

Diüretikler

Prof. Dr. Ayhan Filazi
Ankara Üni. Veteriner Fak.
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Diüretikler

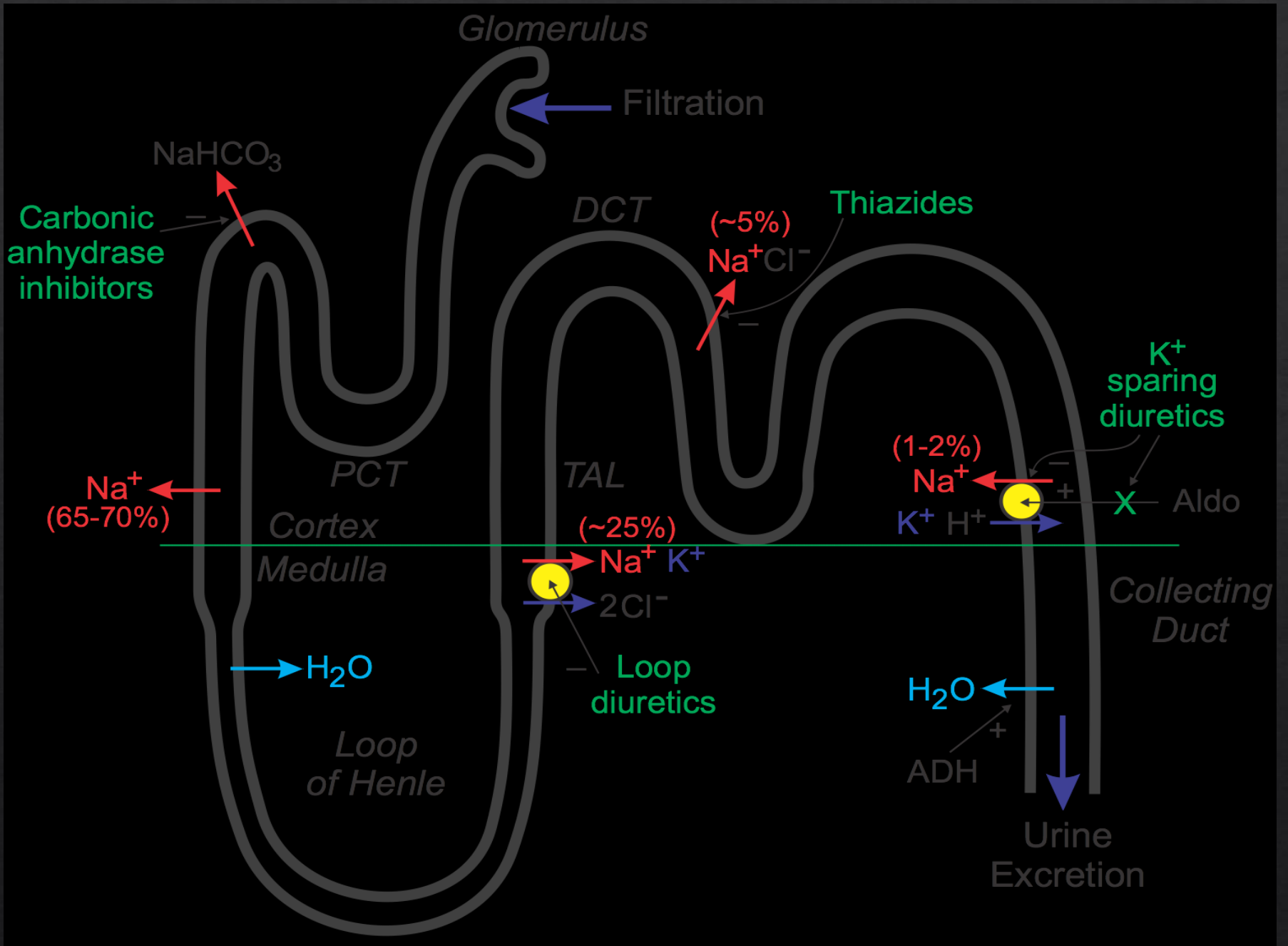
Ödemli hayvanlarda;

