

Mojca Kržan¹, Lovro Stanovnik²

Diuretiki

Diuretics

POVZETEK

KLJUČNE BESEDE: diuretiki – farmakologija

V tem članku bova opisala zdravila, ki vplivajo na izločanje vode in elektrolitov v ledvicah. Imenujemo jih diuretiki. Večinoma delujejo tako, da na razne načine vplivajo na prenos natrija v tubulih. Pomembni so za zdravljenje hipertenzije in bolezni, pri katerih se pojavljajo edemi: popuščanje srca, bolezni, pri katerih je porušeno elektrolitsko ravnotežje, bolezni ledvic in jetrna ciroza.

ABSTRACT

KEY WORDS: diuretics – pharmacology

This article describes drugs influencing water and electrolyte excretion, called diuretics. Most of them modify the transport of sodium ions in tubular epithelial cells via different mechanisms. They are the drug of choice for the treatment of hypertension and diseases with concomitant edema, such as congestive heart failure, electrolyte disturbances, kidney diseases and liver cirrhosis.

¹ Doc. dr. Mojca Kržan, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

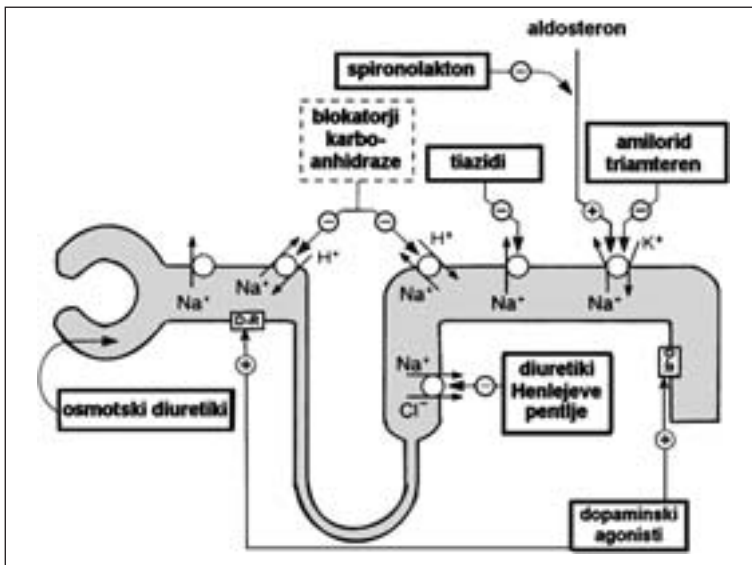
² Prof. dr. Lovro Stanovnik, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Diuretike opredelimo kot zdravila, ki povečajo pretok urina, klinično pomembni diuretiki pa tudi povečajo izločanje Na^+ (natriureza) in izločanje spremljajočega aniona (navadno Cl^-) ter posledično vode. Količina NaCl v telesu določa prostornino zunajcelične tekočine, večina diuretikov povzroča zmanjšanje prostornine zunajcelične tekočine s tem, da zmanjšuje celokupno količino NaCl v telesu. Neravnotežje med vnosom in izgubo Na^+ ni združljivo z življenjem. Prebitek Na^+ bo imel za posledico prostorninsko preobremenitev s posledičnim pljučnim edemom, pomanjkanje Na^+ se bo odražalo z zmanjšano prostornino telesnih tekočin in odpovedjo srčnožilnega sistema. Časovni potek natriureze je omejen, ker ledvični kompenzatorni mehanizmi priredijo izločanje Na^+ vnosu Na^+ (t. i. fenomen »diuretic breaking«) (1, 2). Kompenzatorni mehanizmi vključujejo: aktivacijo simpatičnega sistema, aktivacijo osi renin-angiotenzin-aldosteron, znižan krvni tlak, ki zmanjša od tlaka odvisno natriurezo, hipertrofijo ledvičnih endotelijskih celic, povečano izražanje prenašalnih proteinov na ledvičnih endotelijskih celicah in verjetno spremembe v izločanju natriuretičnih hormonov (atrijski natriuretični peptid).

