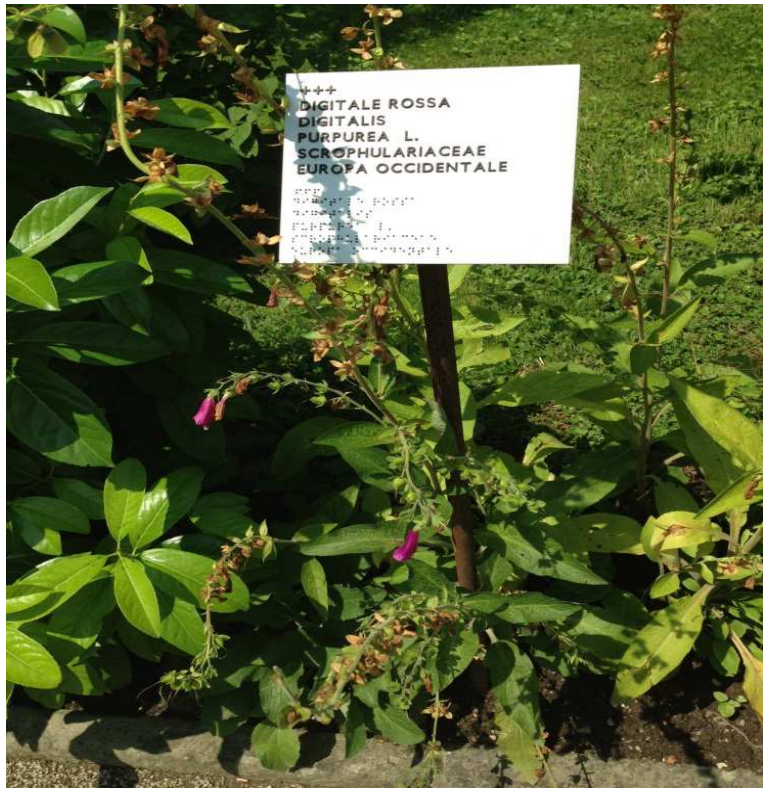
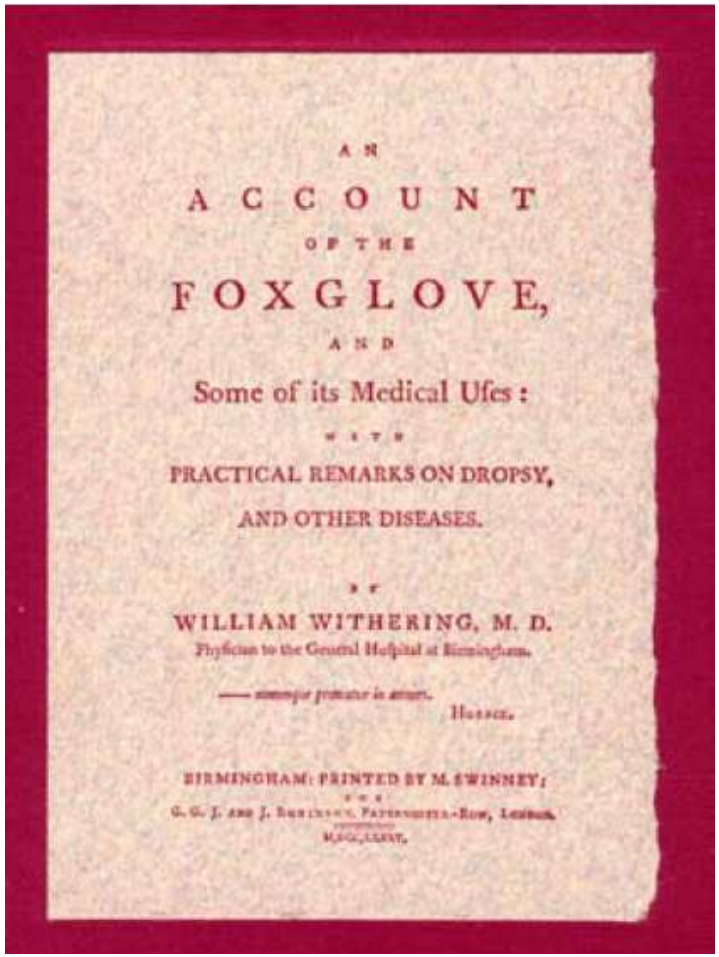
Diuretici: classificazione e meccanismo d’azione

Dott. Stefano Tedeschi
UOC Clinica ed Immunologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Cenni storici



..sickness, vomiting, purging, giddiness, confused vision, objects appearing green and yellow; increased secretion of urine, with frequent motions to part with it; and sometimes inability to retain it; slow pulse, even as slow as 35 in a minute, cold sweats, convulsions, syncope, death.


AN
ACCOUNT
OF THE
FOXGLOVE,
AND
Some of its Medical Uſes:
WITH
PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,
AND OTHER DISEASES.
BY
WILLIAM WITHERING, M. D.
Phyſician to the General Hoſpital at Birmingham.
Horace.
BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY;
FOR
G. G. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-ROW, LONDON.
M,DCC,LXXXV.

