

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

## ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

### Диуретици

Проф. др Слободан Новокмет

Осма недеља наставе

Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

# Класификација диуретика

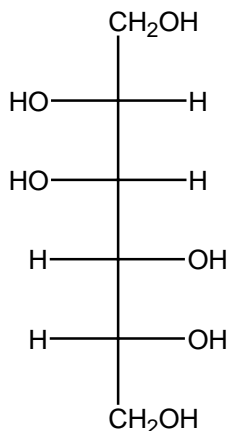
- Данашњи терапијски значајни диуретици су подељени према: хемијској структури, механизму дејства, месту дејства или ефекту на садржај урина.
- Ови лекови се разликују по ефикасности и месту дејства у нефронима.
- Ефикасност се често изражава као способност диуретика да повећа излучивање натријумових јона који пролазе кроз гломеруле и не треба да се повезује са јачином дејства која представља количину диуретика ради изазивања специфичне диурезе.
- Диуретици који примарно делују на проксималне тубуле су слаби диуретици, као и диуретици који штеде калијум.
- Најефикаснији диуретици су диуретици Хенлеове петље (салиуретици).

# Осмотски диуретици

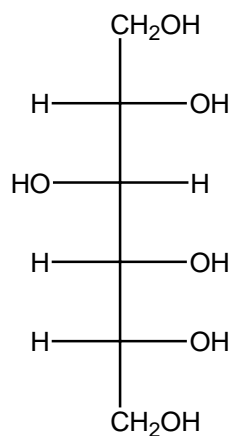
- То су једињења релативне мале молекулске тежине који се лако филтрују кроз дисталне тубуле и не метаболишу се интензивно, осим глицерина и урее.
- Када се примене као хипертонични или хиперосмоларни раствори повећавају интралуминални осмотски притисак који омогућава да вода прође кроз тубуле.
- Полиоли (манитол, сорбитол и изосорбид) спадају у осмотске диуретике.
- Осмотски диуретици се не користе често, и данас имају своје место за профилаксу акутне бубрежне инсуфицијенције.
- Не спадају у прву линију диуретика за лечење едема управо због осмотске диурезе која може да повећа волумен екстрацелуларне течности.

# Осмотски диуретици - полиоли

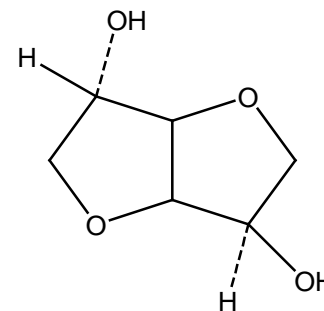
- Манитол је најчешће коришћен осмотски диуретик. Сорбитол се користи за сличне индикације.
- Ове супстанце се добијају електролитичком редукцијом глюкозе или сахарозе.
- Изосорбид представља бициклични облик сорбитола који се користи *per os* за смањење интраокуларног притиска у терапији глаукома. Његове офтамолошке особине су израженије од диуретског ефекта.



Манитол



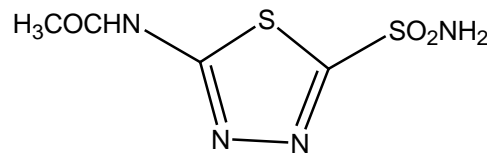
Сорбитол



Изосорбид

# Инхибитори карбоанхидразе

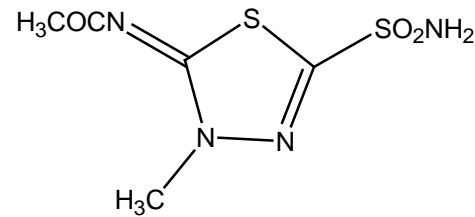
- Инхибитори карбоанхидразе индукују диурезу тако што спречавају настајање угљене киселине у проксималним и дисталним тубулама и на тај начин ограничавају број водоникових јона који изазивају реапсорпцију натријума.
- Инхибитори карбоанхидразе нису системски диуретици, користе се у терапији глаукома.
- Ацетазоламид је дериват тиодиазола и представља први инхибитор карбоанхидразе који се користи *per os*, његов ефекат траје 8-12 часова.