Primarni učinek diuretika je zmanjšanje reabsorpcije Na^+ in Cl^- iz filtrata, s tem se poveča izločanje vode. To lahko dosežemo z neposrednim delovanjem zdravila na nefron ali posredno s spreminjanjem sestave filtra. Zdravila, ki delujejo neposredno na nefron, z izjemo spironolaktona, učinkujejo na notranji (luminalni) strani ledvičnega tubula, kamor jih aktivno izločajo celice iz proksimalnega dela ledvičnega tubula prek istega prenašalca, ki izloča sečno kislino (prenašalec organskih kislin) (3), razen amilorida in triamterena, ki se izločata preko prenašalca za organske baze (4).

Diuretike so, zgodovinsko gledano, delili na več načinov: glede na mesto delovanja (diuretiki Henlejeve pentlje), moč delovanja (močni, šibki diuretiki), kemično strukturo (tiazidni diuretiki), podobnost delovanja z drugimi diuretiki (tiazidom podobni diuretiki), učinek na kalijeve ione (diuretiki, ki varčujejo s kalijem). Ker pa so zdaj mehanizmi delovanja posameznih diuretikov dobro raziskani in znani, se nama zdi najprimernejša razdelitev diuretikov po njihovem mehanizmu delovanja. Diuretike, ki se trenutno uporabljajo za zdravljenje, delimo po omenjenem kriteriju na naslednje skupine: osmotski diuretiki, zaviralci simporta $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, zaviralci simporta $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, zaviralci Na^+ -kanalov na



Slika 1. Mesta delovanja diuretikov vzdolž nefrona. D-R – dopaminski receptor.

Tabela 1. *Delitev diuretikov po moči delovanja.*

Najmočnejši	Diuretiki Henlejeve pentlje
Srednje močni	Tiazidni diuretiki
Šibkejši	Spironolakton, amilorid, triamteren

ledvičnih epitelijskih celicah, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (2).

V nadaljevanju članka bodo posamezne skupine diuretikov obravnavane glede na mesto delovanja vzdolž nefrona (slika 1).

Z mestom in mehanizmom delovanja je pogojena tudi učinkovitost diuretikov (tabela 1) in vpliv na ionsko sestavo urina (tabela 2) oz. na koncentracije ionov v zunajcelični tekočini.

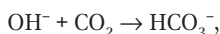
PREGLED DIURETIKOV PO SKUPINAH

Na začetku naj omeniva *živosrebrne diuretike*, ki so bili prvi diuretiki z jasnim učinkom, pa zaradi toksičnosti in dostopnosti bolj učinkovitih in manj strupenih zdravil že dolgo niso več v uporabi.

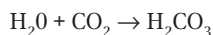
Zaviralci karbonske anhidraze

Prvi učinkoviti diuretiki, ki pa se danes ne uporabljajo več kot diuretiki, izhajajo iz skupine kemoterapevtikov sulfonamidov, učinkujejo pa prek zaviranja encima karbonske anhidraze.

Karbonska anhidraza katalizira naslednjo reakcijo:



hidrogenkarbonatni ion s ioni H^+ iz vode tvori H_2CO_3 , tako je celokupna reakcija:



Inhibicija karbonske anhidraze v bazolateralni membrani in citoplazmi prepreči

reabsorpcijo HCO_3^- v proksimalnem tubulu (5), kar ima za posledico hiter dvig koncentracije HCO_3^- v primarnem urinu. pH urina naraste do vrednosti 8, nastane metabolna acidoza. Kljub temu se približno 65% HCO_3^- prek doslej še neznanega mehanizma reabsorbira. Ker se HCO_3^- ne reabsorbira, v Henlejevo pentljo prispe prebitek Na^+ in Cl^- , kjer se reabsorbira večina Cl^- in le del Na^+ . Končno izločanje Na^+ je povečano do 5%, končno izločanje K^+ je povečano do 70%. Do povečanja izločanja K^+ pride posledično zaradi povečanega dotoka Na^+ v distalni tubul.

Drugo mesto delovanja zaviralcev karbonske anhidraze je zbiralce, kjer pride do zaviranja protonske črpalke in se prepreči izločanje kislin in amoniaka v urin. Zaviralci karbonske anhidraze vplivajo na izločanje fosfata, na izločanje Ca^{2+} in Mg^{2+} pa zanemarljivo malo oz. sploh ne vplivajo. Prototipsko zdravilo je acetazolamid.

