

## Diureetit

### Yleistä

Diureetit ovat lääkeaineita, jotka lisäävät veden ja suolojen erittymistä virtsaan. Eri diureetit poikkeavat toisistaan vaikutusmekanismiltaan, vaikutukseltaan ioneihin ja myös kliiniseltä käytöltään. Diureeteille on ensiarvoisen tärkeää natriumin erityksen lisääminen (natriureettinen, salureettinen ominaisuus). Vain tällä tavoin vaikuttavien ns. suoladiureettien avulla saadaan vettä sitova ja turvotuksia aiheuttava natriumylimäärä elimistöstä pois. Pelkkä veden erityksen lisäys johtaa hyperosmoottiseen tilaan ja janon tunteeseen.

Tiatsidiryhmän diureetit soveltuvat turvotustilojen hoitoon, mutta ne ovat myös verenpainelääkkeinä aivan keskeisiä. Eri tiatsididiureetit poikkeavat toisistaan lähinnä vaikutuksen keston ja tarvittavan annoksen suhteen.

Furosemidi ja bumetanidi ovat erittäin tehokkaita suoladiureetteja. Niiden vaikutus on oleellisesti nopeampi ja lyhytkestoisempi kuin tiatsididiureettien. Ne soveltuvatkin hyvin mm. akuuttien tilojen hoitoon.

Spironolaktoni, triamtereeni ja amiloridi ovat ns. kaliumia retentioivia (säästäviä) diureetteja. Hypokalemia on tiatsidien ja muiden tehokkaiden suoladiureettien tärkein sivuvaikutus. Tämän vuoksi kaliumia säästävien diureettien liittäminen hoitoon on eräissä tapauksissa aiheellista hypokalemian korjaamiseksi.

Hiilihappoanhydraasin estäjät lisäävät diureesia lievästi. Ne alentavat myös silmänsisäistä painetta, ja niitä käytetäänkin pääasiassa glaukooman hoitoon.

Osmoottiset diureetit, esim. mannitoli, erittyvät glomerulussuodoksen mukana, mutta eivät reabsorboitu munuaistiehyistä. Ne aiheuttavat nopean vesidiureesin, mutta natriumin erityks lisääntyminen vain vähän.

### Natriumionin merkitys

Natriumionilla on ratkaiseva merkitys elimistön nestetasapainon kannalta. Normaalisti munuaiset säätelevät natriumin erittymistä

## Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

- *glomerulus* virtsaan siten, että elimistössä säilyy tasapainotila riippumatta siitä, kuinka paljon ravinnosta saadaan natriumia. Munuaisissa syntyvän glomerulussuodoksen määrä on lähes 200 litraa päivässä. Kuitenkin noin 99 % tästä imeytyy takaisin verenkiertoon, samoin valtaosa suodoksen natriumista. Reabsorboituneen natriumin määrä riippuu glomerulussuodoksen määrästä, aldosteronin vaikutuksesta ja monista muista tekijöistä. Mm. atriopeptidi (sydänperäinen natriureettinen hormoni, ANP) on voimakas natriureettinen diureetti ja verisuonia laajentava hormoni, jolla on eräissä tilanteissa tärkeä merkitys natriumin erityksen kannalta.

Diureettien vaikutuksen kannalta tärkeimmät fysiologiset elektrolyyttien kuljetustapahtumat munuaistiehyissä ovat natriumin ja kloridin reabsorboituminen glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon sekä vedyn ja kaliumin erittyminen glomerulussuodokseen. Nämä ovat aktiivisia tapahtumia. Vesi seuraa natriumin ja kloridin mukana passiivisesti. Yleistäen voi sanoa, että diureettien vaikutusmekanismina on estää fysiologista elektrolyyttien ja veden takaisinimeytymistä, jolloin natriumin ja veden erittyminen virtsaan lisääntyy (kuva 35-1). Jo proksimaalisen munuaistiehyen alueella imeytyy normaalisti 70–80 % glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Tuloksena on aluksi plasman kanssa isotoninen tubulusneste, joka kuitenkin muuttuu Henlen lingossa hypertonisiksi. Henlen lingon nousevassa haarassa natrium ja kloridi reabsorboituvat tehokkaasti, mutta alue ei läpäise vettä. Näin ollen suodos tulee isotoniseksi ja vähitellen hypotoniseksi. Myös distaalissa tiehyessä ja kokoojaputkissa reabsorboituu natriumia ja kloridia. Täällä vaikuttavat myös antidiureettinen hormoni ja kaliumin erittymistä säätelevä aldosteroni, ja täällä virtsa muuttuu happamaksi vedyn erityksen vaikutuksesta. Antidiureettisen hormonin vaikuttaessa kokoojaputken kortikaalinen ja medullaarinen segmentti läpäisevät hyvin vettä. Vesi reabsorboituu natriumin mukana verenkiertoon, jolloin muodostuu konsentroitunutta virtsaa.

