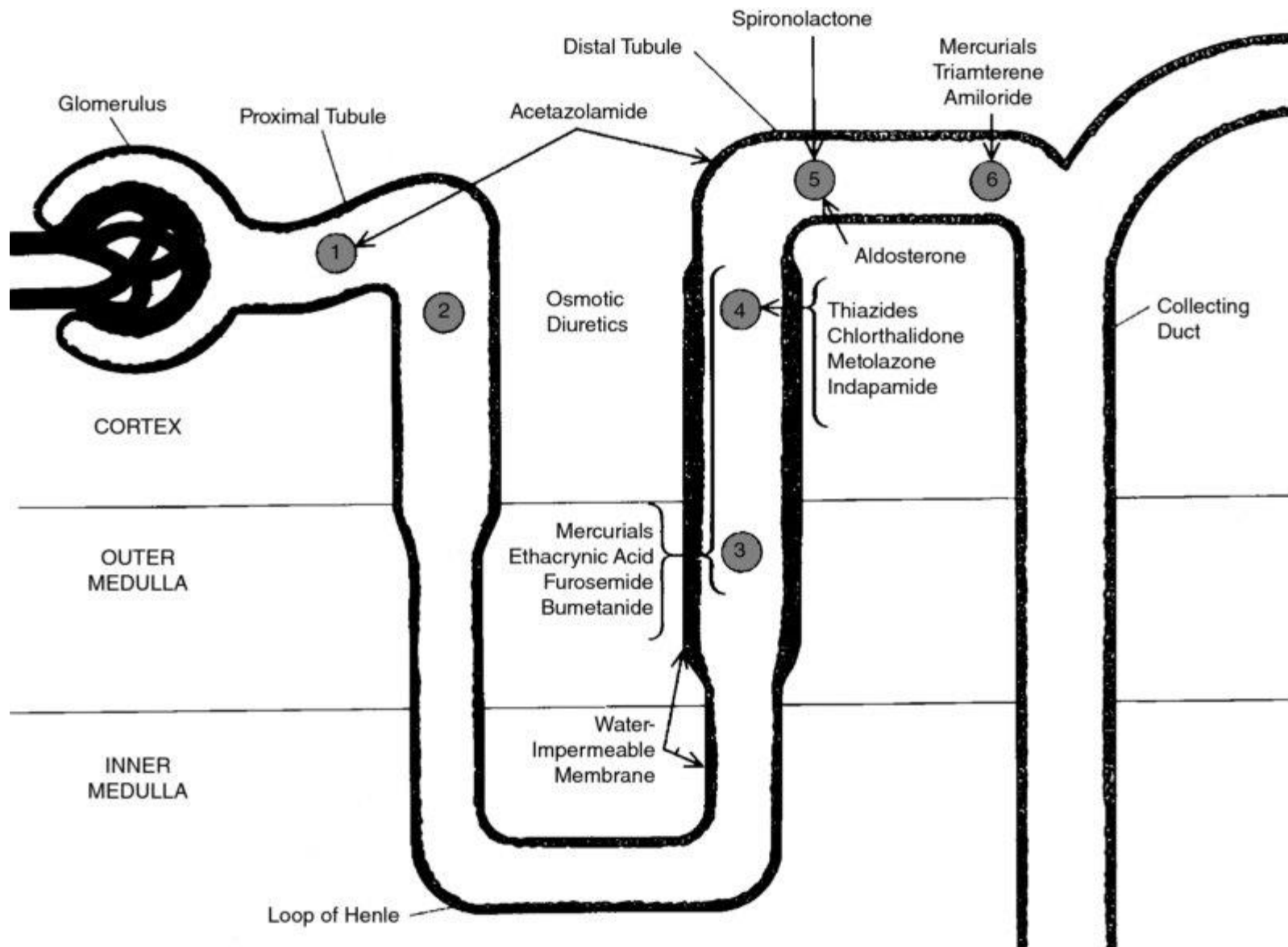




Diuretici



1. La formazione dell'urina comincia con la filtrazione di una grande quantità di liquido privo di proteine dai capillari glomerulari nella capsula di Bowman.
2. La maggior parte delle sostanze presenti nel plasma, ad eccezione delle proteine, viene liberamente filtrata così le rispettive concentrazioni sono praticamente uguali nel filtrato glomerulare raccolto nella capsula di Bowman e nel plasma.
3. Quando il liquido filtrato lascia la capsula di Bowman defluisce lungo i tubuli dove a causa dell'attività tubulare viene modificato sia nella composizione che nel volume.
4. Il riassorbimento tubulare consiste nel passaggio di specifici soluti al di fuori del tubulo nel sangue.
5. La secrezione tubulare consiste nel trasferimento di altre sostanze dai capillari peritubulari all'interno dei tubuli.

Diuretici

- I diuretici svolgono la loro azione impedendo la normale formazione di un gradiente ionico a livello delle cellule tubulari.
- Questo tipo di interferenza con i normali meccanismi di trasporto, che generalmente determinano riassorbimento del sodio dalla preurina, provoca eliminazione del sodio con le urine e di conseguenza mancato riassorbimento di acqua con aumento della diuresi.
- Possono essere classificati:

In base al sito di azione (es. diuretici dell'ansa)

In base all'efficacia

In base alla struttura chimica (diuretici tiazidici)

In base agli effetti (diuretici risparmiatori di K⁺)

IN BASE AL LORO MECCANISMO D'AZIONE

Acqua e diuretici osmotici

- **Caratteristiche di una sostanza «osmotica»:**
 1. Capacità di attraversare liberamente il filtro glomerulare
 2. Essere scarsamente riassorbibile
 3. Essere farmacologicamente inerte
- Nel caso in cui la circolazione renale sia compromessa in maniera acuta, i soluti presenti nel filtrato glomerulare sottostanno ad un più completo riassorbimento e l'acqua viene in questo modo trattenuta all'interno dell'organismo. I diuretici che in condizioni normali agiscono inibendo il trasporto tubulare di ioni possono essere inefficaci, mentre i diuretici osmotici conservano la loro attività.
- Es. Mannitolo (riduzione della pressione intracranica in seguito a traumi quando l'animale si trova in condizioni di shock ipovolemico, va comunque gestito lo shock ipovolemico!!!!!!!!!!).