Drugi učinki: Karbonska anhidraza se nahaja še v očesu, želodčni sluznici, trebušni slinavki, osrednjem živčevju in rdečih krvničkah. Karbonska anhidraza v ciliarnih izrastkih očesa prispeva k tvorbi HCO_3^- v očesni tekočini. Inhibicija karbonske anhidraze zmanjša hitrost tvorbe očesne vodice in zmanjša intraokularni tlak, zato se acetazolamid uporablja za zdravljenje glavkoma. Protiepileptično delovanje acetazolamida je delno posledica metabolne acidoze in delno neposrednega delovanja na ionske kanale (6).

Uporaba: glavkom, kot antiepileptično zdravilo.

Osmotski diuretiki

Osmotski diuretiki se filtrirajo skozi glomerulno membrano, se minimalno reabsorbirajo v ledvičnem tubulu in so farmakološko inertni. Predpisujemo jih v tako velikih odmerkih, da znatno povečajo osmolarnost plazme in

Tabela 2. *Hitrost tvorjenja urina (pretok), pH urina in koncentracije nekaterih elektrolitov v urinu pod vplivom diuretikov iz različnih skupin (2).*

Diuretik	Pretok urina [ml/min]	pH	Na^+ [mmol/l]	K^+ [mmol/l]	HCO_3^- [mmol/l]
Brez diuretika	1	6,0	50	15	1
Tiazidi	3	7,4	150	25	25
Furozemid	8	6,0	140	10	1
Triamteren	3	7,2	130	5	15
Amilorid	2	7,2	130	5	15

primarnega urina. Kot osmotske diuretike uporabljamo: manitol, ureo, isosorbid in glicerin.

Osmotski diuretiki učinkujejo v Henlejevi pentlji (primarno mesto delovanja) (7) in proksimalnem tubulu (sekundarno mesto delovanja) (8, 9). Povzročijo premik vode iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor. Povečajo prostornino in zmanjšajo viskoznost krvi in inhibirajo sproščanje renina. To poveča pretok krvi skozi ledvice, povečan pretok krvi odstrani ureo in NaCl iz ledvične sredice. Osmotski diuretiki preko doslej neznanega mehanizma preprečujejo reabsorpcijo Mg^{2+} v debelem delu ascendentnega tubula. V nivoju proksimalnega tubula osmotski diuretiki zmanjšujejo prehod vode v intersticijski prostor in s tem zmanjšajo koncentracijo Na^+ v tubularni tekočini do te mere, da reabsorpcija Na^+ preneha.

Osmotski diuretiki povečajo izločanje Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- in fosfata. Povečajo pretok krvi skozi ledvice, ker povzročijo razširitev aferentne arteriole in razredčijo plazmo, kar oboje poveča glomerulno filtracijo.

Uporaba: Nenadna ledvična odpoved, sindrom neravnotežja ob dializi (dialysis disequilibrium syndrome), nenadni glavkom, možganski edem.

Zaviralci simporta $Na^+K^+2Cl^-$ (diuretiki Henlejeve pentlje)

Skupna lastnost te skupine diuretikov je zaviranje simporta $Na^+K^+2Cl^-$ v epitelijskih celicah debelega dela ascendentnega kraka Henlejeve pentlje (slika 1). Prenašalec za simport $Na^+K^+2Cl^-$ prenaša kloridne ione skozi epitelijske celice. Zdravilo doseže mesto delovanja na luminalni strani, potem ko se je izločilo v proksimalnem tubulu. Diuretiki Henlejeve pentlje se vežejo na prenašalno mesto za Cl^- na prenašalcu $Na^+K^+2Cl^-$ (simporterju). Zaviranje simporterja povzroči, da kloridni, natrijevi, kalijevi in vodikovi ioni ostanejo v svetlini in se odstranijo z urinom. To ima za posledico hiponatriemijo, hipokloremijo, hipokaliemijo in alkalozo. Kljub temu da se v proksimalnem tubulu reabsorbira približno 65 % filtriranih natrijevih ionov, imajo diuretiki, ki učinkujejo na proksimalni tubul, omejeno moč delovanja, ker se večina