- uygun olmayan sıvı hacmini veya aşırı sıvı hacmini azaltmak,
- iyon dengesizliğini düzeltmek,
- kan basıncını ve pulmoner kapiller basıncı 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.
- Her sınıf diüretik elektrolitlerin farklı şekillerde atılmasına neden olur, ama maksimum yanıt sınıf içinde aynıdır.
- Bu nedenle, eğer bir sınıftaki ilaç etkili değilse, aynı sınıftan farklı bir ilaç da etkisiz kalır.
- Farklı sınıftan diüretiklerin kombine edilmesi, additif veya 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 tuzun uzaklaştırılmasında,
- Tüm ödem tiplerinde (akut akciğer, beyin ödemi dahil)
- Konjestif kalp yetmezliği
- Hiperkalemi (kanda yüksek potasyum)
- 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

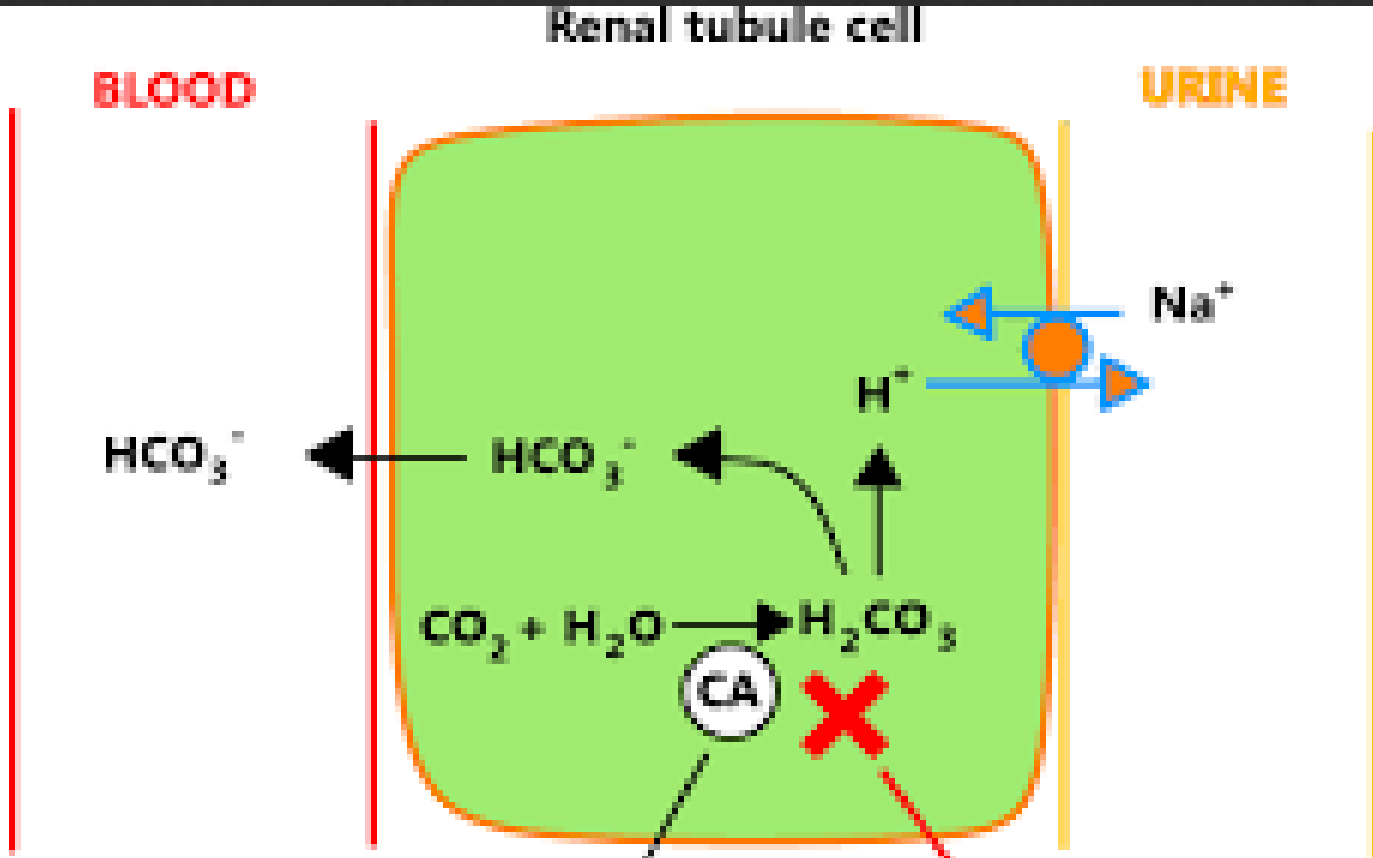
- Asetazolamid
- Diklorfenamid
- Etoksazolamid
- Metazolamid

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

Veteriner klinikte önemleri azdır. (veteriner müstahzarları yoktur)

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 idrar sıvısındaki 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.