Cenni storici

THE DISCOVERY OF THE ORGANIC MERCURIAL DIURETICS

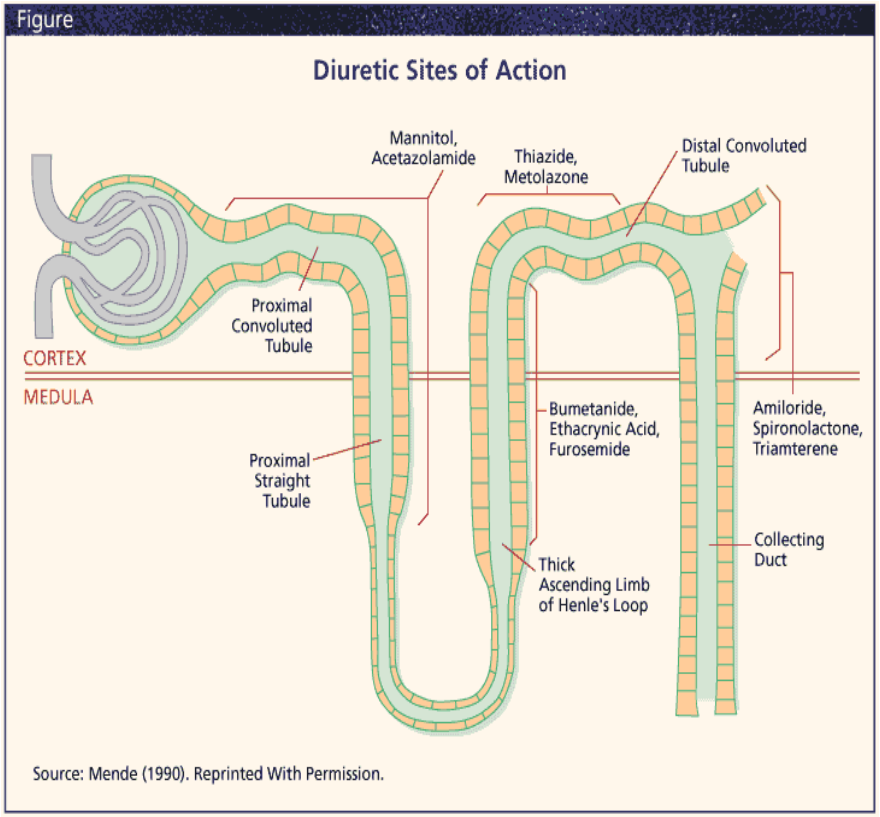
ALFRED VOGL, M.D.*

NEW YORK, N. Y.

IT WAS on October 7, 1919, that Johanna ——— was admitted to the First Medical University Clinic in Vienna, the Wenckebach Clinic. She was a patient with congenital syphilis with juvenile tabes, a young girl emaciated to skin and bones, with rigid and irregular pupils, and absent knee and ankle jerks. Because of recent vomiting, diarrhea, and increasing weakness, the family physician had been unable to continue her care at home and had asked his friend Dr. Paul Saxl to admit her to his service at the hospital.

Classificazione

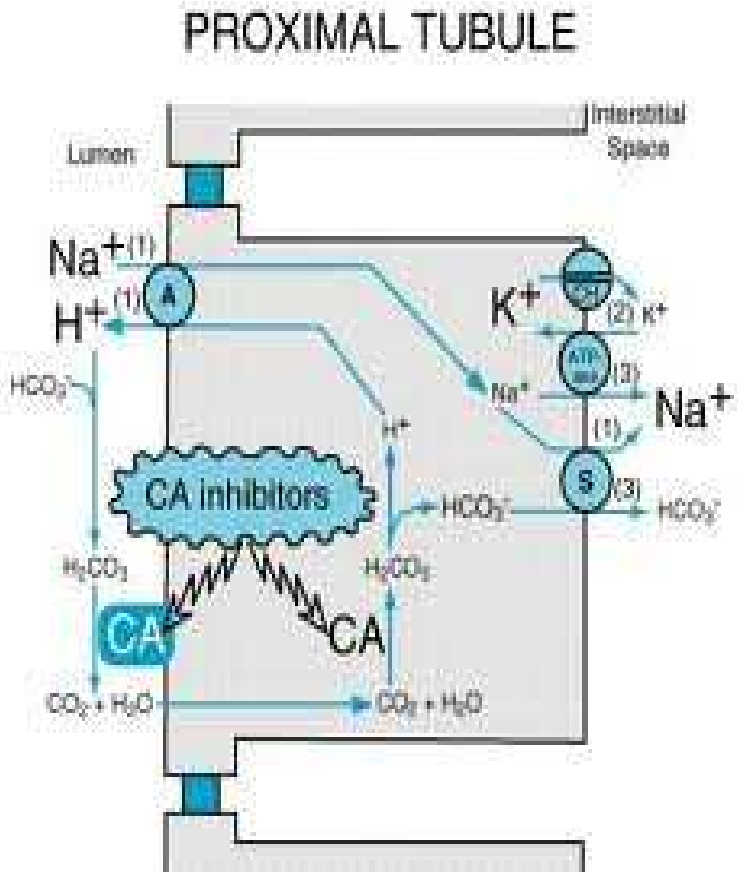
- Diuretici osmotici
- Inibitori dell'anidrasi carbonica
- Inibitori del trasportatore $Na^+K^+2Cl^-$
- Inibitori del simporto Na^+Cl^-
- Inibitori dei canali epiteliali del Na^+
- Antagonisti del recettore per mineralcorticoidi



Inibitori dell'Anidrasi Carbonica

Acetazolamide

- Ottima biodisponibilità dopo somministrazione orale (~100%)
- Inibisce AC II (citosolica) e AC IV (membranaria) a livello del tubulo prossimale e in parte anche nel dotto collettore.
- Incremento dell'escrezione di HCO_3, fosfati, K^+ ed urati



Inibitori dell'Anidrasi Carbonica

Acetazolamide, uso nello scompenso cardiaco

Acid-Base Abnormalities	% of Patients
Overall prevalence	46
Specific disorders:	
Isolated metabolic alkalosis	16
Isolated respiratory alkalosis	11
Combined metabolic and respiratory alkalosis	13
Combined metabolic alkalosis and respiratory acidosis	2
Isolated metabolic acidosis	4

Meccanismi dell'alcalosi metabolica:
deplezione di cloro per effetto diuretico, ipokaliemia, deplezione relativa di volume, aumento del tono simpatico e iperaldosteronismo secondario.