reabsorpcije zgodi v debelem ascendentnem kraku Henlejeve pentlje in se tam reabsorbira večina ionov, ki zapustijo proksimalni tubul. Učinkovitost zaviralcev simporta $Na^+K^+2Cl^-$ je posledica dveh dejstev: približno 25 % filtriranih Na^+ se normalno absorbira v debelem delu ascendentnega kraka Henlejeve pentlje in segmenti nefrona, ki se nahajajo za tem delom, nimajo ustreznih prenašalnih sistemov. Prenašalec $Na^+K^+2Cl^-$ v debelem delu ascendentnega kraka Henlejeve pentlje je odgovoren za ustvarjanje koncentracijskega gradienta v sredici ledvice in za delovanje protičnika. V primerjavi s tiazidnimi diuretiki Henlejeve pentlje povzročijo večjo izgubo vode glede na velikost natriureze. Prav tako ekvivalentna doza diuretikov Henlejeve pentlje povzroči manjšo izgubo kalijevih ionov kot ekvivalentna doza tiazidnih diuretikov (tabela 2), povzroči pa povečano izločanje kalcija in magnezija (10).

Med diuretike Henlejeve pentlje spadajo: furozemid, bumetanid, etakrinska kislina, torzemid. Razpolovni čas furozemida v plazmi je 1,5 ure, učinek traja 4–6 ur.

Dajanje furozemida prej nezdravljenim bolnikom povzroči izgubo Na^+ in vode, potem se vklopita dva kompenzatorna mehanizma: os renin-angiotenzin-aldosteron se aktivira, kar vodi do vazokonstrikcije, zviša pa se tudi koncentracija atrijskega natriuretičnega peptida v plazmi, vazodilatatornega hormona. Zadnje lahko razloži zakaj furozemid povzroči vazodilatacijo.

Farmakokinetika: Vsi diuretiki Henlejeve pentlje se dobro absorbirajo iz gastrointestinalnega trakta in se močno vežejo na albumine iz plazme in se zaradi tega ne filtrirajo skozi glomerule. Luminalno membrano desežejo s tem, da se izločajo v proksimalnem tubulu s pomočjo prenašalnega sistema za organske kisline. Delež diuretikov Henlejeve pentlje, ki se ne izloča, se razgradi v jetrih – bumetanid in torasemid s sistemom citokrom P450, furozemid se glukuronidira. Učinek nastopi po 1 uri po jemanju per os oz. po 30 minutah po i. v. aplikaciji. Učinkujejo 3–6 ur, torasemid učinkuje dlje časa.

Neželeni učinki: Hipokaliemija je odvisna od doze in diureze. Pravzaprav je manjša od pričakovane, ker se pri jemanju furozemida pojavijo manjše izgube natrijevih in kalijevih

ionov na prostornino izgubljene vode in ker je delovanje furosemida relativno kratko (4–6 ur), zato se lahko postdiuretično izravnata bilanci kalijevih in magnezijevih ionov. Tveganje za hipokaliemijo je največje, kadar se uporabljajo nenadni visoki intravenski odmerki in je srce oslabiljeno (npr. ob nenadnem infarktu srčne mišice). Pogosti neželeni učinki furozemida so še: hipovolemija, hiperurikemija, ker se furozemid v proksimalnem tubulu izloča preko istega prenašalnega sistema, ki posreduje pri izločanju sečnine, hipomagneziemija in hipokalcemija ter metabolna alkalozna, ki nastane zaradi povečanega izločanja vodikovih ionov. Ob hipovolemiji se lahko pojavi še azotemija (zadrževanje sečnine v krvi). Pri nekaterih bolnikih so opazili hiperglikemijo in spremembe v koncentraciji lipidov v plazmi ter od odmerka odvisno ototoksičnost, ki nastane kot posledica elektrolitskih motenj v endolimfi (11).

Indikacije: Srčno popuščanje, nenadni pljučni edem, nenadni infarkt srčne mišice, zvišan krvni tlak, ledvična odpoved, hiperkalcemija.

Kontraindikacije: Anurija, oligurija (kljub temu da sta včasih indikaciji za jemanje furozemida, furozemid lahko izzove diurezo pri bolnikih, ki niso dehidrirani), preobčutljivost na sulfonamide, lahko se poslabša lupus eritematosus, pride do fotosenzitivnih kožnih izpuščajev in krvne diskrazije. Furozemida ne smemo uporabljati i. v., kadar ne moremo kontrolirati elektrolitov (1, 11).