- *proksimaalinen tubulus*
- *Henlen linko*
- *distaalinen tubulus*

Eräisiin sairaustiloihin, mm. sydämen vajaatoimintaan, maksakirroosiin ja glomerulonefriittiin, liittyy tyypillisesti turvotuksia. Turvotukset ovat yleensä seurauksena natriumin kertymisestä elimistöön. Natrium puolestaan sitoo osmoottisen aktiivisuutensa vuoksi nestettä kudoksiin. Yhdeksän grammaa keittosuolaa sitoo noin litran vettä eli aiheuttaa vastaavan turvotuksen. Liian natriumin poistamisella on siis tärkeä merkitys useimpien turvotustilojen hoidossa. Diureettien vaikutuksesta plasman tilavuus pienenee ja proteiinipitoisuus kasvaa. Samalla myös plasman osmoottinen paine lisääntyy. Tämä helpottaa veden siirtymistä turvonneiden kudosten soluvälitalasta kapillaarien sisälle ja vähentää siten turvotusta.

## Tiatsididiureetit ja niiden johdokset

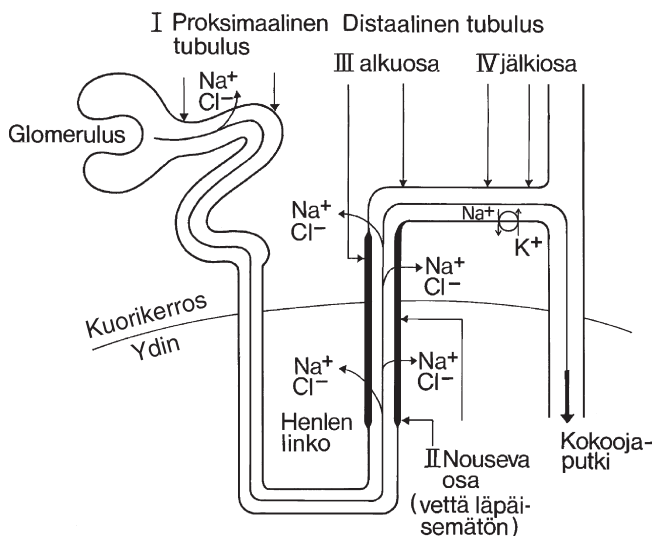
### Vaikutukset

Tiatsidit estävät natriumin takaisinimeytymistä lähinnä distaalisen munuaistiehyen alkuosassa inhiboimalla  $\text{Na}^+, \text{Cl}^-$ -kotransportterea (kuva 35-1). Tiatsididiureettien munuaisvaikutukset ovat pelkistetyinä lisääntynyt natriumin, kaliumin, kloridin ja veden erityys. Lisääntynyt kaliumin erityys perustuu siihen, että tiatsididiureettien aiheuttama lisääntynyt natriumin määrä distaalisen munuaistiehyen distaaliosassa lisää kaliumin vaihtoa natriumiin ja toisaalta lisääntynyt tubulusnesteen virtaus stimuloi kaliumin sekreetiota. Diureettinen vaikutus on riippumaton happo-emästasapainon muutoksista. Munuaistiehyissä normaalisti tapahtuvasta natriumkloridin reabsorptiosta estyy tiatsidien vaikutuksesta enintään 5–10 % (taulukko 35-1). Mainittakoon, että tiatsididiureetit paradoksaalisesti vähentävät virtsan määrää, jos potilaalla on diabetes insipidus (vesitystauti). Tiatsidit erittyvät itse munuaistiehyistä virtsaan aktiivisen sekreetio-mekanismin avulla, joka on yhteinen mm. penisilliinin kanssa.

