

– ÖVERSIKT:

[ - 1.) RAAS-interfererande farmaka ( -SE SEP HJÄRTSVIKTSSTENCIL!)

- 1a.) - ACE-hämmare
- 1b.) - ANG-receptorblockerare]

- 2.) "EGENTLIGA DIURETIKA" (verkande via cellulära transportmekanismer):

- 2a.) - loopdiuretika
- 2b.) - tiaziddiuretika

2c.) "kaliumsparande diuretika":

- (i.) - spironolakton
- (ii.) - amilorid

- 3.) OSMOTISKA DIURETIKA (ej cellulära mekanismer)

- 4.) KARBANHYDRASHÄMMARE (enzymhämmare)

---

"EGENTLIGA DIURETIKA" - ALLMÄNT:

- Definitionsmässigt "*prep som inducerar ökad urinmängd*"
- I allmänhet via **ökad natriumutsöndring**
- Sker genom **minskat återupptag av främst Na<sup>+</sup> från primärurin**
- Två huvudprinciper:
  - Påverka njurepitelets elektrolyttransportmekanismer:  
vissa symporter/cotransporter eller jonkanaler, involverande Na<sup>+</sup>

---

[2a.] Loop-diuretika ("slyng-diuretika" :-)

- Sulfonamidderivat, fenoxättiksyra-derivat
- Verkar i **distala Henles slynga ("thick ascending part")**
- **Blockerar cotransport/symport Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>** i luminala epitelet
  - denna transporterar normalt nämnda joner tillbaka till plasma från primärfiltratet. När detta hämmas ökar diuresen
- Na<sup>+</sup> (viktigaste jonen) utsöndras härigenom istället för att återresorberas och drar sekundärt med sig H<sub>2</sub>O ut.
- **Extra kraftfulla diuretika** då de verkar *relativt* proximalt (ökar primärurinen osmotiska tryck längre distalt --> motverkar ytterligare reabsorption här)
- (Även andra transportsystem påverkas: t ex ökar utsöndringen av Ca<sup>2+</sup> och Mg<sup>2+</sup>) (OBS! Betr Ca<sup>2+</sup> tvärtom för tiazider!)
- **Extrarenal effekt:** Vid **i.v. adm** erhålles snabb vasodilatation -
  - PG-medierad effekt???

• **Indikationer:**

- Hjärtsvikt (symptomatisk behandling vid vätskeretention)
- Hypertoni
- Perifera ödem - vid nefros, levercirrhos, venös insufficiens

• **Preparat:**

- furosemid (Furix<sup>®</sup>, Lasix<sup>®</sup>, Impugan<sup>®</sup>)
- bumetanid (Burinex<sup>®</sup>)
- torasemid (Torem<sup>®</sup>)
- etakrynsyra (enbart inj! - Edecrina<sup>®</sup>)

• **Viktiga biverkningar:**

- **Hypokalemi**

- Hypomagnesemi
- Hyponatremi
- Hypotension

- **Gikt** pga minskad uratutsöndring (loopdiuretika och urat tävlar kompetitivt om samma tubulära *utsöndringsmekanismer*. NB!: Både loopdiuretika och tiazider når primärurinen i lumen - där de utövar sin verkan på njurepiteliala transportmekanismer - *inte* via glomerulär filtration utan via *tubulär sekretion* i *proximala* tubuli!)

- **Hypokloremisk alkalos** (kloridförlusten kompenseras bl a genom retention av bikarbonatjoner via en  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  – exchanger/antiport)

- **Ototoxicitet** (dövhet, tinnitus - etakrynsyra!)

- **RAAS-aktivering** (via induktion av hypotension och natriumförlust *vid långtidsanvändning!*)
- 

## [2b.] Tiazider

- Aromatiska ringstrukturer

- Verkar i **distala tubuli**

- **Hämmer ett  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ -cotransport/symport-system** i luminala epitelet. Återresorptionen av dessa joner hämmas och diuresen ökar.

- **Minskar  $\text{Ca}^{2+}$ -utsöndring:** tiazider (*till skillnad mot loopdiuretika!*) reducerar kalciumexkretion i urinen genom en (ngt oklar mekanism bl a involverande parathormon) som leder till ökad reabsorption i *proximala* tubuli av  $\text{Ca}^{2+}$ .