Inibitori della anidraasi carbonica

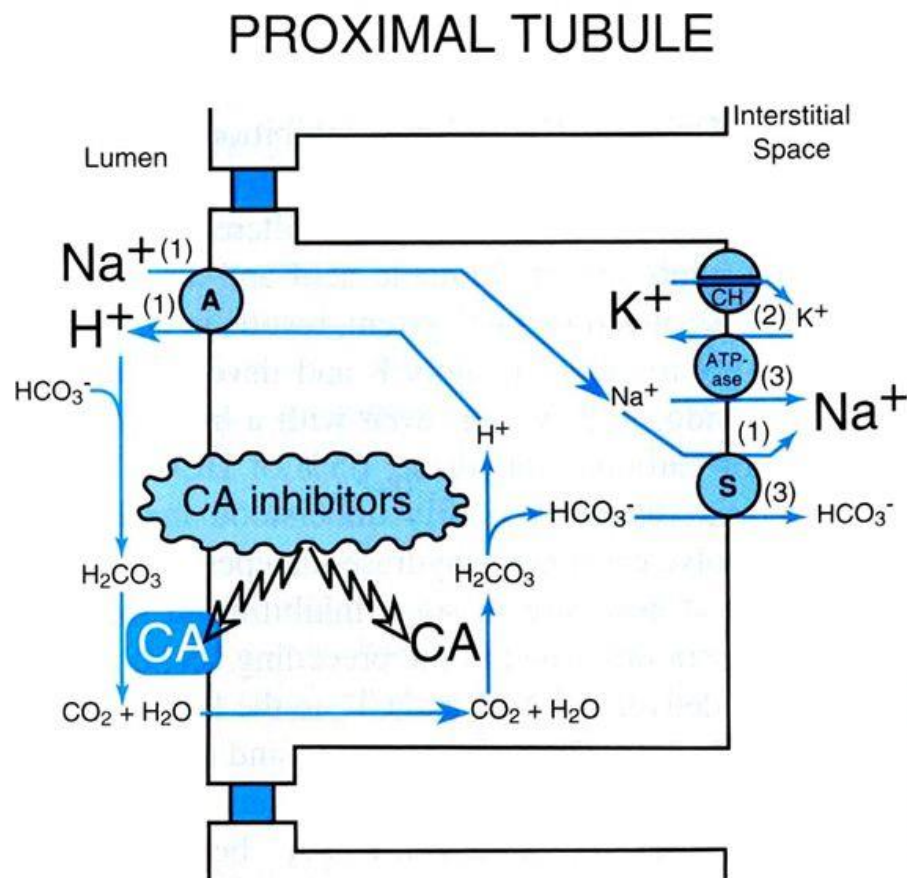
▪ **Tubulo prossimale:**

Riassorbe circa il 65% del carico filtrato

1. Meccanismo di riassorbimento attivo e passivo.
2. ATPasi Na^+/K^+ : mantiene bassa la concentrazione intracellulare di Na^+ e alta quella di K^+
3. Il sodio in questo modo viene riassorbito grazie a meccanismi di diffusione passiva e diffusione facilitata a cui associa il riassorbimento di altri composti (glucosio, amminoacidi e cloro).
4. Permeabile all'acqua grazie al gradiente osmotico derivante dal riassorbimento di soluti
5. Secrezione di acidi e basi organiche (sali biliari, ossalati, urati e catecolammine)
6. Secrezione attiva secondaria di ioni H^+

RUOLO DELL'ANIDRASI CARBONICA

Inibitori della
anidrase
carbonica



Effetto netto:

Riassorbimento di
 NaHCO₃ ed H₂O

Inibitori della anidrasi carbonica

- La CO₂ diffonde nelle cellule tubulari (perché gli ioni HCO₃⁻ filtrati non sono in grado di attraversare liberamente la membrana dei tubuli renali ma prima si combinano con ioni H⁺ a formare acido carbonico che poi successivamente viene scisso in CO₂ e H₂O) oppure viene prodotta dal metabolismo delle cellule stesse
- Questa CO₂ si combina con H₂O grazie all'enzima anidrasi carbonica a formare acido carbonico che si dissocia in HCO₃⁻ e H⁺, quest'ultimo viene secreto nel lume tubulare grazie al co-trasporto con il Na⁺.
- Lo ione bicarbonato, invece, viene trasportato in direzione del gradiente attraverso la membrana baso-laterale nel liquido interstiziale renale e nel sangue dei capillari peritubulari.
- Per ogni ione H⁺ secreto nel lume tubulare, uno ione bicarbonato passa nel sangue.

Inibitori della anidraasi carbonica

- Farmaci inibitori dell'anidraasi carbonica: inibiscono questo enzima inibendo il meccanismo di scambio sodio idrogeno determinando eliminazione di sodio e di conseguenza acqua.
- Caratteristiche:
 1. Alcalinizzazione delle urine (non vengono riassorbiti ioni bicarbonato)
 2. Acidosi metabolica
 3. Refrattarietà (dopo pochi giorni si accumula nell'organismo una quantità di ioni idrogeno sufficienti a garantire i processi di scambio)
 4. Utilizzo anche nella terapia del glaucoma (l'enzima anidraasi carbonica è coinvolto nella formazione dell'umore acqueo)
 5. Vengono usati anche nel trattamento dell'edema mammario

Principi attivi:

