

THUỐC LỢI TIỂU

ThS.BS Lê Bảo Trân
BM Dược lý-khoa Y
ĐHYD TPHCM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kể tên được các nhóm thuốc lợi tiểu và vị trí tác động của nó. Nhận biết được ít nhất 2 thuốc lợi tiểu trong từng nhóm thuốc.
2. Giải thích được cơ chế tác động của từng nhóm thuốc lợi tiểu.
3. Nêu được tác dụng của từng nhóm thuốc lợi tiểu.
4. Nêu được tác dụng bất lợi chính của từng nhóm thuốc lợi tiểu.

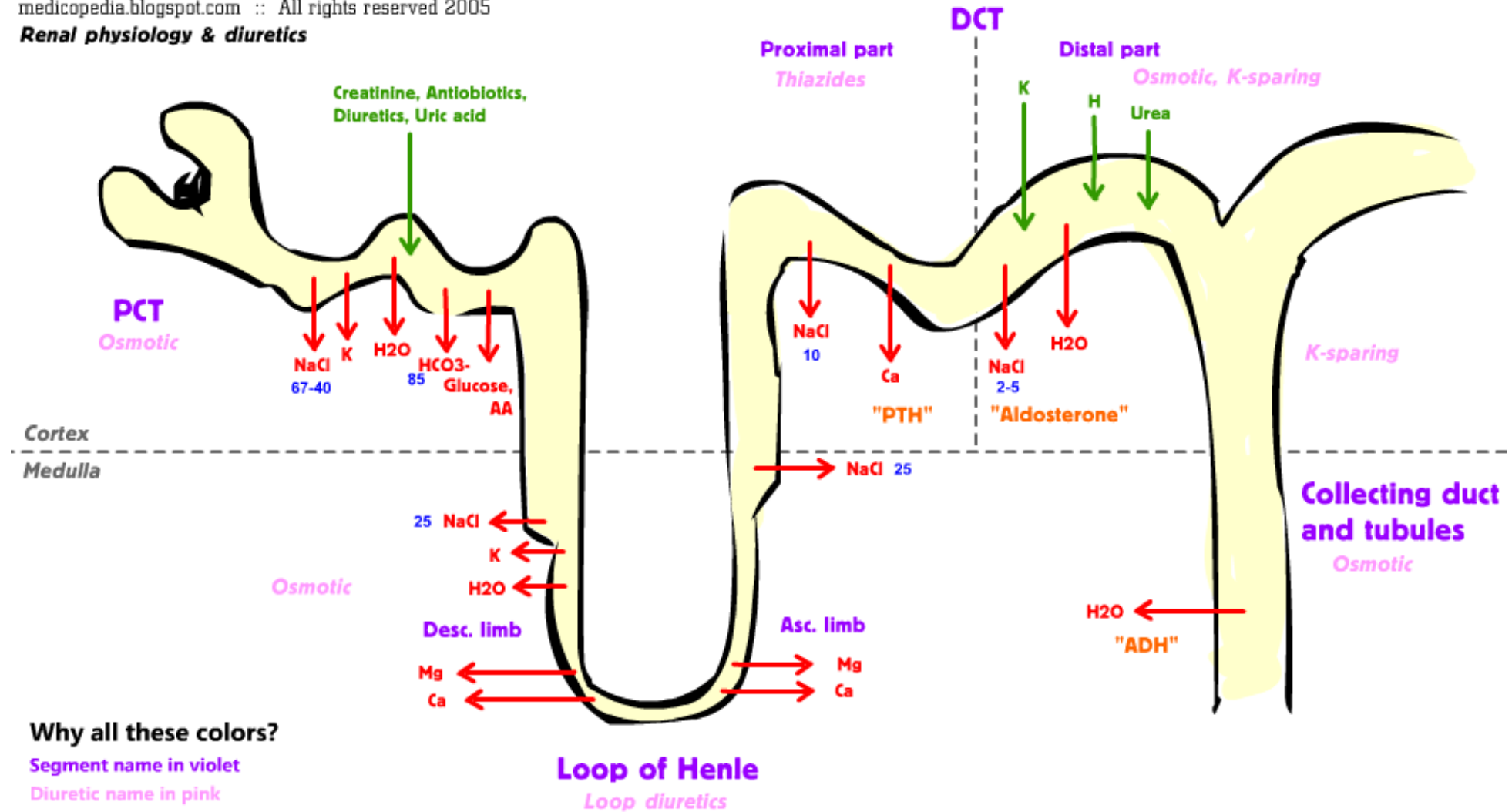
NỘI DUNG

- Nhắc lại về sinh lý thận
- Nguyên lý hoạt động của TLT
- Các TLT
 - Thuốc ức chế CA
 - TLT thẩm thấu
 - Thuốc ức chế $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ symporter
 - Thuốc ức chế $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter
 - Thuốc ức chế kênh Na^+ biểu mô thận
 - Chất đối vận thụ thể mineralocorticoid
- Phối hợp TLT
- Kết luận

SINH LÝ THẬN

medicopedia.blogspot.com :: All rights reserved 2005

Renal physiology & diuretics



Why all these colors?