- vaikutukset munuaisiin

- vaikutuskohta

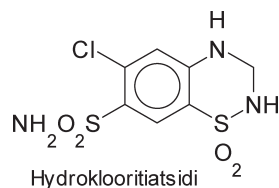
- teho



Diureetti	Kohdemolekyylit	Vaikutuskohta			
		I	II	III	IV
Furosemiidi Bumetanidi	$\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -kotransportteri	+	+++	++	-
Tiatsidit ja tiatsidijohdokset	$\text{Na}^+, \text{Cl}^-$ -kotransportteri	+	-	+++	-
Spironolaktoni Amiloridi Triamtreeni	Aldosteronireseptori $\text{Na}^+$ -ionikanava	-	-	-	+++

Kuva 35-1. Eräiden diureettien vaikutuskohtat nefronissa (+++ = tärkein vaikutuskohta, ++ = osittainen vaikutuskohta, + = mahdollinen vaikutuskohta).

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



- *antihypertensiivinen vaikutus*

Eri johdosten lipidiliukoisuus vaihtelee suuresti. Yleensä rasvaliukoisuuden lisääntyessä tiatsidien kyky tunkeutua solunsisäisiin rakenteisiin voimistuu. Tiatsidien teho eli saavutettu maksimidiureesi on kuitenkin lähes sama. Yleensä tiatsididiureetit menettävät diureettisen tehonsa, jos potilaan munuaistoiminta on selvästi huonontunut. Metolatsonin vaikutus säilyy ilmeisesti parhaiten. Indometasiini ja muut voimakkaat prostaglandiinin synteesin estäjät voivat heikentää diureettien vaikutusta. Tiatsidit ovat myös heikkoja hiilihappoanhydraasin estäjiä. Tällä ei liene merkitystä diureettisen vaikutuksen kannalta, mutta se selittää virtsan pH:n lievän nousun.

Tiatsididiureeteilla on selvä verenpainetta alentava vaikutus, ja lisäksi ne tehostavat huomattavasti monien muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta (ks. luku 36). Verisuonten seinämän ionipitoisuuden muutoksilla ja seinämän ohenemisella lienee osuutta verenpaineen laskuun. Mainittakoon, että kemiallisesti tiatsidien ryhmään kuuluva diatsoksidi on erittäin tehokas verenpainetta alentava aine; silti se ei vaikuta lainkaan diureettisesti.

## Tiatsididiureettien haittavaikutukset

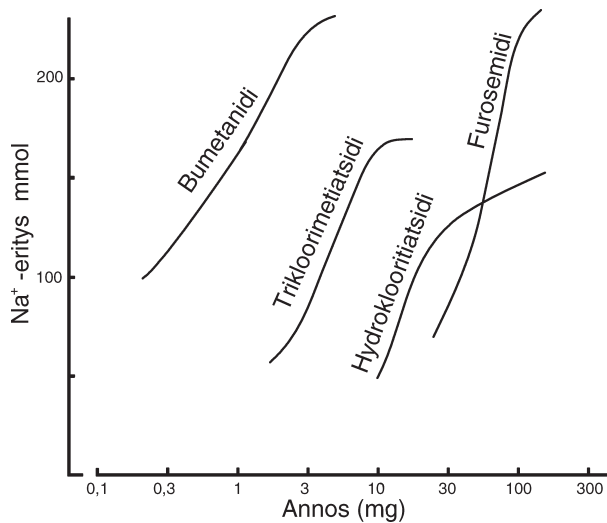
- *hypokalemia*
- *muut neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt*

Tärkein tiatsididiureettien sivuvaikutus on hypokalemia. Se voi johtaa vaarallisiin lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin. Tiatsidit voivat aiheuttaa myös muita neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä, mm. hyponatremiaa, hypomagnesemiaa, hypokloremista alkaloosia ja (sic!) hyperkalsemiaa. Liiallinen diureesi voi aiheuttaa kuivumista ja hypotoniaa etenkin vanhuksille. Monet näistä sivuvaikutuksista voidaan välttää annosta pienentämällä. Diureettien aiheuttama ekstrasellulaarinnesteen määrän pieneneminen aktivoi elimistössä reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmää, ja tämä pyrkii heikentämään diureettien vaikutusta.

Taulukko 35-1. Diureettien vaikutus ionien erittymiseen.

	Na <sup>+</sup>	Maksimaalinen reabsorption esto (%)	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Tiatsidijohdokset	+	5–10	+	–	+	+	+
Loop-diureetit	+	20–30	+	+	+	+	±
Kaliumia retentoiivat diureetit	+	2	–	±	–(±)	+(±)	+
Asetatsoliamidi	+	4	+	+	–	±	+

+ lisääntyy  
– vähenee  
± ei vaikutusta



Kuva 35-2. Eräiden diureettien annosvaikutuskäyrät.