1. ACETAZOLAMIDE (Diamox ®)
2. DICLOFENAMIDE
3. METAZOLAMIDE
4. ETOXAZOLAMIDE

Diuretici dell'ansa di Henle

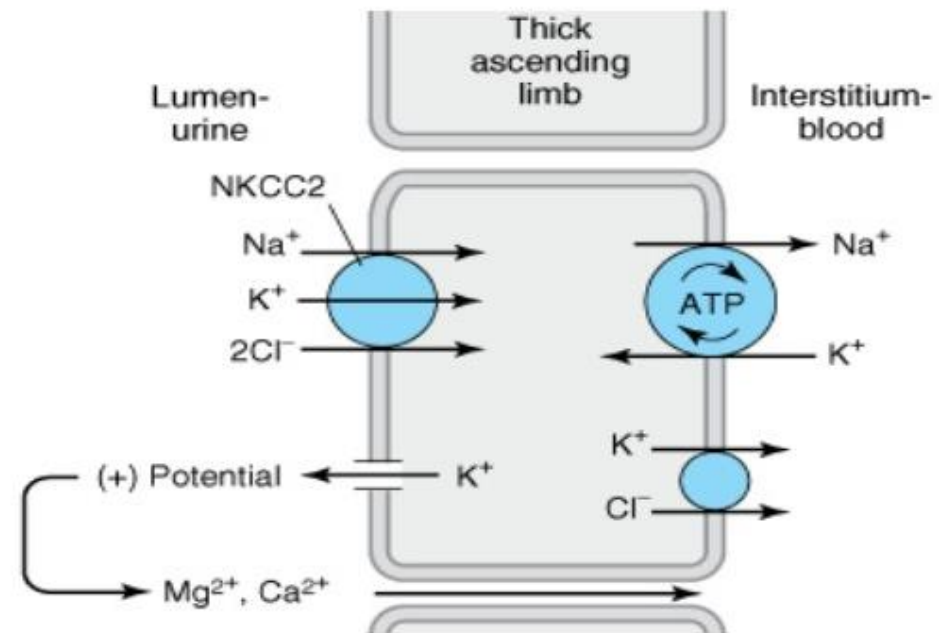
- L'ansa di Henle è costituita da tre segmenti con differenti caratteristiche funzionali e strutturali:
 1. **Branca discendente sottile**
 2. **Branca ascendente sottile**
 3. **Branca ascendente spessa**

- La branca discendente sottile è altamente permeabile all'acqua e modestamente permeabile alla maggior parte dei soluti.

- Le branche ascendenti invece sono impermeabili all'acqua e deputate al riassorbimento di ioni.

Diuretici dell'ansa di Henle

- In particolare, la branca ascendente spessa è deputata al riassorbimento di ioni attraverso:
 1. ATPasi Na^+/K^+ (sodio fuori dalla cellula, potassio all'interno)
 2. Questo gradiente per il sodio verso l'interno viene sfruttato dal co-trasporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ che porta all'interno della cellula questi ioni
 3. Vengono riassorbiti anche altre cationi come magnesio, calcio, sodio e potassio favoriti dalla leggera positività del lume tubulare rispetto allo spazio interstiziale
 4. È presente anche qui un co-trasporto Na^+/H^+ per l'eliminazione di H^+



Diuretici dell'ansa di Henle

Meccanismo d'azione:

INIBIZIONE del co-trasporto $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ con conseguente:

1. Perdita di Na^+ e Cl^- e diminuzione della differenza di potenziale transepiteliale
2. Diminuzione del riassorbimento di calcio e magnesio
3. Perdita di K^+ per scambio con il Na^+

Farmacocinetica:

- Assorbiti rapidamente dal tratto GE
- Si accumulano a livello epatico (eliminazione biliare)
- Vengono eliminati anche per via renale (abbastanza rapidamente)
- Hanno effetto vasodilatatore dopo somministrazione per via EV

Diuretici dell'ansa di Henle

Applicazioni terapeutiche:

TUTTE LE CONDIZIONI CLINICHE CARATTERIZZATE DA
ACCUMULO DI TRASUDATI (**edema polmonare**).

