

Diuretic Drugs

المدرات

Dr. Shadi HOMSI

Dr. Shadi HOMSI
Diuretic Drugs

Diuretics

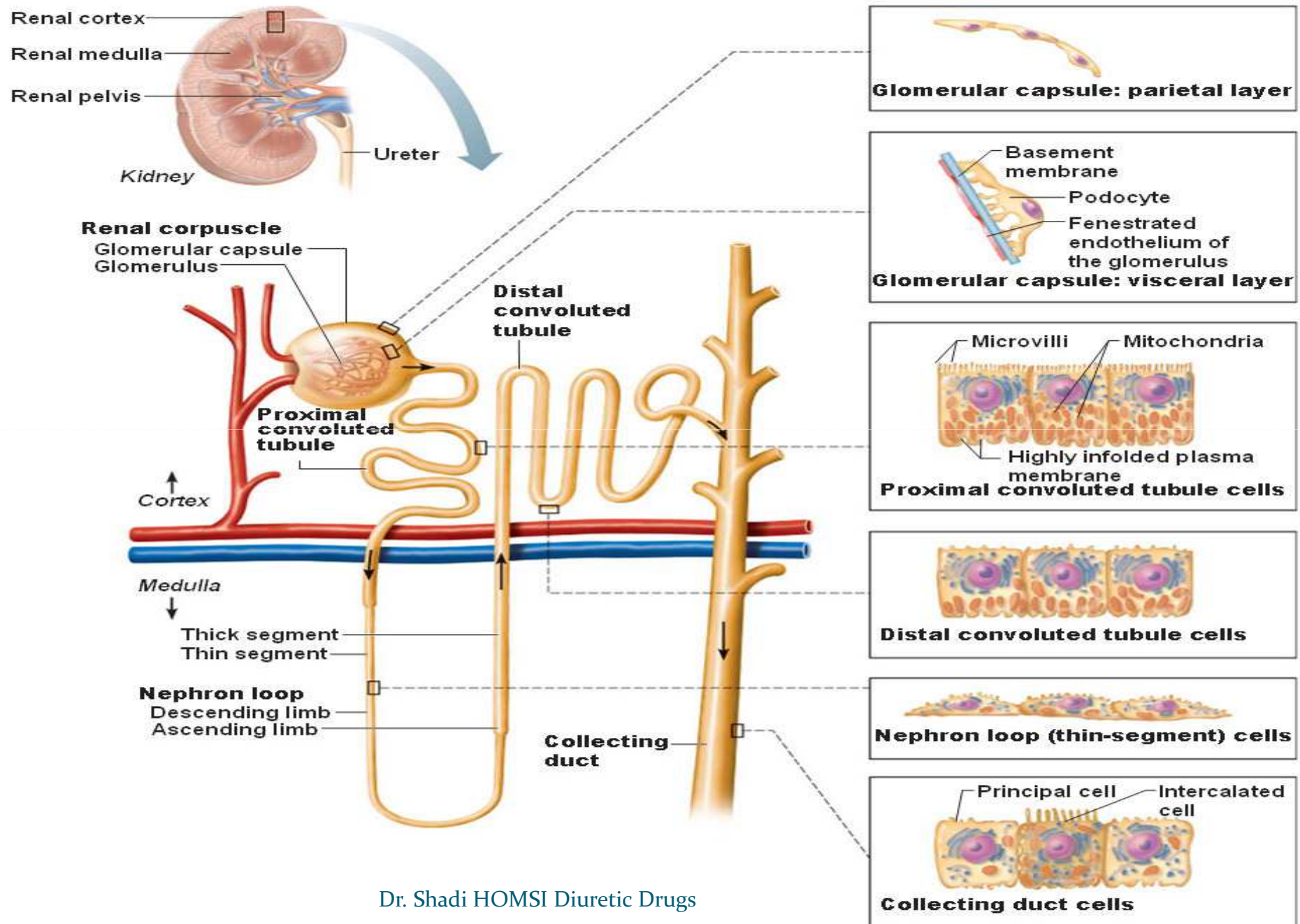
- Drugs that **increase the volume of urine** excreted.
- Most diuretic agents are **inhibitors of renal ion transporters** that **decrease the reabsorption of Na^+** at different sites in the nephron.
- Most commonly used for management of abnormal fluid retention (**edema**) or treatment of **hypertension**.

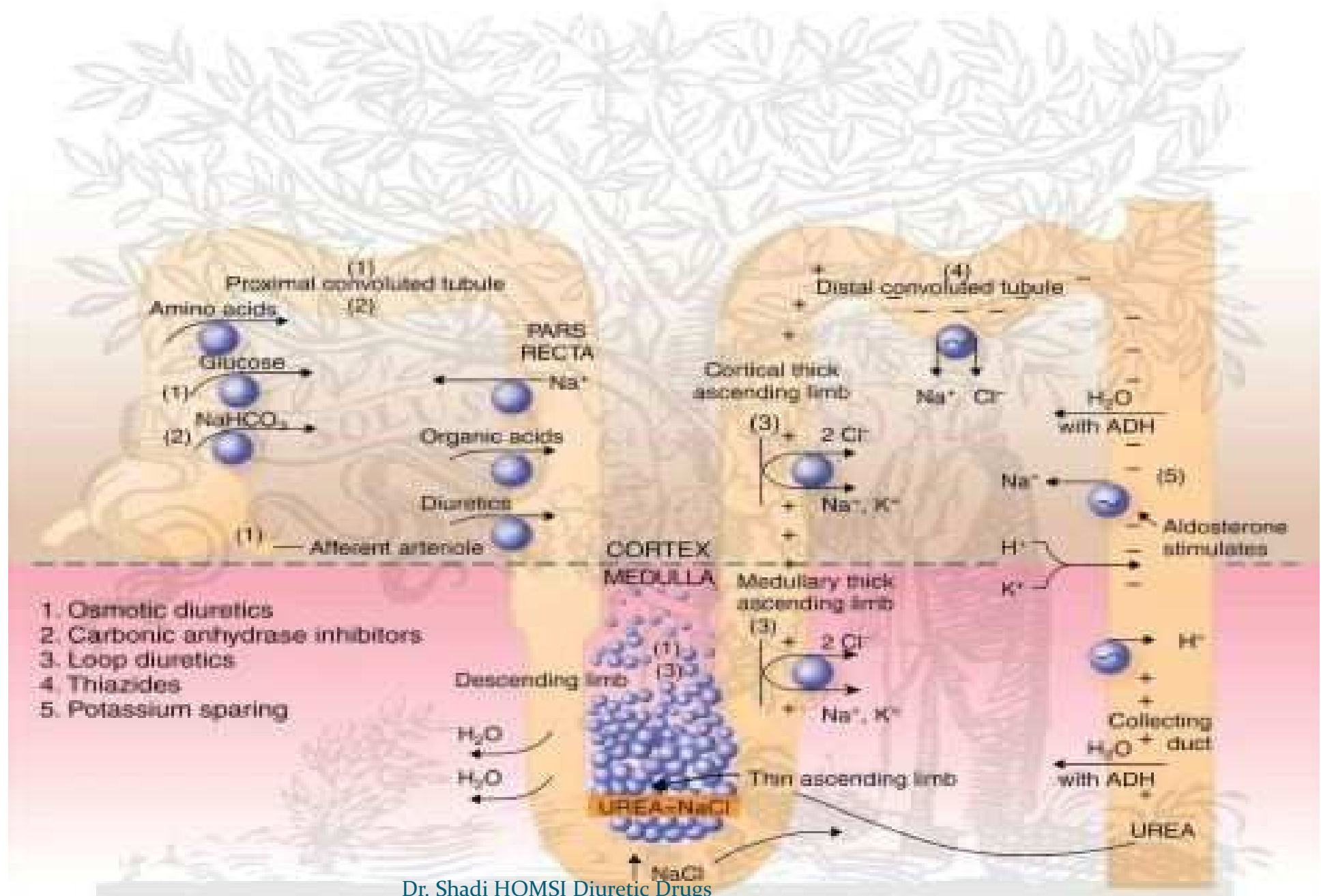
❖ هي أدوية تزيد حجم البول الذي يتم إطرأحه خارج الجسم.

❖ أغلبية هذه العوامل المدرة عبارة عن مثبطات لنواقل الشوارد المتواجدة في الكلية حيث تقوم بإنقاص عود امتصاص شوارد الصوديوم في مواقع مختلفة من النفرونات الكلوية.

❖ الاستعمال الأكثر شيوعاً لهذه المدرات يكون عادة لتدبير احتباس السوائل غير الطبيعي أو ما يسمى الوذمات، أو في علاج ارتفاع ضغط الدم.

