

Diuretika

Diuretika jsou léky působící přímo na ledviny. **Zvyšují tvorbu moči** (diurézu). Většina z nich má natriuretické vlastnosti - vliv na transport Na^+ , nebo např. inhibují zpětné vstřebávání NaCl a vody z tubulu.

Mechanismus účinku diuretik souvisí s membránovým transportem iontů. Diuretika mohou tento transport ovlivňovat v různých částech nefronu. Také mohou inhibovat některé transportéry i mimo ledviny. Nejvýraznější je jejich účinek v ledvinách díky nejvyšší koncentraci těchto transportérů.

Indikace diuretik

- **Edémy** – Protože se zvýší diuréza, sníží se plazmatický objem, což vede ke zvýšení koncentrace bílkovin, a tím i se zvedne onkotický tlak. Následně dojde k přesunu tekutin z extravazálního prostoru do intravazálního, čímž se opět sníží onkotický tlak a zmenší se edém.
- **Hypertenze** – Snížení periferního cévního odporu se sníží tlak.
- **Srdeční insuficience** – Snížení periferního odporu ulehčí práci srdci, zvýší se minutový srdeční výdej a zlepší se výkon myokardu.
- **Prevence renální insuficience a snížení funkce jater** – v důsledku krvácení, hrozí selhání oběhu, jater a zástava moči.

Rozdělení diuretik

1. **Proximální diuretika**
 - **Inhibitory karboanhydrázy**: acetazolamid, dorzolamid.
2. **Thiazidy** (diuretika působící v distálním tubulu)
 - hydrochlorothiazid, chlortalidon.
3. **Klíčková diuretika** (působící v Henleově klíče)
 - furosemid, kys. etakrynová, muzolimin, etozolin.
4. **Kalium šetřící diuretika**
 - spironolakton, amilorid, triamteren.
5. **Osmotická diuretika** (zvyšující exkreci vody)
 - mannitol.
6. **Kombinace**: hydrochlorothiazid + amilorid, chlortalidon + amilorid.
7. Nově: **antagonisté ADH**.

Diuretika působící v proximálním tubulu

Do této skupiny diuretik řadíme **inhibitory karboanhydrázy**, které inhibují reabsorpci bikarbonátů v proximálním tubulu s následnou bikarbonátovou diurézou. Významné ztráty bikarbonátů mohou vést k metabolické acidóze. Účinek však v průběhu několika dnů postupně klesá. Příčinou je zvýšená reabsorpce NaCl , k níž vede acidóza.

Zástupci

Hlavními dvěma zástupci jsou:

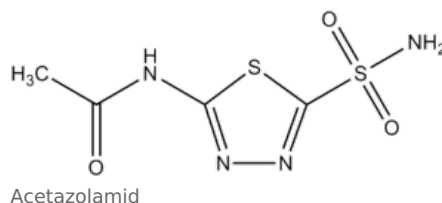
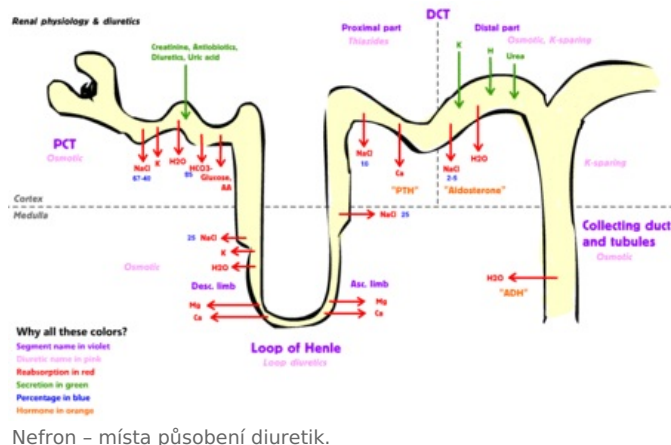
- **acetazolamid,**
- **dorzolamid.**

Indikace

Hlavní indikací je terapie glaukomu. Ciliární těleso secernuje do nitrooční tekutiny bikarbonát mechanismem podobným tubulární reabsorpci, avšak v opačném směru. Může být rovněž blokován inhibitory karboanhydrázy, což vede k poklesu množství nitrooční tekutiny. **Dorzolamid** se podává ve formě **očních kapek**. Další indikací je korekce **metabolické alkalózy** a profylaxe a léčba výškové nemoci.

