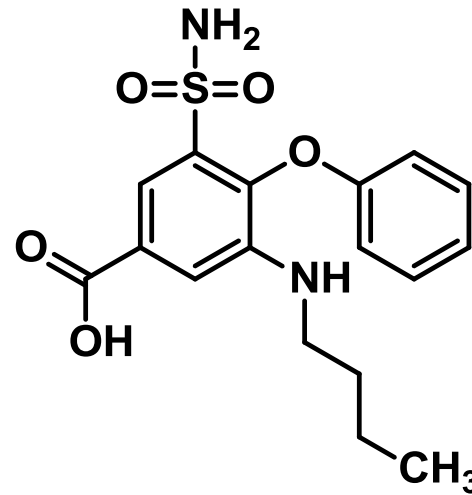
## Derivati solfonamidici



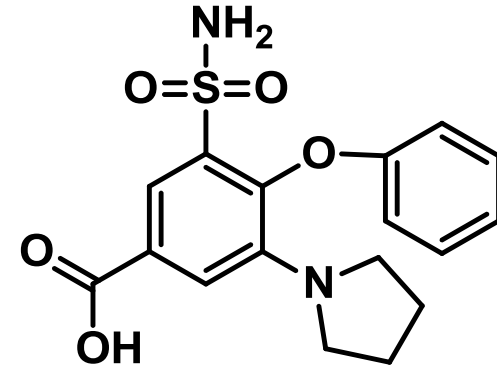
**Furosemide**  
(Lasix®)



**Azosemide**



**Bumetanide**



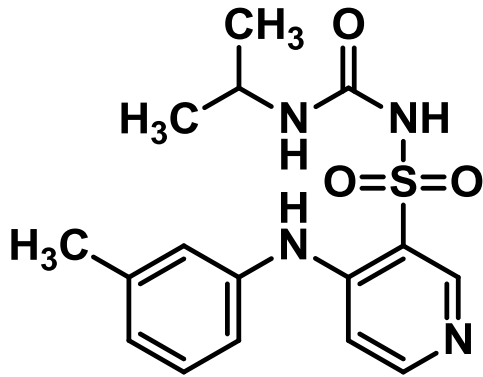
**Piretanide**

## Relazioni struttura-attività

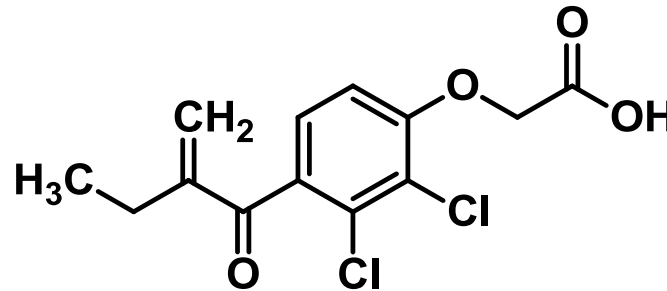
- Attività ottimale quando sono presenti sostituenti in posizione 2 o 3 e 4
- In 2 (o 3) è conveniente un gruppo amminico (es. C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH-, 2-furil-CH<sub>2</sub>NH)
- Gruppi ingombranti in *orto* a -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> aumentano l'attività rispetto al Cl

# Diuretici dell'Ansa

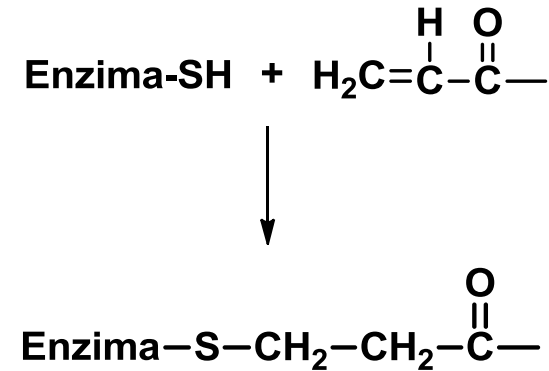
## Derivati non solfonamidici



**Torsemide**  
(Diuresix®)



**Acido Etacrinico**  
irreversibile



## Acido Etacrinico: SARs

- Il gruppo -COOH aumenta l'escrezione renale del farmaco
- Il chetone  $\alpha,\beta$ -insaturo è responsabile del blocco del trasportatore
- La presenza dei due Cl in *orto* e *meta* al gruppo C=O potenziano l'attività