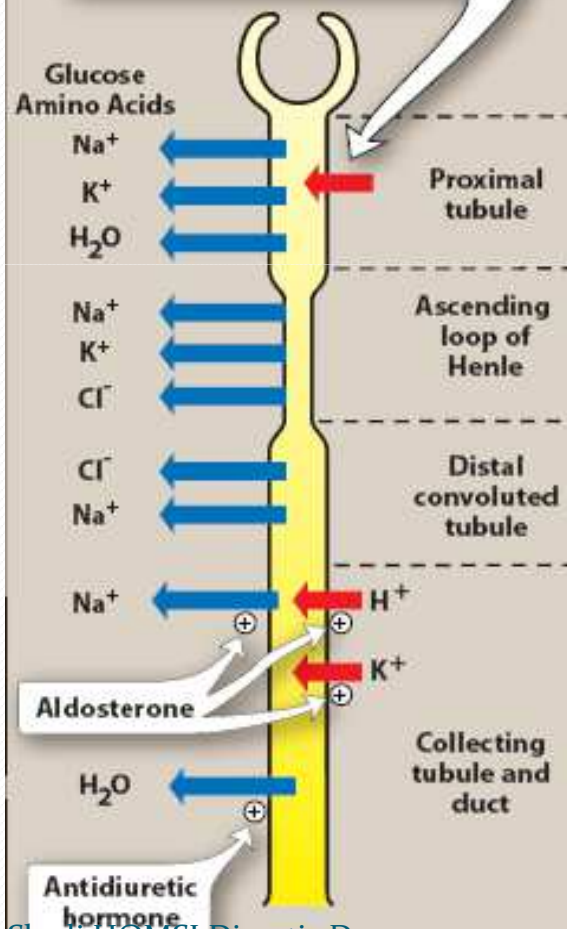
Renal Tubule



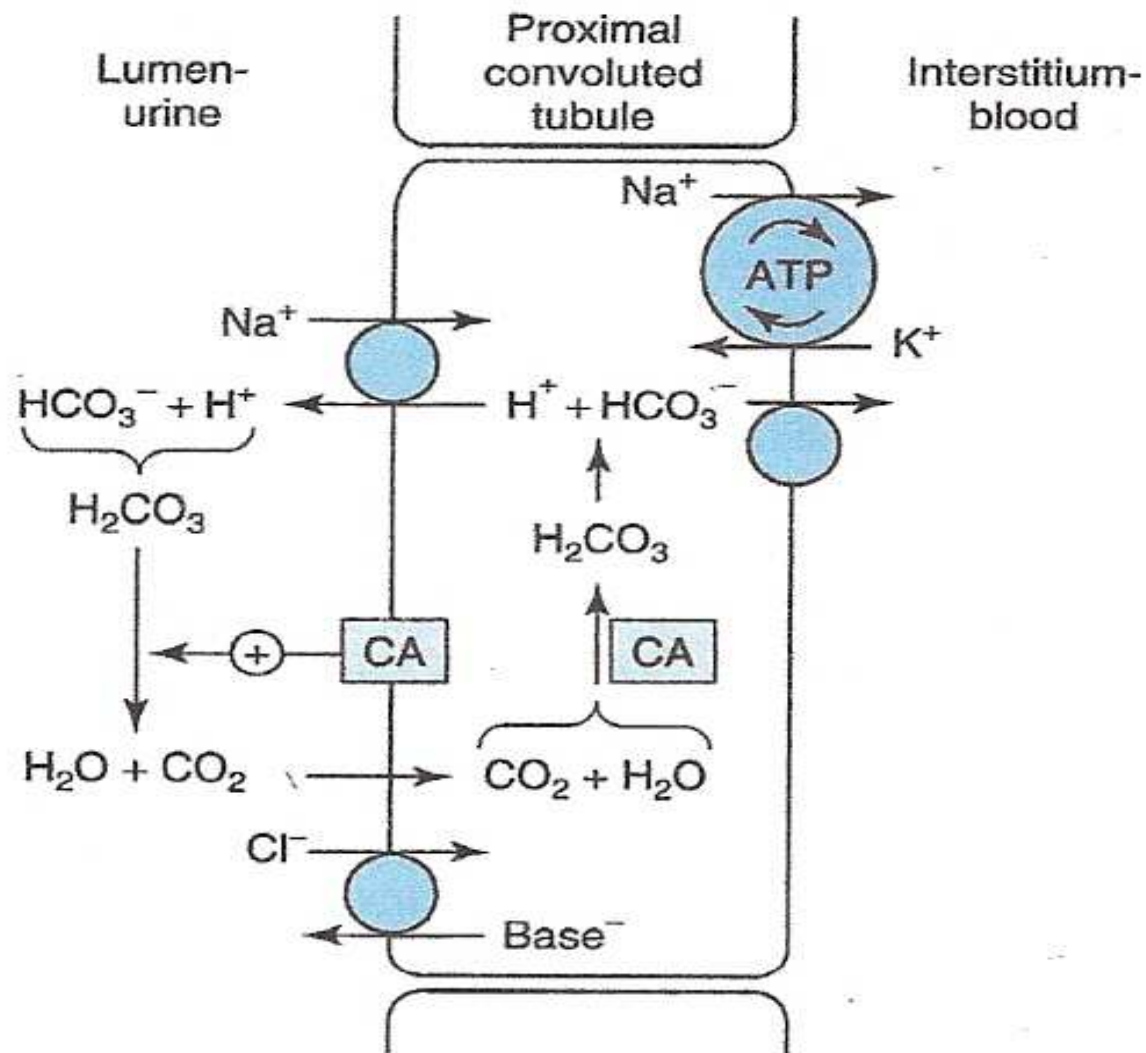


Key:  Reabsorption
 Secretion

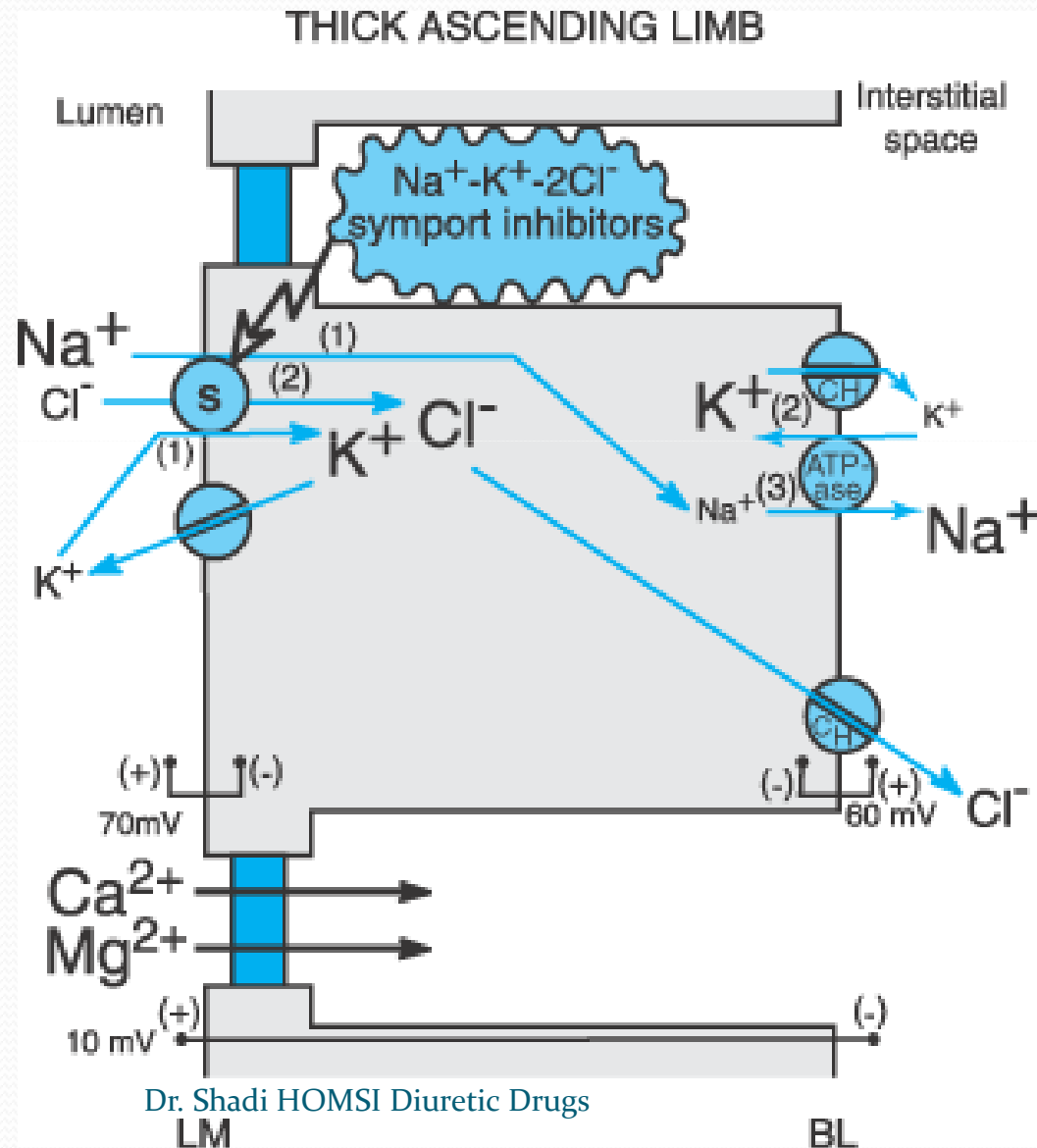
The organic acid and base secretory systems secrete a variety of organic acids (including most diuretic drugs) from the bloodstream into the lumen of the proximal tubule.