Inibitori dell'Anidrasi Carbonica

Acetazolamide, uso nello scompenso cardiaco

- Se la correzione, per quanto possibile, dei fattori che mantengono l'alcalosi metabolica nello scompenso cardiaco (potassiemia, ripristino del volume se eccessiva riduzione precedente) non migliora il quadro gas-analitico è indicato l'uso di acetazolamide
- Dosaggio: 250 mg x 2 riduce i bicarbonati a partire da 12-24 ore dall'inizio della terapia.
- Tipicamente non è una terapia in cronico

Inibitori dell'Anidrasi Carbonica

Acetazolamide, uso nello scompenso cardiaco

Pitfalls:

- Sviluppo di acidosi metabolica
- Precipitazione di cristalli di fosfato di calcio nel sistema escretivo
- È una sulfonamide->attenzione alla ipersensibilità di classe
- Iperammoniemia nell'epatopatico severo

Diuretici dell'ansa

Farmacocinetica e farmacodinamica

	Bioavailability, %oral dose absorbed	Elimination Half-Life, h			
		Healthy	Renal disease	Liver disease	CHF
Furosemide	50% (Range, 10–100%)	1.5–2	2.8	2.5	2.7
Bumetanide	80–100%	1	1.6	2.3	1.3
Torasemide	80–100%	3–4	4–5	8	6

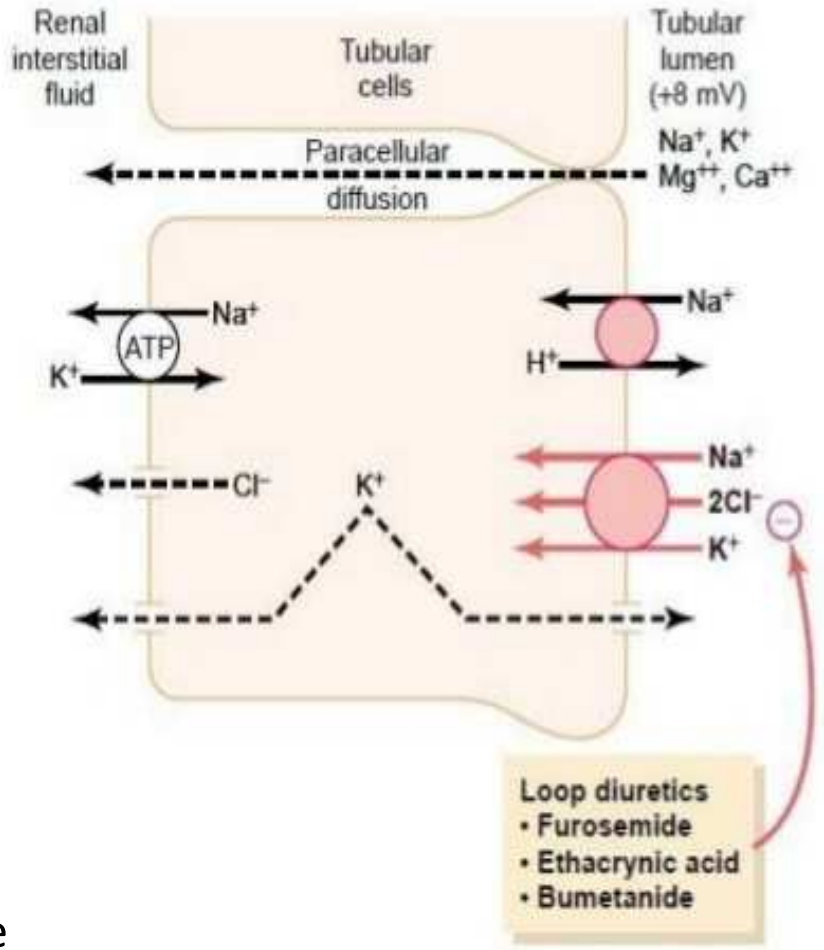
Torasemide e bumetanide hanno metabolismo prevalentemente epatico

Furosemide viene per il 50% escreta invariata a livello urinario, per il 50% come forma coniugata con l'acido glucuronico (reazione che avviene a livello renale)

Diuretici dell'ansa

Farmacocinetica e farmacodinamica

- I diuretici dell'ansa agiscono sul simporto $Na^+K^+2Cl^-$ a livello della porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle
- Per raggiungere il loro sito d'azione debbono essere secreti a livello del tubulo prossimale
- A dosaggio massimale incrementano l'escrezione di Na^+ e Cl^- in maniera diretta e di Ca^{2+} e Mg^{2+} .
- Aumentano l'escrezione di K+ a causa di un aumento del flusso di sodio a livello del nefrone distale
- Inibendo il simporto compromettono la capacità del rene di creare la tonicità midollare necessaria alla concentrazione delle urine e quindi promuovono l'escrezione di acqua libera.



Diuretici dell'ansa

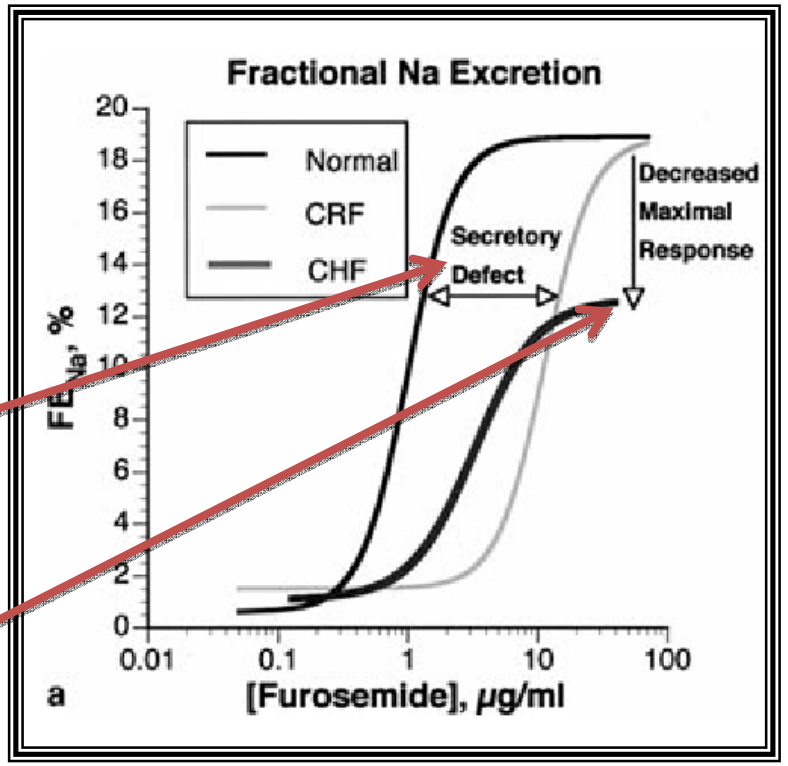
Efficacia nello scompenso cardiaco

L'effetto farmacologico, ovvero la natriuresi, indotto dai diuretici dell'ansa è descritto da una curva sigmoide di tipo dose-risposta

Quali sono i meccanismi che possono modificare la curva?