Segment name in violet

Diuretic name in pink

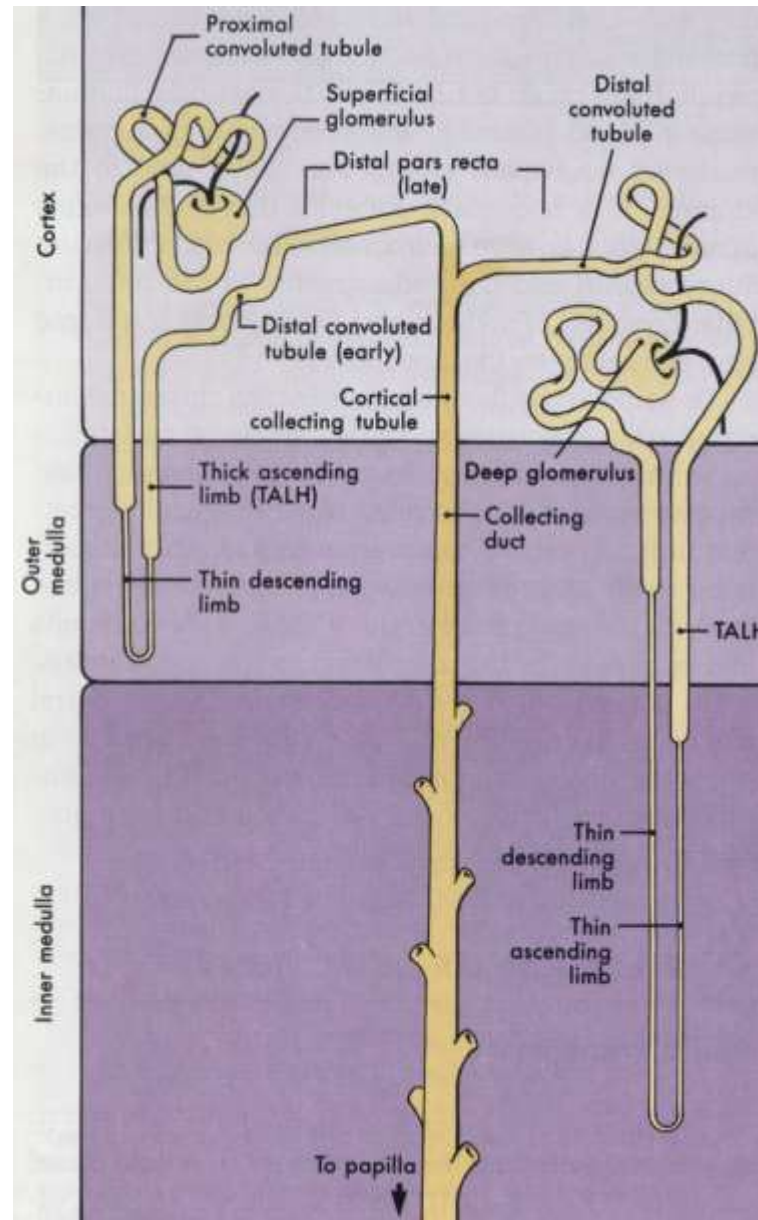
Reabsorption in red

Secretion in green

Percentage in blue

Hormone in orange

SINH LÝ THẬN



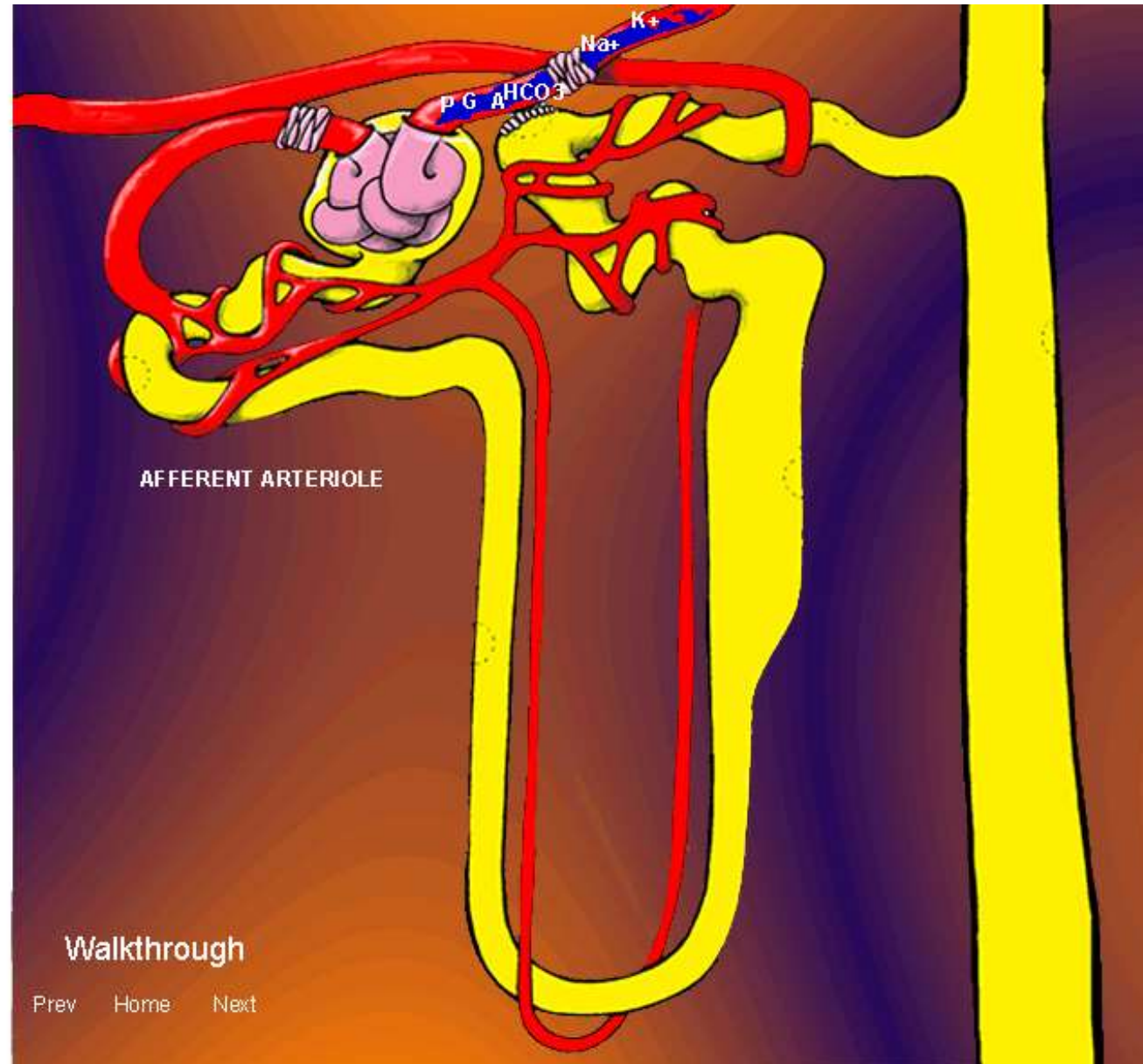
SINH LÝ THẬN

Key

- P Protein
- G Glucose
- A Amino Acids
- HCO_3^-
- Na^+
- K^+
- Water

The Afferent Arteriole

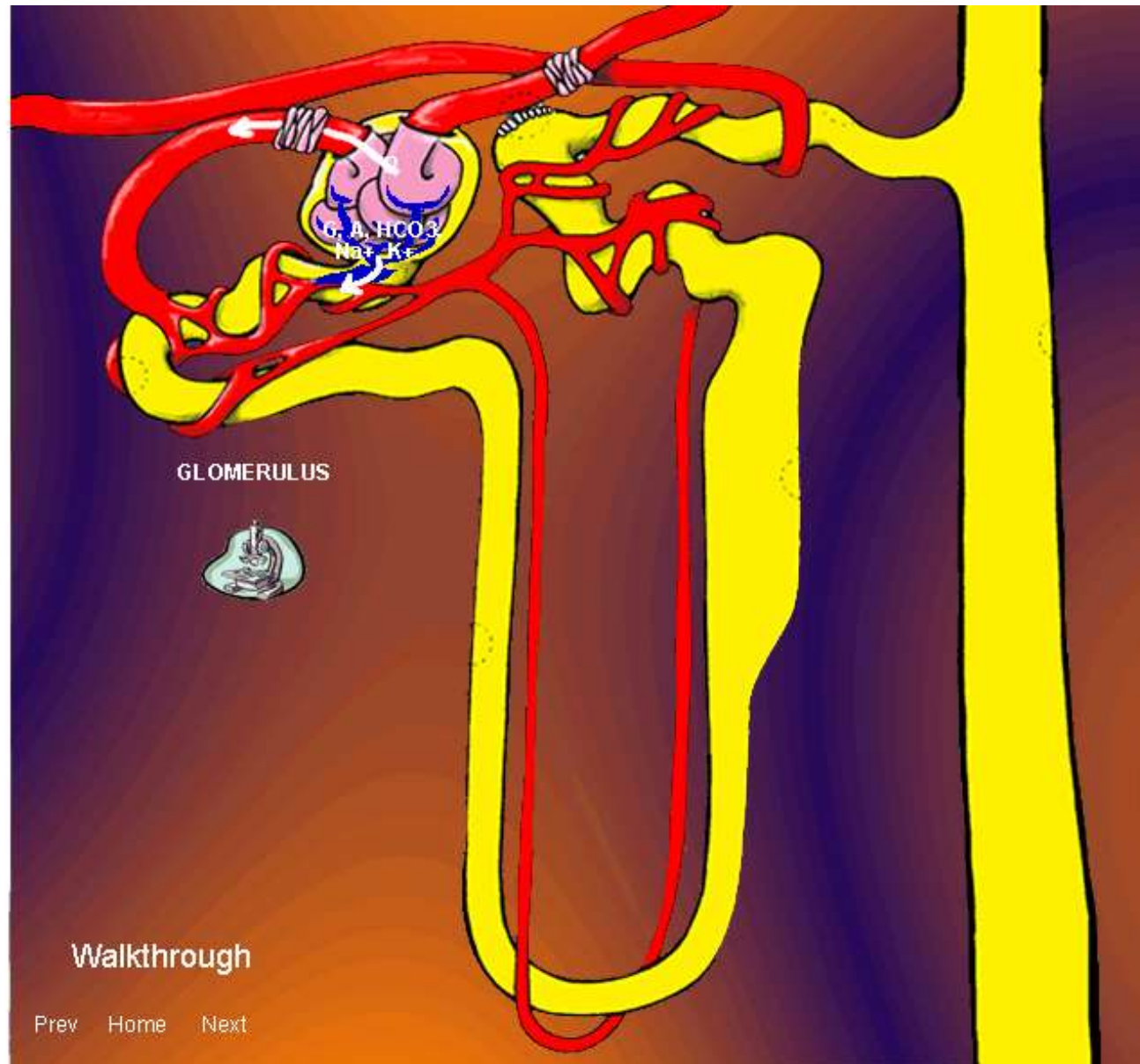
The afferent arteriole takes blood from the body to be filtered at the glomerulus. Many factors affect how much flow is allowed through the afferent arteriole such as atrial natriuretic peptide (ANP) which increases flow, and angiotensin II, sympathetic innervation, and antidiuretic hormone (ADH) which cause afferent vasoconstriction and decrease blood flow.