Nežádoucí účinky a toxicita

- Metabolická acidóza.
- Ledvinové kameny – během bikarbonátové diurézy se vyvíjí fosfaturie a hyperkalciurie. V těchto podmínkách se stávají kalciové sole v alkalickém pH potenciálně nerozpustné, čímž jsou splněny podmínky pro tvorbu kamenů.
- Hypokalémie.
- Poruchy CNS – zmatenost, ospalost.



Klíčková diuretika

Klíčková diuretika působí bloádou transportu Na^+ ve vzestupné části Henleovy kličky. Tím narušují osmotickou stratifikaci ledviny a výrazně zvyšují diurézu. Kompenzační mechanismy v distálním tubulu a ve sběrném kanálku vedou k výměně Na^+ za K^+ , což může vést k **závažné hypokalemii**. Je proto nutné sledovat hladinu draslíku, případně zvýšit jeho příjem infuzí KCl, nebo kombinovat klíčková diuretika s kalium šetřícími. S ionty K^+ se ztrácejí také ionty Cl^- , což může způsobit hypokalemickou, hypochloremickou metabolickou alkalózu. Zároveň klesá také tubulární resorpce Ca^{2+} a Mg^{2+} .

Zástupci

Mezi nejčastěji používaného zástupce patří **furosemid**.

Účinky a použití

- Svým vazodilatačním účinkem snižuje předtížení (preload).
- Při aplikaci nitrožilně je rychlý nástup účinku (do 10 minut) a přetrvává 2–3 hodiny.
- Používá se u akutních stavů: hypertenzní krize, plicní edém, městnavá srdeční insuficience, hyperkalcémie.

Nežádoucí účinky

- Poruchy vodní a iontové rovnováhy,
- hypovolémie, hemokoncentrace až dehydratace a hypotenze,
- hyperurikémie, GIT obtíže, exantémy, poruchy krvevorbny,
- zvyšuje toxicitu srdečních glykosidů.

Diuretika působící v distálním tubulu

Zde řadíme především **thiazidová diuretika** (thiazidy), u kterých rozlišujeme:

1. **účinek renální:** thiazidy inhibují reabsorpci NaCl epiteliálními buňkami distálního tubulu do krve. Zároveň v distálním tubulu zvyšují i reabsorpci Ca^{2+} ;
2. **účinek extrarenální:** vazodilatace v postkapilárním řečišti snižuje návrat krve k srdci a následně i srdeční výdej. Po 2–3 týdnech klesá cévní rezistence.

Zástupci

Hlavními zástupci jsou:

- **hydrochlorothiazid,**
- **chlorthalidon.**

Mezi další zástupce patří: **chlorothiazid, trichlormethiazid, bendroflumethiazid, methipamid, indapamid.**

Indikace

- Arteriální hypertenze;
- srdeční selhání;
- nefrolitiáza způsobená idiopatickou hyperkalciurií;
- diabetes insipidus – u pacientů snižují objem moči.

Kontraindikace

- snížená funkce ledvin;
- gravidita;
- dna;
- hyperkalcémie.

Nežádoucí účinky a toxicita

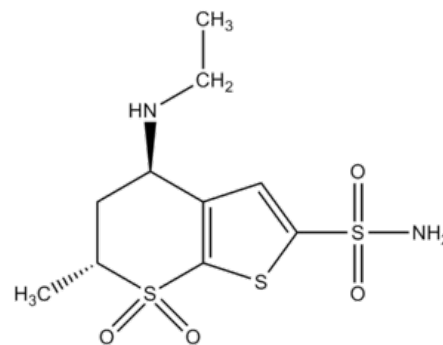
- Hypokalemická metabolická alkalóza a hyperurikémie.
- Snížená glukózová tolerance.

Může se projevit hyperglykémie u diabetiků a jedinců s abnormálními výsledky glukózového testu. Je způsobena redukcí uvolňování insulinu z pankreatu.

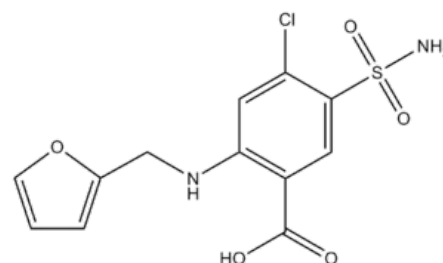
- Hyperlipidémie.