# Diuretici dell'Ansa

## Usi terapeutici

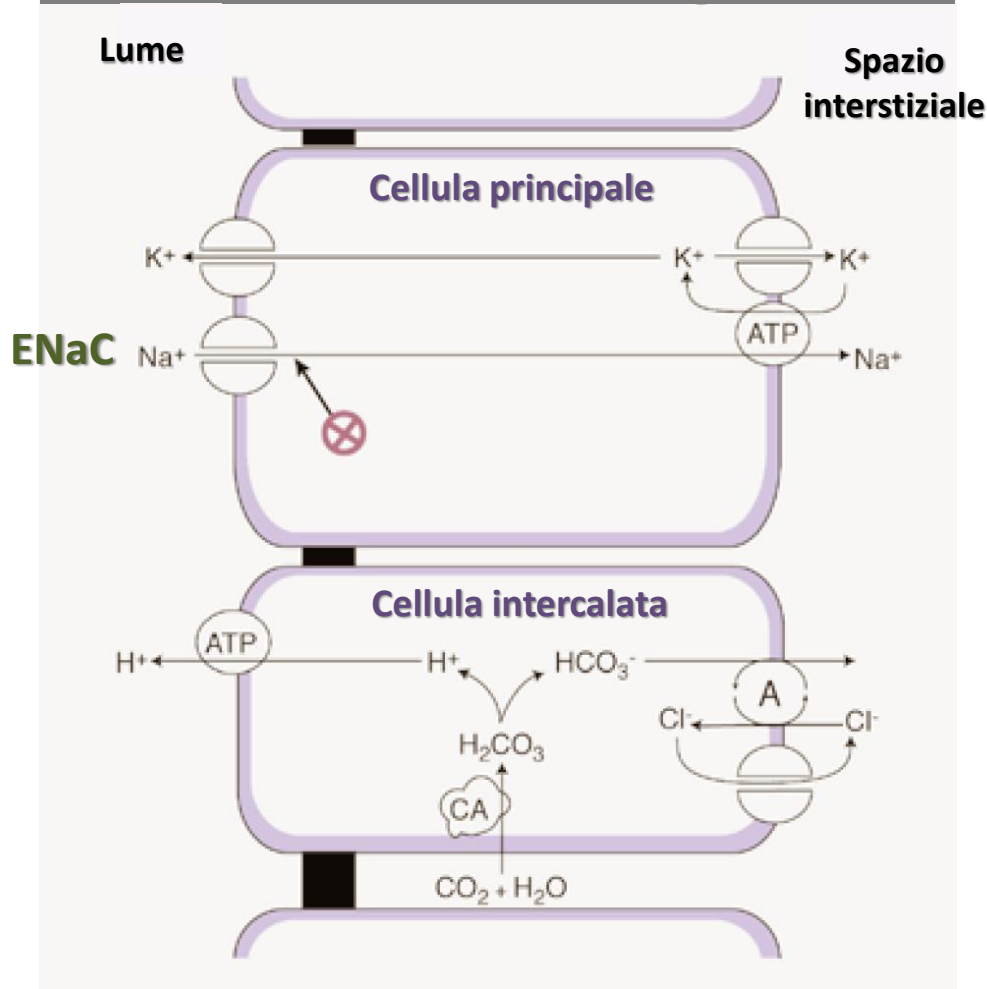
- Ipertensione (in associazione), in caso di insuccesso di altri diuretici
- Edema polmonare
- Scompenso cardiaco cronico