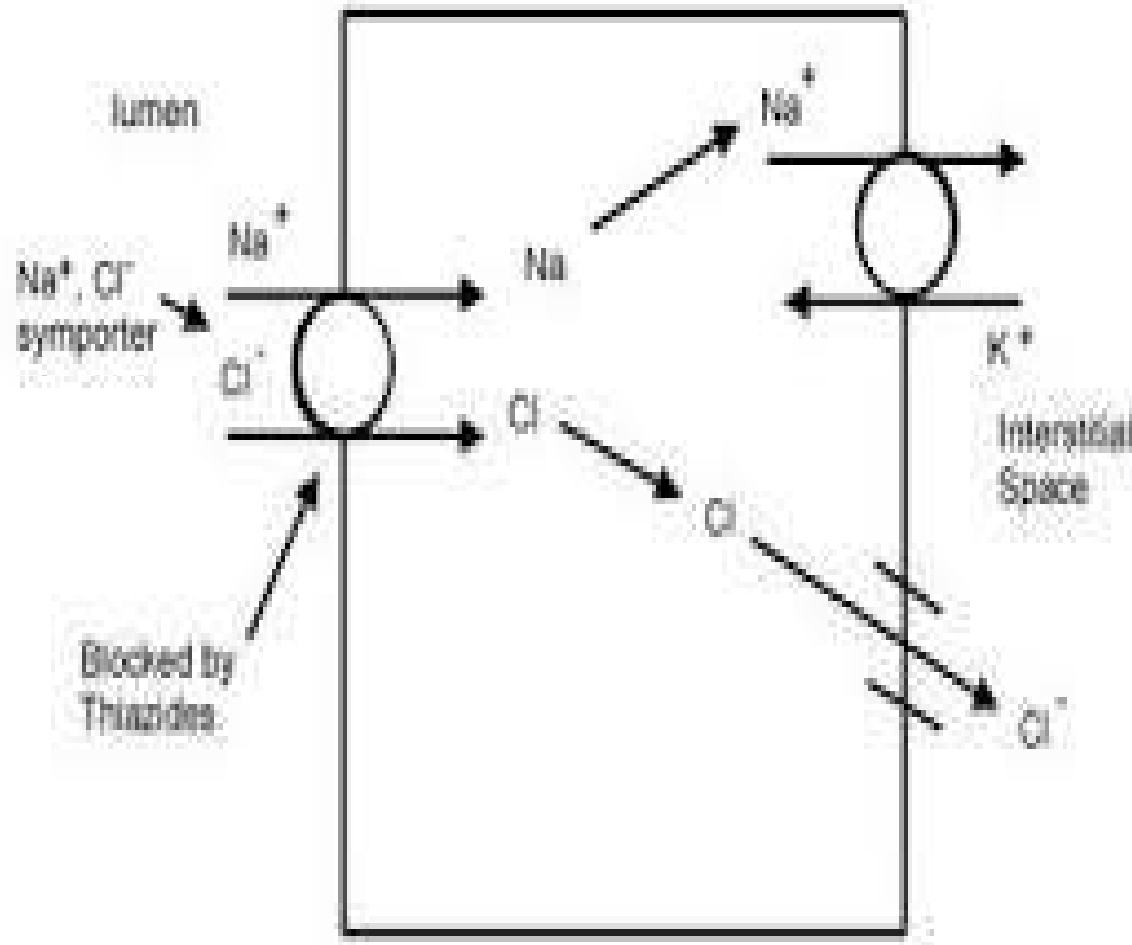
Proximal convoluted tubule



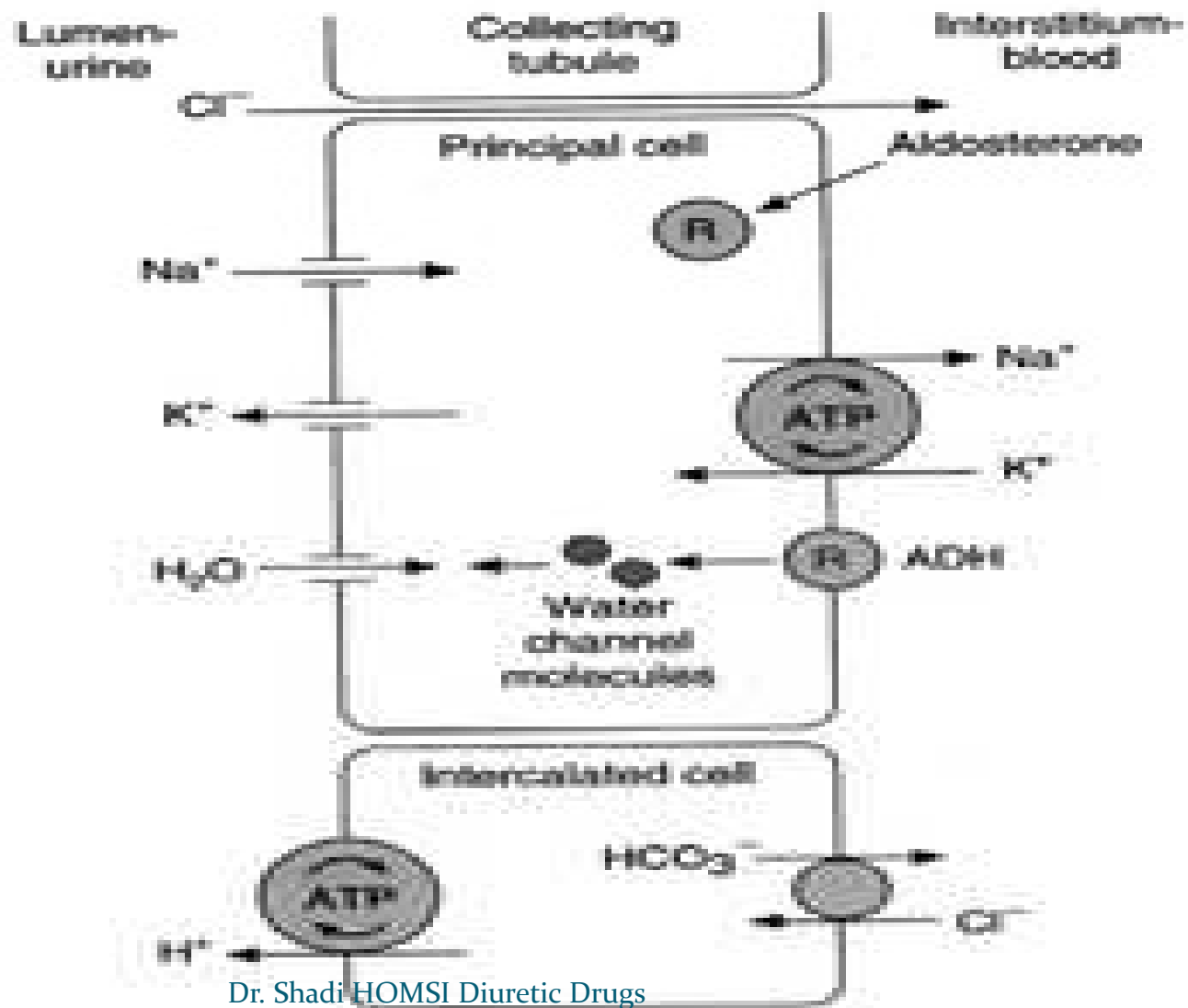
Ascending Limb of Loop of Henle



Distal convoluted tubule



Collecting tubule and duct



THIAZIDE DIURETICS

Chlorothiazide DIURIL, SODIUM DIURIL

Chlorthalidone THALITONE

Hydrochlorothiazide (HCTZ) MICROZIDE

Indapamide

Metolazone ZAROXOLYN

LOOP DIURETICS

Bumetanide

Ethacrynic acid EDECRIN

Furosemide LASIX

Torsemide DEMADEx

POTASSIUM-SPARING DIURETICS

Amiloride MIDAMOR

Eplerenone INSPRA

Spironolactone ALDACTONE

Triamterene DYRENIUM

CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS

Acetazolamide DIAMOX

OSMOTIC DIURETICS

Mannitol OSMITROL

Urea

Figure 18.1

Summary of diuretic drugs.