Thiazidy vedou přibližně k 5–15 % zvýšení cholesterolu a lipoproteinů (LDL) v krvi. Vlivem dlouhodobého podávání může dojít k normalizaci těchto hodnot.

- Diluční hyponatrémie.



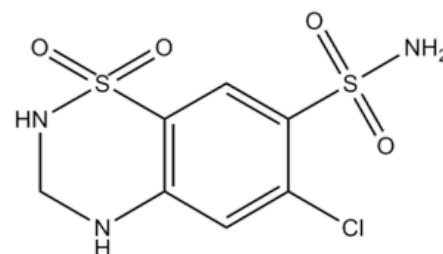
Dorzolamid



chemická struktura furosemidu



Ampule 125mg furosemidu



Hydrochlorothiazid

Jde o vážný nežádoucí efekt. Je následkem zvýšené tvorby ADH na základě hypovolémie, snížením dílčí kapacity ledvin a žízně. Lze jí přecházet snížením dávky diuretika nebo omezením příjmu vody.

- Alergické reakce.

Kalium šetřící diuretika

Kalium šetřící diuretika působí jako **antagonisté aldosteronu** ve sběrném kanálku a v dolní části distálního tubulu. Může jít o přímý antagonismus – např. spironolakton působí jako blokátor mineralokortikoidního receptoru. Naproti tomu např. amilorid inhibuje transport Na^+ iontovými kanály v luminální membráně, takže snižuje resorpci sodíku. Tím se snižují i ztráty draslíku do moči, neboť resorpce Na^+ ze sběrných kanálků vytváří v jejich lumen negativní elektrický potenciál, jenž usnadňuje sekreci K^+ a H^+ do moči.

Zástupci

Mezi hlavní zástupce řadíme:

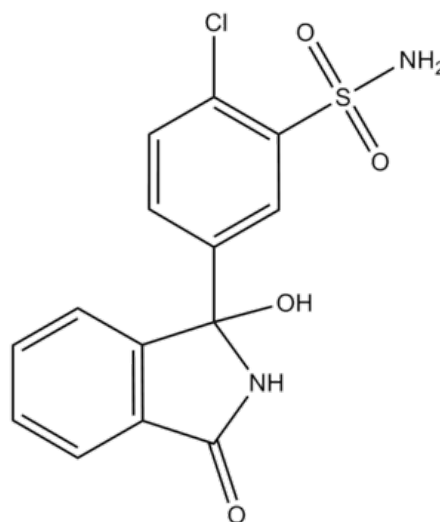
- spironolakton a jeho aktivní metabolit, kalium-kanrenoát
- amilorid.

Indikace

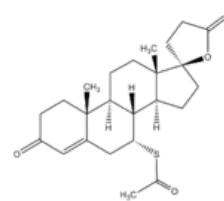
Zvýšený mineralokortikoidní vliv daný **primárním** nebo **sekundárním aldosteronismem**. Sekundární aldosteronismus je důsledkem srdečního selhávání, jaterní cirhózy, nefrotického syndromu a podávání thiazidových a kličkových diuretik.

Nežádoucí účinky a toxicita

- Hyperkalémie může dosahovat i život ohrožujících hodnot. Nebezpečí této komplikace je zesíleno, jsou-li postiženy ledviny nebo při současném podání léků (beta-blokátorů, nesteroidních antirevmatik nebo ACE inhibitorů).
- Hyperchloremická metabolická acidóza může být vyvolána při inhibici sekrece H^+ za současné K^+ sekrece.
- Gynekomastie – spironolakton.



Chlortalidon



chemická struktura spironolaktonu

Osmotická diuretika

Osmotická diuretika **zvyšují exkreci vody**. Proximální tubulus a descendntní raménko Henleovy kličky jsou volně prostupné pro vodu. Osmoticky aktivní látky, které nepodléhají reabsorpci, vedou v těchto segmentech k retenci vody a k vodní diuréze.

Zástupci

Hlavním zástupcem je **mannitol v 10-20% roztoku**.