- Ridotta secrezione tubulare
- Ridotta perfusione renale
- Aumento del volume di distribuzione

- Late braking
- Rebound post-diuretico



Diuretici dell'ansa
Dosaggi e modalità di somministrazione

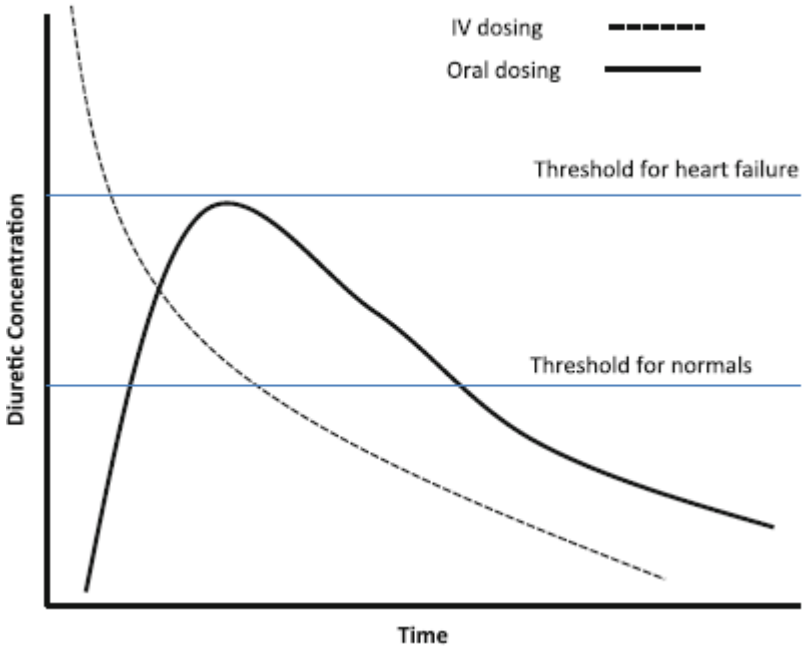


Table 1 Overview of commonly used diuretic agents in HF

Diuretic class	Generic name	Typical p.o. dose (mg/day)[a]
Loop diuretics		
	Furosemide	20–240
	Bumetanide	0.5–5
	Torsemide	10–40
	Piretanide	6–30
	Ethacrynic acid	25–50

- Dosi ripetute nell'arco della giornata anziché singola somministrazione
- Il dosaggio di furosemide (più degli altri per la sua notevole variabilità in termini di biodisponibilità) va «cucito addosso al paziente»
- Associare la DIETA IPOSODICA!!
- Eventuale associazione di più tipologie di diuretico

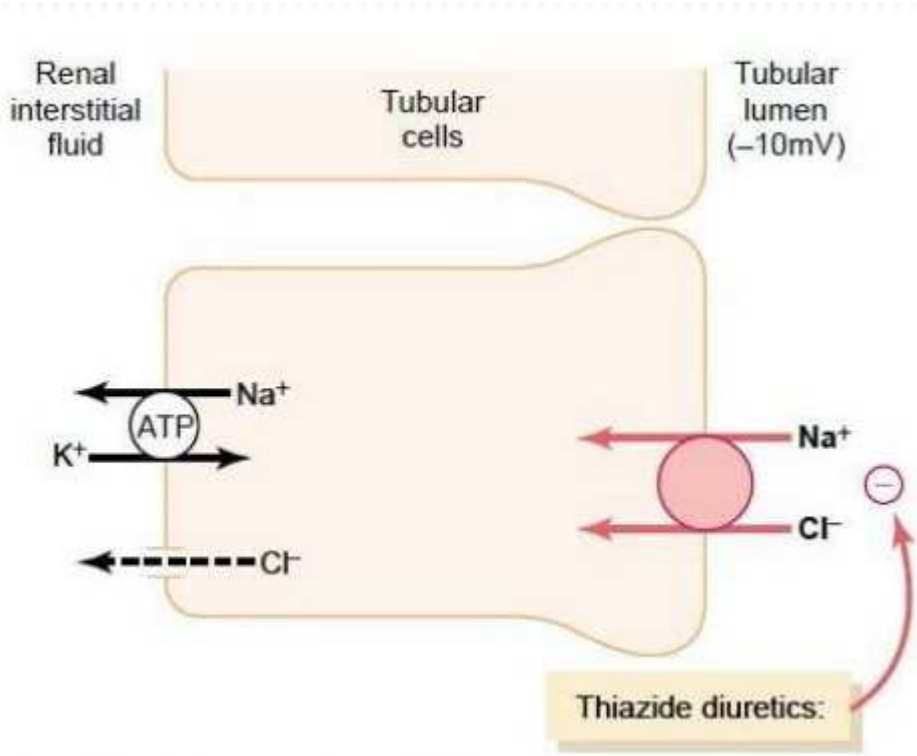
Diuretici dell'ansa
Effetti collaterali

- Ipokaliemia (aumento del delivery di sodio al tubulo distale)
- Ipomagnesemia ed ipocalcemia
- Raramente iponatremia (più comune con l'associazione con tiazidici), potenzialmente ipersodiemia per aumento della eliminazione di acqua libera
- Ototossicità

Diuretici tiazidici

Meccanismo d'azione

- Inibiscono il cotrasporto Na-Cl a livello del tubulo contorto distale



- Aumento massimo di escrezione di Na^+ è del 5% (più del 90% è riassorbito prossimalmente al sito d'azione dei tiazidici)