Tiatsididiureetit aiheuttavat virtsahapon kertymistä elimistöön, mikä johtuu niiden uraatin eritystä vähentävästä vaikutuksesta. Kliinisesti tämä johtaa lisääntyneeseen kihtitaiipumukseen. Tiatsideilla on myös heikko diabetogeeninen vaikutus, toisin sanoen ne voivat joskus aiheuttaa sokeritautia tai pahentaa jo olemassa olevaa sokeritautia. Kuitenkaan niiden käyttö ei ole diabetespotilaillekaan vasta-aiheista, mutta se edellyttää asianmukaisia kontrollitutkimuksia. Tiatsidityyppiset diureetit saattavat suurentaa myös veren triglyseridi- ja kolesterolipitoisuutta. Teoriassa tällä saattaisi olla epäedullinen aterogeeninen vaikutus verisuoniin. Nykyisin suositeltujen pienten diureettiannosten vaikutukset sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan ovat yleensä hyvin vähäiset tai olemattomat. Diureettien aiheuttama äkillinen hemokonsentraatio voi lisätä veritulppien riskiä.

Tiatsidit saattavat aiheuttaa myös trombosytopeniaa (immunologisella mekanismilla) ja lisääntynyttä verenvuototaipumusta. Trombosytopeniaa on havaittu myös vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet raskauden aikana tiatsideja. Agranulosytoosia ja ihoreaktioita on joskus ilmennyt tiatsidien käytön yhteydessä. Koska tiatsidit ovat kemiallisesti sukua sulfonamideille, on olemassa edellytykset ristiallergiaan kemoterapia-aineina käytettyjen sulfonamidien sekä diabeteslääkkeinä käytettyjen sulfonyyliureoiden kanssa. Harvinaisena sivuvaikutuksena on esiintynyt maksavaurioita, haimatulehdusta ja parotiittia. Potenssihäiriöt ovat myös mahdollisia.

Viime vuosina yleinen suuntaus on ollut kohti aikaisempaa pienempiä diureettiannoksia. Näin voidaan välttää monia tiatsididiureettien haittavaikutuksia, mm. elektrolyyttihäiriöitä.

- *kihti*
- *diabetes*
- *verimuutokset ja allergia*

## Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 35-2. Eräiden tiatsidien ja tiatsidianalogien keskimääräiset vuorokausiannokset ja diureettisen vaikutuksen kesto.

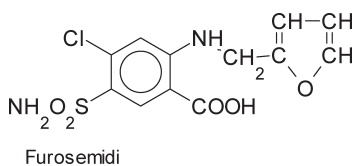
Diureetti	Annos/vrk (mg)	Diureettisen vaikutuksen kesto (h)
Hydroklooritiatsidi	12,5–25	6–24
Metolatsoni	2,5–5	12–24
Trikoorimetriatsidi	1–2	24–48
Indapamidi	2,5	24

### Tiatsididiureettien vertailu

Tiatsidien ja eräiden lähisukuisten diureettien vertailu on esitetty taulukossa 35-2. Yleensä diureettinen vaikutus alkaa 1–4 tunnin kuluessa tiatsidien ottamisesta ja kestää 6–12 (–24) tuntia. Diureettisen vaikutuksen kesto riippuu myös annoksesta ja potilaskohdaisista tekijöistä. Annoksen kaksinkertaistaminen pidentää yleensä vaikutuksen kestoja yhden puoliintumisajan verran. Koska puoliintumisajat voivat olla pitkiä, annoksen suurentaminen saattaa johtaa lääkkeen tarpeettomaan kumuloitumiseen ja sivuvaikutuksiin. Toisaalta tiatsidien antihypertensiivinen vaikutus voi säilyä useiden päivien tai viikkojen ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hydroklooritiatsidi on nykyisin ylivoimaisesti eniten käytetty tiatsidi sekä diureettina että verenpainelääkkeenä. Indapamidia käytetään vain verenpainelääkkeenä, mutta se on tyypillinen diureetti.