Ацетазоламид

# Инхибитори карбоанхидразе

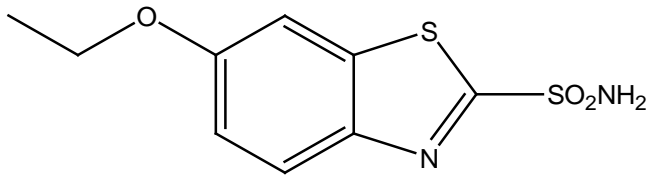
- Метазоламид је директни аналог ацетазоламида, код којег је један од активних атома водоника тиодиазолског система замењен метил групом.
- Оваква супституција смањује поларност једињења што му омогућава већи степен продирања у окуларну течност, где и остварује своје дејство снижавајућу интраокуларни притисак.



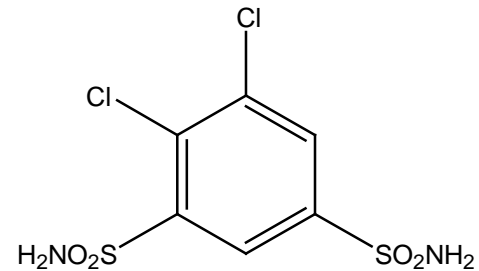
Метазоламид

# Инхибитори карбоанхидразе

- Етоксзоламид садржи сулфонамидну групу везану за кондензовани 1,3-бензотиазолски прстен.
- Дихлорфенамид је дериват дисулфонамида који има исте фармаколошке особине и терапијску примену као и претходни аналози.



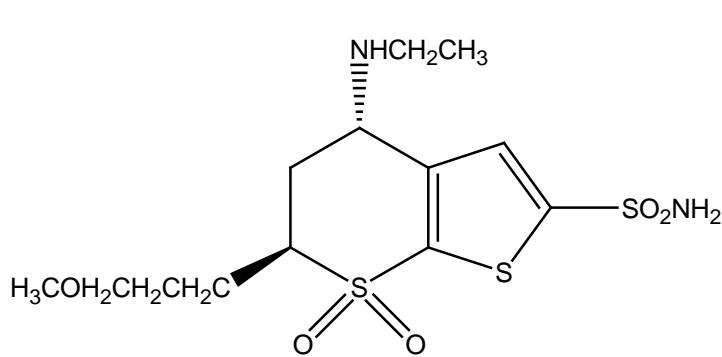
Етоксзоламид



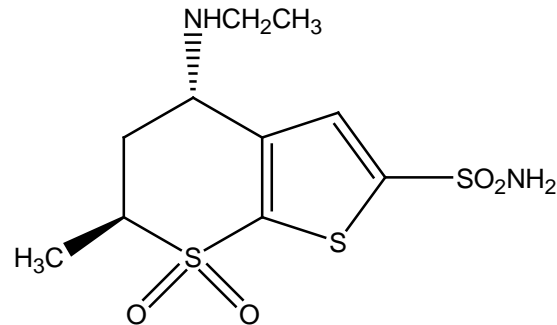
Дихлорфенамид

# Инхибитори карбоанхидразе

- Бринзоламид и дорзоламид садрже амино групе које јонизују и изведени су ради добијања инхибитора карбоанхидразе са повећаном растворљивошћу у води, са друге стране да се задржи одговарајући степен липофилности ради продирања у корнеу. користе се искључиво топикално за лечење глаукома.
- Могу да се апсорбују и у системску циркулацију, што условљава продужено време полуживота (нпр. 111 дана за бринзоламид) услед везивања за карбоанхидразу у еритроцитима.