Carbonic anhydrase catalyzes the production of carbonic acid (H_2CO_3)

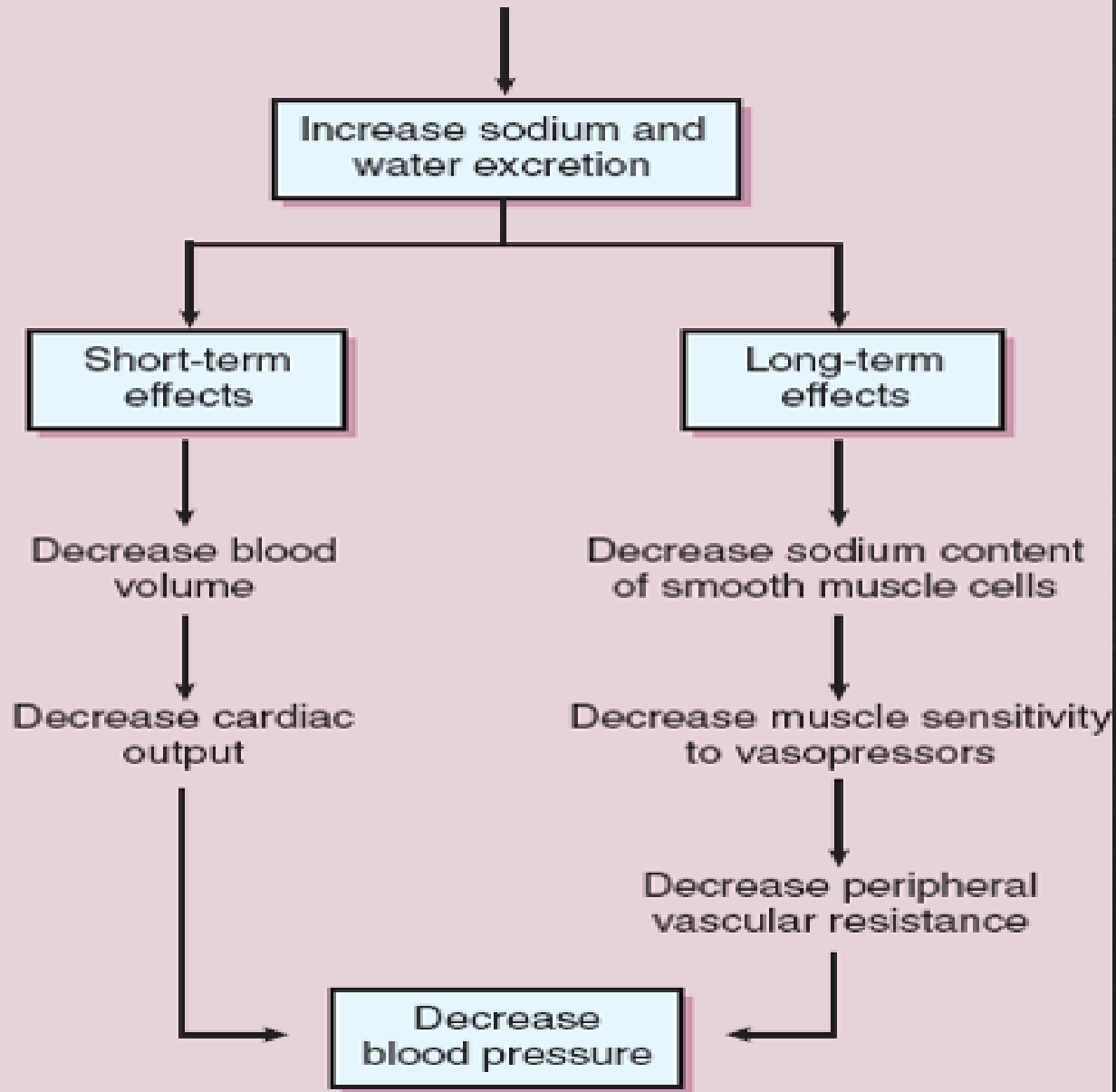
Carbonic anhydrase inhibitors (e.g. acetazolamide) inhibit carbonic anhydrase and promote HCO_3^- loss

Reference [5]

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.