Principi attivi:

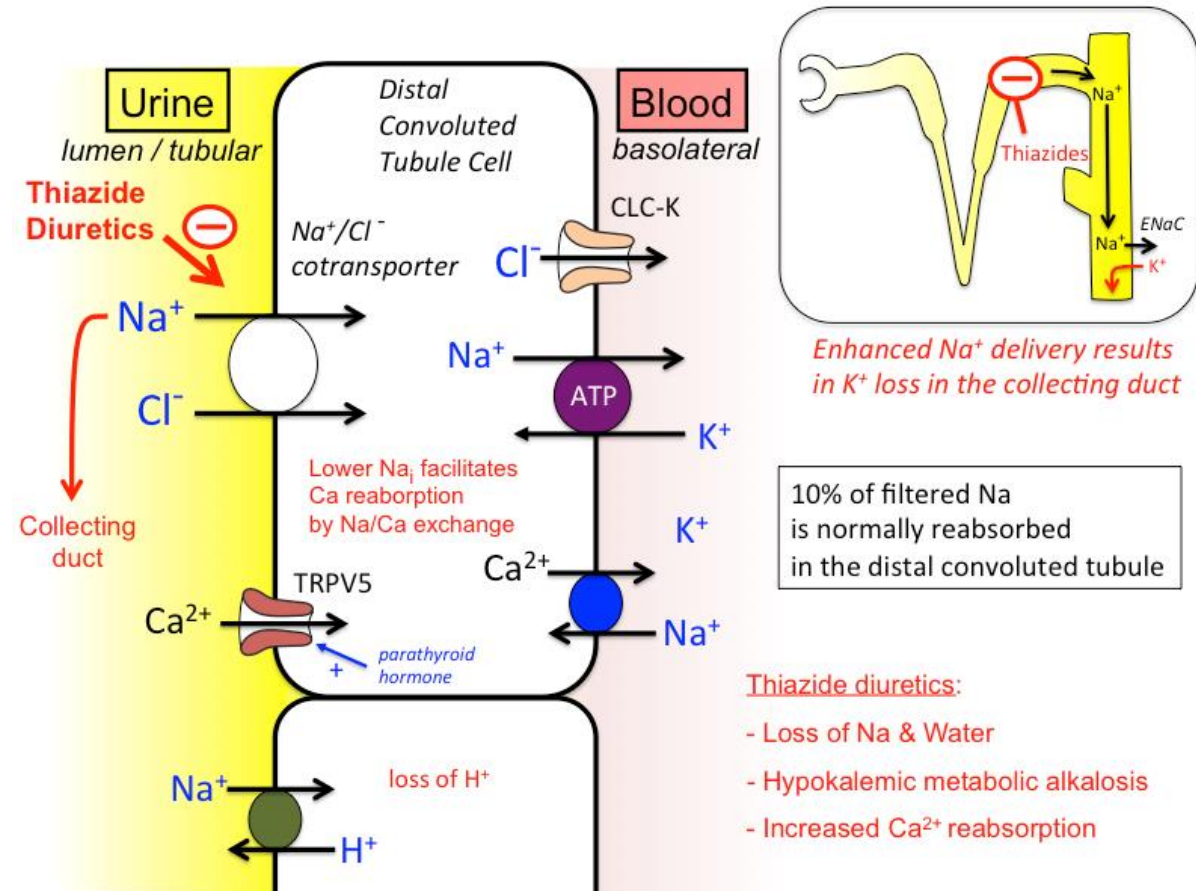
1. Furosemide (farmaco maneggevole sia per dose che per via di somministrazione)
2. Torseamide
3. Bumetamide
4. Acido etacrinico