SINH LÝ THẬN

Glomerulus

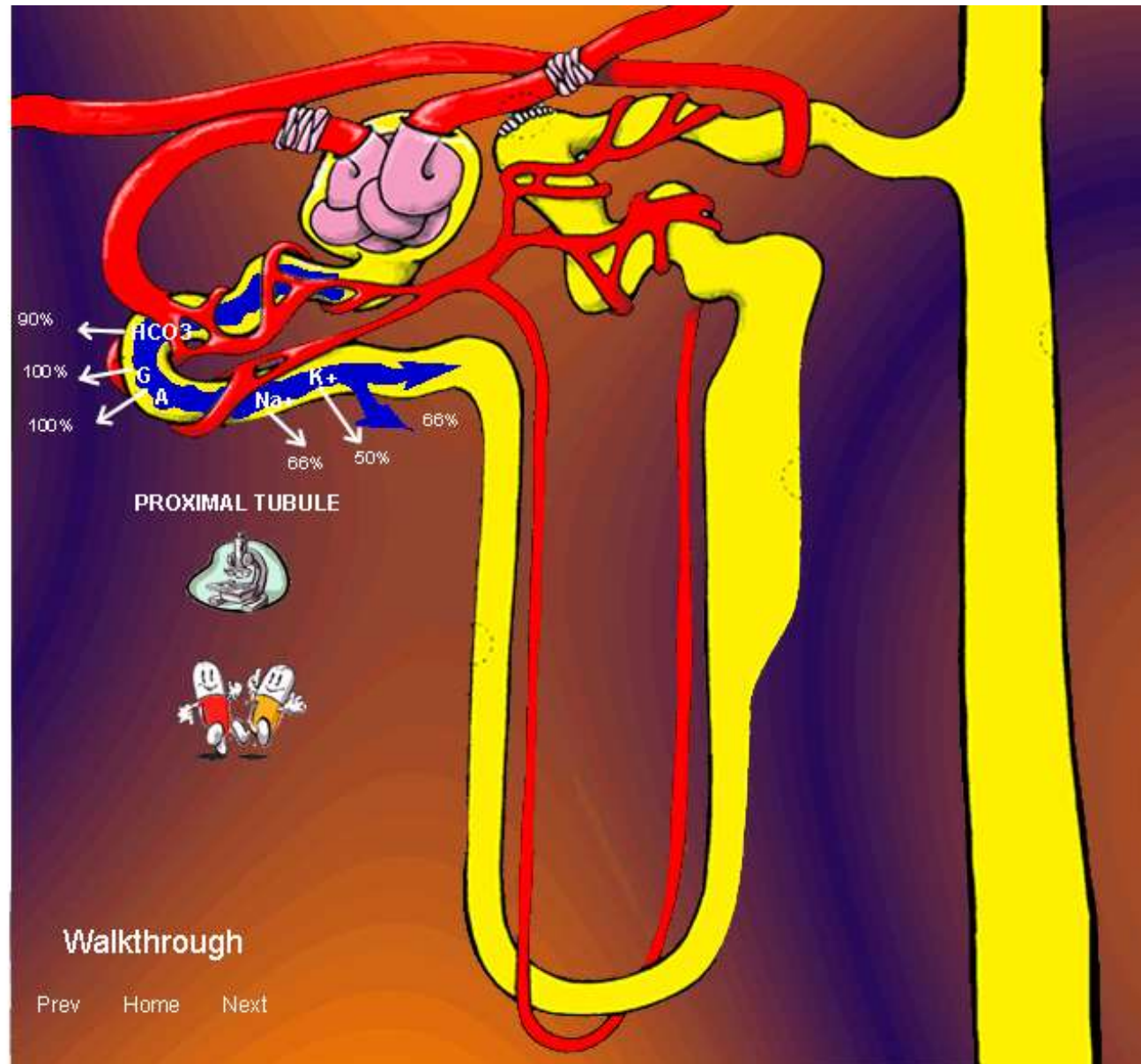
The glomerulus is the first step in filtering the blood entering the kidney. The basement membrane in the glomerulus and the podocytes only allow small molecules and water to pass. Proteins are kept in the bloodstream. Mesangial cells in the glomerulus can relax or constrict based on input from atrial natriuretic peptide, sympathetic innervation, or angiotensin II. Changes in the contraction of the mesangial cells lead to changes of the available area for filtration in the glomerulus, which in turn affects GFR. For more information, check out the [glomerulus module](#).