Interakcije z drugimi zdravili: Sočasno jemanje aminoglikozidov poveča nevarnost ototoksičnosti, probenecid zavira izločanje furozemida v proksimalnem tubulu, indometacin in druga nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo učinkovitost furozemida, verjetno zaradi zmanjšane tvorbe vazodilatatornih prostaglandinov; furozemid, posebno v velikih dozah, zmanjša izločanje salicilatov (lahko se pojavi salicilizem), hkrati jemanje gluko- in mineralokortikoidov oz. ACTH poveča nevarnost hipokaliemije. Furozemid ne vpliva na izločanje litija in ne spremeni koncentracij digoksina in varfarina v krvi. Kaptopril, ne pa ramipril in enalapril, zmanjša izločanje furozemida in s tem njegovo učinkovitost (1, 2).

Tiazidni diuretiki

Tiazidni diuretiki se vežejo na simporter Na^+/Cl^- in inhibirajo njegovo delovanje (slika 1). S tem zavrejo reabsorpcijo Na^+ in Cl^- v distalnem tubulu. Če je aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pride do distalnega tubula večja količina Na^+ , ki je na voljo za zamenjavo s K^+ , poleg tega pa tiazidni diuretiki tudi pospešijo sekrecijo K^+ v distalnem tubulu (tabela 2). Izguba K^+ je velika in lahko usodna. Izločanje sečne kisline je manjše, izločanje magnezija je povečano, lahko se pojavi hipokloremična alkalozna (1, 2). Nasprotno kot zaviralci simporta $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, tiazidni diuretiki povzročajo zmanjšano izločanje kalcija.

Ta skupina zdravil učinkuje tudi izven ledvic. Povzročajo vazodilatacijo in hiperglikemijo (10). Pri zdravljenju hipertenzije je začetni padec krvnega tlaka posledica manjše prostornine krvi kot posledica povečane diureze, v naslednji fazi pa prevladuje neposredni učinek na žilno steno (vazodilatacija).

Tiazidni diuretiki so srednje močni. Pri diabetesu insipidusu paradokso zmanjšajo količino urina (12).

Predstavniki tiazidnih diuretikov so: bendroflumetiazid, hidroklortiazid, ciklopentiazid. Med tiazidom podobne diuretike pa spadajo: klortalidon in novejša zdravila indapamid, ki ima manj metabolnih neželenih učinkov, ksipamid in metolazon.

Farmakokinetika: Tiazidi se hitro in dobro absorbirajo iz prebavil. Vsi se izločajo v urin preko prenašalca za organske kisline in tekmujejo s sečno kislino za isti prenašalec. Učinek nastopi 1–2 uri po zaužitju, največji učinek nastopi po 4–6 urah in traja 8–12 ur pri kratko delujočih (bendroflumetiazid, hidroklortiazid, klorotiazid in ciklopentiazid). Klortalidon učinkuje do 48 ur.

Neželeni učinki: So relativno redki, glavni so hipokaliemija, metabolna alkalozna, hipomagneziemija in hiperurikemija. Indapamidu pripisujejo najmanj neželenih učinkov (12). Med neželenih učinkov spada še hiperglikemija zaradi povečane neodzivnosti na inzulin (ki lahko poslabša diabetes mellitus), zvišana koncentracija trigliceridov in holesterola v plazmi (pri dolgotrajni uporabi), impotenca (reverzibilna) (13) in včasih alergične reakcije na zdravilo (izpuščaji, krvne diskrazije,

pankreatitis, akutni pljučni edem). Pri bolnikih z okvaro jeter lahko uporaba tiazidnih diuretikov privede do encefalopatije. Nenačuden, vendar nevaren neželen učinek je hiponatriemija.

Indikacije: Zvišan krvni tlak, kronično srčno popuščanje ob zmernih edemih, ledvični kamni.

Kontraindikacije: Ledvična odpoved (relativna kontraindikacija), hipokaliemija (tiazidi ob hipokaliemiji lahko izzovejo srčne aritmije), prekatne motnje ritma, hkratno jemanje antiaritmičnih zdravil. Med relativne kontraindikacije spada tudi nosečnost, ker se zniža prostornina krvi matere, ker pa tiazidi prodirajo skozi placento, lahko povzročijo zlatenico pri novorojencu. Pri ledvični odpovedi tiazidi zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice, ker povzročajo hipovolemijo.