- Riducono l'escrezione di Ca^{2+}

Diuretici tiazidici

Quali sono e che utilizzo nello scompenso cardiaco

Table 5 Dosing and Duration of Action of TD

Thiazide-Type Diuretic	Equipotent Dose, mg	Maximum Daily Dose, mg	Duration of Action
Bendroflumethiazide*	2.5	20	12–24 h (up to 48 h)†
Chlorothiazide	250	1,000	6–12 h (up to 24 h)†
Chlorthalidone	12.5	100	24–72 h†
Hydrochlorothiazide	25	200	6–12 h (up to 24 h)†
Indapamide	2.5	5	36 h
Methylclothiazide	2.5	20	24 h
Metolazone	2.5	20	12–24 h (up to 48 h)†
Quinethazone*	25	200	12–24 h†

Potential Adverse Effects
Hypokalemia
Worsening renal function/azotemia
Hyponatremia
Hypochloremic metabolic alkalosis
Hypotension
Hypovolemia/dehydration
Worsening hepatic encephalopathy
Cardiac arrhythmias/ectopy
Hypomagnesemia
Hyperuricemia

In ambito scompenso cardiac diuretici tiazidici hanno come utilizzo principale quell ella terapia diuretica di associazione o blocco sequenziale del nefrone per superare i meccanismi di resistenza diuretica (in particolare braking e riassorbimento rebound)

Diuretici inibitori dei canali epiteliali del Na^+

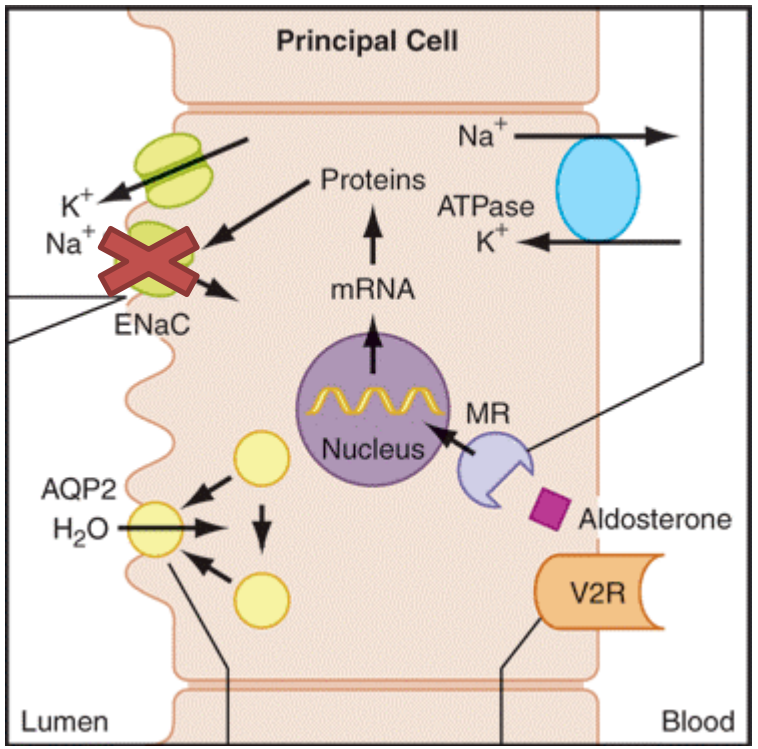
Meccanismo d'azione

Amiloride e Triamterene bloccano i canali epiteliali del sodio (ENaC) a livello delle cellule principali del dotto collettore e tubulo distale

L'iperpolarizzazione conseguente inibisce la secrezione del catione K^+ riducendone quindi l'escrezione

L'effetto natriuretico è blando (~2% del carico filtrato)

Amiloride ha una emivita di ~21 ore rendendo possibile una monosomministrazione giornaliera al contrario di Triamterene