Diuretici tiazidici

▪ **Tubulo contorto distale:**

1. Caratteristiche simili all'ansa ascendente spessa dell'ansa di Henle (poco permeabile all'acqua)
2. Riassorbimento di ioni:
 - ATPasi Na^+/K^+ (sodio fuori, potassio dentro la cellula tubulare)
 - Riassorbimento di Na^+ e secrezione di potassio (cellule principali, sotto regolazione dell'**aldosterone**)
 - **Co-trasporto Na^+/Cl^- (sodio e cloro dal lume all'interno della cellula tubulare)**
 - Secrezione di ioni H^+ (tramite trasporto attivo) e riassorbimento di ioni bicarbonato e potassio (cellule intercalari)
 - Riassorbimento di Ca^{2+} (influenzato dalla concentrazione di ioni H^+ (\gg quando ioni H^+ \gg) e PTH)
 - Co-trasporto $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ (sodio entra, calcio esce dalla cellula tubulare per andare nel sangue nel versante della membrana basolaterale)

Diuretici tiazidici



Meccanismo d'azione:

Inibizione del Co-trasporto Na^+/Cl^- e modesta inibizione dell'anidasi carbonica

- Perdita di Na^+ , Cl^- , HCO_3^-
- Perdita di K^+
- Aumento riassorbimento di Ca^{2+}

Diuretici tiazidici

Principi attivi:

1. Clorotiazide
2. Idroclorotiazide
3. Flumetiazide
4. Idroflumetiazide
5. Bendroflumetiazide
6. Benztiazide
7. Triclorometiazide
8. Meticlotiazide
9. Politiazide
10. Ciclotiazide

Applicazioni terapeutiche:

- Ritenzione di liquidi associati e nefro ed epatopatie croniche
- Edema da insufficienza cardiaca congestizia
- Diabete insipido (riducono la gravità della poliuria garantendo la produzione di urina pressochè isotonica).

Diuretici risparmiatori di potassio

▪ **Tubulo collettore:**

- ATPasi Na⁺/K⁺
 - Canali per il Na⁺ e K⁺ (il sodio viene riassorbito dal lume tubulare, il potassio passa nel lume tubulare)
 - La permeabilità all'acqua del tubulo collettore è regolato dall'**ADH**
-
- Due tipologie di farmaci che agiscono in modo diverso:
 - Triamterene e Amiloride
 - Spironolattone

Diuretici risparmiatori di potassio

Triamterene:

Agisce con meccanismi indipendenti dall'aldosterone e dall'anidrasi carbonica

- Può provocare aumenti dei livelli sierici di acido urico
- La dose orale impiegata è di solito 0,5-3 mg/kg
- L'insorgenza dell'azione si verifica di solito sempre entro 2-3 ore dalla somministrazione e può durare 6-8 ore

Diuretici risparmiatori di potassio

Meccanismo d'azione dello Spironolattone:

Antagonismo competitivo del legame dell'aldosterone al suo recettore:

- Inibizione dei canali per il Na^+ e della pompa Na^+/K^+ :
- Ridotto riassorbimento di sodio
- Ridotta differenza di potenziale transepiteliale
- Ridotta secrezione di potassio e riassorbimento di Cl^-