Interakcije: Mineralokortikoidi povzročijo zadrževanje soli in delujejo nasprotno tiazidnim diuretikom. Nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo učinkovitost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice. Jemanje tiazidnih diuretikov lahko izzove motnje srčnega ritma (torsade de pointes), če se hkrati jemljejo antiaritmiki, ki podaljšujejo dobo Q-T (razred Ia in III). Nefrotoksični učinki aminoglikozidov so pogostejši ob hkratnem jemanju tiazidnih diuretikov. Probenecid in litij lahko preprečita sekrecijo tiazidnih diuretikov in s tem zmanjšata njihovo učinkovitost. Tiazidi lahko zavrejo izločanje litija, zaradi zadrževanja litija v telesu se lahko pojavijo toksični učinki litija (1, 2).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij

Amilorid in triamteren

Amilorid in triamteren inhibirata Na^+/H^+ izmenjevalni sistem, ki posreduje pri reabsorpciji natrija v distalnih tubulih in zbiralcih (slika 1). Posledica inhibicije tega sistema je zaviranje reabsorpcije Na^+ in manjše izločanje K^+ . Amilorid zavira tudi Na^+ kanale na luminalni strani in zmanjša količino razpoložljivega Na^+ za prenos preko bazolateralne membrane. Obe zdravili povečata izločanje sečne kisline. Glede na moč delovanja triamteren in amilorid sodita med šibkejšje diuretike. Prednost uporabe te skupine diuretičnih zdravil je v tem, da pride do izgube natrija,

magnezij in kalij pa se zadržujeta v telesu; delovanje ni odvisno od aktivnosti aldosterona (1, 11).

Farmakokinetika: Triamteren se dobro absorbira iz prebavil. Učinek nastopi 2 uri po zaužitju in traja 12–16 ur. Delno se metabolizira v aktiven metabolit v jetrih, ostanek se nespremenjen izloči z urinom. Amilorid se slabše absorbira iz prebavil, začne učinkovati kasneje, največji učinek se doseže 6 ur po zaužitju, učinek traja 24 ur. Večina zdravila se izloči nespremenjenega z urinom. Obe zdravili se izločata v ledvični tubul preko pronašalca za organske baze (4).

Neželeni učinki: Hiperkaliemija in acidozna (ki nastopita redko), pogosteje pri bolnikih z ledvično okvaro.

Spironolakton

Spironolakton se v distalnem tubulu veže na znotrajcelične receptorje za aldosteron in deluje kot antagonist teh receptorjev (slika 1). Kompleks spironolakton-receptor se ne veže na DNA in zato ne vpliva na transkripcijo, translacijo in sintezo proteinov. Rezultat je inhibicija učinkov aldosterona. Zmanjša se zadrževanje Na^+ v organizmu in pade izločanje K^+ . Prav tako spironolakton prepreči izločanje H^+ in sečne kisline. Je zdravilo izbire za zdravljenje srčnega popuščanja in/ali hipertenzije pri bolnikih, ki imajo povečan nivo mineralokortikoidov, ki se zdravijo z glukokortikoidi, ki imajo Connov sindrom ali povišan krvni tlak s povečanimi vrednostmi renina in aldosterona. Zaradi antitestosteronskih učinkov izboljša prekomerno poraščenost pri ženskah (1).

Farmakokinetika: Spironolakton se dobro absorbira iz prebavil, njegov razpolovni čas v plazmi znaša komaj 10 minut, vendar se razgradi v aktiven metabolit kanrenon, ki ima daljši razpolovni čas – 16 ur. Začetek delovanja je počasen, klinična učinkovitost se pokaže šele po tednu dni jemanja.

Neželeni učinki: Poleg hiperkaliemije, ki pogosteje nastane pri bolnikih z ledvično okvaro, in pri bolnikih, ki prejemajo inhibitorje angiotenzinske konvertaze ali nefrotoksična zdravila, so prisotni še antitestosteronski učinki (ginekomastija, impotenca in atrofija testisov pri moških, motnje menstruacijskega ciklusa pri ženskah) predvsem, kadar se dlje časa jem-

ljejo večji odmerki oz. če imajo bolniki okvarjena jetra. Pogoste so prebavne motnje (1, 2, 12).