Není metabolizován a je vylučován glomerulární filtrací (během 30-60 min) bez významné tubulární sekrece nebo reabsorpce. Pro nízkou absorpci v GIT je pro navození diurézy podáván parenterálně. (Po perorálním podání vede k průjmům). Zrychlení toku moče způsobuje nižší kontakt mezi tekutinou a tubulárním epitelem, proto se redukuje také Na^+ reabsorpce. Natriuréza je však nižší nežli vodní diuréza, takže výsledkem může být ev. i hypernatrémie.

Indikace

Osmotická diuretika se používají tam, kde je třeba dát přednost exkreci vody před exkrecí Na^+ . Příkladem jsou stavy s **poruchou renální hemodynamiky** nebo tam, kde je třeba zachovat objem moče a bránit anurii, jež může nastat v přítomnosti nálože hemoglobinu v ledvinách (**hemolýza**). **Snížení intrakraniálního a nitroočního tlaku** (snižují rychlost tvorby nitrooční tekutiny) je další indikací. V kombinaci s kličkovými diuretiky se používají k vyvolání forsírované diurézy při otravách.

Kontraindikace

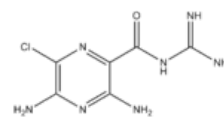
Nesmí se používat při **anurii** (netvoří se moč, diuretika se nedostanou do místa působení) a **selhání srdce**.

Nežádoucí účinky

- Mannitol je rychle distribuován do extracelulární tekutiny a extrahuje vodu z intracelulárního kompartmentu. Následkem je **dílní hyponatrémie** a expanze extracelulárního objemu a intravaskulárního objemu.
- Účinek může být komplikován nežádoucími efekty ve smyslu bolesti hlavy, **nauzey** a zvracení.
- Současné selhávání srdce může vyústit do akutního plicního edému.
- Nadměrné dávky mannitolu bez adekvátní náhrady vody mohou vést k závažné **dehydrataci**, ke ztrátám samotné



Kalium-kanrenoát (Aldactone®) 125 mg v ampuli pro i. v. aplikaci



chemická struktura amiloridu

vody a k **hypernatrémii**.

Aquaretika

Aquaretika jsou *blokátoři receptorů pro ADH*.

- **Vaptany**, nepeptidoví nízkomolekulární antagonisté V1 a V2 receptoru:
 - *konivaptan*,
 - reabsorbce hlavně vody,
 - léčba i.v. (nízká BAV),
 - indikace: hyponatrémie v důsledku např. SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH).

Odkazy

Související články

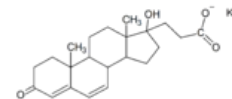
- Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
- Hypertenze
- Hypertenzní krize
- Léčba ischemické choroby srdeční

Externí odkazy

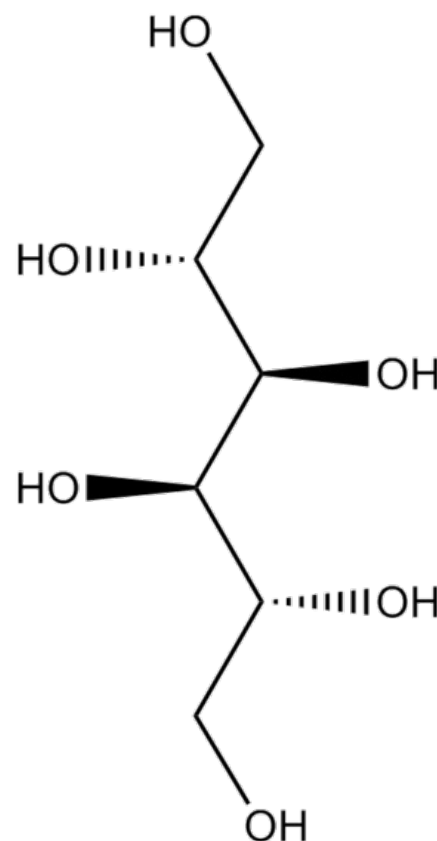
- Diuretika (česká wikipedia)

Použitá literatura

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kardiovaskulární systém* [online]. ©2000. [cit. 2010-07-02].



chemická struktura
kalium-kanrenoátu



Mannitol

<<https://web.archive.org/web/20130422165526/https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/kardio-bak.ppt>>.

- ŠTĚRBA, Martin. *Vybrané kapitoly z farmakologie – přednášky/semináře : Diuretika* [online]. ©2008. [cit. 2010-10-11]. <https://web.archive.org/web/20130422171607/https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/cz/2008/2008-diuretika_web.ppt/>.