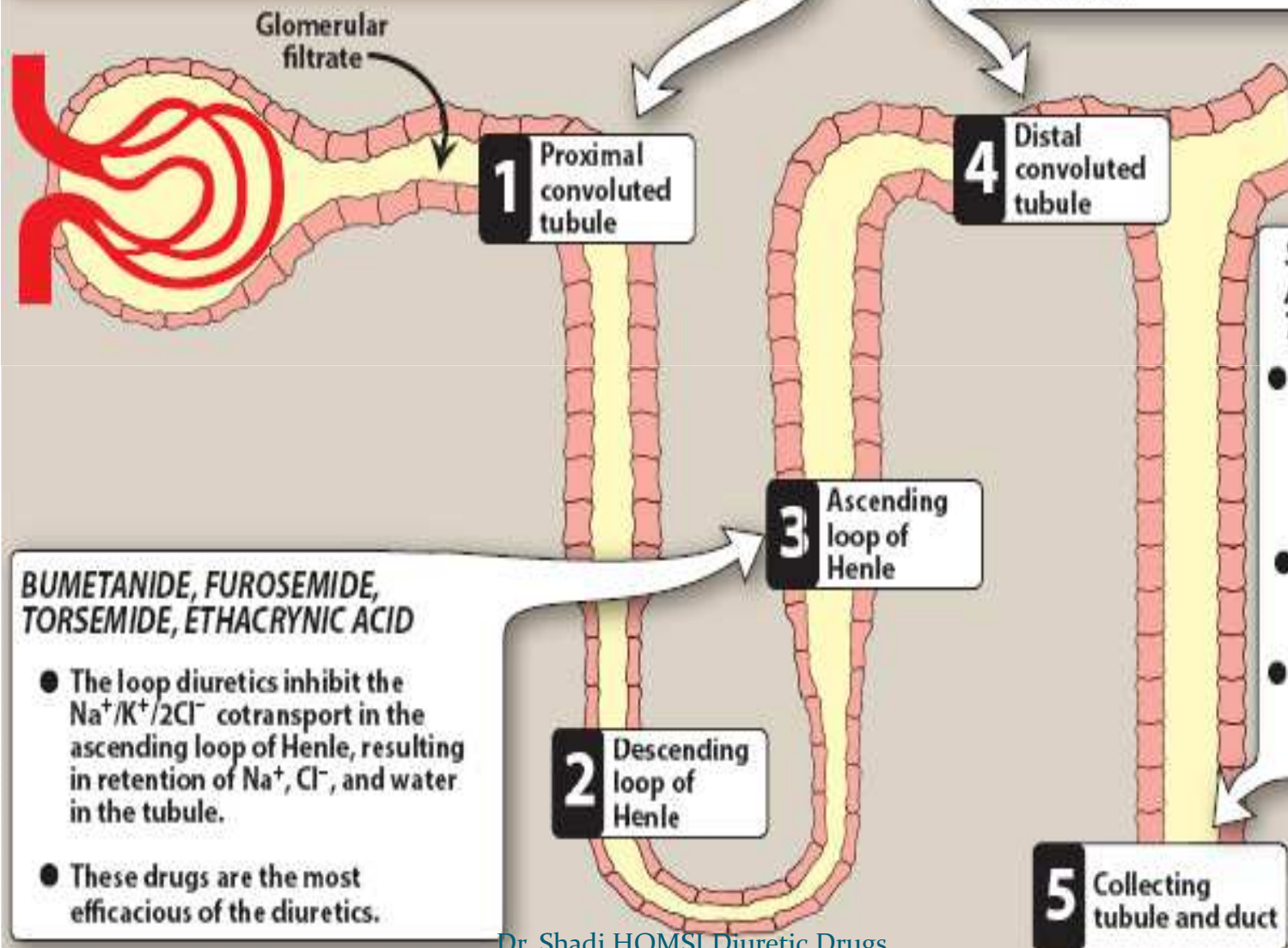
Dr. Shadi HOMSI Diuretic Drugs

ACETAZOLAMIDE

- A carbonic anhydrase inhibitor that inhibits the reabsorption of HCO_3^- in the proximal convoluted tubule.
- Weak diuretic properties.

THIAZIDES AND THIAZIDE-LIKE

- Inhibit reabsorption of Na^+ and Cl^- in the distal convoluted tubule, resulting in retention of water in the tubule.
- Most commonly used diuretic for the treatment of hypertension.



SPIRONOLACTONE, AMILORIDE, TRIAMTERENE

- *Spironolactone*, an aldosterone antagonist, inhibits the aldosterone-mediated reabsorption of Na^+ and secretion of K^+ .
- *Amiloride* and *triamterene* block Na^+ channels.
- These agents can prevent loss of K^+ that occurs with thiazide or loop diuretics.

BUMETANIDE, FUROSEMIDE, TORSEMIDE, ETHACRYNIC ACID

- The loop diuretics inhibit the $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransport in the ascending loop of Henle, resulting in retention of Na^+ , Cl^- , and water in the tubule.
- These drugs are the most efficacious of the diuretics.

THIAZIDES AND RELATED AGENTS

- The most widely used diuretics
- Sulfonamide derivatives
- All thiazides affect the distal convoluted tubule
- All have equal maximum diuretic effects, differing only in potency.
- Called “low ceiling diuretics”

❖ تعد التيازيدات أكثر المدرات استخداما.

❖ ذات بنية حاوية على زمرة السلفوناميد.

❖ تؤثر جميع التيازيدات ومشابهاتها بشكل أساسي في مستوى الأنبوب المعوج البعيد.

❖ تمتلك جميع التيازيدات التأثير المدر للبول الأعظمي نفسه، في حين تختلف فيما بينها بقوة التأثير.

❖ تسمى المدرات منخفضة سقف التأثير.

A. Thiazides

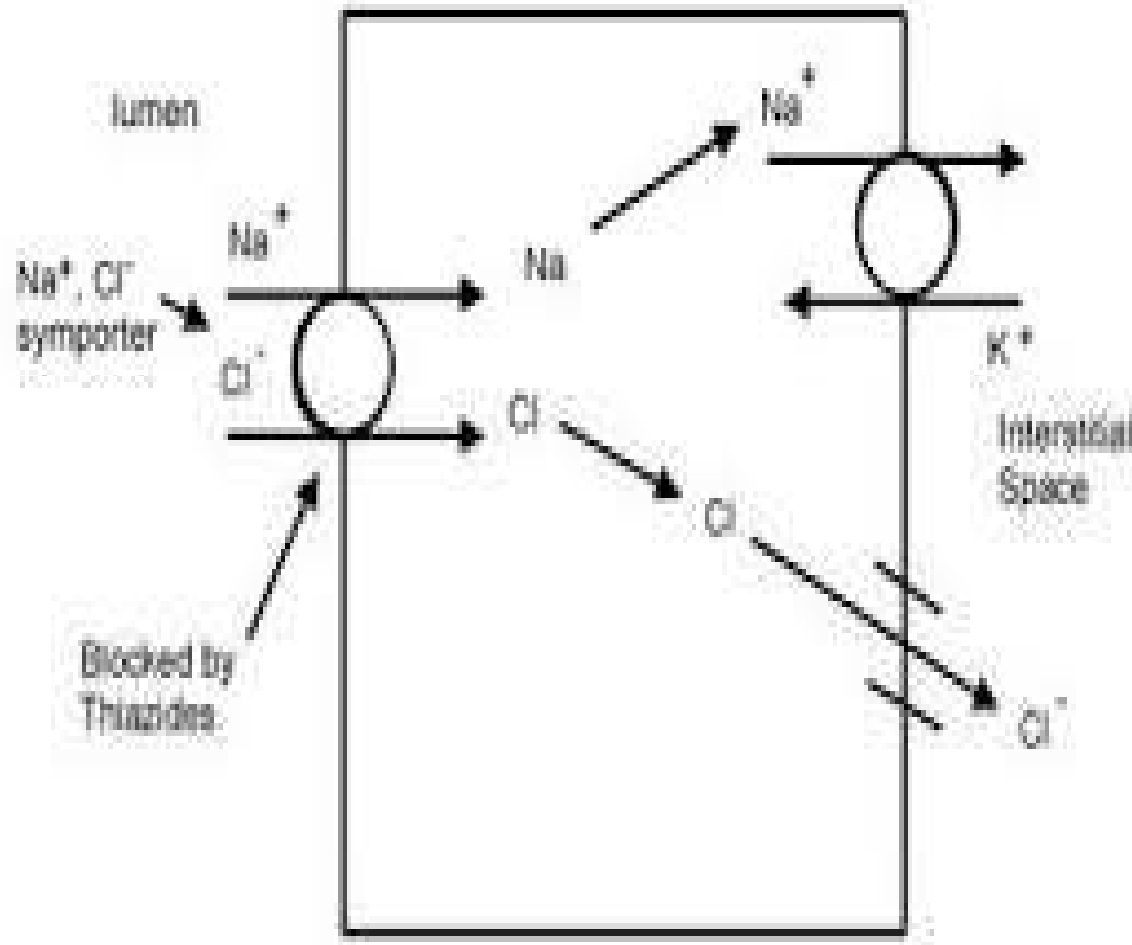
- Chlorothiazide : first orally active diuretic
- Hydrochlorothiazide is more potent but the efficacy is comparable to that of the parent drug.