Diuretici inibitori dei canali epiteliali del Na^+

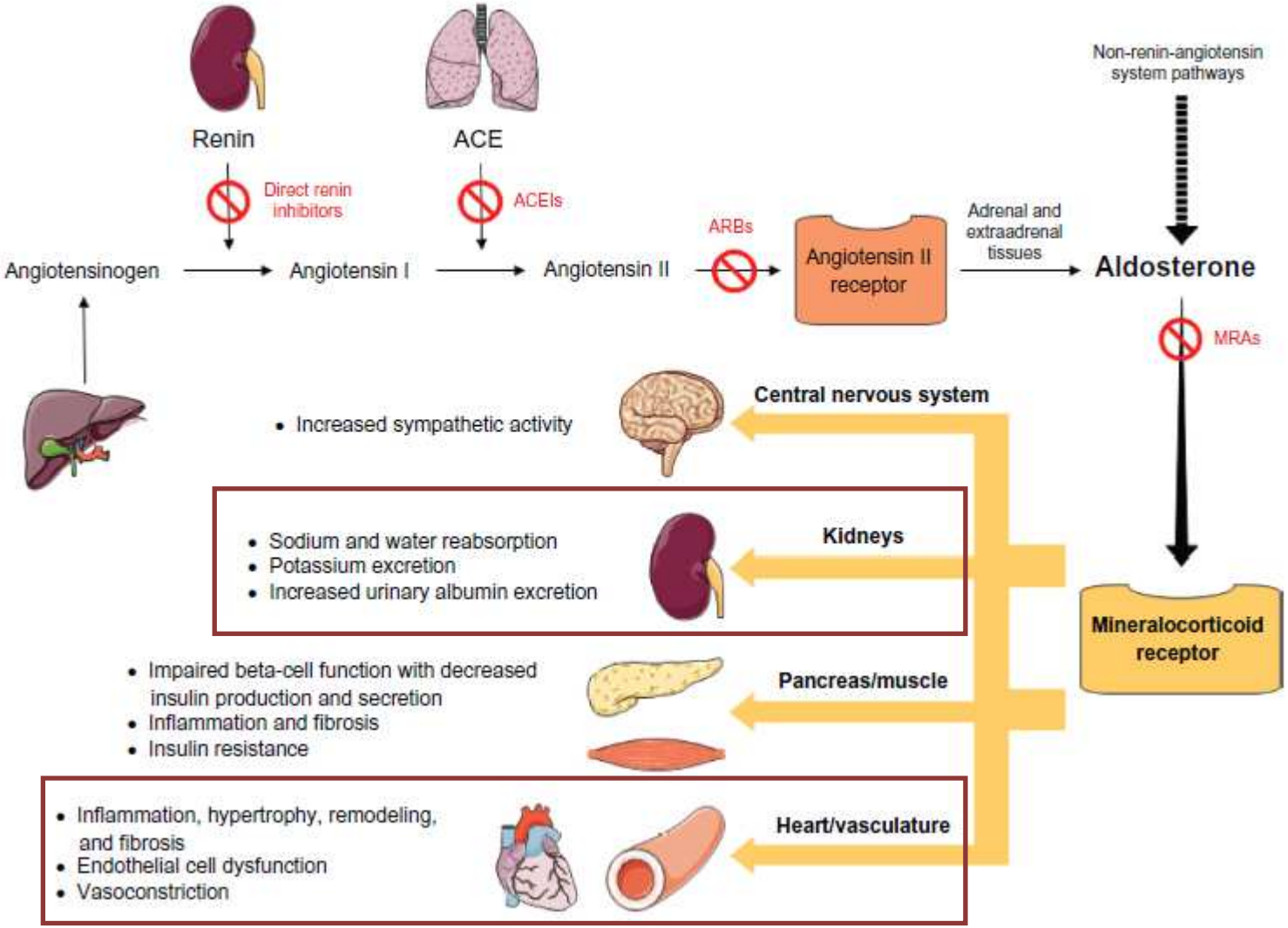
Utilizzo nello scompenso cardiaco

Amiloride e Triamterene vengono utilizzati sfruttandone la capacità di ridurre l'eliminazione di potassio in associazione ai diuretici dell'ansa, sebbene l'introduzione degli antagonisti dei MR li abbia relegati a ruolo marginale nello scompenso cardiaco.

L'amiloride trova ancora indicazione precipua nella sindrome di Liddle e nella poliuria legata alla terapia con Litio.

Antialdosteronici

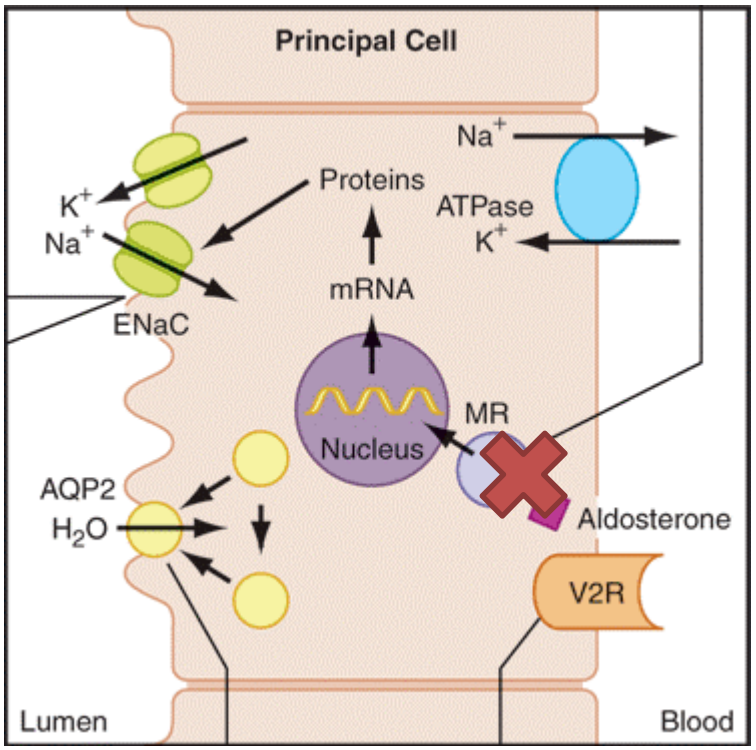
Meccanismo d'azione



Antialdosteronici

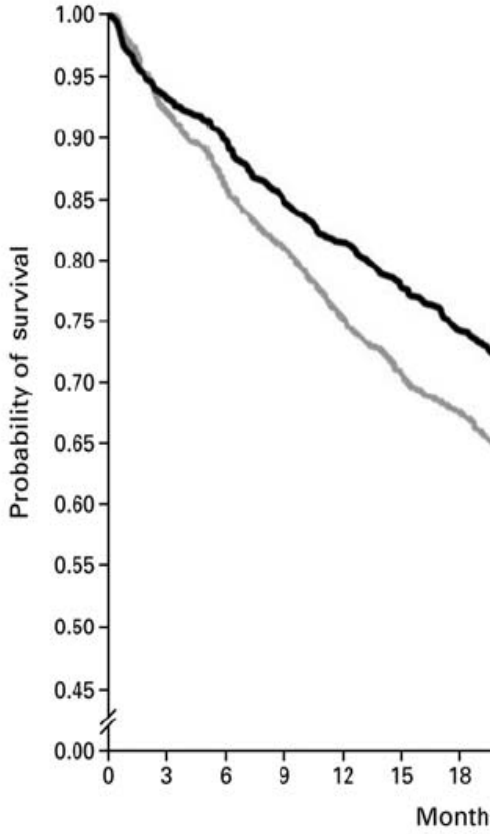
Meccanismo d'azione dell'aldosterone

- A livello delle cellule principali del DC l'aldosterone promuove il riassorbimento di sodio (aumento dei canali ENaC) e la secrezione di potassio
- Nelle cellule intercalate aumenta la secrezione di idrogenioni acidificando le urine