SINH LÝ THẬN

Proximal Convolved Tubule

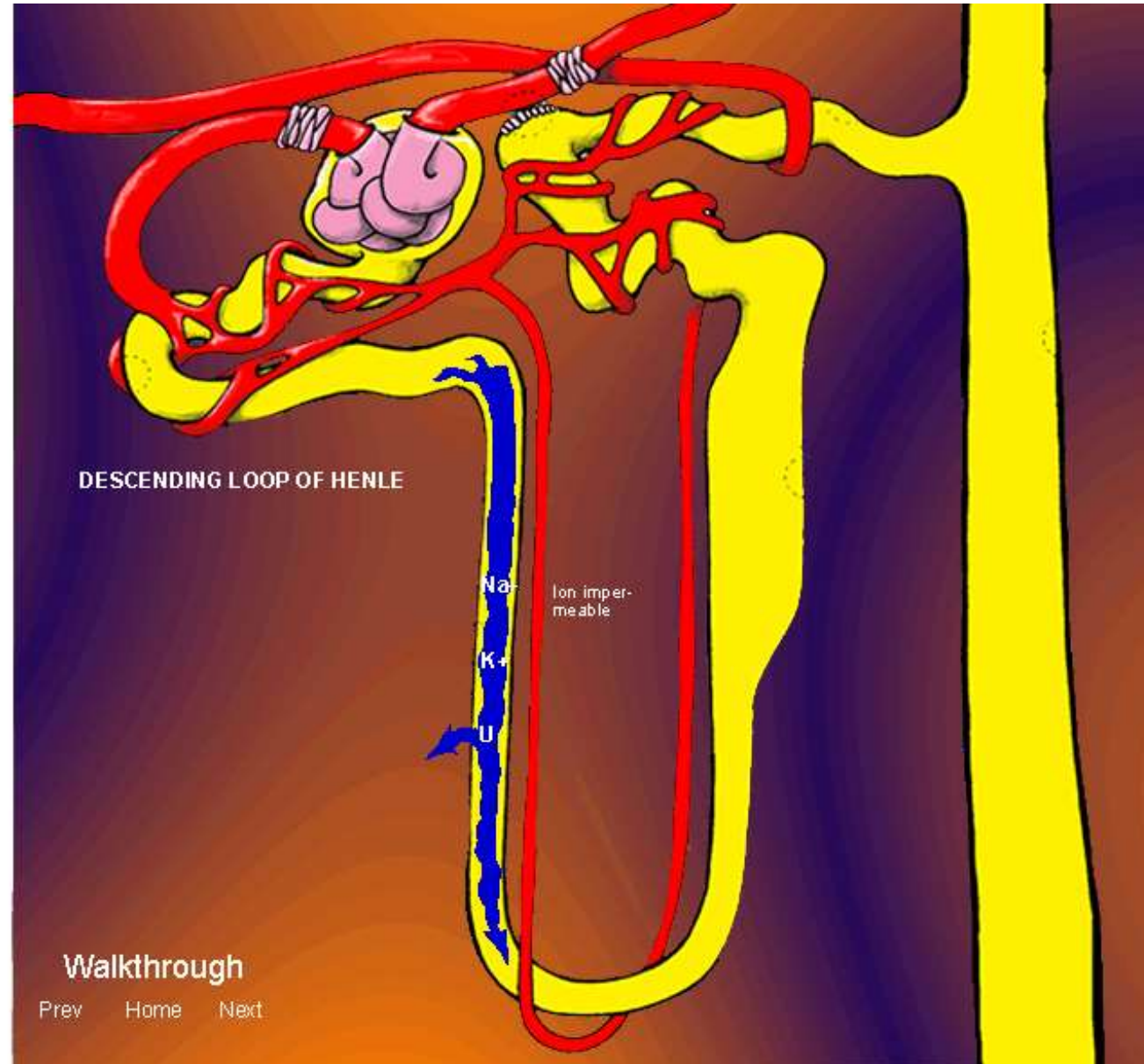
The proximal convoluted tubule is the major site for reabsorption in the nephron. 66% of water passing through the glomerulus is reabsorbed here, along with 66% of Na^+ , 50% of K^+ , 90% of HCO_3^- , 100% of the amino acids that are filtered and 100% of the Glucose that is filtered is reabsorbed here. Because water and sodium are reabsorbed at an equal rate, the tubular fluid to plasma (TF/P) ratio remains 1 in the proximal tubule.



SINH LÝ THẬN

Descending Loop of Henle

The descending loop of Henle is a concentrating section. The descending limb is highly permeable to water, but much less to NaCl and urea. This part of the tubule descends deep into the hyperosmotic medulla, so that by the bottom of the loop, the osmolality of the tubular fluid is equal to that of the surrounding interstitium. However, the composition of the two are significantly different. The tubular fluid osmolality reflects a predominance of NaCl, whereas the medullary interstitium contains mainly urea.

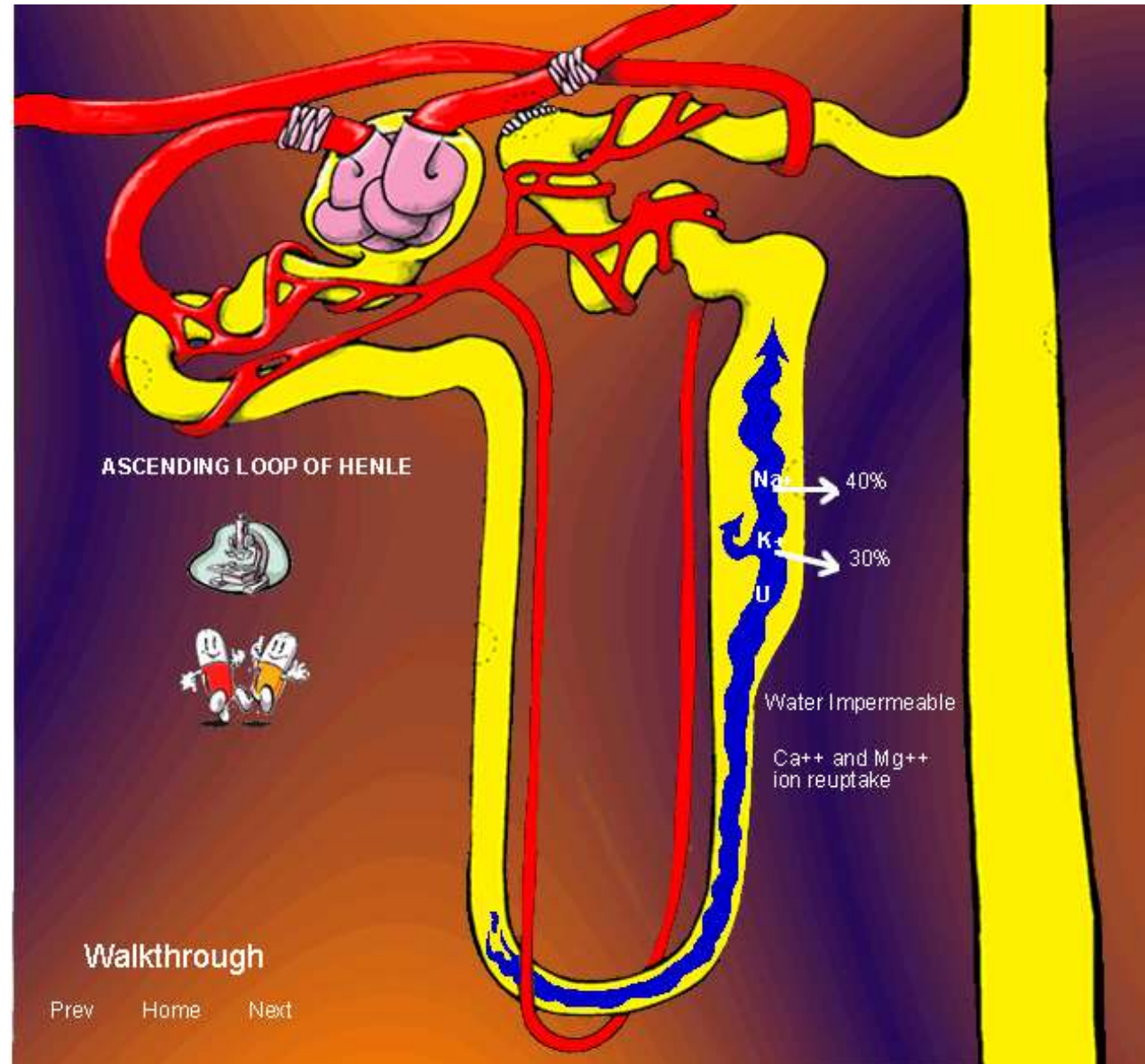


SINH LÝ THẬN

Ascending Limbs of the Loop of Henle

The thin ascending limb is impermeable to water but permeable to NaCl and urea. This section of the nephron serves to equalize the composition differences seen at the bottom of the loop of Henle. As tubular fluid moves up, NaCl moves out of and urea moves into the tubule. The net effect is that the volume and osmolality of the tubular fluid are unchanged, but tubular [NaCl] decreases while tubular [urea] increases.