❖ يعد كلورتيازايد أول مركب فموي يمتلك فعالية مدرة للبول.
❖ هيدرو كلورتيازايد أكثر قوة (نجاعة) من كلورتيازايد لكن فعاليته مشابهة للمركب الام.

1. Mechanism of action:

- Act mainly in the cortical region of the ascending limb of the loop of Henle and the distal convoluted tubule.
 - Inhibition of a Na^+/Cl^- cotransporter on the luminal membrane of the tubules → ↓ the reabsorption of Na^+ .
 - ↑ Na^+ and Cl^- in the tubular fluid.
- ❖ تعمل بشكل رئيسي في المنطقة القشرية من الطرف الصاعد من عروة هنلة، والأنبوب المعوج البعيد.
❖ تثبط هذه المركبات الناقل المشترك لشوارد الصوديوم والكلور الموجود على الغشاء اللمعي للنيبيات مما يؤدي إلى انخفاض عود امتصاص شوارد الصوديوم.
❖ وبالنسبة، ترتفع مستويات شوارد كل من الصوديوم والكلور في السائل النبيبي.

Distal convoluted tubule



2. Actions:

- a. Increased excretion of Na^+ and Cl^-
- b. Loss of K^+ .
- c. Loss of Mg^{2+}
- d. Decreased urinary calcium excretion.
- e. Reduced peripheral vascular resistance

- ❖ زيادة إطراح شوارد الصوديوم والكلور.
- ❖ خسارة شوارد البوتاسيوم.
- ❖ خسارة شوارد المغنزيوم.
- ❖ نقصان الإطراح البولي للكالسيوم.
- ❖ نقص المقاومة الوعائية المحيطية نتيجة زيادة إنتاج البروستاغلاندينات.

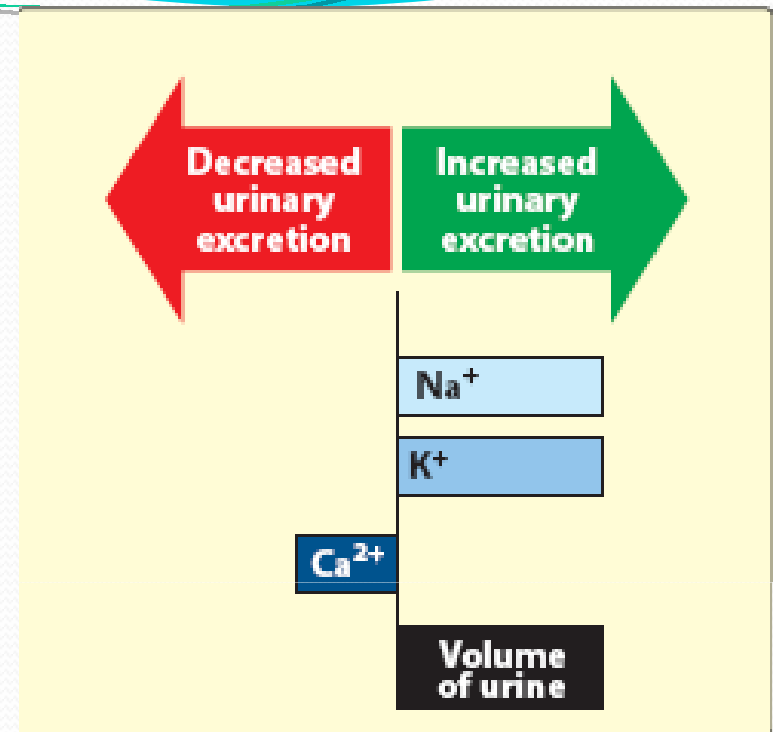


Figure 18.4

Relative changes in the composition of urine induced by thiazides and thiazide-like diuretics.

➤ **The efficacy may be diminished with concomitant use of NSAIDs.**

❖ يمكن أن تتخفض فعالية التيازيدات بالإعطاء المتزامن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

3. Therapeutic uses:

- a. Hypertension
- b. Heart failure
- c. Hypercalciuria
- d. Diabetes insipidus: Thiazides can substitute for ADH.

- ❖ ارتفاع ضغط الدم.
- ❖ قصور القلب الاحتقاني.
- ❖ ارتفاع تركيز الكالسيوم في البول.
- ❖ الداء السكري الكاذب (البول التفه): يمكن استعمال التيازيدات عوضا عن الفازوبريسين في علاج البول التفه.

5. Adverse effects:

- a. Potassium depletion
- b. Hyponatremia
- c. Hyperuricemia.
- d. Volume depletion
- e. Hypercalcemia
- f. **Hyperglycemia:** can lead to glucose intolerance, due to impaired release of insulin and tissue uptake of glucose.

❖ استنزاف البوتاسيوم من الدم.

❖ نقص الصوديوم في الدم.

❖ فرط حمض البول في الدم.

❖ نفاد حجم الدم،

❖ زيادة كالسيوم الدم.

❖ فرط غلوكوز الدم: يمكن أن يقود إلى عدم تحمل الغلوكوز، نتيجة عيوب في تحرر الأنسولين وقبط النسج للغلوكوز.

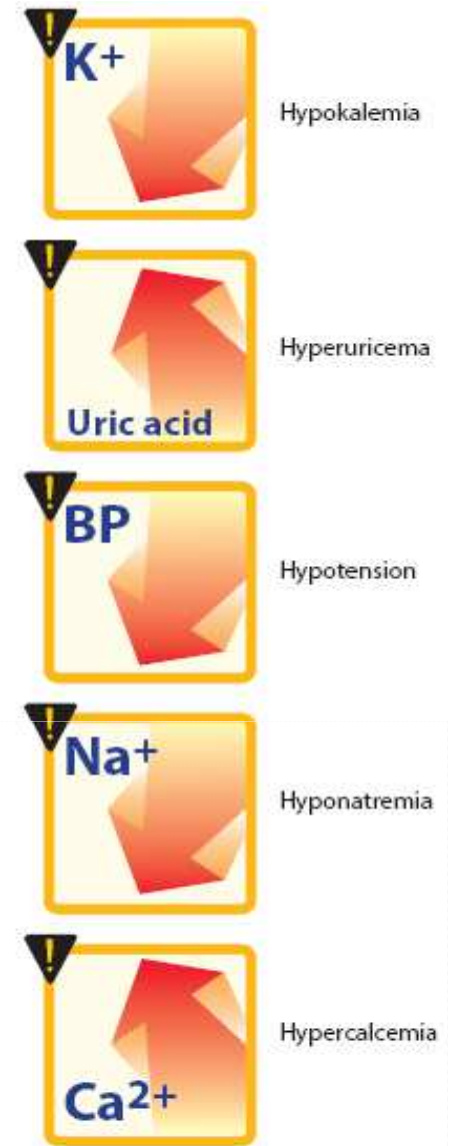


Figure 18.5

Summary of some adverse effects commonly observed with thiazides and thiazide-like diuretics. BP = blood pressure.

B. Thiazide-like diuretics

- These compounds lack the thiazide structure,
- Like the thiazides : sulfonamide group, their mechanism of action.
- The therapeutic uses and adverse effect profiles are similar to thiazides.

❖ لا تمتلك هذه المركبات بنية التيازيدات، ولكن تشبهها من ناحية احتوائها لزمرة السلفوناميد، وكذلك بآلية التأثير، استعمالاتها العلاجية، التأثيرات الجانبية.

1. Chlorthalidone:

- It has a long duration of action
- Often used once daily to treat hypertension.

❖ يمتلك فترة تأثير مديدة، وغالبا ما تستعمل مرة واحدة يوميا لعلاج ارتفاع الضغط.

2. Metolazone:

- *More potent than the thiazides.*

❖ أكثر نجاعة (قوة) من التيازيدات.

3. Indapamide:

- Long duration of action.
- At low doses, significant antihypertensive action with minimal diuretic effects.