Thiazide diuretics



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.

Su ve ozmotik maddeler

Ozmotik etkilerinin bir sonucu olarak idrar miktarını artıran bu maddeler:

- Doku ve plazma proteinlerine bağlanmazlar,
- Glomerüllerden hızlı ve kolay süzülürler,
- Tubüllerden sınırlı ölçüde geri emilirler,
- Farmakolojik yönden inerttirler
- Vücuda ihtiyacından fazla su verilmesi veya su alınması, fazla miktarda sulu idrar çıkarılmasına yol açar. Bu yönden su gerçek bir fizyolojik işeticidir.

- 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.
- Kan hacmini ve kalbin yaptığı işi artırdıkları için kalp yetmezliğine eğilimi fazlalaştırabilirler.
- Başlıcaları **mannitol, dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, isosorbid ve üre**

Potasyum tutan diüretikler

- **Spironolakton, Amilorid, Triamteren**
- Spironolakton veteriner hekimlikte sık kullanılır. Aldosteronun yarışmalı bir inhibitörüdür.
- Aldosteron, hiponatremi, hiperkalemi, kan basıncında düşme veya kalp veriminin düşmesine yanıtta etkinleşen bir hormondur. Böbrek tubüllerinden Na ve Cl'un geri emiliminden ve K ve Ca'un atılmasından sorumludur.
- Spironolakton, reseptör yüzeyinde aldosteronla yarışır ve böylece hafif bir diürezise ve K tutulmasına neden olur.

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.
- Angiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleriyle birlikte düşük dozlarda kullanılırsa güvenlidir.

30 tableta

1 40 0 441
ATC:C03DA03

Spironolakton

(spironolactonum)

100 mg

1 tableta sadrži:
spironolaktona 100 mg



Galenika a.s.