#### Valmisteita

*Hydrochlorothiazidum*, hydroklooritiatsidi (Hydrex<sup>®</sup>, Hydrex Semi<sup>®</sup>)  
*Indapamidum*, indapamidi (NatriliX<sup>®</sup>)  
*Metholazonum*, metolatsoni (Barolyn<sup>®</sup>)

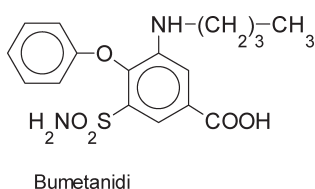


### Lyhytvaikutteiset suoladiureetit: furosemidi ja bumetanidi (loop-diureetit)

Furosemidi ja bumetanidi ovat kemiallisesti sulfonamidien johdoksia. Ne ovat erittäin tehokkaita suoladiureetteja. Pääasiallisen vaikutuskohtansa Henlen lingon mukaan niitä kutsutaan usein loop-diureeteiksi.

#### • farmakokinetiikka

Furosemidi on ensin käyttöön tulleena enemmän käytössä, vaikka sen imeytyminen ruoansulatuskanavasta on melko epätäydellistä. Rasvaliukoisempi bumetanidi imeytyy täydellisesti ja vaikuttaa painoysikköä kohden laskettuna n. 40 kertaa voimakkaammin kuin furosemidi. Kuitenkin niiden maksimaalinen diureettinen vaikutus on yhtä suuri. Furosemidi ja bumetanidi sitoutuvat runsaasti (yli 90 %) plasman albumiiniin ja niiden puoliintumisaika on lyhyt (2–3 tuntia) potilaalla, jonka munuaistoiminta on normaali, mutta se pitenee jopa kolminkertaiseksi vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Molemmat aineet erittyvät osittain muuttumattomina virtsaan, osittain metaboloituvat maksassa. Furosemidista syntyy epoksidimetaboliittia. Eläinkokeissa suuret furosemidiannokset aiheuttavat maksanekroosia parasetamolien tavoin.



Loop-diureetit ovat selvästi tehokkaampia kuin tiatsidit, ja niiden annos-vaikutuskäyrät poikkeavat tiatsidien kuvaajista (kuva 35-2). Tällä on merkitystä erityisesti hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita, joilla tiatsidit menettävät herkästi tehonsa loop-diureettien vaikuttaessa vielä diureettisesti. Tiatsidien vaikutukselle tulee herkemmin ”katto vastaan”.

Loop-diureetit voivat estää jopa 20–30 % natriumkloridin takaisinimeytymisestä munuaistiehyessä, tiatsideilla estovaikutus on suurimmillaan 5–10 % (taulukko 35-1). Loop-diureettien tärkein vaikutuskohta munuaisissa on Henlen lingon nouseva osa, mutta ne vaikuttavat jossain määrin muuallakin nefronin alueella (kuva 35-1). Henlen lingon alueella furosemidi ja bumetanidi estävät  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ -kuljetusproteiinin toimintaa.

Diureettinen vaikutus alkaa muutamassa minuutissa laskimoon annettun ruiskeen jälkeen. Kun loop-diureettia annetaan suun kautta, diureesi alkaa 30–60 minuutin kuluessa ja kestää 4–6 tuntia. Tuona aikana erittyy keskimäärin 1–2 litraa virtsaa furosemidin (40 mg) tai bumetanidin (1 mg) kerta-annoksen jälkeen, mutta diureettinen vaste riippuu mm. munuaisten tilasta ja elimistössä mahdollisesti olevasta nesteylimäärästä.

Loop-diureetit ovat erityisen käyttökelpoisia tiloissa, joissa tarvitaan nopeaa ja tehokasta diureettista vaikutusta. Niitä käytetäänkin mm. keuhkopööhön, hypertensiivisten kriisien ja myrkytysten hoitoon. Näiden diureettien etuna on hyvä teho myös munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, joilla tiatsidit ovat usein tehottomia. Furosemidin ja bumetanidin annosta voidaan tarvittaessa lisätä 10–20-kertaiseksi normaalista. Tällöin saadaan yleensä myös munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle aikaan tehokas diureesi.

Kohonneen verenpaineen hoidossa tulee tasaisemmin vaikuttavat tiatsidit asettaa loop-diureettien edelle, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa. Loop-diureetit lisäävät myös kalsiumin erittymistä virtsaan ja eroavat vaikutuksiltaan tässä suhteessa tiatsideista.

Koska furosemidi ja bumetanidi ovat erittäin tehokkaita, niiden varomattomasta käytöstä saattaa seurata liiallinen diureesi, potilaan kuivuminen ja verenkiertokollapsi. Hypokalemia on tärkeä sivuvaikutus, mutta myös muita neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi kehittyä.