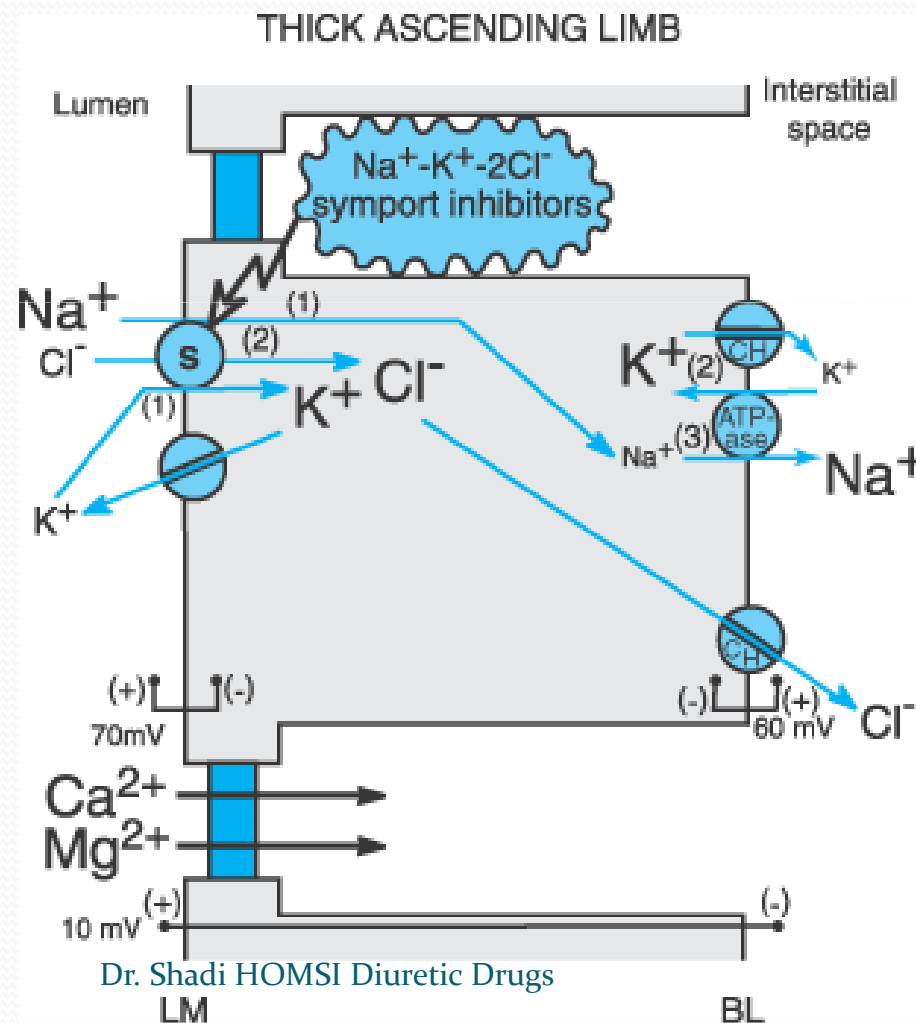
❖ تمتلك فترة تأثير طويلة، تعطي جرعات منخفضة تأثير خافض للضغط واضح مع تأثيرات مدرة قليلة.

LOOP OR HIGH-CEILING DIURETICS

- Have their major diuretic action on the ascending limb of the loop of Henle.
 - These agents have the greatest diuretic effect of all the diuretic drugs.
 - Have the highest efficacy in mobilizing Na^+ and Cl^- from the body.
 - Furosemide is the most commonly used of these drugs.
 - Bumetanide and torsemide are much more potent than furosemide, and the use of these agents is increasing.
 - Ethacrynic acid is used infrequently due to its adverse effect profile.
- ❖ تأثيرها المدر الأساسي يكون في القسم الصاعد من عروة هنلة. تعد أكثر المدرات فعالية .
 - ❖ تعد أكثر المدرات تأثيرا في إطراح شورات الصوديوم والكلور.
 - ❖ الفوريسيميد هو أكثر هذه المدرات استعمالا. في حين أن البوميتينايد والتوريسيميد يعدان أكثر نجاعة منه، لذا فإن استعمالهما في تزايد.
 - ❖ لا يستعمل حمض الإيتاكرينيك بشكل شائع بسبب تأثيراته الجانبية.

1. Mechanism of action:

- Loop diuretics inhibit the cotransport of $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ in the ascending limb of the loop of Henle → ↓ reabsorption of these ions.



2. Actions:

- Increase the Ca^{2+} content of urine.
- Increase renal blood flow, possibly by enhancing prostaglandin synthesis.
- NSAIDs inhibit renal prostaglandin synthesis and can reduce the diuretic action of loop diuretics.

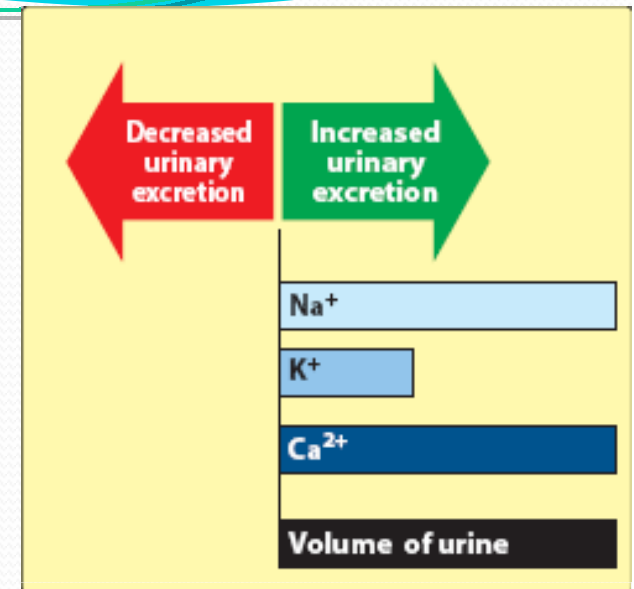


Figure 18.6

Relative changes in the composition of urine induced by loop diuretics.

- ❖ تزيد من محتوى البول من شوارد الكالسيوم.
- ❖ تزيد الجريان الدموي الكلوي، نتيجة زيادتها لاصطناع البروستاغلاندينات.
- ❖ تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية اصطناع البروستاغلاندينات الكلوية، كما يمكن أن تنقص التأثير المدر لمدرات العروة.

3. Therapeutic uses:

- **Heart failure or renal impairment:** drugs of choice .
- **Emergency situations** (iv, rapid onset of action)
- **Hypercalcemia.**
- **Hyperkalemia.**
 - ❖ قصور القلب الاحتقاني و قصور الكلية (تعد الأدوية الأساسية في علاج هذه الحالات).
 - ❖ الحالات الاسعافية (وريديا، بدء تأثير سريع).
 - ❖ فرط كالسيوم الدم.
 - ❖ فرط بوتاسيوم الدم.

4. Pharmacokinetics:

- Loop diuretics are administered orally or parenterally.
- Their duration of action is relatively brief (2 to 4 hours),
- They are secreted into urine.
 - ❖ تعطى مدرات العروة فمويا أو حشويا.
 - ❖ فترة تأثيرها قصير نسبيا (2- 4 ساعات).
 - ❖ يتم إفرازها في البول.

5. Adverse effects:

- a. Ototoxicity:
- b. Hyperuricemia:
- c. Acute hypovolemia:
- d. Potassium depletion:
- e. Hypomagnesemia.

- ❖ السمية السمعية.
- ❖ فرط حمض البول في الدم.
- ❖ هبوط حاد في حجم الدم.
- ❖ استنزاف البوتاسيوم من الدم.
- ❖ انخفاض مغنزيوم الدم.

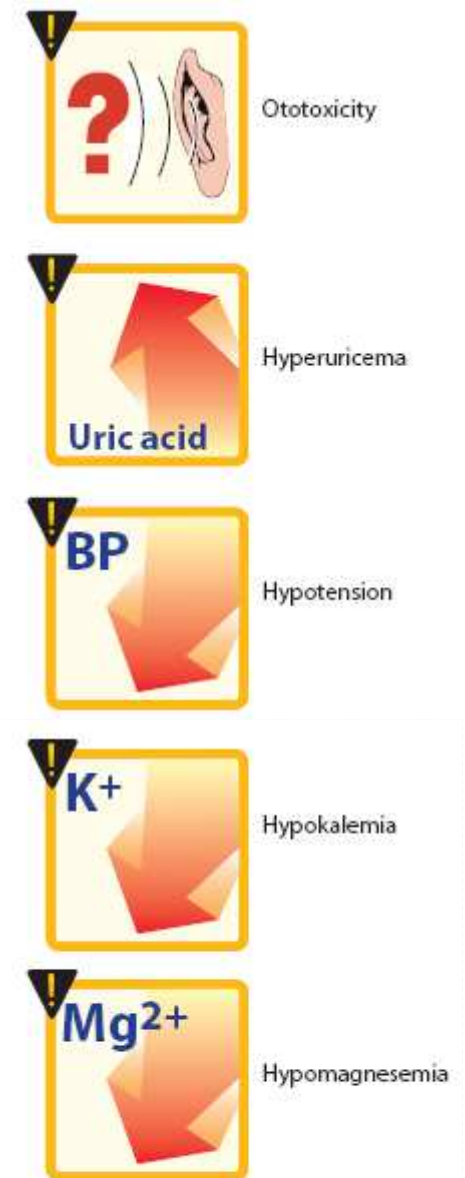


Figure 18.7
Summary of some adverse effects commonly observed with loop diuretics. BP = blood pressure.