## Effetti collaterali

- Ipokaliemia (crampi, debolezza)
- Iperglicemia (inibizione del rilascio di insulina)
- Ipomagnesiemia (aumenta il rischio di aritmie)
- Ototossicità

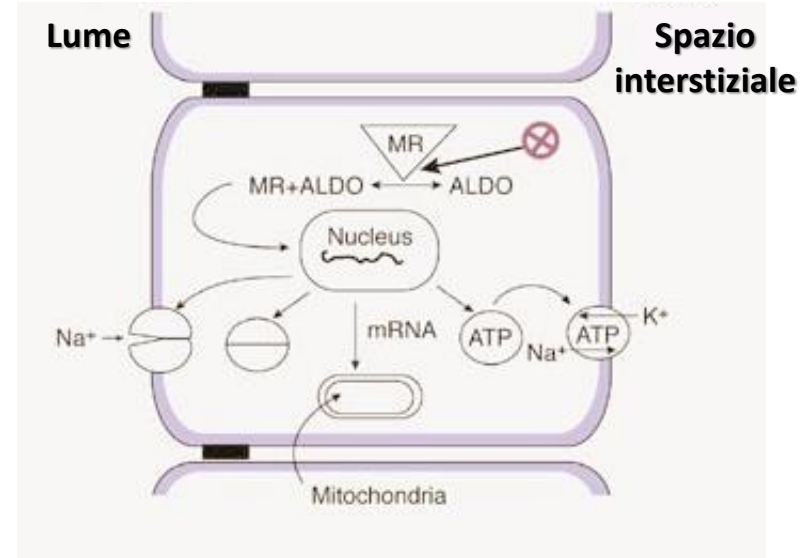
# Diuretici risparmiatori di potassio

## Tubo distale e Dotto collettore

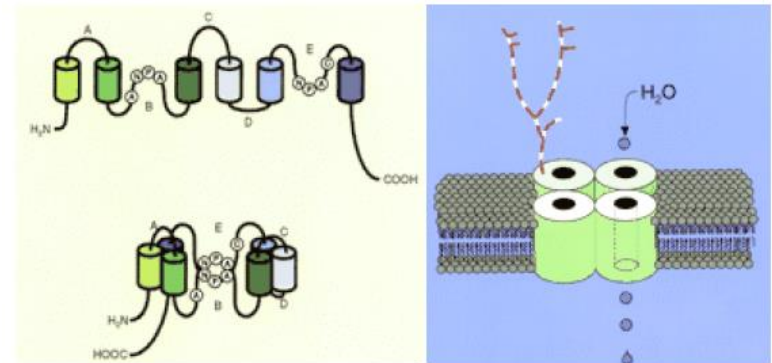


ENaC: epithelial sodium channel

## Controllo ormonale: Aldosterone



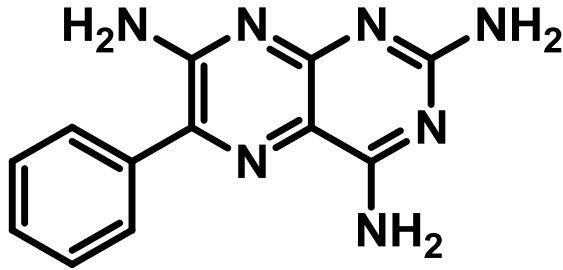
## Controllo ormonale: Ormone antidiuretico (Vasopressina)