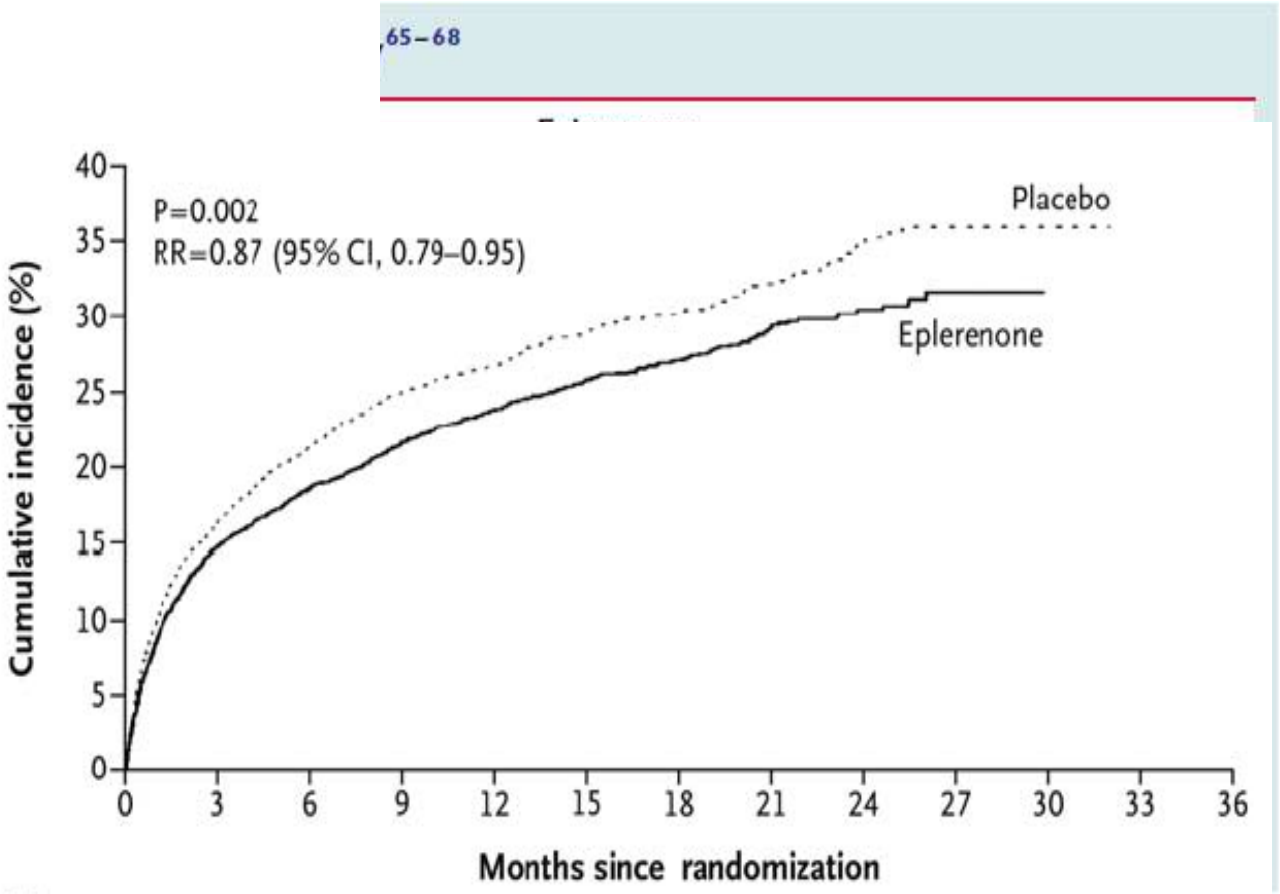
Antialdosteronici

Meccanismo d'azione ed utilità clinica



No. at risk

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43



Antialdosteronici

..e rischio di iperkaliemia

Quali sono i fattori che regolano l'escrezione di potassio?

- Potassiemia
- Aldosterone
- Minor ruolo per ADH

- Equilibrio acido-base
- Flusso tubulare (delivery di Na distale!!)

Antialdosteronici

..e rischio di iperkaliemia

Table. Risk Factors for Hyperkalemia* With Aldosterone Receptor Antagonist Therapy

- Inappropriate dosing**
  - Spironolactone >25 mg/d
  - Eplerenone >50 mg/d
- Pre-therapy serum K^+ >4.5 mEq/L
- High potassium diet, potassium supplements, or salt substitutes
- Diabetes mellitus
- Advanced stages of HF with accompanying reductions in renal function (typically Cl_{creat} <50 mL/min)†
- Volume depletion
  - Loop or thiazide diuretic-related
  - Intercurrent illnesses
- Older age
  - Related to level of renal function
- Drugs commonly used that modify potassium homeostasis
  - NSAIDs or cyclooxygenase inhibitors
  - Heparin
    - Regular and low-molecular weight
  - Digoxin intoxication
  - Trimethoprim component of Bactrim
  - Calcineurin inhibitors
    - Cyclosporine
    - Tacrolimus