POTASSIUM-SPARING DIURETICS

- Act in the collecting tubule to inhibit Na^+ reabsorption and K^+ excretion.
- The major use is in the treatment of hypertension (most often in combination with a thiazide) and in heart failure (aldosterone antagonists).
- It is extremely important that potassium levels are closely monitored.
- There are drugs with two distinct mechanisms of action:
 - aldosterone antagonists and
 - sodium channel blockers.

❖ تعمل هذه المدرات في مستوى الأنبوب الجامع، حيث يثبط عود امتصاص شوارد الصوديوم، وإطراح شوارد البوتاسيوم.

❖ الاستعمال الرئيسي لهذه المركبات لعلاج ارتفاع ضغط الدم (غالباً ما تستعمل بالمشاركة مع التيازيدات) وفي حالات قصور القلب الاحتقاني (معاكسات الألدوستيرون).

❖ من المهم جداً المراقبة الدائمة لمستويات شوارد البوتاسيوم.

❖ تتكون من مجموعتين من الأدوية تمتلك كل منها آلية تأثير مختلفة: معاكسات الألدوستيرون، وحاصرات

A. Aldosterone antagonists:

1. Mechanism of action:

Spironolactone (Synthetic steroid):

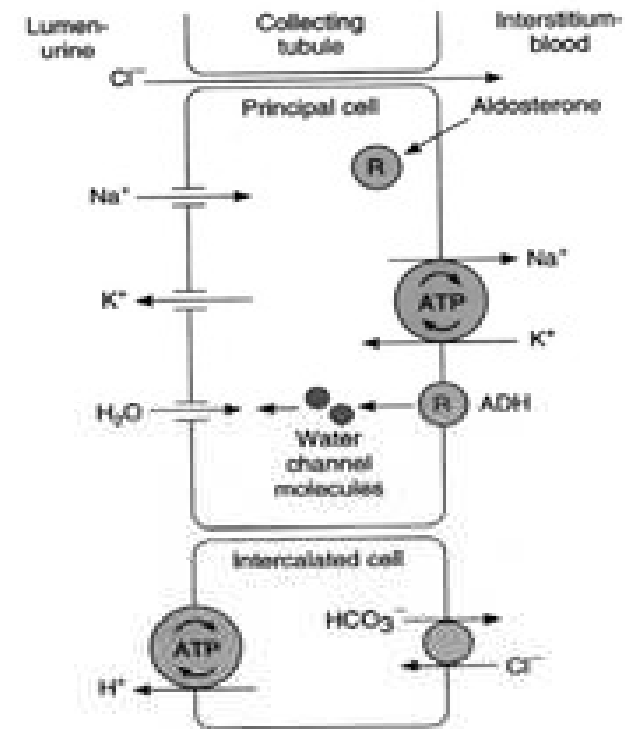
- antagonizes aldosterone receptor rendering the spironolactone–receptor complex inactive.
- a lack of mediator proteins prevents Na^+ reabsorption and K^+ and H^+ secretion.

❖ يعاكس مستقبل الألدوستيرون ما يجعل معقد ألدوستيرون - مستقبل غير فعال.
❖ يؤدي ذلك إلى منع عود امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم.

Eplerenone:

- Aldosterone receptor antagonist,
- Has actions comparable to those of spironolactone,
- have less endocrine effects than spironolactone.

❖ يعاكس مستقبل الألدوستيرون ، تأثيراتها تقارن بتلك للسبيرونولاكتون.
❖ له تأثيرات غذية أقل من السبيرونولاكتون.



2. Actions:

- In most edematous states, blood levels of aldosterone are high, causing retention of Na^+ .
- Spironolactone antagonizes the activity of aldosterone, resulting in retention of K^+ and excretion of Na^+ .
- the effect of these agents may be diminished by administration of NSAIDs.

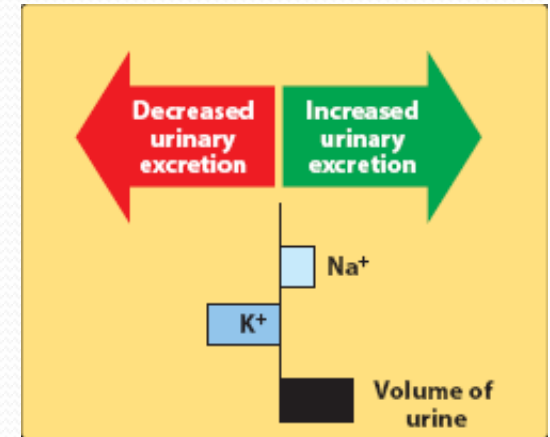


Figure 18.8

Relative changes in the composition of urine induced by potassium-sparing diuretics.

- ❖ تستعمل في معظم الحالات الودمية، حيث تكون مستويات الألدوستيرون المصلية مرتفعة، مما يسبب احتباس شوارد الصوديوم.
- ❖ يعاكس السبيرونولاكتون فعالية الألدوستيرون، ما يؤدي إلى احتباس شوارد البوتاسيوم وإطراح شوارد الصوديوم.
- ❖ يمكن أن تنقص فعالية هذه المركبات بإعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

3. Therapeutic uses:

a. Diuretic:

- low efficacy in mobilizing Na^+ from the body. / useful retention of K^+ .

❖ تمتلك قدرة ضعيفة على التخلص من شوارد الصوديوم من الجسم. تأثير مفيد في احتباس البوتاسيوم.

b. Secondary hyperaldosteronism:

- clinical situations associated with secondary hyperaldosteronism (hepatic cirrhosis and nephrotic syndrome).

❖ الحالات السريرية المترافقة مع فرط الألدوستيرون الثانوي (تشمع الكبد و المتلازمة النفرونية).

c. Heart failure:

- Aldosterone antagonists prevent remodeling in heart failure.

❖ تمنع معاكسات الألدوستيرون عود التشكل في حالات قصور القلب الاحتقاني.

d. Resistant hypertension.

d. Ascites:

- Accumulation of fluid in the abdominal cavity (hepatic cirrhosis).

❖ الحبن: تراكم السوائل في جوف البطن (تشمع الكبد).

4. Pharmacokinetics:

- absorbed after oral administration and significantly bound to plasma proteins.
- Spironolactone is extensively metabolized and converted to several active metabolites.
- The metabolites, along with the parent drug, are thought to be responsible for the therapeutic effects.
- Spironolactone is a potent inhibitor of P-glycoprotein.
- Eplerenone is metabolized by cytochrome P450 3A4.

❖ تمتص بعد الإعطاء الفموي، وترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما.
❖ يستقلب السبيرونولاك톤 بشكل كبير ويتحول إلى عدة مستقلبات فعالة.
❖ كل من المركب الأم والمستقلبات مسؤول عن التأثيرات العلاجية.
❖ السبيرونولاك톤 هو مثبط فعال للغليكوبروتين P.
❖ يستقلب الإيبيليرينون بواسطة السيتوكروم P450 3A4.

5. Adverse effects:

- Spironolactone can cause gastric upset.
- Spironolactone (chemically resembles some of the sex steroids) may induce gynecomastia in male patients and menstrual irregularities in female patients.
- Hyperkalemia, nausea, lethargy, and mental confusion can occur.
- Should be used with caution with other medications that can induce hyperkalemia, such as ACE inhibitors and potassium supplements.

- ❖ يمكن أن يسبب سبيرونولاكتون انزعاج معدي.
- ❖ السبيرونولاكتون (يشابه كيميائيا بعض الستيروئيدات الجنسية) يمكن أن تسبب التثدي عند الرجال، واضطرابات الدورة الطمثية لدى الإناث.
- ❖ فرط بوتاسيوم الدم، غثيان، كسل، تشوش ذهني.
- ❖ يجب استعماله بحذر مع الأدوية الأخرى التي يمكن أن تسبب فرط بوتاسيوم الدم مثل مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومركبات البوتاسيوم.