Бринзоламид

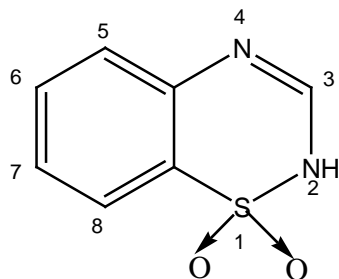


Дорзоламид



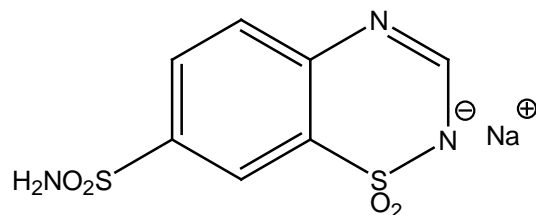
## Тиазидни диуретици (бензотиадiazини) - SAR

- Главно место дејства ових лекова је у дисталној тубули где инхибирају реапсорпцију натриумових и хлоридних јона.
- Тиазидни диуретици су слабе киселине јер у структури садрже бензотиадiazин-1,1-диоксид. Хлортиазид има вредности  $pK_a$  6,7 и 9,5.
- Водоников атом у позицији 2-N има најкиселији карактер због електронпривлачећег ефекта суседне сулфонске групе.
- Сулфонамидна група која је супституисана у позицији C-7 додатно повећава киселост молекула али је мање киселини у односу на N-2 протон.

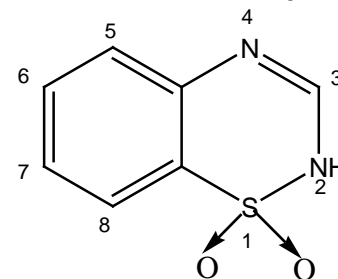


## Тиазидни диуретици (бензотиадiazини) - SAR

- Ови протони омогућавају настајање натријумове соли која је растворна у води и може да се примењује интравенски.

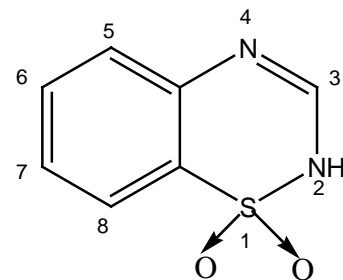


- Присуство електронпривлачећих група у позицији 6 је неопходна за диуретску активност ( $\text{H} < \text{Cl} < \text{CHF}_3$ ).
- Диуретици са трифлуорометил супституентом су липосолубилнији и остварују дуже дејство у односу на хлоро аналоге.
- Када се уведу електрондонорски супституенти (метил или метокси) у позицију 6 драстично се смањује диуретска активност.



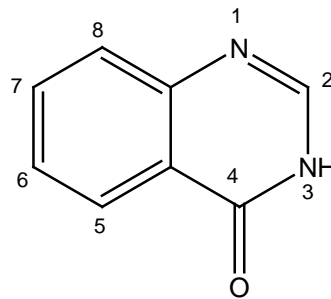
## Тиазидни диуретици (бензотиадiazини) - SAR

- Замена или уклањање сулфонамидне групе у позицији 7 такође драстично смањује диуретску активност.
- Засићењем двогубе везе код 3, 4 –дихидро деривата повећава се диуретска активност и до 10 пута.
- Супституција са липофилнијом групом у позицији 3 значајно повечћава диуретска потентност.
- Супституција халогено-алкил, арил-алкил или тιοетарским групом повећава липосолубилност, а тиме и продужава дужину дејства.
- Супституција алкил групом у положају 2N смањује поларност и повећава дужину диуретског дејства.



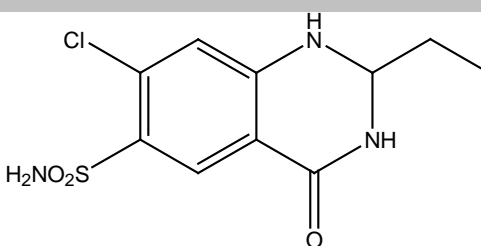
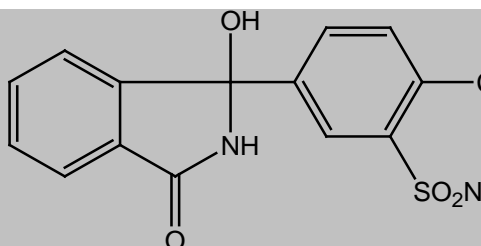
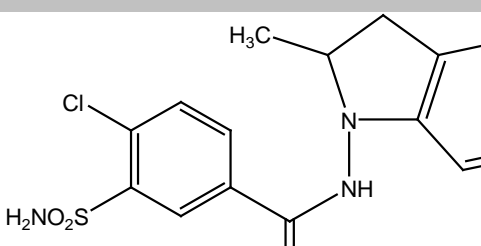
## Диуретици слични тиазидима - деривати хиназолинона