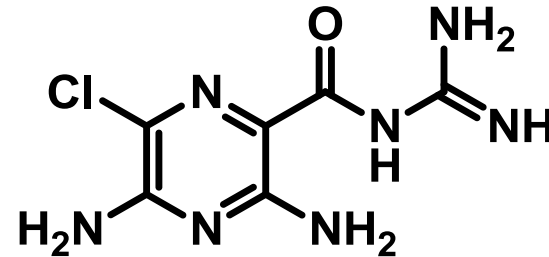
Acquaporine

# Diuretici risparmiatori di potassio

## Bloccanti degli ENaC



**Triamterene**



**Amiloride**

### Meccanismo d'azione:

- Il blocco dei canali del  $\text{Na}^+$  avviene nella porzione interna

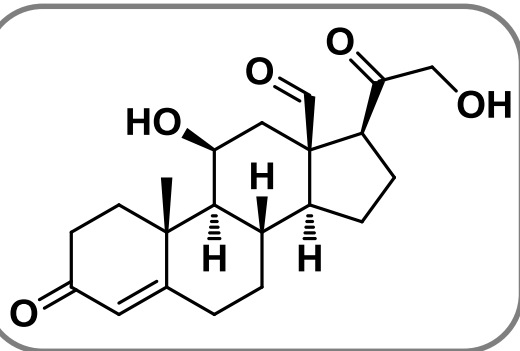
### Usi Terapeutici:

- Ipertensione
- In associazione con diuretici tiazidici

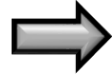
### Effetti Collaterali:

- Grave ipercaliemia

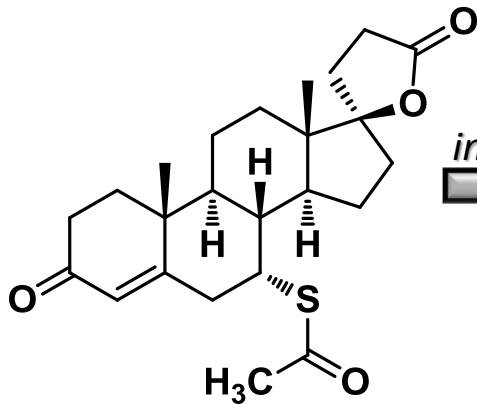
# Antagonisti dell'Aldosterone



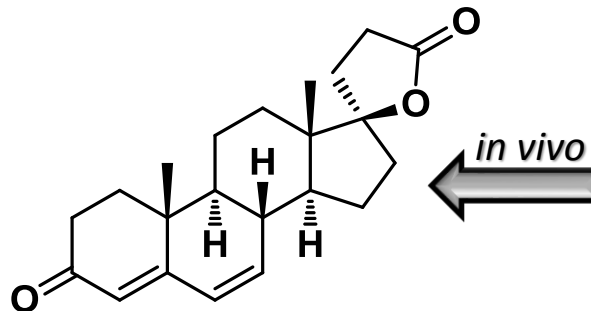
**Aldosterone**



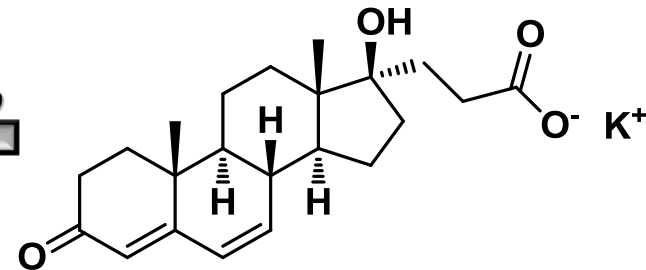
- **Aumento espressione ENaC e pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>:** ritenzione di Na<sup>+</sup> e acqua e perdita di Mg<sup>2+</sup> e K<sup>+</sup>
- **Effetti extraepiteliali:** Infiammazione, formazione di collagene, fibrosi e necrosi



**Spironolattone**



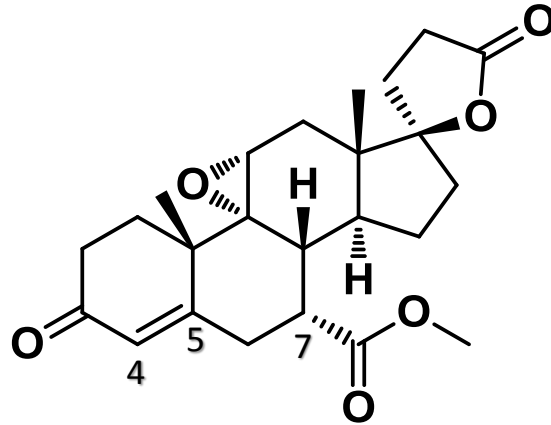
**Canrenone**



**Canrenoato di potassio**

- **Iperensione refrattaria (in associazione)**
- **Principale limitazione: effetti antiandrogenici**