Dopaminski agonisti

Dopamin preko delovanja na dopaminske receptorje poveča diurezo. To povečanje ne gre le na račun povečanega pretoka krvi preko glomerula in s tem povečane filtracije, ampak je tudi posledica delovanja dopamina na tubule, kjer so dokazali tako receptorje D1 kot D2. Kaže, da delovanje dopamina nasprotuje delovanju anti-diuretičnega hormona v zbiralcu (14). Drugi podatki podpirajo natriuretično delovanje dopamina (in agonistov) v proksimalnem tubulu (slika 1) (15). Diuretični učinek agonistov dopaminskih receptorjev pa se pokaže le pri stanjih, ko se v telesu zadržuje tekočina (1).

Druga zdravila

V tej skupini bi omenila zdravila, katerih primarni učinek ni diureza, vendar jo povzročajo. Diurezo neposredno pospešujejo še zaviralci kalcijevih kanalov (1), inhibitorji angiotenzinske konvertaze, zaviralci atriopetidaze (ki zavirajo metabolno razgradnjo atrijskega natriuretičnega peptida) (16) in antagonist adenozinskih receptorjev A1. Slednji dilatirajo aferentno arteriolo in zaradi tega povečajo glomerulno filtracijo (17). Prihodnost pri razvoju diuretikov lahko predstavljajo zdravila, ki bodo delovala na vodne kanale – akvaporine 1–4, ki so jih nedavno odkrili v ledvičnih tubulih in sodelujejo v homeostazi vode (2).

KAJ ZDRAVIMO Z DIURETIKI

Z diuretiki zdravimo vsa stanja, kjer se pojavijo edemi: ledvično odpoved, nefrotski sindrom, jetrno cirozo, srčno popuščanje in povišan krvni tlak. Za zdravljenje povečanega krvnega tlaka uporabljamo predvsem tiazidne diuretike v nizkih odmerkih in spironolakton.

Pri ledvični odpovedi moramo uporabiti večje odmerke diuretikov Henlejeve pentlje, da intraluminalno dosežemo terapevtske koncentracije diuretikov, oz. uporabljamo kombinacijo diuretikov Henlejeve pentlje in tiazidnih diuretikov.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom se diuretiki lahko vežejo na albumine v urinu in so zaradi tega neaktivni, zato moramo odme-

rek diuretikov Henlejeve pentlje večkratno povečati oz. uporabljati kombinacijo diuretikov Henlejeve pentlje in tiazidov.

Zdravilo izbora pri bolnikih z jetrno cirozo je spironolakton, ker zaradi sekundarnega hiperaldosteronizma pride do zadrževanja Na^+ in vode, oz. kombinacija spironolaktona in tiazidnih diuretikov ali diuretikov Henlejeve pentlje oz. vseh treh skupaj.

Pri srčnem popuščanju dajemo diuretike, da nadzorujemo znake in simptome periferne in pljučnega edema.

Diuretike Henlejeve pentlje uporabljamo zaradi treh razlogov: ker odstranijo več tekočine glede na količino izločenega Na (tabela 1, tabela 2); ker učinkujejo tudi v primeru ledvične odpovedi, ki lahko spremlja srčno popuščanje, ter zaradi relativno najmočnejšega učinka (high ceiling diuretics) (1). Pri blažjih oblikah srčnega popuščanja v začetku bolezni raje uporabljamo tiazidne diuretike, predvsem če ima bolnik povišan krvni tlak. Za zdravljenje srčnega popuščanja uporabljamo večje odmerke tiazidnih diuretikov kot za zdravljenje povišanega krvnega tlaka.