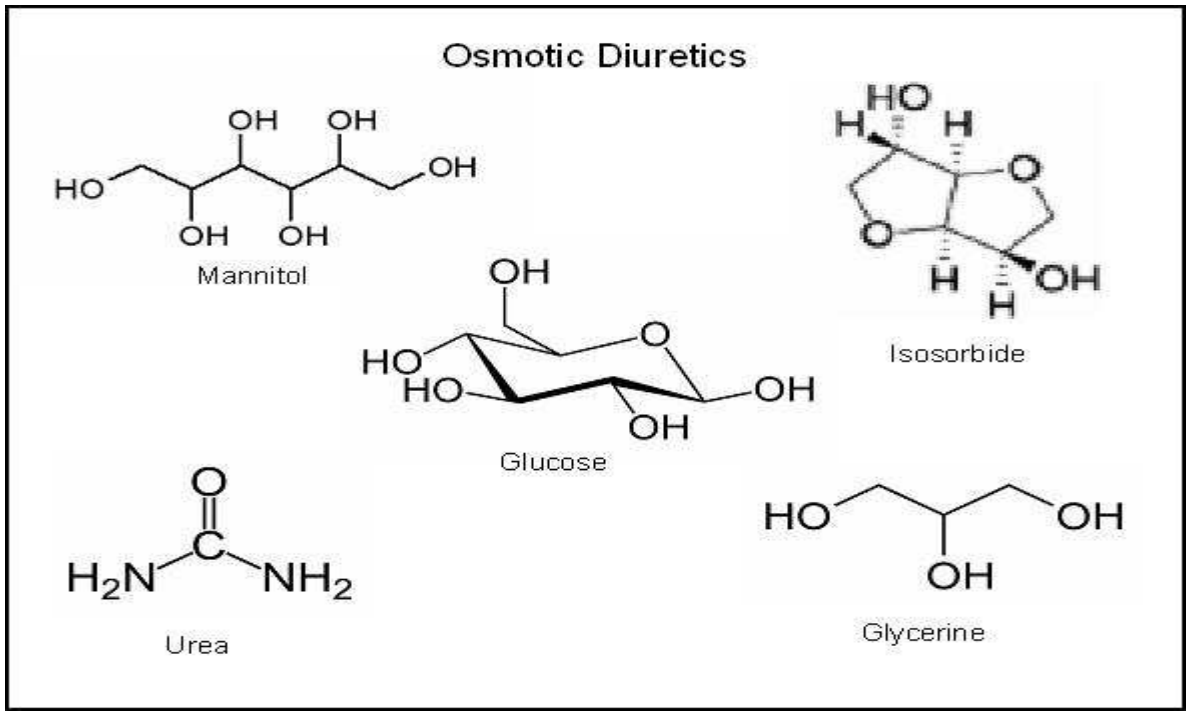
K^+–potassium; HF–heart failure; Cl_{creat}–creatinine clearance; NSAIDs–nonsteroidal anti-inflammatory drugs; *Hyperkalemia is typically a serum K^+ value >6.0 mEq/L; **The dose of spironolactone and eplerenone designated as inappropriate is one in excess of that used in the pivotal clinical trials. Doses higher than those employed in the clinical trials can be considered as appropriate if the aldosterone receptor antagonist (ARA) is being given for reasons other than cardioprotection, such as for K^+-sparing in a persistently hypokalemic patient; †Hyperkalemia with an ARA can still occur at Cl_{creat} values >50 mL/min in those patients with risk factors other than reduced renal function.

Grazie per l’attenzione

Diuretici Osmotici

Caratteristiche

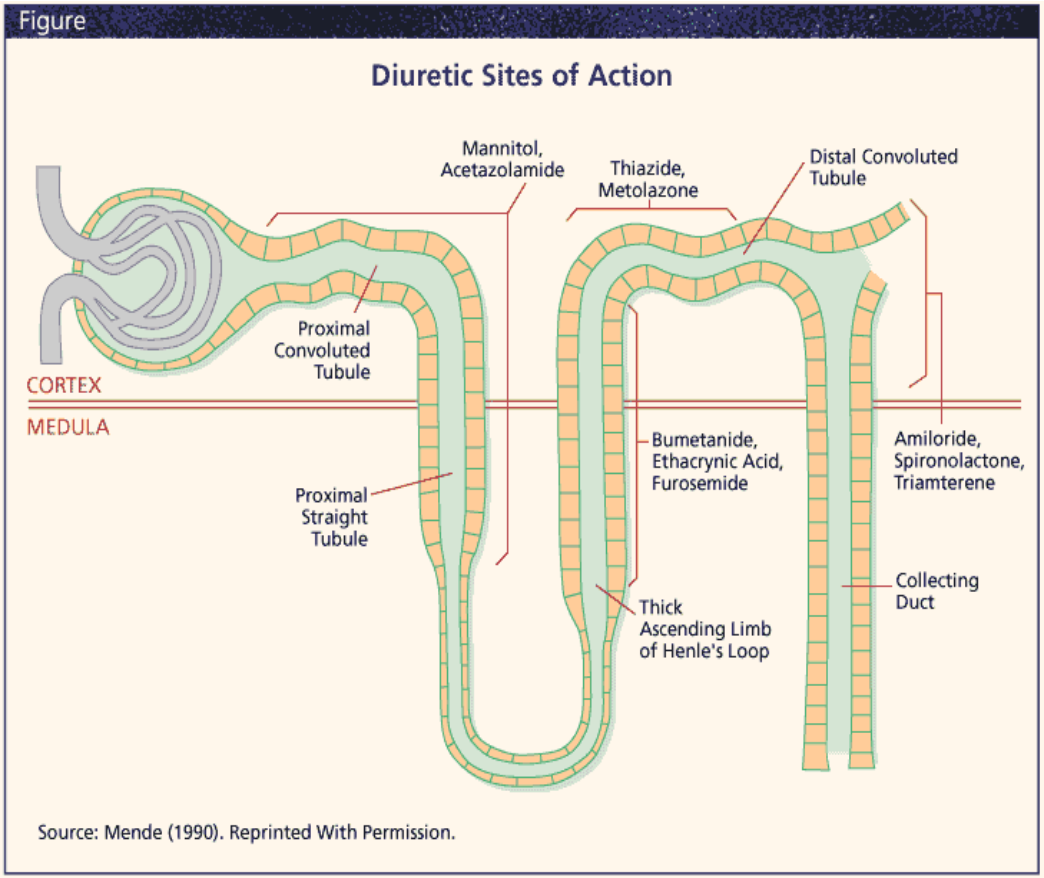
- Composti liberamente filtrati dal glomerulo
- Farmacologicamente «inerti»
- Minimo o assente riassorbimento tubulare



Diuretici Osmotici

Meccanismo d'azione

- Aumento del volume extracellulare->RBF->riduzione della tonicità midollare
- Riduzione della [NaCl] nel TAL con conseguente ridotto riassorbimento tubulare



Diuretici Osmotici

Effetti ed utilizzo

- L’effetto principale è l’aumento del volume extracellulare per richiamo di acqua endovascolare->sovraccarico volemico transitorio
- Iponatremia, perdita di elettroliti (K+, Mg, Ca, HCO3

Indicazioni principali:

- Dyalisis disequilibrium syndrome,
- Riduzione dell’ edema cerebrale