

FARMAKOLOGIJA URINARNOG SISTEMA

Prof. dr Mirjana Milovanović

- **diuretici**
- **antidiuretici**
- **urinarni acidotici i alkalotici**
- **urinarni antiseptici i antibakterijski lekovi**
- **urospazmolitici**

DIURETICI – povečavajo zapreminu izlučene mokrače

Podela na osnovu kemijskih i farmakoloških karakteristika:

- Tiazidi

- Osmotski diuretici

- Diuretici *Henleove petlje*
(sa snažnim i brzim delovanjem)

- Inhibitori ugljene anhidraze

- Diuretici koji štede kalijum

- Ostali diuretici

Podela **diuretika** na osnovu jačine delovanja (*prema reapsorpciji natrijuma*)

- **jaki** (furosemid, etakrinska kiselina, bumetanid)
- **umereni** (tiazidi)
- **slabi** (triamteren, spironolakton)

Tiazidi – hlorotiazid, hidrohlorotiazid, politiazid, trihlormetiazid...

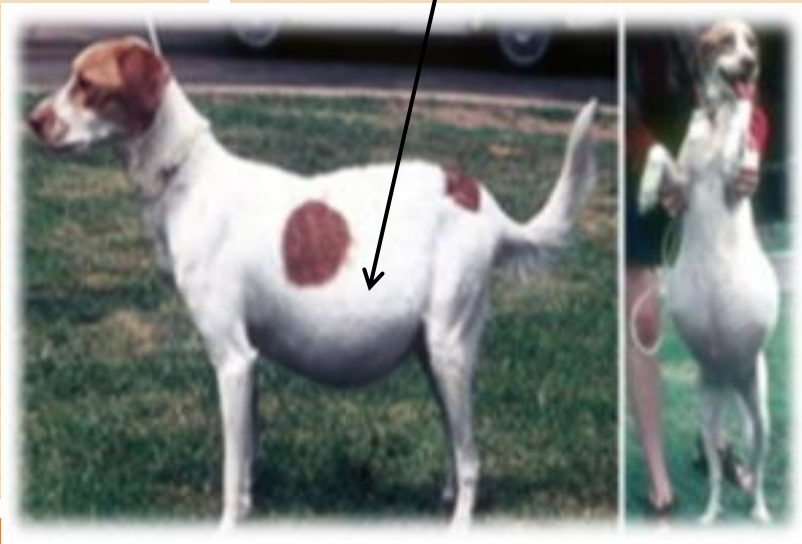
Srodna jedinjenja: hlortalidon, hloreksolon, klopamid

Produženo dejstvo (do 48h)

Mehanizam delovanja - smanjuju reapsorpciju Na^+ -jona u distalnim tubulima = **natriureza** + izlučivanje H_2O , Cl^- i K^+ , (Mg^{++} , PO_4^{3-} , Br^- , J)

Farmakokinetika- spora i nekompletna p.o. apsorpcija; distribucija u sva tkiva; diuretički efekat nastupa 1-2h posle p.o. primene (**tiazidi**); 2-6 h (**srodna jedinjenja**).

Indikacije – edem kod porođaja, srčane, bubrežne insuficijencije, ascita, edem creva (edemska bolest svinja), trovanje NaCl kod svinja, postpartalni edem vimena krava



Neželjeni efekti – hipokalemija, hiperurikemija, poremećaj tolerancije ugljenih hidrata (hiperglikemija)

Diuretici Henleove petlje – furosemid,
etakrinska kislina, bumetanid, torasemid, asosemid...

Mehanizam delovanja - koče reapsorpciju
 Na^+ -jona u ascedentnom delu *Henleove petlje* = **brz**
i snažan diuretički efekat! Izlučuje se Na^+ , H_2O ,
 Ca^{++} i K^+

Farmakokinetika- dobra p.o. apsorpcija ($\approx 80\%$ kod
psa) ; distribucija u sva tkiva;
diuretički efekat nastupa 30min posle p.o. primene i
traje 3-8h.

Indikacije:

- Urgentna stanja koja prate edemi (pluća, mozga), traumatski, cirkulatorni, alergijski edem
- Sistemska i sistolna (plućna) hipertenzija
- Jatrogena trovanja
- Pulmoragija i epistakse kod konja za vreme trke
- Edem vimena posle partus kod krava

Neželjeni efekti – dehidracija, hipokalemija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, aritmija, srčani zastoji, prolazna gluvoća (furosemid-mačke).

Kontraindikacije:

- Akutna bubrežna insuficijencija praćena anurijom
- Glomerulonefritis
- Kombinacija sa aminoglikozidima

Diuretici koji štede kalijum – antagonisti aldosterona (**spironolakton**, prorenon), **triamteren**, **amilorid...**

Mehanizam delovanja spironolaktona - antagonizuje dejstvo aldosterona, pa tako potencira izlučivanje Na^+ - jona, a zadržava (reapsorbuje) K^+ jone.

Indikacije za spironolakton – stanja koja prati hiperaldosteronizam (*primarni*- tumor nadbubrega; *sekundarni*- nefrodski sindrom, srčana dekompenzacija).

Mehanizam delovanja triamterena i amilorida

– prouzrokuju umereno izlučivanje Na^+ - jona, i značajno zadržavanje (reapsorbuje) K^+ jona.

Zajedničke osobine diuretika koji štede

kalijum – diuretički efekat **sporo nastupa** i **slabog je intenziteta** u odnosu na efekat tiazida i diuretika *Henleove petlje*.

Indikacije – edemi blažeg stepena (hronična insuficijencija srca, bubrega, jetre).

Osmotski diuretici – manitol, glicerol, izosorbid, urea, hipertonični rastvori (glukoze...).