Da so diuretiki učinkoviti za zdravljenje povišanega krvnega tlaka, morajo povzročiti zadostno natriurezo, ki posledično zadostno zmanjša prostornino tekočin. Da se zniža krvni tlak, je potrebno trajnejše zmanjšanje prostornine telesnih tekočin. Enkratna dnevna doza furozemida ni zadostna, ker se preko dneva nenadna izguba Na^+ postopoma nadomesti (10). Zato so za zdravljenje povišanega krvnega tlaka primernejši tiazidni diuretiki, ki imajo daljši razpolovni čas, poleg tega pa znižujejo krvni tlak tudi preko izvenledvičnih mehanizmov (1).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, zmanjšajo možnost prekatnih aritmij, če jih uporabljamo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka (18) in srčnega popuščanja (19). Antagonist aldosterona spironolakton pa je diuretik izbire pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 oz. protin (1). Spironolakton, ki so ga v študiji RALES predpisovali skupaj z diuretiki Henlejeve pentlje, ACE-zaviralci in/ali digoksinom, je bistveno zmanjšal smrtnost in čas bolnišničnega zdravljenja bolnikov s hudo srčno odpovedjo. Ista študija je tudi dokazala, da je pri zdravljenju srčnega popuščanja smiselno uporabljati kombinacije diuretikov (20). Ob

dolgotrajni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze pride do tolerance in spironolakton lahko prepreči povečano učinkovanje angiotenzina II in aldosterona.

Pri uporabi diuretikov se pojavi tudi toleranca. Nenadna toleranca je posledica aktivacije osi renin-angiotenzin-aldosteron in simpatika, vendar je farmakološka blokada obeh sistemov ne prepreči. Izboljša jo nadomeščanje izgubljene količine zunajcelične tekočine.

Pri dolgotrajni uporabi diuretikov več toplicev pride v bolj distalna področja nefrona. Iz doslej še neznanih vzrokov pride do hipertrofije distalnih delov nefrona in povečane

reabsorpcije Na^+ . Na^+ se reabsorbira distalno od Henlejeve pntlje, diureza se posledično zmanjša in nastopi t. i. dolgotrajna toleranca. Za preprečevanje tega fenomena je smiselna uporaba kombinacije tiazidnega diuretika in diuretika Henlejeve pntlje pri bolnikih, pri katerih ni zadostnega odgovora na diuretike Henlejeve pntlje (21).

Idealnih diuretikov žal še ni. Z uporabo dosedanjih lahko pri bolnikih z edemi dosežemo primerno odvajanje vode. Predpisovanje diuretkov pa je odvisno od bolezni in metaboličnih posebnosti posameznika in je v prvi vrsti prilagojeno boleznim in nato metaboličnim posebnostim bolnika.

LITERATURA

- Opie LH, Kaplan NM, Poole-Wilson PA. Diuretics. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the heart*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 84–106.
- Jackson EK. Diuretics. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 757–87.
- Chennavasin P, Seiwel R, Brater DC, et al. Pharmacodynamic analysis of the furosemid-probenecid interaction in man. *Kidney Int* 1979; 16: 187–95.
- Kau ST. Handling of triamteren by the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206: 701–9.
- Cogan MG, Maddox DA, Warnock DG, et al. Effect of acetazolamide on bicarbonate reabsorption in the proximal tubule of the rat. *Am J Physiol* 1979; 237: F447–54.
- Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science; 2000.
- Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 1969; 48: 2330–40.
- Wesson LG Jr, Anslow WP Jr. Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog. *Am J Physiol* 1948; 153: 465–74.
- Windhager EE, Whitembury G, Oken DE, et al. Single proximal tubules of the Necturus kidney: III. Dependence of H₂O movement on NaCl concentration. *Am J Physiol* 1959; 197: 313–8.
- Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drug Ther* 1999; 13: 371–98.
- Opie LH, Kaplan NM, Poole-Wilson PA. Diuretics. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 4th ed. Edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 83–103.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 4th international student edition. Edinburgh: Churchill, Livingstone; 1999.
- Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
- Huo T, Ye MQ, Healy DP. Characterization of a dopamine receptor (DA2K) in the kidney inner medulla. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 3170–4.
- Zhang MZ, Yao B, McKanna JA, et al. Cross talk between the intrarenal dopaminergic and cyclooxygenase-2 systems. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F840–5.
- Westheim AS, Bostrom P, Christensen CC, et al. Hemodynamic and neuroendocrine effects for candoxatril and frusemide in mild stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1794–801.
- Gosse P, Dubourg O, Gueret P, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 versus enalapril 20: results of live study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 346A.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311–5.
- Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–95.