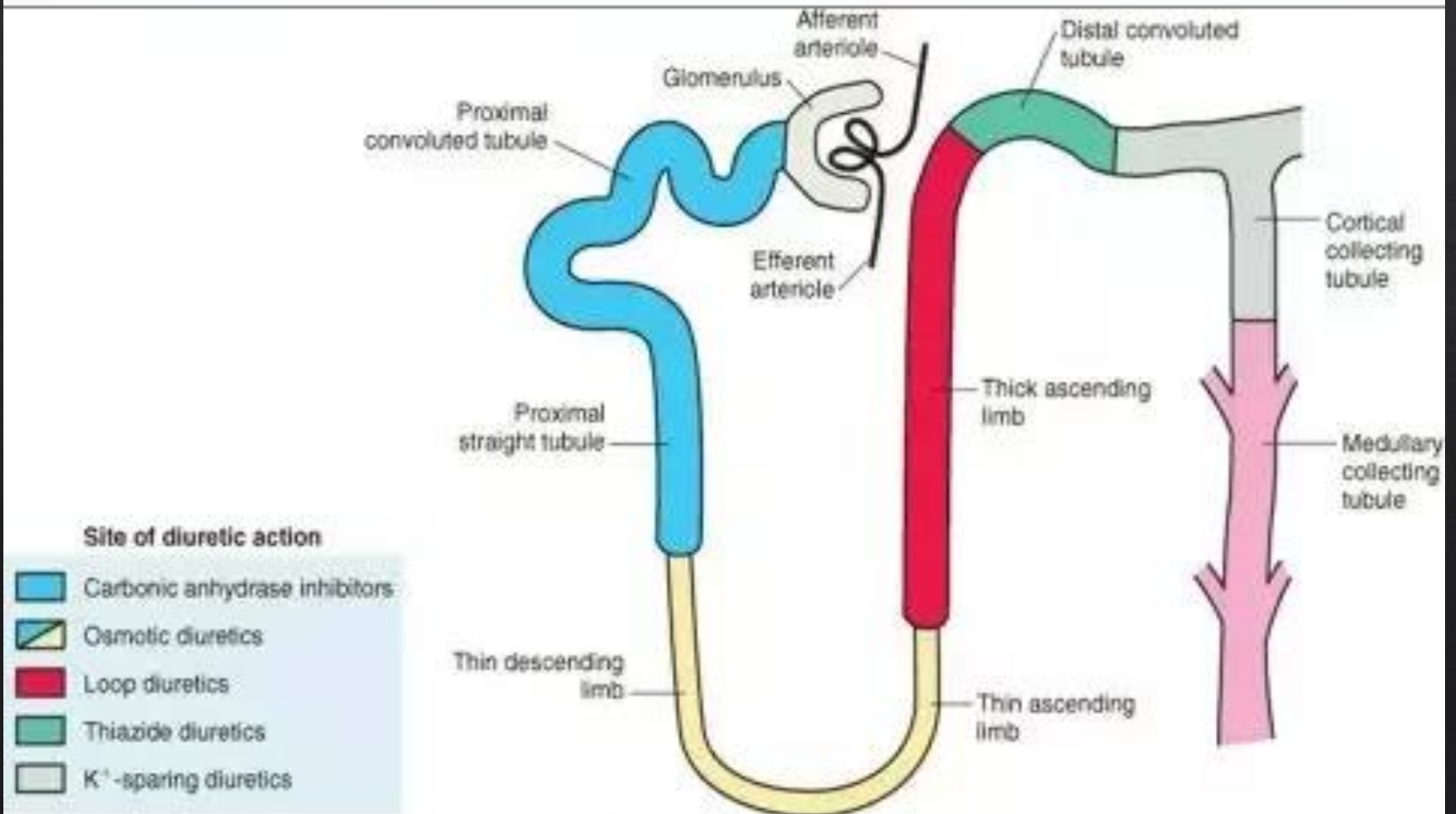
Dozlar

- 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

Diüretiklerin karşılaştırılması

Diüretik Sınıfı	Başlıca etki yeri	Özel yan etki
Karbonik anhidraz inhibitörleri	Proksimal Tubül	Asidozis
Tiyazidler	Proksimal Tubül	Hiperürisemi Hipokalemi
Kıvrım diüretikleri	Henle kıvrımı	Hipokalemi Ototoksisite
Potasyum tutanlar	Distal tubül	Hiperkalemi
Osmotik diüretikler	Glomerül	Hipovolemi Hipotansiyon

Nephron sites of action of diuretics



Classification

High Efficacy Diuretics ($\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ cotransport inhibitors)

- Sulphamoyl Derivatives: Furosemide, Bumetanide, Torasemide

Medium Efficacy Diuretics ($\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ symport)

- Thiazides (Benzothiadiazines): Hydrochlorothiazide, Benzthiazide, Hydroflumethiazide, Bendroflumethiazide
- Thiazide Like (related heterocyclics): Chlorthalidone, Metolazone, Xipamide, Indapamide, Clopamide

Weak/ Adjunctive Diuretics

- Carbonic Anhydrase Inhibitors: Acetazolamide
- Potassium Sparing Diuretics(Aldosterone antagonist): Spironolactone, Eplerenone
- Potassium Sparing Diuretics(renal epithelial Na^+ channel): Triamterene, Amiloride
- Osmotic Diuretics: Mannitol, Isosorbide, Glycerol

İdrarı asitleştirici maddeler

- Başlıcaları: **sodyum klorür, amonyum klorür, askorbik asit, metiyonin, kloretamin ve sodyum asit fosfattır.**
- vücuttan genellikle sodyum atılmasına da yol açarlar; böylece, işetici etki de oluştururlar.

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.
- İşetici etkiye bir kaç gün içinde direnç gelişir.

Uyarılar

Ciddi karaciğer hasarı veya karaciğer yetmezliği bulunanlarda kullanılmamalıdır; ayrıca, çözeltisi DA, Pİ ve düz bağırsak yoluyla verilmemelidir.

Kullanılması

- Sistemik ve idrar yolları asitleştiricisi olarak kullanılır; bazik özellikteki maddelerin idrarla atılmasının çabuklaştırılması ve metabolik alkalozun düzeltilmesine yardımcı olur.
- İdrarın asitleştirilmesi için ağızdan köpeklere günde 2 kez 100 mg/kg, kedilere günde 2 kez 20 mg/kg miktarlarda verilir.

Metiyonin

Metiyonin sistemik asitleştirici, temel bir amino asit ve yağ metabolizmasını düzenleyici (kolin eksikliğinde karaciğer yağlanmasını engeller) zellikleri 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.