- Ова једињења спадају у деривате сулфонамида који не садрже у својој структури бензотиодиазински прстен.
- Поседују исти механизам дејства и сличан терапијски ефекат као и тиазидни диуретици.
- Метолазон и квинетазон: структурне разлике код хиназолинонских деривата је у замени сулфонске групе кето групом у позицији 4. Њихов диуретски ефекат је сличан као и код тиазида.



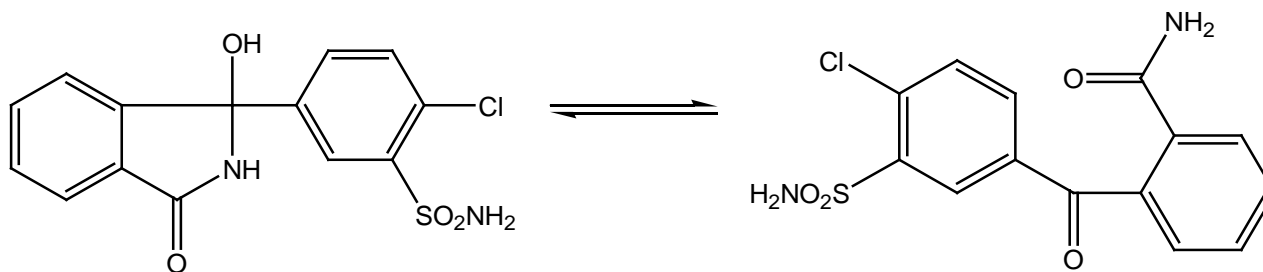
Хиназолин-4-он

# Диуретици слични тиазидима

Назив	Структура
Метолазон	
Квинетазон	
Хлорталидон	
Индапамид	

## Диуретици слични тиазидима - деривати талимидина

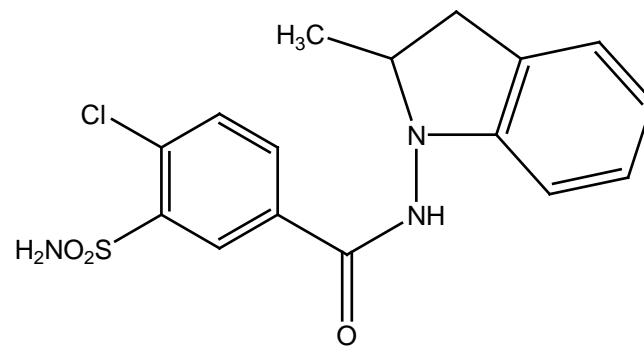
- Хлорталидон (рКа 9,4) је структурни аналог хиназолинона и представља 1-оксо-изоиндолин (фталимидин). постоји у цикличном и ацикличном облику (дериват бензофенона).



хлорталидон

## Диуретици слични тиазидима - индолини

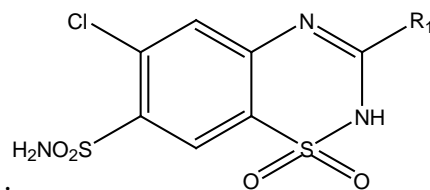
- Индапамид је прототип индолинских диуретика који садржи поларни хлоробензамидни супституент и неполарни липофилни метилиндолински супституент.
- Не садржи тиазидни прстен и поседује сулфонамидну групу ( $pK_a$  8,8).
- Метаболише се 60-70% помоћу више метаболичких трансформација (нпр. ароматична хидроксилација), а мање од 10% се излучује у непромењеном облику.