- Även andra transportsystem påverkas: t ex **ökar utsöndringen av  $\text{Mg}^{2+}$**

• **Indikationer:**

- Ödem vid (lättare) hjärtsvikt och av annan genes
- Hypertoni
- Hyperkalcuri - med urolithiasis

• **Preparat:**

- bendroflumetiazid (Salures<sup>®</sup>)
- hydroklortiazid (Esidrex<sup>®</sup>)

## • Viktigare biverkningar:

- **Hypokalemi** (- p g a att  $K^+$  dras med passivt - "konvektion" - av det höga filtrationsflödet distalt)
  - Hypomagnesemi
  - Hypotension
  
  - **Gikt** pga minskad uratutsöndring (tiazider och urat tävlar kompetitivt om samma tubulära *utsöndringsmekanismer*. NB!: Både loopdiuretika och tiazider når primärurinen i lumen - där de utövar sin verkan på njurepiteliala transportmekanismer - *inte* via glomerulär filtration utan via *tubulär sekretion* i *proximala* tubuli!)
  
  - **Hypokloremisk alkalos** (kloridförlusten kompenseras bl a genom retention av bikarbonatjoner via en  $Cl^-/HCO_3^-$ -exchanger/antiport)
  
  - **Extrarenal effekt:** Hyperglukemi
  
  - **RAAS-aktivering** (via induktion av hypotension och natriumförlust *vid långtidsanvändning!*)
- 

## [2c.] Kaliumsparande diuretika ("Antialdosteron")

**"Kaliumsparare" - generellt:** Motverkar  $Na^+$ -upptag i **samlingsrören**, vilken är viktigaste lokal för  $K^+$ -utsöndring. Denna fysiologiska  $K^+$ -sekretion styrs här av *negativ elektrostatiske lumen-potential* normalt orsakad av  $Na^+$ -upptag ("plusladdningar försvinner"). Hämmas detta upptag minskar denna potential och mindre  $K^+$  utsöndras.

### • (i.) Spironolakton

"Inaktiv steroidhormonanalogue"

#### • Verkningsmekanism:

- interfererar med mineralokortikoiden aldosteron -
- ett steroidhormon från binjurebarken - som ökar expressionen av en typ av apikala/luminala natriumkanaler "*Electrogenic Epithelial Sodium Channels*" (ENaCs) (- samt även av  $Na^+-K^+-ATP$ :as = jonpump basolateralt belägen!)
  - så att mer  $Na^+$  återresorberas.

**Spironolakton blockerar aldosteronreceptorn** (*intracellulärt* belägen!)

kompetitivt i epitelceller i samlingsrör och distala tubuli ---> **färre ENaCs**

- Nettoeffekter: **Minskat återupptag av  $Na^+$  och minskad utsöndring av  $K^+$**

#### • Indikationer:

- Hjärtsvikt (vanl som **tillägg el alt** till loop- el tiaziddiuretika)
- Hypertoni (vanl som **tillägg el alt** till loop- el tiaziddiuretika)
- Hypokalemi
- Hyperaldosteronism

#### • Biverkningar:

- **Hyperkalemi**
- Hyponatremi
- **Endokrina:** gynekomasti, mensrubbningar, testisatrofi, hirsutism

#### • Preparat:

- Aldactone<sup>®</sup>,
- Spironolakton<sup>®</sup>,
- Spirix<sup>®</sup>

- (ii.) **Amilorid**

Aromatisk amid

- **Verkningsmekanism:**

- **Blockerar de luminala Na<sup>+</sup>-kanalerna (ENaCs) i samlingsrören**

- **Indikationer:**

- Hjärtsvikt (ödemdrivande) (vanl som **tillägg el alt** till loop- el tiaziddiuretika)
- Hypertoni (vanl som **tillägg el alt till** loop- el tiaziddiuretika)
- Levercirrhos med ascites

- **Biverkningar:**

- **Hyperkalemi**
- Hyponatremi

- **Preparat:**

- Amilorid<sup>®</sup>,
  - Midamor<sup>®</sup>
- 

### [3.] Osmotiska diuretika

OBS: Används numera eg ej vid hjärtsvikt el hypertoni!

- En sockeralkohol, **mannitol**, ("Manna Sugar"), "tuggummi-puder"(!)

- **Verkningsmekanism:**

- Molekylerna saknar farmakodynamiska effekter *per se* och metaboliseras ej heller över huvud taget.

Filtreras i glomerulus utan att därefter reabsorberas

Ges i så stora konc (i.v.) att de **ökar osmotiska trycket i primärurinen och "binder" filtrerat H<sub>2</sub>O som alltså undgår reabsorption**. Sekundärt minskas härigenom även Na<sup>+</sup>-reabsorptionen.