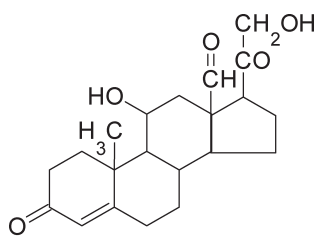
Lievän diabetogeenisuuden ja virtsahappoa retentoivan vaikutuksen suhteen voitaneen tämän ryhmän aineet rinnastaa tiatsideihin. Ototoxisia sivuvaikutuksia ja jopa pysyvää kuuroutta on todettu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla käytettäessä suuria annoksia. Bumetanidia käytettäessä kuulovaurioiden riski on vähäisempi. Loop-diureetit lisäävät kefalosporiinien ja aminoglykosidien munuaistoksisuutta.

- *vaikutustapa*
- *myös munuaisten vajaatoiminnassa*
- *teho*
- *vaikutuskohta*
- *nopea, lyhytkestoinen vaikutus*
- *käyttöaiheet*
  - *ei ensisijaisia verenpainetaudissa*
- *sivuvaikutukset*
  - *neste- ja elektrolyyttihäiriöt*
  - *aineenvaihdintahäiriöt*
  - *ototoksisuus*
  - *muut*

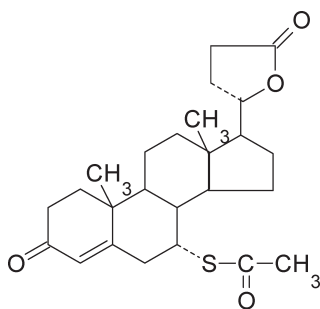
Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

## Kaliumia säästävät (retentoivat) diureetit

### Spironolaktoni



Aldosteroni



Spironolaktoni

Spironolaktoni on rakenteeltaan aldosteronin kaltainen steroidi, ja se vaikuttaa aldosteronin kilpailevana antagonistina. Aldosteronin erityis on lisääntynyt monissa turvotustiloissa (mm. maksakirroosissa ja usein sydämen vajaatoiminnassa), ja tämä johtaa natriumin kertymiseen ja lisääntyneeseen kaliumin erittymiseen. Aldosteroni lisää distaalisen tubuluksen loppuosassa ja kokoojaputkien alueella natriumin reabsorptiota ja aktivoi  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPaasin. Estäessään aldosteronin vaikutusta spironolaktoni vähentää kaliumin erittymistä ja lisää natriumin ja veden erittymistä. Ainoana lääkkeenä käytettäessä spironolaktoni on suhteellisen heikko diureetti. Kuitenkin annettuna yhdessä esim. tiatsidien kanssa alkaa tehokas diureesi yleensä 2–4 vuorokauden kuluessa. Tiatsidit lisäävät monesti sekundaarisesti aldosteronin eritystä, mikä heikentää niiden vaikutusta.

Tärkein vasta-aihe spironolaktonin käytölle on hyperkalemia. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta. Spironolaktoni on myös heikko entsyymi-induktori. Lisäksi se aiheuttaa miehelle usein feminisoitumista, mm. rintojen kasvua ja kivesatrofiaa. Joskus saattaa esiintyä uneliaisuutta ja muita keskushermosto-oireita.

Kaliumkanrenoaatti on spironolaktonin vesiliukoinen johdos, jota käytetään parenteraalisesti tarvittaessa nopeaa vaikutusta. Spironolaktonin ja kaliumkanrenoaatin aktiivinen metaboliitti on kanrenoni, jonka puoliintumisaika on normaalisti noin 12–24 tuntia, mutta se pitenee sydämen vajaatoimintapotilailla ja varsinkin maksakirroosissa.

### Triamtereeni ja amiloridi

Triamtereeni ja amiloridi ovat pteridiinin johdoksia (eivät steroidi-ja). Ne vaikuttavat suoraan distaalisten munuaistiehyiden soluihin ja estävät natriumin reabsorptiota sekä kalium- ja natriumionien vaihduntaa. Niiden estovaikutus kohdistuu munuaisten distaalitubulusten ja kokoojaputkien alueella oleviin epiteliaalisiin  $\text{Na}^+$ -kanaviin. Triamtereeni ja amiloridi eivät ole aldosteronin antagonisteja eikä niiden vaikutus ole riippuvainen aldosteronista kuten spironolaktonin. Niiden vaikutus säilyy adrenaalektomoiduissa eläimissä sekä potilaissa, jotka sairastavat lisämunuaisen vajaatoimintaa.