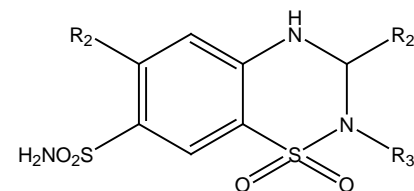
индапамид

# Диуретици Хенлеове петље

- Сматра се да је основно место дејства усходни крак Хенлеове петље.
- Инхибирају репсорпцију натријумових и хлоридних јона.
- Представници су: фуросемид, буметанид, торсемид, етакринска киселина.



Структура I



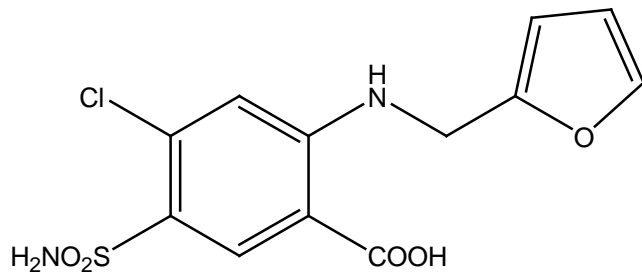
Структура II

Назив	Структура
Хлортиазид	Структура I: R <sub>1</sub> =H
Бентиазид	Структура I: R <sub>1</sub> =
Хидрохлортиазид	Структура II: R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =Cl, R <sub>3</sub> =H
Трихлорметиазид	Структура II: R <sub>1</sub> =CHCl <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> =Cl, R <sub>3</sub> =H
Метиклортиазид	Структура II: R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> Cl, R <sub>2</sub> =Cl, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>
Политиазид	Структура II: R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =Cl, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>
Хидрофлуметиазид	Структура II: R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> = CF <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =H
Бендрофлуметиазид	Структура II: R <sub>1</sub> =бензил, R <sub>2</sub> = CF <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =H

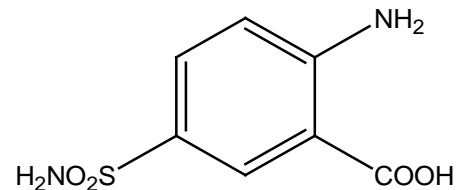


# Диуретици Хенлеове петље

- Фуросемид је дериват антранилне киселине или ортоаминобензоеве киселине.
- Својевремено је указано да деривати 5-сулфамолиантранилне киселине су ефективни диуретици, из те групе најефективнији је фуросемид.
- Због поседовања слободне карбоксилне групе фуросемид је јача киселина у односу на тиазидне диуретике (pKa 3,9). Примарно се излучује у непромењеном облику.



