

DIÜRETİK İLAÇLAR

Doç. Dr. İnci ERDEMLİ

İdrar hacmini artıran ilaçlara diüretik adı verilir. Sodyum ve su itirahını artırır; böylece su ve tuz dengesini negatifleştirirler. Diüretik ilaçların çoğu, primer olarak sodyum ve klorür iyonunun böbrek tübüllerinin belirli segmentlerindeki reabsorbsiyonunu azaltırlar. (Natriüretik etki) İkincil olarak bu iyonların peşinden pasif olarak absorbe edilen suyun reabsorbsiyonunu azaltırlar ve böylece idrar hacmi artar.

Diüretik esas olarak vücuttan sodyumun atılmasını artırmak için kullanılmaktadırlar. Bunun amacı, genellikle, su ve tuz retansiyonu halinde ekstraselüler sıvı hacmini azaltmak ve ödemi ortadan kaldırmaktır.

Böbreklerde idrar oluşumunu yapan birim nefronlardır. Nefron 1) Glomerül 2) Proksimal tübül 3) Henle kıvrımı 4) Distal tübül'den oluşur. Ayrıca nefrondan gelen filtratı böbrek pelvisine taşıyan toplayıcı tübüller de idrar oluşumuna katkıda bulunurlar.

İdrar oluşumunu etkileyen 3 fizyolojik olay var:

1) glomerüler filtrasyon 2) tübüler reabsorbsiyon 3) tübüler salgılama.

Glomerülden süzülen sıvı tübüller boyunca ilerlerken, tübül hücreleri tarafından su ve içinde çözünmüş maddeler (NaCl gibi) kısmen veya tamamen reabsorbe olur. Süzülen sıvının reabsorbe olma oranı % 99'dur.

Fraksiyonel sodyum itirahı: İtrah edilen sodyum /filtrasyona uğrayan sodyum oranıdır ve bu yaklaşık % 1'dir. Diüretik ilaçlar bu oranı artırır ki bu da natriüretik etki güçlerinin bir göstergesidir. Bazı güçlü diüretiklerle bu oran % 40'a kadar artırılabilir.

Diüretiklerin etki yerleri :

1 - Primer etkileri proksimal tübül üzerine olanlar : Karbonik anhidraz inhibitörleri, Ksantin türevleri, Osmotik diüretikler bu gruptan.

Genel özellikleri zayıf diüretiklerdir. Sodyum reabsorbsiyonunu proksimal tübüle etkiyle çok fazla azaltsalar bile, filtrat nefronun diğer segmentlerinden geçerken sodyum reabsorbsiyonundaki bu azalma kısmen telafi edilir.

2 - Primer etkileri Henle kıvrımı üzerine olanlar:

Furosemid, bumetanid, etakrinik asid, civalı diüretikler. Bunlar en güçlü diüretiklerdir.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana bilim Dalı

3 - Primer etkileri distal tübül üzerine olanlar:

Tiazid grubu diüretikler ve tiazid - benzeri diüretikler (klortalidon, kloпамid, mefrusid gibi).

4 - Primer etkileri toplayıcı tübüller üzerine olanlar:

Bunlar aldosteron antagonistleri (sprinolakton ve kanrenon), triamteren ve amilorid. Bunlara potasyum tutucu diüretikler adı verilir.

DIÜRETİK İLAÇLAR

1 - Karbonik anhidraz inhibitörleri

Asetazolamid (Diamox), Metazolamid, Etokszolamid. Zayıf natriüretik ve diüretik etki gösterirler. Fraksiyonel sodyum itrahını % 2 - 4'e çıkarabilirler.

Karbonik anhidraz (KAH) enzimi aşağıdaki reaksiyonu katalize eden enzimdir.



Bu enzim böbreklerde proksimal ve distaltübülüs hücrelerinde bulunur. Reaksiyon sonucu oluşan H^+ tübül lümenine salgılanır; bunun karşılığında Na^+ iyonu reabsorbe edilir. HCO_2^- ise hücreden, peritübüler kapilerlere aktarılır. Böylece böbreğin alkalileri tasarruf etmesi ve asit idrar çıkarması sağlanır. Ayrıca salgılanan H^+ iyonu filtrattaki HCO_2^- ile birleşerek lipofilik CO_2 'e dönüşür ve reabsorbe olur. Lümene salgılanan H^+ 'nin bir kısmında lümene NH_3 veya HPO_4^- tarafından bağlanarak oluşan NH_4^+ veya H_2PO_4^- 'ün idrarla kaybı sağlanır.

KAH enziminin asetazolomid ile inhibisyonu sonucu ise 1) sodyumun H^+ ile değiş tokuş suretiyle olan bölümü azalır. Böylece sodyum ve buna bağlı su reabsiyonu azalmış olur. 2) Distal tübüllerde değiş tokuş için gerekli H^+ 'nin azalması sonucu buradan K^+ salgılanması artar. Böylece idrarla potasyum kaybı artar ve hipokalemi gelişebilir. 3) Filtrattaki HCO_2^- 'un reabsorpsiyonu azalır. Böylece vücuttan HCO_2^- kaybı artar ve asidoz gelişir. 4) Filtrattaki NH_3 'ün NH_4^+ 'e dönüşümü azalır ve amonyakın geri alınması artar ve amonyak retansiyonu gelişir. Sirozlu hastalarda bu durumun önemi vardır.