# Antagonisti dell'Aldosterone



**Eplerenone**

- Altamente selettivo per il recettore dei mineralcorticoidi
- La presenza del gruppo  $7\alpha\text{-COOCH}_3$  rallenta la metabolizzazione (riduzione del doppio legame in 4,5 sull'anello A): emivita 6-8h
- **Usi Terapeutici:** disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto miocardico acuto
- Ridotti effetti collaterali

# Diuretici: Proprietà Farmacologiche

Diuretici	Meccanismo	Sito d'azione	Potenza	Usi principali	Effetti collaterali
<b>Osmotici</b>	Ritenzione H <sub>2</sub> O	Tratti permeabili del nefrone	Moderata	Ipertensione intra-oculare/endocranica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomito</li> <li>• Edema polmonare</li> </ul>
<b>Inibitori CA</b>	↓ Riassorbimento HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Tubulo prossimale	Lieve	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaucoma</li> <li>• Alcalosi metabolica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosi metabolica</li> <li>• Ipokaliemia</li> </ul>
<b>Tiazidi</b>	Blocco simporto Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>	Tubulo distale	Moderata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione</li> <li>• Edema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iponatriemia</li> <li>• Ipoglicemia</li> <li>• Alcalosi metabolica</li> </ul>
<b>Diuretici dell'ansa</b>	Blocco simporto Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup>	Ramo ascendente ansa di Henle	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuff. cardiaca</li> <li>• Ipertensione</li> </ul>	Ipovolemia Marcata perdita di Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup>
<b>Risparmiatori K<sup>+</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Espressione ENaC e Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi</li> <li>• Blocco ENaC</li> </ul>	Tubulo distale Dotto collettore	Media	Ipokaliemia dovuta all'uso di altri diur.	Iperkaliemia severa

## Effetti sull'escrezione dei principali cationi

Diuretici	Sodio	Cloro	Potassio	Calcio	Magnesio	Bicarbonato
<b>Inibitori CA</b>	↑	=	↑	↑	↓	↑↑
<b>Tiazidi</b>	↑↑	↑↑	↑	↓	↑	↑
<b>Risparmiatori di K<sup>+</sup></b>	↑	↑	↓↓	=	↓	↑
<b>Diuretici dell'ansa</b>	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	=