Effekten främst **ödemmobiliserande**

- **Indikationer:**

- Ökat intrakraniellt tryck och/el hjärnvolym
- Förhöjt intraokulärt tryck

- **Biverkningar:**

- Vid alltför hög infusionshastighet: störningar i vätske- och saltbalans, "osmo-diarré"
- Allergiska reaktioner

- **Preparat:**

- Mannitol Baxter Viaflo<sup>®</sup>
- Mannitol Fresenius Kabi<sup>®</sup>

## [4.] Karbanhydrashämmare

Sulfaderivat som tidigt upptäcktes ha viss diuretisk effekt

Numera njurmedicinskt enbart av historiskt intresse:

- Användes *ej* längre vid hjärtsvikt, hypertoni el njursjukdomar(!)

Klassiska" typsubstansen **acetazolamid** numera avregistrerad!

• **"Verkningsmekanism"** (- i njuren - i det fall de ev skulle administreras systemiskt):  
- Blockerar enzymet karbanhydras intracellulärt i proximala tubuli så att H<sup>+</sup>-bildning hämmas. En H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> -exchanger/antiport motverkas så att mindre Na<sup>+</sup> kan reabsorberas

• **Indikation** (Numera enbart oftalmologisk!):

- Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck

• **Biverkningar:**

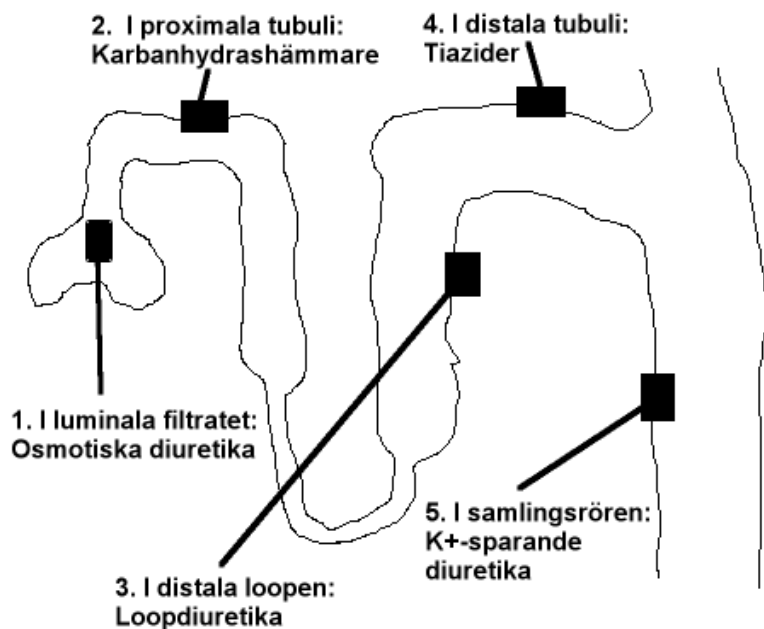
- Huvudvärk, smakförändringar, dimsyn

• **Kontraindikation:**

- Grav njursjukdom(!)

• **Preparat:**

- dorzolamid (Trusopt<sup>®</sup> ögondroppar)  
- brinzolamid (Azopt<sup>®</sup> ögondroppar, suspension)



## DIURETIKAPRINCIPER SCHEMATISKT: MEKANISMER OCH LOKALISATION I NEFRONET

### • NON-TRANSPORTER-MEDIERAT:

1.) I luminala filtratet inga cellulära transportmekanismer involverade (MANNITOL)

### • TRANSPORTERPROTEIN-MEDIERAT:

2.) I proximala tubuli:

Hämning av Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger/antiport (6-TM-transportprotein i apikala/luminala epitelmembranet) (KARBANHYDRASHÄMMARE)

3.) I distala (uppåttstigande) Henles slynga:

Hämning av Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>-cotransporter/sympport (12-TM-transportprotein i apikala/luminala epitelmembranet) (LOOPDIURETIKA)

4.) I distala tubuli:

Hämning av Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-cotransporter/sympport (12-TM-transportprotein i apikala/luminala epitelmembranet) (TIAZIDER)

### • JONKANAL-MEDIERAT:

5.) I samlingsrören:

Blockad av Na<sup>+</sup>-kanal (ENaC) (24-TM-kanalprotein i apikala/luminala epitelmembranet) (AMILORID)

### • GENOM-EXPRESSION-INHIBITION:

5.) I samlingsrören:

Hämning av expression av Na<sup>+</sup>-kanaler (ENaCs) (24-TM-kanalprotein i apikala/luminala epitelmembranet) (ALDOSTERON)

### • ENZYM-INHIBITION-MEDIERAT:

2.) I proximala tubuli:

Inhibition av karbonhydras i epitelcellen (KARBANHYDRASHÄMMARE)