The thick ascending limb remains impermeable to water, but also becomes impermeable to urea. NaCl, meanwhile, is actively reabsorbed into the interstitium resulting in tubular fluid dilution. At the end of the thick ascending limb, the tubular fluid is hyposmotic with respect to plasma ($TF/P < 1$). Aldosterone acts on this segment to increase NaCl reabsorption.



SINH LÝ THẬN

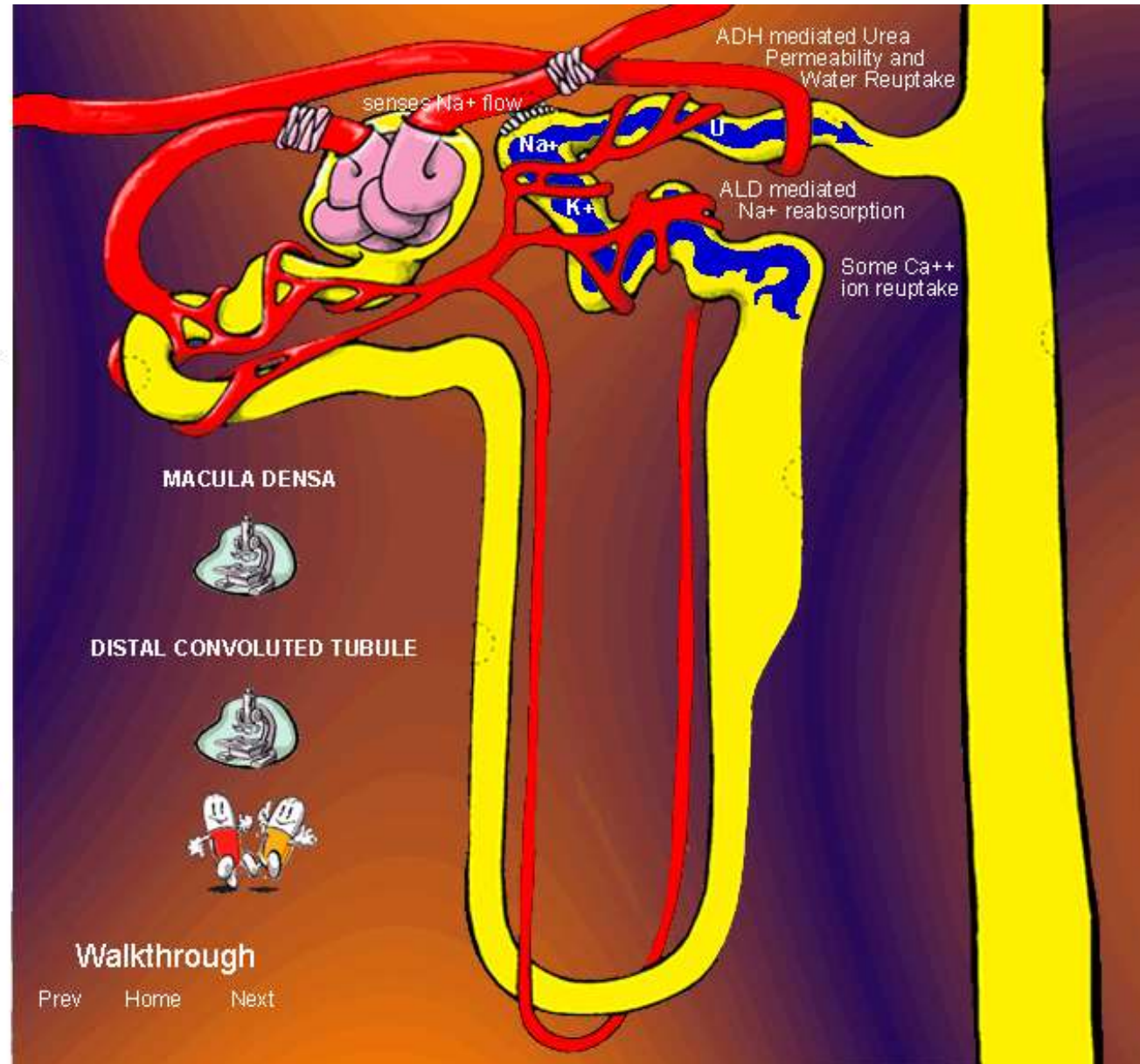
Distal Convolved Tubule

Like the thick ascending limb, the distal tubule is impermeable to urea, but actively reabsorbs NaCl. In the absence of ADH, this segment has extremely low water permeability. Because of this fact, the DCT is also a diluting segment, as water is retained in the tubule and NaCl is removed. By the end of the DCT, the tubular fluid is hypoosmotic with respect to plasma ($TF/P < 1$).

Also as in the thick ascending limb, sodium reabsorption is regulated by aldosterone (ALD). ADH influences water and urea permeability in the DCT as well.

Macula Densa/ Juxtaglomerular Apparatus

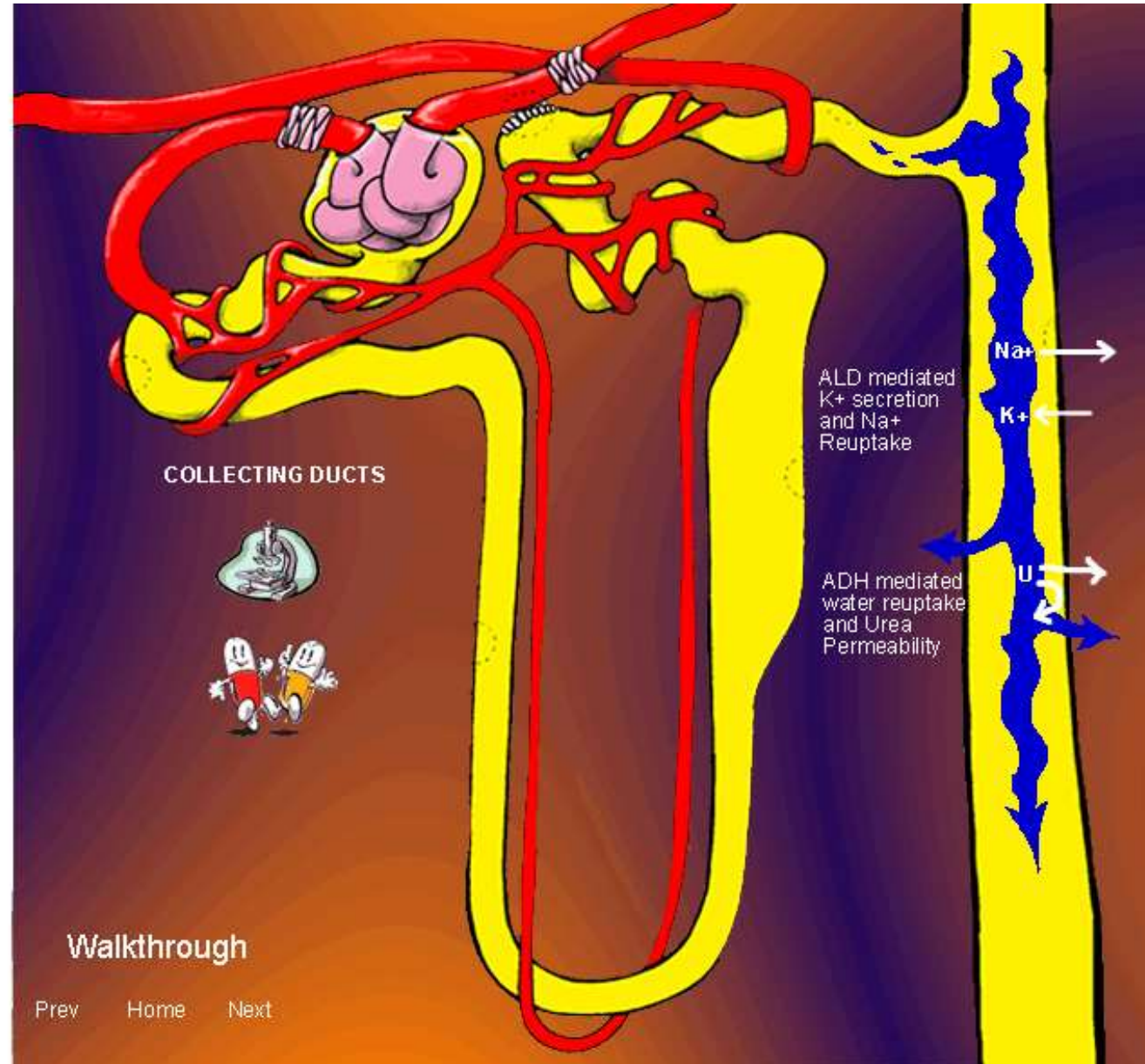
This portion of the nephron senses (1) pressure in the renal tubule and (2) total Na⁺ flow through the nephron. It then regulates the release of renin based on this input.