Triamtereenin ja amiloridin natriureettinen vaikutus on heikohko, mutta ne vähentävät tehokkaasti kaliumin erittymistä. Tämän vuoksi niitä käytetään yleensä vain yhdessä muiden suoladiureettien kanssa estämään viimeksi mainittujen aiheuttamaa hypokaleemiaa. Triamtereenin vaikutus kestää noin kymmenen tuntia, amiloridin vaikutus va-

#### Valmisteita

*Furosemidum*, furosemiidi (Furesis<sup>®</sup>, Furomin<sup>®</sup>, Lasix<sup>®</sup>, Vesix<sup>®</sup>)

*Bumetanidum*, bumetanidi (Burinex<sup>®</sup>)

*Spironolactonum*, spironolaktoni

(Aldactone<sup>®</sup>, Spiresis<sup>®</sup>, Spirix<sup>®</sup>)

*Kalii canrenoas*, kaliumkanrenoaatti (Soldactone<sup>®</sup>)

*Triamterenum*, triamtereeni

*Amiloridum*, amiloridi (Medamor<sup>®</sup>)

Yhdistelmävalmisteita: amiloridi + hydroklooritiatsidi useilla eri kauppanimillä (mm. Amitrid<sup>®</sup>, Diurex<sup>®</sup>,

Moduretic<sup>®</sup>, Diuramin<sup>®</sup>); furosemiidi + triamtereeni (Furesis comp<sup>®</sup>);

triamtereeni + trikloorimetriatsidi

(Uretren comp<sup>®</sup>)



jaan vuorokauden. Vasta-aihe näiden lääkkeiden käytölle on hyperkalemia, joka on myös mahdollinen sivuvaikutus. Lisäksi saattaa esiintyä päänsärkyä, ruoansulatuskanavan oireita ja ihottumaa. Triamtereeni voi pienentää seerumin folaattipitoisuutta ja aiheuttaa näin megaloblastista anemiaa.

Hyperkalemia on ylivoimaisesti tärkein kaliumia säästävien diureettien sivuvaikutuksista. Erityisen varovainen tulee olla munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Hyperkalemia johtaa herkästi kuolemaan.

## Muita diureetteja

### Hiilihappoanhydraasin estäjät

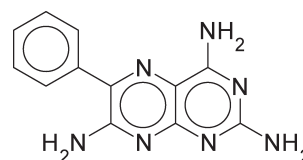
Hiilihappoanhydraasia on runsaasti mm. punasoluissa, mahan limakalvossa, haimassa ja munuaiskorteksissa. Aikoinaan sulfaniiliamidin todettiin aiheuttavan asidoosia, pienentävän plasman hiilidioksidipitoisuutta, nostavan virtsan pH:ta sekä lisäävän veden, natriumin ja kaliumin erittymistä virtsaan. Sulfaniiliamidin rakennetta edelleen kehittämällä on saatu tehokkaampia hiilihappoanhydraasin estäjiä, joille kaikille on yhteisenä vapaa  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ -ryhmä. Asetatsoliamidi ja dortsoliamidi ovat käytössä Suomessa.

Hiilihappoanhydraasi (karboanhydraasi) katalysoi proksimaali- ja distaalitubuluksen soluissa reaktiota  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ , ja muodostunut hiilihappo dissosioituu nopeasti vety- ja bikarbonaatti-ioneiksi. Vetyionit poistuvat soluista vaihtamalla tubulusvirtsan natriumiin. Tubulusvirtsaassa vetyioni muodostaa bikarbonaatti-ionien kanssa hiilihappoa, jonka spontaanisti hajotessa syntyvä  $\text{CO}_2$  diffundoituu soluun, ja edellä mainittu reaktio jatkuu. Asetatsoliamidin vaikutuksesta karboanhydraasin toiminta estyy ja vetyionien muodostus vähenee. Vetyionien asemesta voi tällöin solunsisäinen kalium osittain vaihtua tubuluksissa olevan natriumin kanssa. Kuitenkin natriumin takaisinimeytyminen vähenee, ja kun sitä jää virtsaan, se sitoo bikarbonaatti-ioneja ja vettä. Näin virtsa tulee alkaliseksi, ja potilaalle kehittyä metabolinen asidoosi  $\text{H}^+$ :n retention ja bikarbonaatin lisääntyneen erittymisen vuoksi.