B. Triamterene and amiloride

- Block Na^+ transport channels in the collecting tubule, resulting in a decrease in Na^+/K^+ exchange , prevent the loss of K^+ .
- These agents are not very efficacious diuretics.
- Both triamterene and amiloride are commonly used in combination with other diuretics, usually for their potassium sparing properties.
- The side effects of triamterene include increased uric acid, renal stones, and K^+ retention.

- ❖ تحجب قنوات نقل الصوديوم في الأنبوب الجامع، مما يؤدي إلى نقص تبادل شوارد الصوديوم والبوتاسيوم، وبذلك يمنع خسارة شوارد البوتاسيوم.
- ❖ هذه العوامل ليست مدرات فعالة بشكل كبير.
- ❖ كل منهما يستعمل بشكل شائع بالمشاركة مع مدرات أخرى وذلك للاستفادة من خواصها الحافظة للبوتاسيوم:
- ❖ تشمل التأثيرات الجانبية للتريامتيرين زيادة حمض البول، تشكل الحصيات الكلوية، احتباس البوتاسيوم.

VI. CARBONIC ANHYDRASE INHIBITOR

- They are much less efficacious than the thiazide or loop diuretics.

❖ تعتبر أقل فعالية كمدرات بكثير من كل من التيازيدات أو مدرات العروة.

1. Mechanism of action:

- Acetazolamide inhibits carbonic anhydrase located intracellularly (cytoplasm) and on the apical membrane of the proximal tubular epithelium.
- The decreased ability to exchange Na^+ for H^+ in the presence of acetazolamide results in a mild diuresis.
- Additionally, HCO_3^- is retained in the lumen, with marked elevation in urinary pH.
- The loss of HCO_3^- causes a **hyperchloremic metabolic acidosis**.
- Phosphate excretion is increased by an unknown mechanism.

❖ يثبط أسيتازولاميد أنزيم carbonic anhydrase المتوضع داخل الخلية وأيضا المتوضع على الغشاء القاعدي للأنبوب المعوج القريب. نقص القدرة على مبادلة شوارد الصوديوم والهيدروجين بوجود الأسيتازولاميد يؤدي إلى إدرار طفيف. وكذلك شوارد البيكربونات تبقى في لمعة البول مع ازدياد ملحوظ في باهاء البول. يسبب فقدان شوارد البيكربونات حماض استقلابي مرتفع الكلور. يزداد أيضا إطراح الفوسفات بآلية غير معروفة.

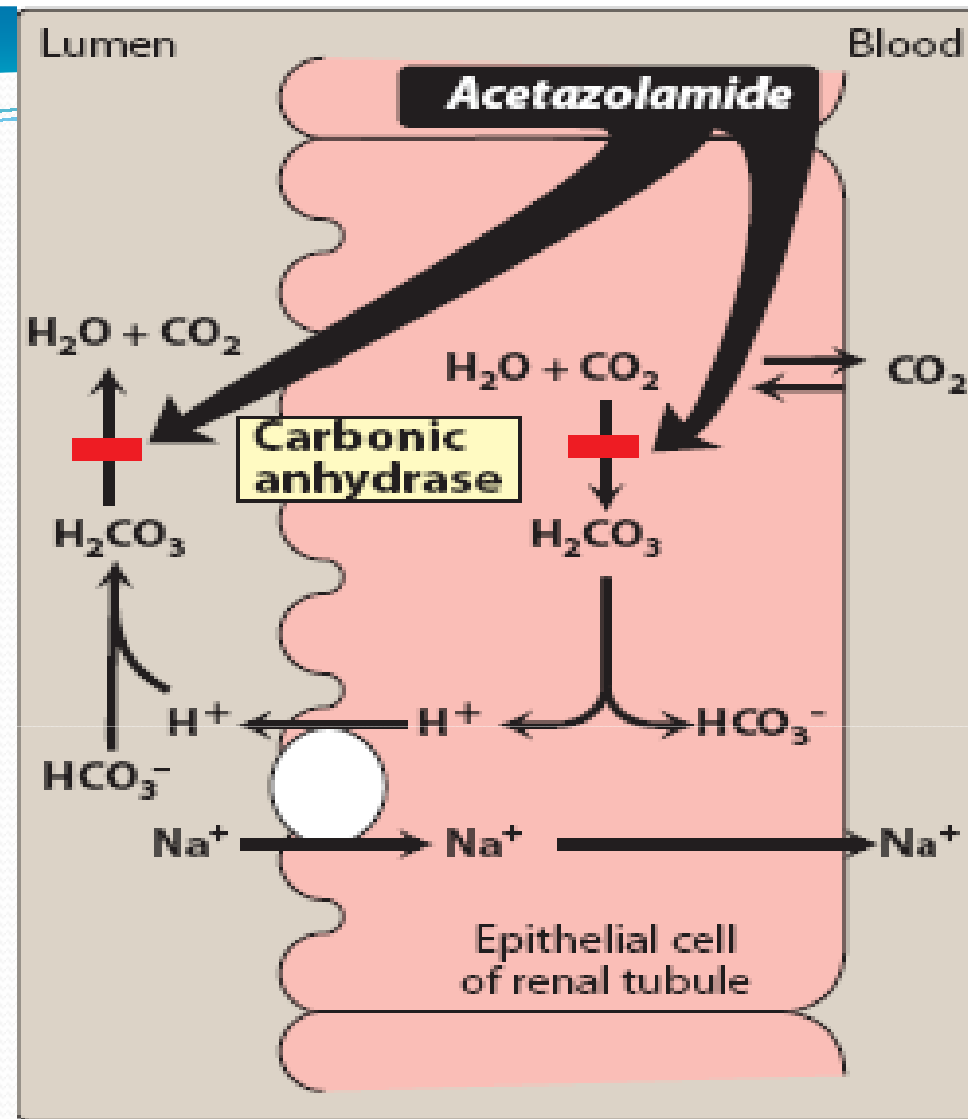


Figure 18.9

Role of carbonic anhydrase in sodium retention by epithelial cells of the renal tubule.

Dr. Shadi HOMSI Diuretic Drugs

2. Therapeutic uses:

a. Glaucoma:

- Acetazolamide decreases the production of aqueous humor and reduces intraocular pressure in patients with chronic glaucoma.

❖ ينقص أسيتازولاميد من إنتاج الخلط المائي ويخفض الضغط داخل العين لدى المرضى المصابين بالغلوكوما المزمنة.

b. Mountain sickness:

- Prophylaxis use of Acetazolamide prevents weakness, breathlessness, dizziness, nausea, and cerebral as well as pulmonary edema characteristic of the syndrome.

❖ الاستعمال الوقائي لأسيتازولاميد يمنع حدوث الضعف، عدم القدرة على التنفس، دوخة، غثيان، والوذمات الدماغية والرئوية المميزة لهذه المتلازمة.

3. Pharmacokinetics:

- Acetazolamide can be administered orally or intravenously.
 - It is approximately 90% protein bound
 - eliminated renally by both active tubular secretion and passive reabsorption.
- ❖ يمكن إعطاؤه فمويا أو وريديا، يرتبط 90 بالمئة منه ببروتينات البلازما. يتم إطراره كلويا بواسطة كل من الإفراز النببي الفعال وعود الامتصاص المنفعل.

4. Adverse effects:

- Metabolic acidosis (mild),
- Potassium depletion,
- Renal stone formation, drowsiness.

❖ حماض استقلابي بسيط.
❖ استنزاف البوتاسيوم.
❖ تشكل حصيات كلوية، نعاس.

OSMOTIC DIURETICS

- Simple, hydrophilic chemical substances that are filtered through the glomerulus, such as mannitol and urea, result in some degree of diuresis.
- The presence of these substances results in a higher osmolarity of the tubular fluid and prevents further water reabsorption, resulting in osmotic diuresis.
- Used to increase water excretion rather than Na^+ excretion, so they are not useful for treating conditions in which Na^+ retention occurs.
- Are a mainstay of treatment for patients with increased intracranial pressure or acute renal failure due to shock, drug toxicities, and trauma.
- Mannitol is not absorbed when given orally and should be given intravenously.
- Adverse effects include dehydration, hypo- or hypernatremia.

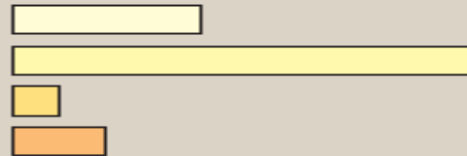
KEY

- Thiazide diuretics
- Loop diuretics
- K⁺-sparing diuretics
- Acetazolamide

Decreased
urinary
excretion

Increased
urinary
excretion

Na⁺ excretion



K⁺ excretion



Ca²⁺ excretion



Volume of urine