# Farmaci Diuretici

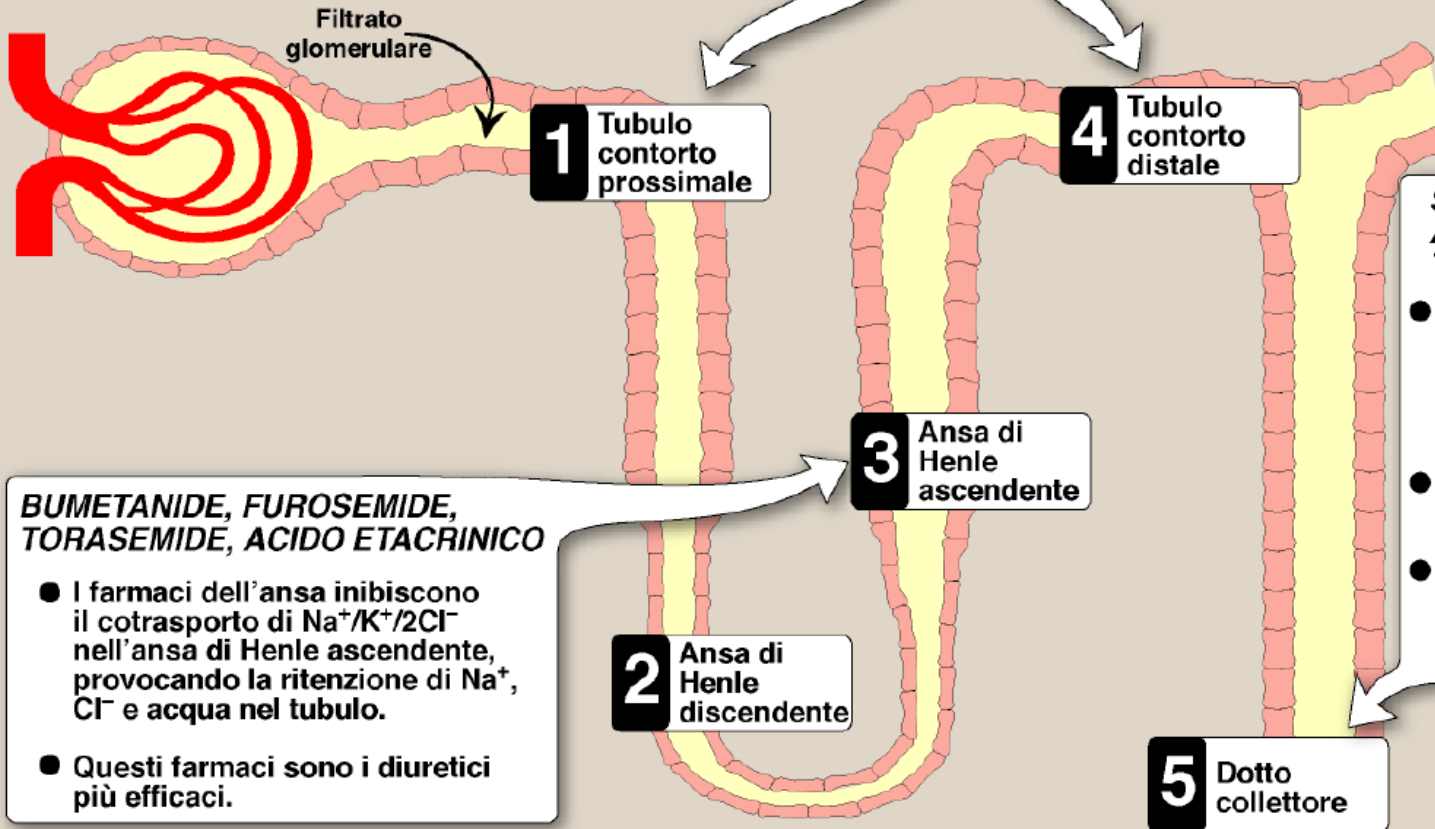
## Siti d'Azione

### ACETAZOLAMIDE

- Inibitore dell'anidasi carbonica che inibisce il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  nel tubulo contorto prossimale.
- Proprietà diuretiche deboli.

### DIURETICI TIAZIDICI

- Inibiscono il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  nel tubulo contorto distale, con conseguente ritenzione di acqua nel lume.
- I diuretici più comunemente usati.



### BUMETANIDE, FUROSEMIDE, TORASEMIDE, ACIDO ETACRINICO

- I farmaci dell'ansa inibiscono il cotrasporto di  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  nell'ansa di Henle ascendente, provocando la ritenzione di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e acqua nel tubulo.
- Questi farmaci sono i diuretici più efficaci.

### SPIRONOLATTONE, AMILORIDE, TRIAMTERENE

- Lo *spironolattone*, un antagonista dell'aldosterone, inibisce il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e la secrezione di  $\text{K}^+$  mediati dall'aldosterone.
- L'*amiloride* e il *triamterene* bloccano i canali del  $\text{Na}^+$ .
- Questi farmaci possono prevenire la perdita di  $\text{K}^+$  che avviene con le tiazidi o i diuretici dell'ansa.