SINH LÝ THẬN

Collecting Ducts

The cortical collecting duct acts exactly as the DCT. The medullary collecting duct actively reabsorbs NaCl and is slightly more permeable to water and urea, even in the absence of ADH. As a result, a small amount of urea can enter the tubular fluid, and a small amount of water can be reabsorbed. Water permeability depends on the influence of ADH. With no ADH or a block of ADH function the nephron is unable to concentrate urine and water is lost. With too much ADH the body retains water and very concentrated urine is produced. ADH also regulates urea permeability in the collecting ducts. Increased ADH leads to increased urea permeability which is used to create a larger concentration gradient in the renal medulla. This facilitates increased water reabsorption.



NGUYÊN LÝ HOẠT ĐỘNG

➤ Thuốc lợi tiểu là gì?

- Thuốc làm tăng lưu lượng dòng nước tiểu
- TLT hữu dụng trong lâm sàng cũng tăng thải Na^+ (lợi niệu natri-natriuresis) và một anion đi kèm, thường là Cl^- .

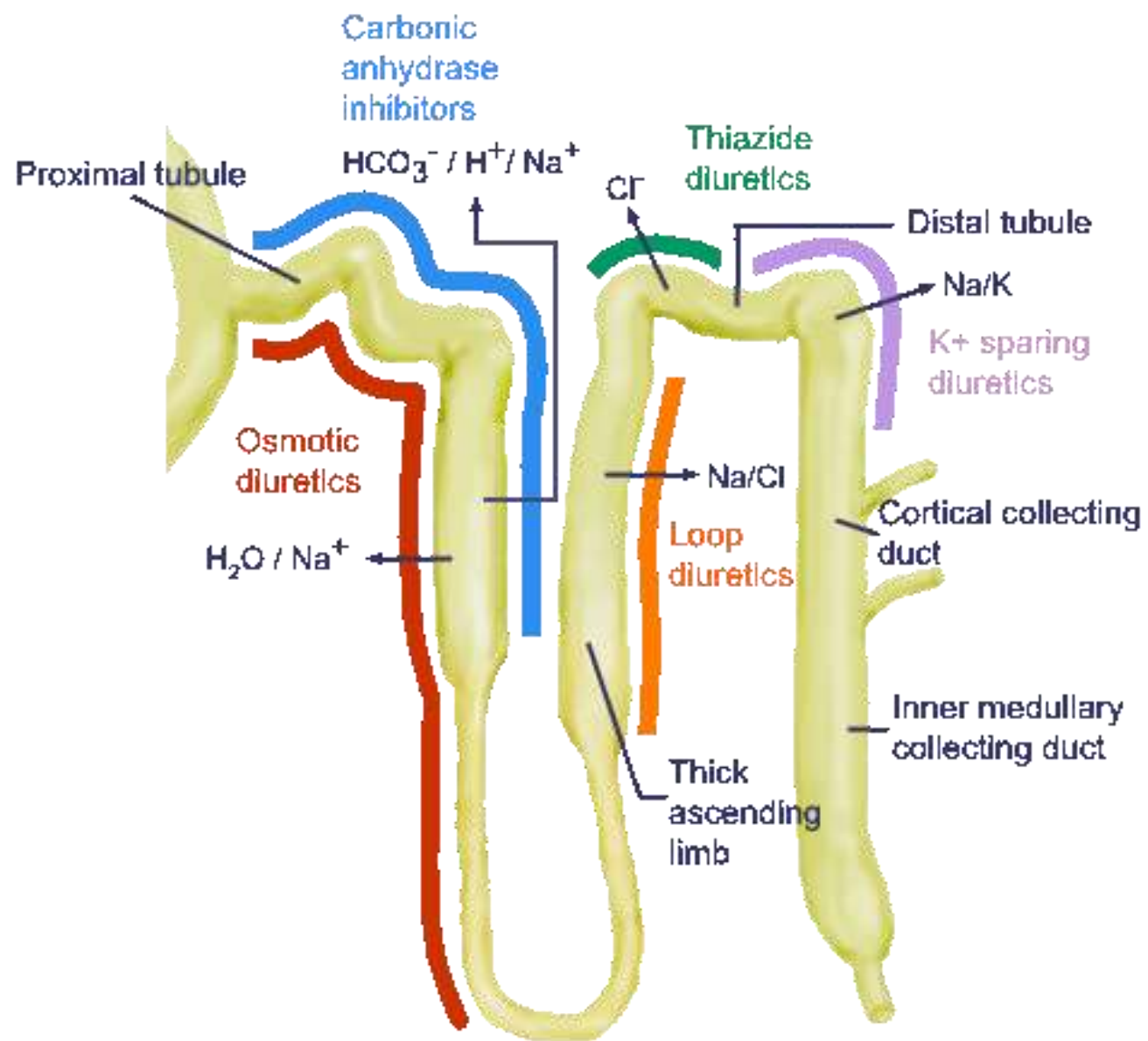
➤ Kìm hãm lợi tiểu-*diuretic braking*

- Làm thải Na^+ chỉ trong giới hạn Na^+ ăn vào
- Do cơ chế bù trừ
 - Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm
 - Hoạt hóa trục renin–angiotensin–aldosterone
 - Giảm huyết áp động mạch (làm giảm áp lực lợi niệu natri)
 - Phì đại tế bào biểu mô thận, tăng biểu hiện transporter biểu mô thận
 - Thay đổi hormones lợi niệu natri như ANP