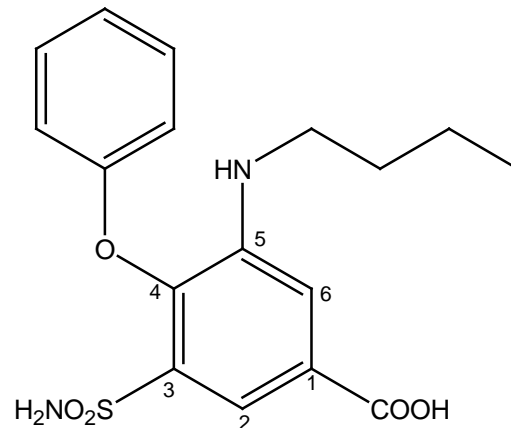
Фуросемид



5-сулфамолиантранилна киселина

## Диуретици Хенлеове петље

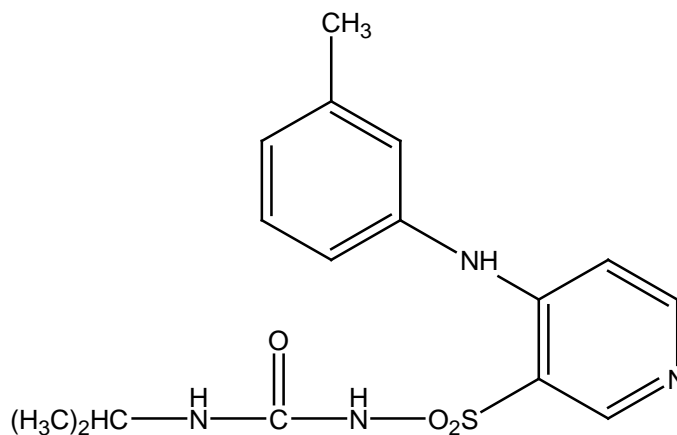
- Промене у структури фуросемида: фенокси (електронпривлачећи) супституент је замењен хлоро или трифлуоро метил супституентима и амино група је из позиције 6 померена у позицију у 5, извеле су буметанид са истим дејством али значајно повећаном диуретском активности (50 пута јачи).
- Заменом фенокси групе у позицији 4 са аминобензол или тиобензол групом појачава се активност. Уколико се бутил група у позицији C5 амино групе са фуранил метил групом (код фуросемида) активност се дефаворизује.



Буметанид

## Диуретици Хенлеове петље

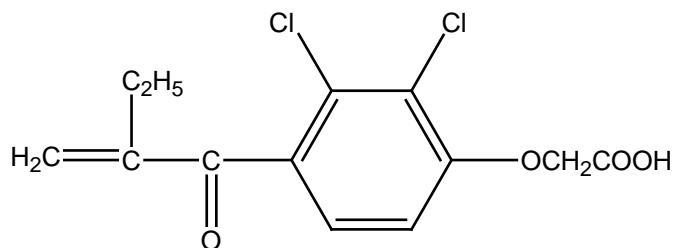
- У његовој структури је уместо сулфонамидне групе уведена сулфонилуреа.
- Поседује добру биорасположивост (80%) након *per os* примене.



Торсемид

## Диуретици Хенлеове петље

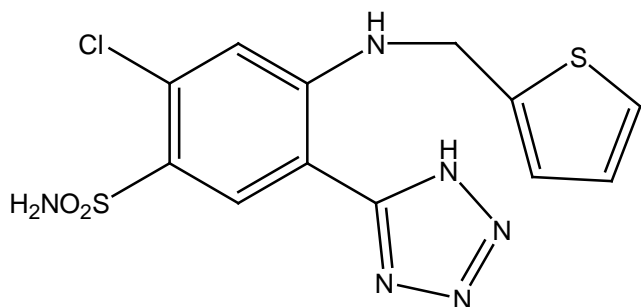
- Етакринска киселина је прототипски дериват феноксисирћетне киселине, једини диуретик Хенлеове петље који није дериват сулфонамида.
- Из тих разлога може да се користи код пацијената који су алергични на сулфонамидна једињења.



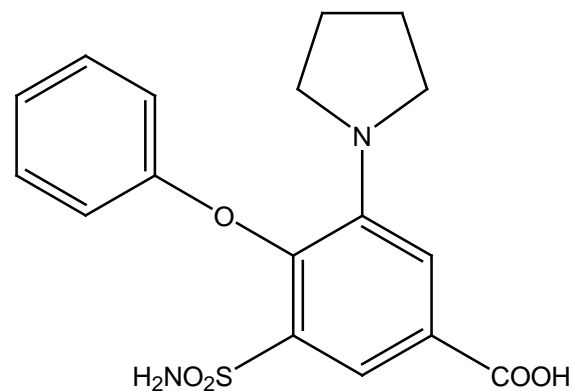
Етакринска киселина

## Диуретици Хенлеове петље

- Азосемид испољава сличне диуретске ефекте као и фуросемид због метаболизма првог пролаза у јетри, поседује ниску биорасположивост (10-15%).
- Пиретанид је дериват сулфамоилбензоеве киселине јачег диуретског дејства у односу на фуросемид, али слабији у односу на буметанид (дериват сулфамоилбензоеве киселине).



