

Diüretikler

Prof. Dr. Ayhan Filazi
Ankara Üni. Veteriner Fak.
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
2019-20 Bahar Dönemi

Diüretikler

Ödemli hayvanlarda;

- uygun olmayan sıvı hacmini veya aşırı sıvı hacmini azaltmak,
- iyon dengesizliğini düzeltmek,
- kan basıncını ve pulmoner kapiller basıncını düşürmek için kullanılırlar.

Diüretikler

Etki mekanizmalarına göre 5 sınıf;

- 1) Kıvrım diüretikleri
- 2) Karbonik anhidraz inhibitörleri
- 3) Tiyazidler
- 4) Osmotik diüretikler
- 5) Potasyumu tutan diüretikler

Diüretikler

- Her sınıfın etkinliği ve kullanımı, etki yeri ve mekanizmasına bağlıdır.
- Elektrolitlerin atılma Őekli sınıflar arasında farklılık gösterir, ama maksimum yanıt sınıf içinde aynıdır.
- Bu nedenle, eğer bir sınıftaki ilaç etkili değilse, aynı sınıftan farklı bir ilaç da etkisiz kalır.
- Farklı sınıflardan diüretikleri kombine etmek, additif veya potansiyel olarak sinerjistik etkilere yol açabilir.

Kıvrım işeticileri

- Furosemid,**
- Bumetanid**
- Etakrinik asit**
- Torsemid,**
- Azosemid,**
- Piretanid,**
- Tripamid**
- Muzolimin**

Etki şekilleri ve genel etkileri

- Henle kıvrımının çıkan koluna etkirler.
- Kıvrımın kalın kısmında **Na-K-2Cl taşıyıcısında** klorun bağlandığı yere bağlanırlar ve etkinliğini önlerler.
- Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda bile etkilerini gösterirler.
- Na ve Cl'un uzaklaştırılmasında etkilidirler
- Na'a yakın oranda Ca, Mg, K ve H'nin de idrarla atılmasını sağlarlar.

Kullanılmaları

- Vücuttan sıvı ve tuz uzaklaştırılmasının gerekli olduğu hallerde sık kullanılırlar,
- Başlıca akut akciğer, beyin ödemi gibi acil durumlar olmak üzere tüm ödem tiplerinin (dolaşım, fizyolojik, travmatik, alerjik, yangı ve diyet) sağaltımında
- Konjestif kalp yetmezliği
- Hiperkalemi
- Hiperkalsemi ve
- Akut böbrek yetmezliğinde

Kıvrım diüretiklerinin yan etkileri

- Ototoksisite
- Hiperürisemi
- Hipokalemi
- Hipomegnezemi
- Hipotansiyon
- Kardiyak aritmi
- **Etakrinik asitin yan etkileri diğerlerinden fazla olduğu için pek tercih edilmez.**

İlaç etkileşimleri

-Digoksin ve digitoksin: Hipokalemi artar. Hayvan yemeye devam ediyorsa genellikle gelişmez. Hipokalemi ayrıca hücre içi K iyonlarının yerine Na girişini ve antidiüretik hormonun salgılanmasını artırdığı için hiponatremiye duyarlılığı artırır.

- NSAIDs (Aspirin gibi): Furosemid, prostaglandinler aracılığıyla böbrek damarlarını genişleterek diüreze neden olur. NSAID'ler prostaglandin sentezini azaltarak bu etkiyi azaltır. Solunum yolları sekresyonlarının dehidrasyonu, solunum sistemi hastalığını daha da kötüleştirebilir.

Karbonik anhidrazın (KA) etkinliğini engelleyenler

- Asetazolamid
- Diklorfenamid
- Etoksazolamid
- Metazolamid

• Bu ilaçlar genellikle göz-içi basıncını düşürmek için kullanılırlar.

Veteriner klinikte önemleri azdır.

Karbonik anhidraz inhibitörleri

- Proksimal tubüllerde etkili olurlar.
- Karbonik anhidraz, CO_2 ve sudan karbonik asidin oluşumunu sağlayan bir enzim.
- Bu ilaçlar karbonik anhidrazı yarışmasız bir şekilde geri dönüşümlü bir şekilde inhibe ederler.
- Karbonik asidin oluşumunun azalması proksimal tübül hücrelerinde daha az H iyonunun bulunmasına yol açar.
- Normalde, H iyonları tübül hücrelerinde Na iyonlarıyla değiştiğinden, böylece daha fazla Na idrardaki bikarbonatla birleşir.
- Su, sodyum bikarbonatla atıldığında diürez başlar
- Bikarbonat atılırken sistemik asidoz gelişir.
- Hücre içi K, Na'un atılması basamağında H iyonlarının yerini alacağından, karbonik anhidraz inhibitörleri K'un atılmasını da artırır.

Tiyazidler (Hidroklorotiyazid ve klorotiyazid) ve benzerleri (klortalidon)

- Etki güçleri orta derecededir ve veteriner hekimlikte pek tercih edilmezler.
 - Distal kıvrımın proksimal kısmına etki ederler.
 - Na emilimini engellerler ve K atılımını artırırılar.
 - Furosemid gibi güçlü kıvrım diüretiklerini tolere edemeyen hayvanlara verilebilirler
 - Azotemik hayvanlara verilmemelidir; böbrek kan akımı azaltırlar
 - Diğer diüretiklerden farklı yere etkidiklerinden, tekrarlayan sıvı tutulmasının tedavisi için kıvrım diüretikleri veya K tutan diüretiklerle kombine edilebilirler.
 - Sıvı-Elektrolit denge bozukluğuna neden olabilirler.
 - Ca'un böbreklerden atılmasını azaltırlar, hiperkalsemik hayvanlara verilmezler.