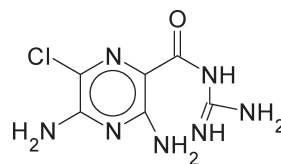
Koska hiilihappoanhydraasia on runsaasti kehon eri kudoksissa, tämän entsyymin estovaikutus kohdistuu useihin kudoksiin. Asetatsoliamidin vaikutuksesta natrium-, kalium- ja bikarbonaatti-ionien erittyminen virtsaan lisääntyy, mutta ammoniumionin ja vapaa hapon erityks vähenee. Terapeuttiset annokset asetatsoliamidia eivät vaikuta siinä määrin punasolujen hiilihappoanhydraasiin, että hiilidioksidin kuljetus veressä häiriintyisi. Myöskään mahan suolahaponeritys ei merkittävästi muutu.

Glaukooma on hiilihappoanhydraasin estäjien tärkein käyttöaihe. Silmänsisäinen neste sisältää runsaasti bikarbonaattia, ja mm. asetatsoliamidin silmänpainetta alentava vaikutus saattaa perustua bikarbonaatin erittymisen muutoksiin. Asetatsoliamidi voi estää epilepsiapotilaan kouristuksia. Tämä saattaa olla seuraus systeemisestä asidoosista, jonka tiedetään vähentävän kouristusalttiutta. Vaikka hiilihappoanhydraasin estäjät kehitettiinkin alun perin diureeteiksi, on

- *varo hyperkalemiaa!*



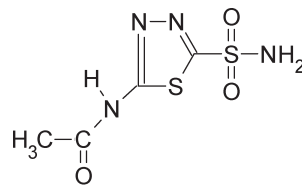
Triamtereeni



Amiloridi

- *asetatsoliamidi*
- *dortsoliamidi*

- *vaikutusmekanismi*



Asetatsoliamidi

- *käyttö*

## Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

niiden käyttö tähän tarkoitukseen erittäin vähäistä. Asetatsoliamiaa on käytetty myös vuoristosairauden estossa ja oireiden hoidossa.

### o *kinetiikka*

Asetatsoliamidi imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Asetatsoliamidin puoliintumisaika on noin 4 tuntia, ja aine erittyy virtsaan suurelta osin muuttumattomana. Vaikutus kestää 6–10 tuntia ja on suurimmillaan parin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Dortsoliamiaa käytetään silmätippoina glaukooman hoitoon. Se imeytyy kuitenkin verenkiertoon, joten sillä voi olla vaikutuksia myös muualle elimistöön.

### o *sivuvaikutukset*

Asetatsoliamidin sivuvaikutuksena voi kehittyä hypokalemia, joskus väsymystä ja sekavuutta. Lisääntynyt kalsiumin erittyminen lisää kalkkipitoisten munuaiskivien riskiä. Vakavat verimuutokset ovat mahdollisia. Virtsa muuttuu alkaliseksi, ja metabolisen asidoosin mahdollisuus kasvaa. Rakenneanalogiasta johtuva ristiallergia sulfonamidien kanssa on mahdollista.

## Osmoottiset diureetit

### • *mannitoli*

Mannitoli erittyy glomerulusten kautta primaarivirtsaan, mutta ei reabsorboitu munuaistiehyistä. Näin ollen se saa aikaan tiehyissä osmoottisen imuvaikutuksen ja estää veden reabsorboitumista. Tämä johtaa vesidiureesiin, ja samalla natriumkloridin erittyminen hieman lisääntyy. Mannitoli tulee antaa laskimoon. Mannitolin vaikutus alkaa muutamassa minuutissa. Mannitoli lisää diureesia yleensä sellaisissakin tiloissa, joissa oliguria johtuu kuivumisen tai tilapäisen verenkiertohäiriön aiheuttamasta glomerulussuodoksen vähenemisestä. Osmoottisten diureettien varomaton käyttö saattaa rasittaa vaarallisesti verenkiertoelimistöä, ellei diureesi lähdekään normaalisti käyntiin. Periaatteessa myös glukoosi suurina annoksina aiheuttaa osmoottisen diureesin. Tämä selittää mm. diabetespotilaiden polyurian. Mannitoli-infusioita on käytetty mm. aivoedeemassa ja myrkytysten hoidossa nopean diureesin aikaansaamiseksi.

### Valmisteita

*Mannitolum*, mannitoli (Mannitol®)

*Acetazolamidum*, asetatsoliamidi (Diamox®, Ödemin®)

*Dorsolamidum*, dortsoliamidi (Trusopt®)

*Pertti J. Neuvonen*