A

LATE DISTAL TUBULE AND COLLECTING DUCT

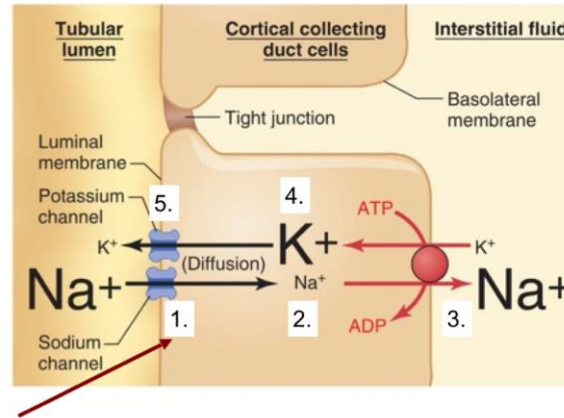
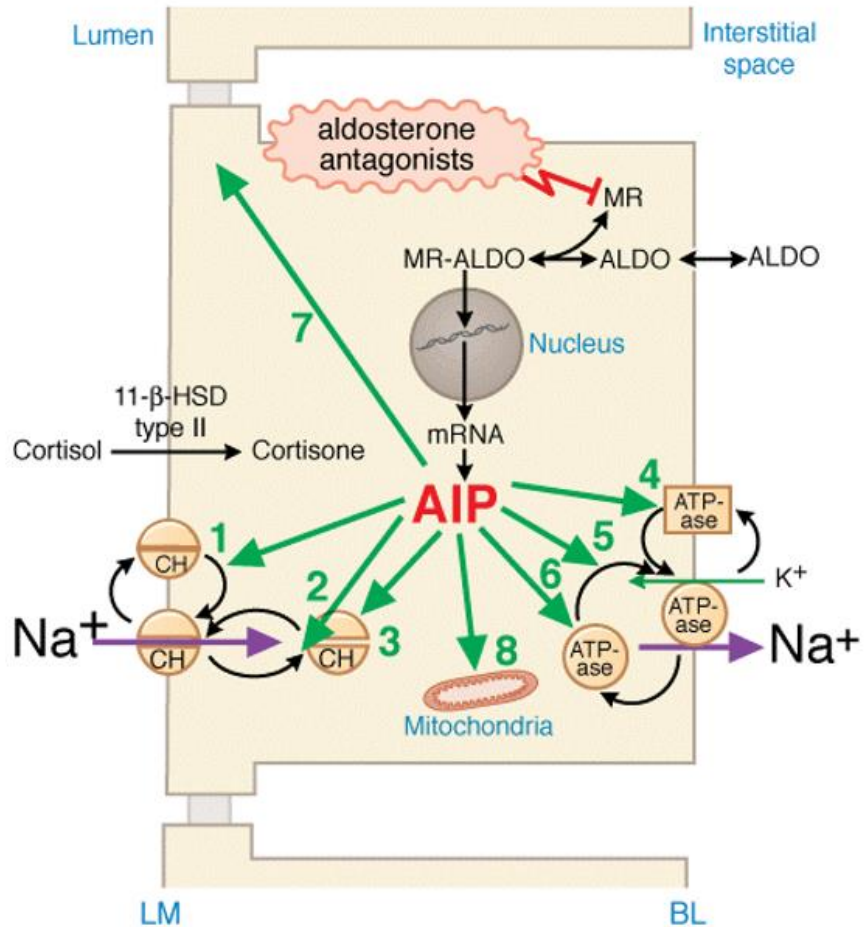


fig 14-13

Aldosterone actions:

↑ Na⁺ channel activity (luminal side; reabsorption), ↑ Na⁺/K⁺ ATPase pump, ↑ K⁺ channel activity and secretion/excretion

Azioni dell'aldosterone sul tubulo distale e il tubulo collettore corticale:

1. Attivazione dei canali per il Na⁺ di membrana
2. Ridistribuzione dei canale per il Na⁺ dal citosol alla membrana
3. Sintesi de novo dei canali per il Na⁺
4. Attivazione della Na⁺/K⁺ ATPasi di membrana
5. Ridistribuzione della Na⁺/K⁺ ATPasi dal citosol alla membrana
6. Sintesi de novo della Na⁺/K⁺ ATPasi
7. Modificazione della permeabilità delle giunzioni serrate
8. Maggiore produzione di ATP mitocondriale

Diuretici risparmiatori di potassio

Spironolattone:

- Strutturalmente simile all'aldosterone
- Si associa spesso a diuretici tiazidici (per potenziare le attività diuretiche e per limitare gli effetti collaterali dei diuretici tiazidici)
- Può svolgere una certa attività estrogeno-simile
- Dose orale di solito consigliata 0,5-1,5 mg/kg
- L'effetto inizia lentamente con un picco di azione a 2-3 giorni e un effetto che continua altri 2-3 giorni dopo la sospensione del farmaco
- Possibile effetto nel modulare la progressione dello scompenso cardiaco

Eparina sodica: previene la liberazione di aldosterone dalla corticale della surrenale (utilizzata però per la terapia di altre affezioni)

R
i
a
s
s
u
n
t
o
!