Mehanizam delovanja manitola- šećerni alkohol niske energetske vrednosti. Zadržava se u vanćeliskom prostoru gde povećava osmolaritet i tako povlači vodu iz ćelija u intersticijalni i intravaskularni prostor. Manitol dat i.v. u nepromenjenom obliku izlučuje se glomerularnom filtracijom i povlači za sobom veliku količinu H₂O (gubitak Na⁺-jona manje izražen).

Indikacije za manitol (forsirana diureza):

- Otklanjanje anurije posle trauma i većih hirurških zahvata
- Trovanje barbituratima i salicilatima
- Povećanje intrakranijalnog (edem mozga) i/ili intraokularnog pritiska
- Insuficijencija bubrega

Neželjena dejstva: kratkotrajna hipertenzija, a zatim hipotenzija; hiponatremija (ređe).

Kontraindikacije: teška dehidracija, kongestija, edem pluća).

Inhibitori ugljene anhidraze –

acetazolamid (najvažniji)

Mehanizam delovanja – inhibiše ugljenu anhidrazu u tubulocitima i time otežava stvaranje slobodnog H^+ jona, koji je važan za reapsorpciju elektrolita u tubulima. Posledica je povećanje diureze, gubitak CO_3^- i K^+ jona.

Indikacije: terapija glaukoma, trovanje NaCl.

Ostali diuretici:

Živini diuretici –

Mehanizam delovanja – povečavaju izlučivanje Na^+ , Cl^- , H_2O .

Toksični za preživare!

Amonijum-hlorid

Mehanizam delovanja - dat i.v. prouzrokuje metaboličku acidozu, koja potencira izlučivanje Na^+ , Cl^- , H_2O .

Kombinovana primena diuretika

**Tiazidi + diuretici *Henleove* petlje =
brz i snažan efekat**

Indikacije za furosemid + hidrohlorotiazid:

- refraktarni edem (uporni, koji recidivira)

**Tiazidi + diuretici koji štede kalijum =
brži i snažniji efekat, bez gubitka K^+ -jona**

Kontraindikacije za primenu diuretika

**Spironolakton + triamteren/amilorid =
izrazita hiperkalemija!**

Spironolakton NE sa statusom hiperkalemije ili
insuficijencije bubrega!

Manitol NE kod teških dehidratacija, kongestije ili
edema pluća!

Živini diuretici NE kod preživara!

ANTIDIURETICI – smanjuju zapreminu izlučene mokraće

Predstavnici:

- **Antidiuretički hormon (ADH ili vazopresin)**
- **Desmopresin (sintetski analog vazopresina)**

- **ADH** – hormon hipofize koji prouzrokuje vazokonstrukciju **krvnih sudova** (V_1, V_2 receptori) i kapilarne mreže **bubrega** (V_2 receptori) čime se pojačava reapsorpcija vode i tako ostvaruje antidiuretički efekat.
- **Lizin-vazopresin (lipresin)** – sintetski oblik ADH
- **Desmopresin** – 4000 x jači od ADH i selektivniji (V_2 receptori).

Indikacije – Diabetes melitus

URINARNI ACIDOTICI – snižavaju pH mokraće

- Amonijum hlorid (NH_4Cl)
- Amonijum sulfat ($\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$)
- Kiseli natrijum fosfat (Na_2SO_4)
- Askorbinska kiselina



Amonijum sulfat

Indikacije :

- **izlučivanje baznih supstanci** (kod trovanja)
- **potenciranje delovanja urinarnih antiseptika** (heksametilentetramina) i **antibiotika** (penicilina, tetraciklina)

URINARNI ALKALOTICI – povečavajo pH mokrače

- Natrijum-bikarbonat (NaHCO_3)
- Natrijum acetat ($\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$)
- Kalijum citrat
- Natrijum citrat



Natrijum bikarbonat

Indikacije :

- izlučivanje kiselih supstanci (kod trovanja salicilatima...)
- potenciranje delovanja aminoglikozidnih antibiotika u urinarnom traktu i otklanjanje neželjenog destva sulfonamida

URINARNI ANTISEPTICI – lekovi koji se izlučuju mokraćom i u njoj koncentrišu, a deluju antiseptički.

- **Heksametilentetramin** – u kiseloj pH urina razlaže na NH_3 i formaldehid koji deluje antiseptički.
 - Deluje **baktericidno** (pri jako niskoj pH mokraće) ili **bakteriostatiski**
 - Širok spektar delovanja: Gr(+), Gr(-) bakterije, slabo na *Proteus mirabilis*
 - **Neželjena dejstva:** Nadražajno na gastrointestinalni i urinarni trakt sa mogućim povraćanjem, albunurijom, hematurijom

- **Soli bademske kiseline** (kalcijum ili amonijum mendelat)
- **Neželjena dejstva:** Zbog nadražajnog dejstva na gastrointestinalni i urinarni trakt **ne primenjivati duže od 2 nedelje!**

URINARNI ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI

- **Hinoloni I generacije** (nalidiksinska kiselina, pipemidinska kiselina)- Gr(-)bakterije (*E. coli*, *Klebsiellae*, *Proteus mirabilis*)
- **Fluorohinoloni** (enrofloksacin, norfloksacin, ciprofloksacin...)- *Pseudomonas spp.*, enterobakterije, stafilokoke, mikoplazme
- **Aminoglikozidni antibiotici** (gentamicin) - Gr(-)bakterije (*E. coli*, *Klebsiellae*, *Proteus mirabilis*)
- **Sulfonamidi (sistemski)**

UROSPAZMOLITICI

Antiholinergički lekovi: skopolamin-butilbromid, homatropin-metobromid...

Indikacije:

Bubrežne kolike