NGUYÊN LÝ HOẠT ĐỘNG

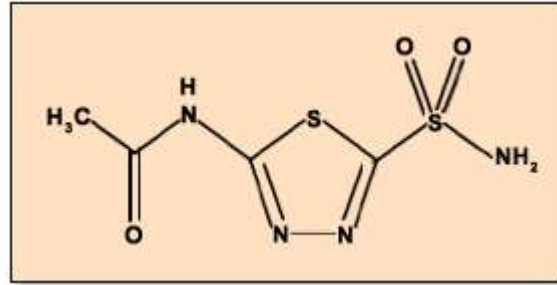
Diuretic Mechanism	CATIONS					ANIONS			URIC ACID		RENAL HEMODYNAMICS			
(Primary site of action)	Na ⁺	K ⁺	H ⁺ ^b	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	Acute	Chronic	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibitors of CA (proximal tubule)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Osmotic diuretics (loop of Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inhibitors of Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ symport (thick ascending limb)	++	++	+	++	++	++	+ ^c	+ ^c	+	-	V(+)	NC	V(-)	-
Inhibitors of Na ⁺ -Cl ⁻ symport (distal convoluted tubule)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+ ^c	+ ^c	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inhibitors of renal epithelial Na ⁺ channels (late distal tubule, collecting duct)	+	-	-	-	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonists of mineralocorticoid receptors (late distal tubule, collecting duct)	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

PHÂN LOẠI

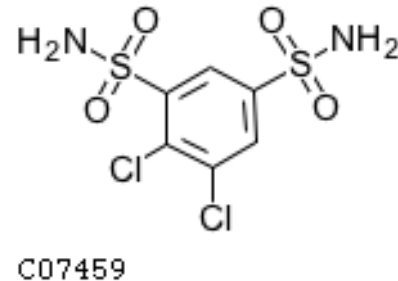


THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

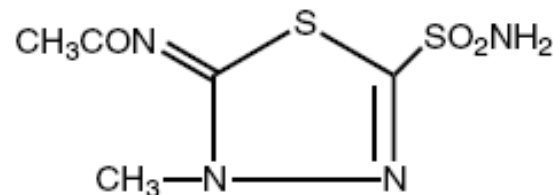
➤ Acetazolamide (Diamox)



➤ Dichlorphenamide (Daranide)



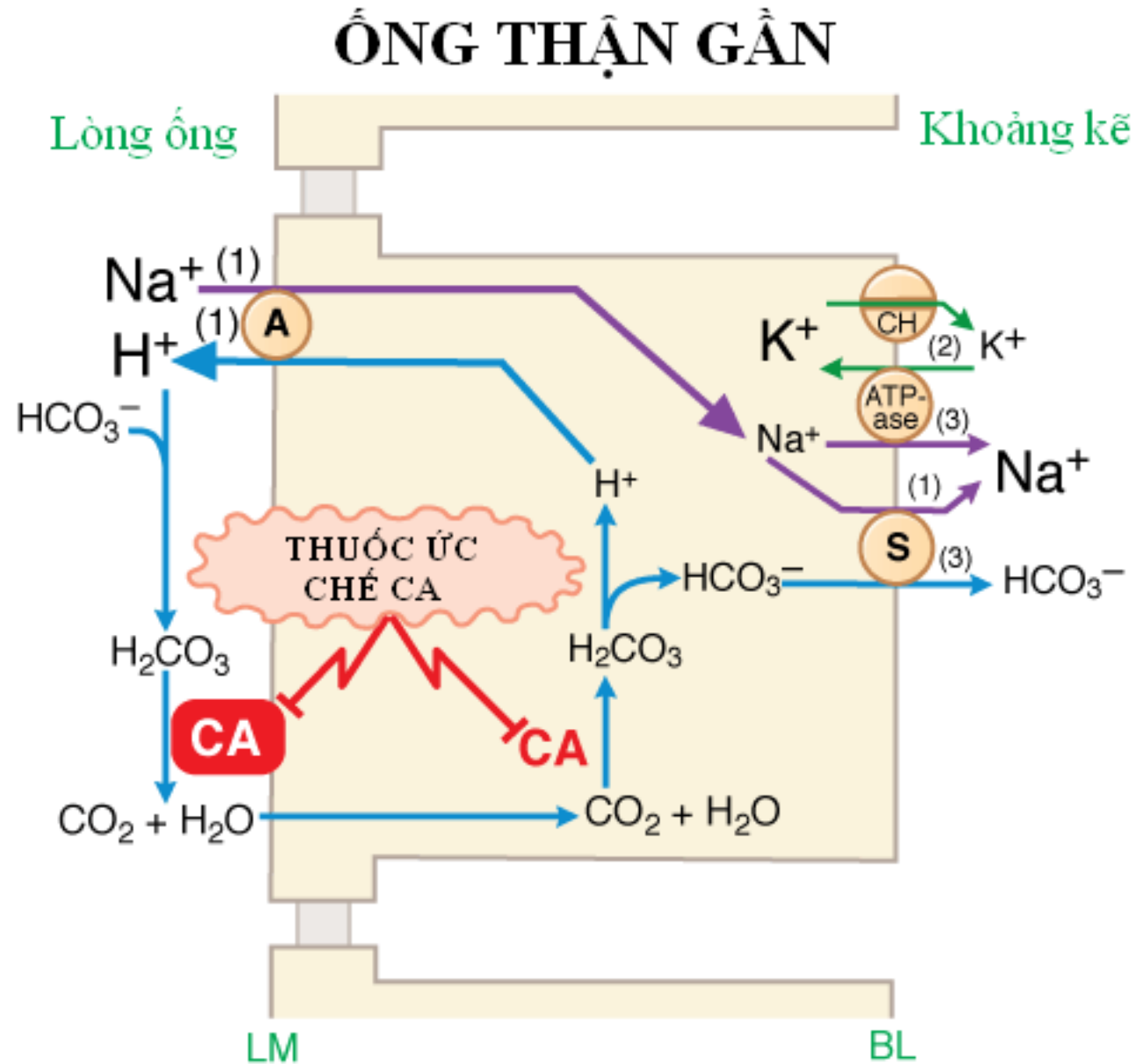
➤ Methazolamide (Neptazane)



Molecular formula: C₅H₈N₄O₃S₂

Molecular weight: 236.26

THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE



THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

➤ Tác dụng lên sự bài tiết nước tiểu

- HCO_3^- : \uparrow 35%
Kiềm hoá nước tiểu toan chuyển hoá
- Cl^- \uparrow nhẹ
- Na^+ \uparrow 5% K^+ \uparrow 70%
- Phosphate: \uparrow
- Mg^{2+} , Ca^{2+} ít ảnh hưởng
- Tự giới hạn

THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

➤ Tác dụng trên huyết động thận:

- TGF (+)
- RBF ↓
- GFR ↓

➤ Tác dụng khác:

- Dị cảm
- Buồn ngủ
- Chống động kinh

THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

➤ Độc tính:

- Ít gặp
- Sulfonamide: suy tuỷ, nhiễm độc da, sang thương thận, dị ứng

➤ Tác dụng bất lợi, CCĐ, tương tác thuốc:

- Kiểm hoá nước tiểu /Toan hoá máu

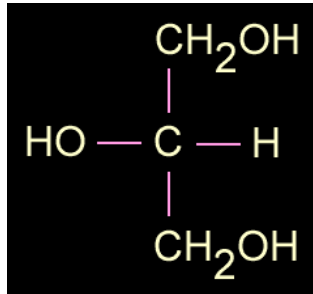
THUỐC ỨC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE