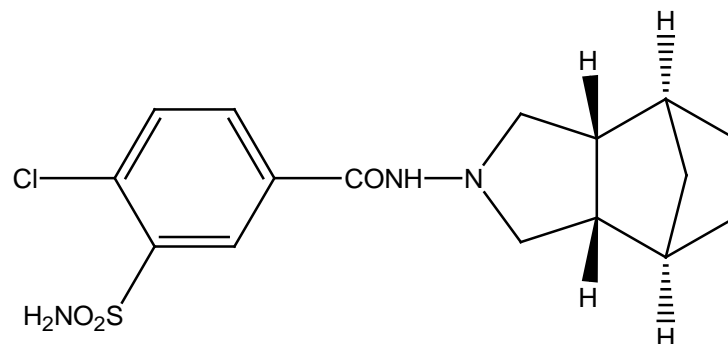
Азосемид



Пиретанид

## Диуретици Хенлеове петље

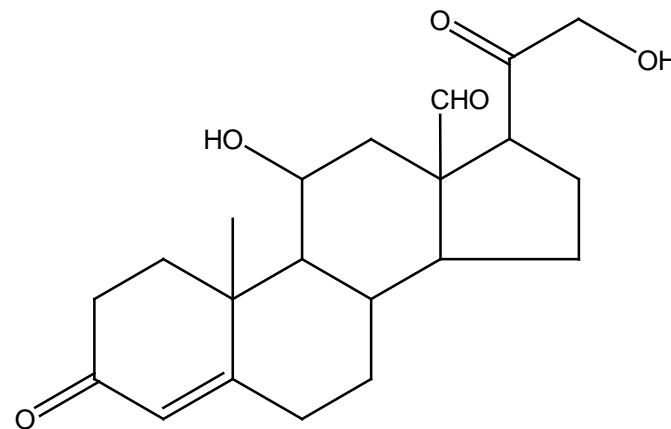
- Трипамид садржи хлоро групу у *p*-позицији бенз-сулфонамидног прстена.
- При нижим дозама остварује антихипертензивно дејство без диурезе, док при вишим дозама испољава и диуретско и антихипертензивно дејство.
- То указује да се везује за различита места у нефрону.



Трипамид

# Антагонисти минералокортикоидних рецептора

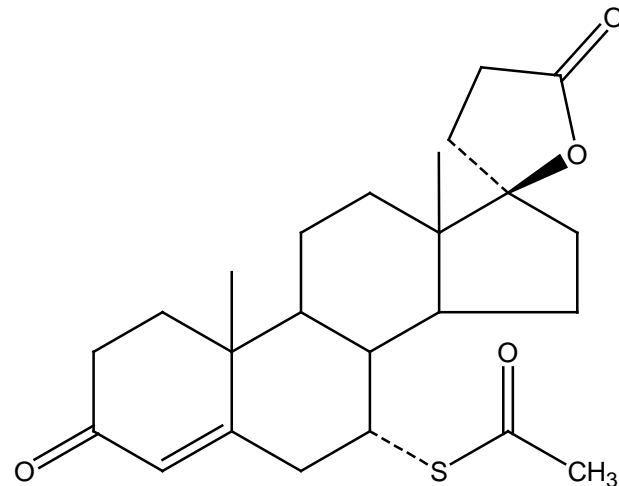
- Алдостерон испољава своје биолошко дејство везивањем за минералокортикоидне рецепторе (MP), које се огледа у повећаној реапсорпцији јона натријума и хлорида и повећаном излучивању јона калијума.
- Супстанце које антагонизују ове ефекте алдостерона спадају у диуретике - спиронолактон и еплеренон.
- Ови диуретици се класификују и као диуретици који штеде калијум.



Алдостерон

# Антагонисти минералокортикоидних рецептора

- Активност МР антагониста, зависи од присуства гама-лактонског прстена на позицији С-17 и врсте супституције у позицији С-7.
- Интеракција агониста који немају супституент у позицији С-7 (алдостерон) са метионином у везивном месту МР је значајна за активацију рецептора.
- Управо ова интеракција је стерно ометена супституентом у позицији С-7 антагониста алдостерона.