Asidoz meydana gelmesi bu ilaçların diüretik etkilerine tolerans gelişmesine neden olur. Çünkü vücutta retansiyona uğrayan H^+ sayesinde tübül hücreleri Na^+ ile değiş tokuş için yeterli derecede H^+ temin etmeye başlar.

Karbonik anhidraz inhibitörleri diüretik ilaç olarak değerlerini kaybetmişlerdir. Bugün glokom tedavisinde gözde aköz hümeör salgılanmasını azalttıkları için kullanılırlar.

2 - Tiazid grubu diüretikler

Klorotiazid (Tiaril), Hidroklorotiazid (Esidrix), Bendroflumetiazid (Naturetin-K), Metiklotiazid, Politiazid.

Fraksiyonel sodyum itrahını % 10'a kadar çıkartabilirler. Distal tübülde Na⁺ ve Cl⁻ reabsorpsiyonunu azaltırlar. Toplayıcı tübüllere Na⁺, dan zengin filtrat gelmesine neden olduklarından orada potasyum salgılanmasını artırır ve hipokalemi yapabilirler. Tiazidlerin diüretik etkilerinden kısmen bağımsız bir antihipertansif etkileri vardır.

Başlıca kullanıma yerleri 1) Hipertansiyon tedavisi. 2) Konjestif kalp yetmezliğine, karaciğer sirozuna bağlı ödem. 3) Nefrotik ödem. 4) Premenstrüel ödem. 5) Diabetes insipidus tedavisi.

Yan tesirleri: Hipokalemi, hipokalemi, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipomagnezemi. Mide - barsak kanalının tahrişine bağlı belirtiler, ciltte allerjik döküntüler, trombositopeni, trombositopenik purpura, agranülositoz, ciltte vaskülit yapabilirler.

Hipokalemi yapmaları nedeniyle kalp glikoziti olan hastalarda dijital dozunu azaltılması tavsiye edilir.

3 - Kıvrım diüretikleri

1 - Furosemid (Lasix)

Etki yeri henle kıvrımının çıkan koludur. Burada sodyum/potasyum/2. klorür kotransportunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Fraksiyonel sodyum itrahını % 40'a çıkartabilir. En güçlü diüretiktir. Potasyum kaybını artırır. Böbrek damarlarında vazodilatasyon yapar. Antihipertansif etkisi vardır.

Furosemid mutad olarak oral yoldan kullanılır. Akut böbrek yetmezliği gibi durumlarda i.v. veya i.m. olarak verilir. Ayrıca akut zehirlenmelerin tedavisinde de zorunlu diürez için injeksiyonla kullanılır.

Yan tesirleri: Hiponatremi, hipokalemi, hipokloremik alkaloz, hipotansiyon, hiperürisemi, hiperglisemi, reversibl sağırılık yapabilir. Aminoglikozit antibiyotikler veya diğer ototoksik antibiyotiklerle birlikte kullanılırsa sağırılık yapıcı etkisi daha sık görülür. Gut ve diyabetlilerde kontraindikedir.

2 - Etakrinik asid (Hydromedin)

Konjestif kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları ve karaciğer sirozuna bağlı ödemlerde güçlü ve hızlı diüretik etki gösterir. Etki yeri ve şekli furosemid'e benzer.

3 - Bumetanid (Bumid)

Diüretik etki mekanizması ve özellikleri bakımından furosemide benzer.

4 - Potasyum tutucu diüretikler

Toplayıcı tübüllere etki yaparak sodyum reabsorpsiyonunu, potasyum ve H⁺ salgılanmasını azaltır. Zayıf diüretik etki gösterirler. Genellikle tiazidler veya kıvrım diüretikleri gibi potasyum kaybı yapan diüretiklerle kombine edilirler.

1) Aldosteron antagonistleri

Spirolakton (Aldactone. A), Kanrenon

Aldosteron reseptörlerinde bu hormonun etkisini antagonize ederek diüretik etki gösterirler.

Yan tesirleri : hiponatremi, hiperkalemi, uyuşukluk, mental konfüzyon ve cilt belirtileri. Hiperglisemi de yapabilir.

2) Triamteren (Triamteril)

Diüretik etkisi aldosteron antagonistlerine benzer, fakat aldosteron antagonisti değildir. Etkisinin zayıflığı nedeniyle tek başına pek kullanılmaz, genellikle tiazidlerle kombine edilir.

3) Amilorid (Moduretic)

Etki kalıbı triamterene benzer.

5 - Osmotik diüretikler

Mannitol, Glukoz, üre, izosorbid.

Akut ilaç intoksikasyonları veya böbrek itrah fonksiyonlarının azaldığı durumlarda gelişen oligüriye karşı ve akut böbrek yetmezliğini önlemek için kullanılırlar.

i.v. infüzyonla genellikle hipertonic solüsyon halinde uygulanırlar.

Böbrek tübülüslerinde filtratın osmolaritesini yükseltir, böylece suyun ve su ile birlikte çok az da olsa Na^+ ve Cl^- reabsorbsiyonunu azaltırlar.

Enfazla tercih edilen mannitoldür.