Kullanılmaları

- Çeşitli ödemelerin (doğum ödemi, böbrek ve kalp kaynaklı ödem ve çeşitli özel olmayan ödemler) ve tuz zehirlenmesinin sağaltımında kullanılırlar.
- Ağızdan verilebilmeleri ve etkilerinin orta derecede olması sebebiyle, vücuttan aşırı ölçüde su ve tuz kaybına yol açmamaları, yan etkilerinin az olması ve kan basıncını da düşürebilmeleri dolayısıyla beşeri hekimlikte çok sık kullanılırlar.

- Ozmotik maddeler;
 - Göz-içi basıncının düşürülmesi,
 - akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi,
 - akut oligurinin ayırıcı tanısı,
 - beyin ve omurilik basıncının düşürülmesi,
 - ödem sıvısının geriletilmesi,
 - bazı zehirli maddelerin vücuttan uzaklaştırılması için kullanılırlar.
 - Etki güçleri zayıf ama oldukça güvenlidirler.
- Dolaşan kan hacmini ve kalbin yaptığı işi artırdıkları için kalp yetmezliğine eğilimi fazlalaştırabilirler.
- Başlıcaları **mannitol, dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, isosorbid ve üre**

Potasyum tutan diüretikler

- Spironolakton, özellikle gıdayla birlikte verilirse sindirim kanalından iyi emilir.
- Proteinlere yüksek oranda bağlanır (>%90) ve karaciğerde metabolize olarak aktif metaboliti kanrenon'a dönüşür. Başlıca böbrekten atılır.
- Etkisinin başlaması yavaştır ve etkisi en az 2-3 günde maksimuma ulaşır.
- Tek başına kullanılması önerilmez; furosemid ile birlikte veya refraktör kalp yetmezliğinin tedavisinde tiyazidlerle kullanılabilir.
- Hiperkalemiye neden olacağından potasyumlu bileşiklerle verilmemelidir.
- Asetilkolinesteraz inhibitörleriyle birlikte düşük dozlarda kullanılırsa güvenlidir.

Dozlar

- Furosemid: Genel doz; 4–6 mg/kg Dİ, Kİ, DA, akut tedavide gerektiği kadar
 - Köpek: 2–4 mg/kg, PO, günde 3 kez her defasında
 - Kedi: 1–2 mg/kg, PO, günde 1 veya 2 defa
 - Büyük hayvan: 0.5–1 mg/kg/gün, Dİ veya Kİ
- Hidroklorotiyazid: kedi ve köpek için 2–4 mg/kg, PO, günde 1 veya 2 kez
- Klorotiyazid: Kedi ve köpek için 20–40 mg/kg, PO, günde 1 veya 2 kez
- Spironolakton: Köpek için 2-4 mg/kg PO, günde 3 kez
- Mannitol: 0.25–0.5 g/kg, Dİ
- Dimethyl sulfoxide: Büyük hayvanlarda 1 g/kg, Dİ veya nazogastrik sonda

İdrarı asitleştirici maddeler

- İdrarın asitleşmesine yol açan maddelerin başlıcaları tuzlardır; bunlar vücuttan genellikle sodyum atılmasına da yol açarlar; böylece, işetici etki de oluştururlar.
- Bu amaçla kullanılan maddelerin başlıcaları **sodyum klorür, amonyum klorür, askorbik asit, metiyonin, kloretamin ve sodyum asit fosfattır.**

Amonyum klorür

- Asitleştirici etkisi vücutta amonyum ve klor iyonlarına ayrışmasıyla ilgilidir.
- Amonyum iyonu (katyon) karaciğerde üreye çevrilir; bu esnada, bir hidrojen iyonu salıverilir.
- Açığa çıkan hidrojen iyonu bikarbonat iyonu ile birleşerek su ve karbondioksit oluşturur.
- Böbreklerde klor iyonlarının fazlası tubüllerden emilmez; bu, öncelikle sodyum olmak üzere, suyla birlikte atılır.
- İşetici etkiye bir kaç gün içinde direnç gelişir.

Metiyonin

Metiyonin sistemik asitleştirici, temel bir amino asit ve yağ metabolizmasını düzenleyici (kolin eksikliğinde karaciğer yağlanmasını engeller) özellikleri olan bir maddedir. Metiyonin metabolize edildikten sonra açığa çıkan sülfat idrarla sülfürik asit halinde atılır; böylece, idrarı asitleştirici olarak kullanılır.

Uyarılar

Metiyonin böbrek yetmezliği ve pankreas hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

İdrarı alkalileştirici maddeler

- Vücuttan asit nitelikli maddelerin idrarla atılmasının çabuklaştırılması, sülfonamid sağaltımı sırasında kristalleşme tehlikesinin giderilmesi vb amaçlarla bazen idrarın alkalileştirilmesine gerek duyulur.
- Bu amaçla kullanılan maddelerin başlıcaları **sodyum bikarbonat, sodyum asetat, sodyum sitrat** ile **potasyum tuzlarıdır**.

Sodyum bikarbonat

- Yerel antasid veya sistemik ve idrar yolları alkalileştiricisi olarak kullanılır.
- Asidozda sistemik alkalileştirici olarak da kullanılır.

İdrar yolları antiseptikleri

- İdrar yolları hastalıklarının sağaltımında doğrudan burada etkili olan veya büyük ölçüde idrarla atılması sebebiyle etkili olan bazı maddeler bu amaçla kullanılır.
- Bunun için, daha ziyade **mandelik asit**, **metenamin**, **nalidiksik asit**, **nitrofurantoin** gibi maddelerden yararlanır.
- Metenaminin etkisi pH 5.5'in altında görülür; bu sebeple, amonyum klorür gibi asitleştiricileri takiben kullanılmalıdır.