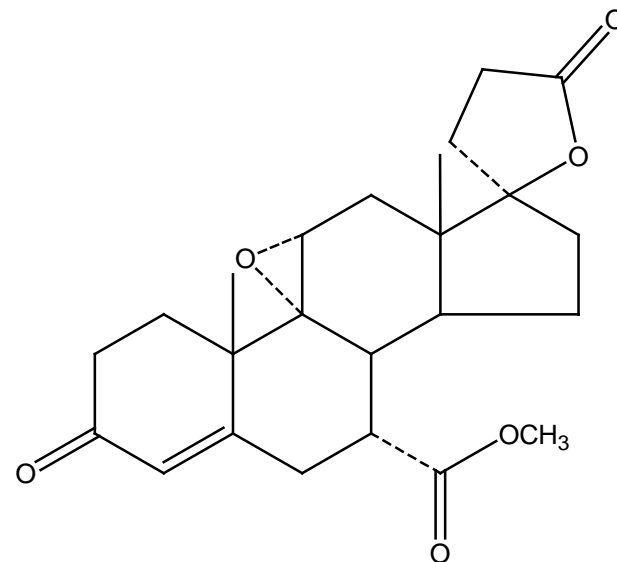


Спиронолактон



# Антагонисти минералокортикоидних рецептора

- Аналог спиронолактона са мање израженим нежељеним дејствима у позицији C-7 садржи ацетил групу, док у C прстену стероидног језгра садржи 9-алфа,11-алфа-епокси групу.
- Његова активност према MR је 20-40 пута нижа у односу на спиронолактон (због епокси групе) али и поред тога представља ефективни (селективнији) диуретик са одређеном терапијском предношћу.



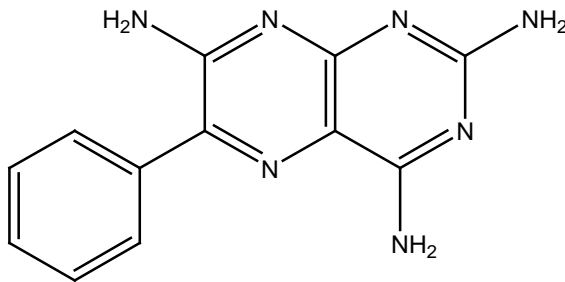
Еплеренон

## Диуретици који штеде калијум

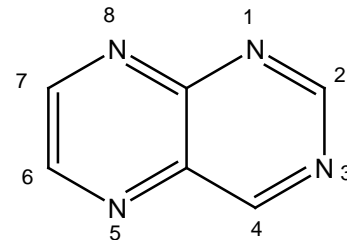
- Представници су триамтерен и амилорид који су слабе органске базе и инхибирају натријумове канале епитела.
- На тај начин спречавају реапсорпцију натријумових јона и инхибирају секрецију калијумових јона.
- Укупан ефект је повећана екскреција натријумових и хлоридних јона у урину из готово спречену екскрецију калијумових јона.

## Диуретици који штеде калијум

- Триамтерен је дериват птеридина (2,4-диамино-6,7-диметил птеиридин) и представља јак диуретик.
- Промене у структури птеридина довеле су до извођења триамтерена.
- Активност деривата птеридина је задржана уколико је амино група замењена са мањом алкил-амино групом.
- Увођењем метил групе у пара позицију фенилног прстена умањује се активност за 50%.



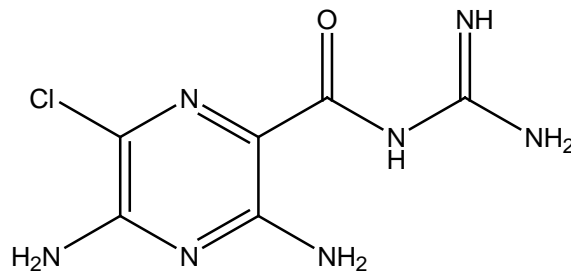
триамтерен



птеридин

## Диуретици који штеде калијум

- Амилорид је дериват аминопиразина или аналог триамтерена са отвореним прстеном.
- Излучује у непромењеном облику (50%).
- У облику аеросола се користи ради побољшане мукоцилијарне елиминације код пацијената са цистичном фиброзом.



амилорид