➤ Ứng dụng:

- Glaucoma góc mở, trước mổ glaucoma góc đóng
- Phù: suy tim/thuốc
- Động kinh
- Ngừa say núi
- Kiểm hoá nước tiểu: do TLT làm mất H^+

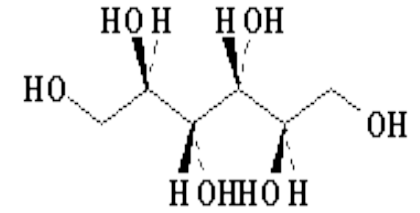
THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

➤ Glycerine

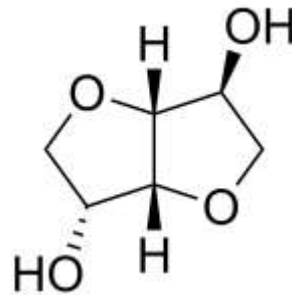


➤ Mannitol

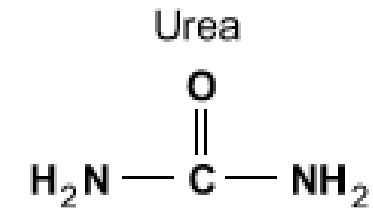
Mannitol
 $C_6H_{14}O_6$



➤ Isosorbide



➤ Urea



THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

➤ Cơ chế - Vị trí tác động

- Ống thận gần thẩm thấu
- Quai Henle – chủ yếu giảm tính ưu trương tuỷ thận

THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

➤ Tác dụng trên sự bài tiết nước tiểu

- Tăng thải hầu hết các chất điện giải

➤ Tác dụng trên huyết động thận

- $P_{GC} \uparrow$
- $\pi_{GC} \downarrow$
- $P_T \uparrow$

⇒ GFR

THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

➤ Tác dụng bất lợi

- Nước: nội bào → ngoại bào
 - Phù phổi/suy tim, sung huyết phổi
 - Hạ Na^+ /máu
- Mất nước > muối
 - Tăng Na^+ /máu, mất nước

➤ CCĐ

- Vô niệu
- Chảy máu nội sọ

THUỐC LỢI TIỂU THẨM THẤU

➤ Ứng dụng

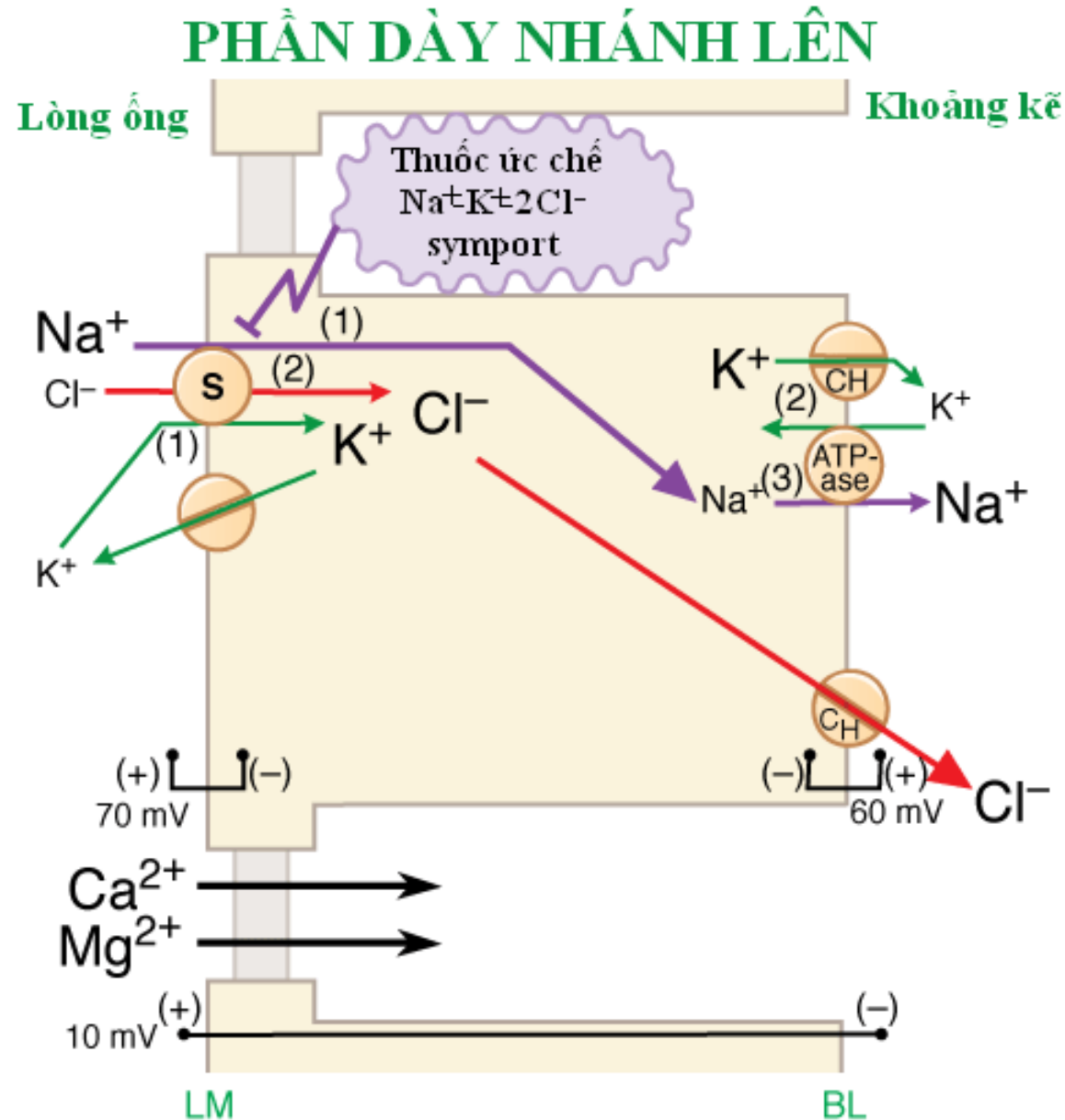
- \$ mất cân bằng do thẩm phân
- Giảm áp lực nhãn cầu
- Giảm phù não

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER

- TLT quai
- TLT mạnh

- Furosemide
- Ethacrynic acid
- Torsemide
- Bumetanide

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER



THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Tác dụng lên sự bài tiết nước tiểu

- Na^+ , Cl^- \uparrow 25%
- Ca^{2+} , Mg^{2+} \uparrow
- K^+ , H^+ \uparrow
- Cô đặc, pha loãng nước tiểu (-)

➤ Tác dụng lên huyết động thận

- Thay đổi

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Tác dụng khác

- Tăng nhanh dung lượng tĩnh mạch
- Thay đổi thành phần điện giải nội dịch tại trong

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Tác dụng bất lợi

- RL cân bằng nước-điện giải
 - Hạ Na^+ /máu
 - Kiểm hoá máu
- Độc trên tai
 - Điếc

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Ứng dụng

- OAP
- Suy tim sung huyết
- Tăng huyết áp
- \$ thận hư
- Báng
- Tăng Ca^{2+} /máu
- Hạ Na^+ /máu đe dọa tính mạng

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ SYMPORTER

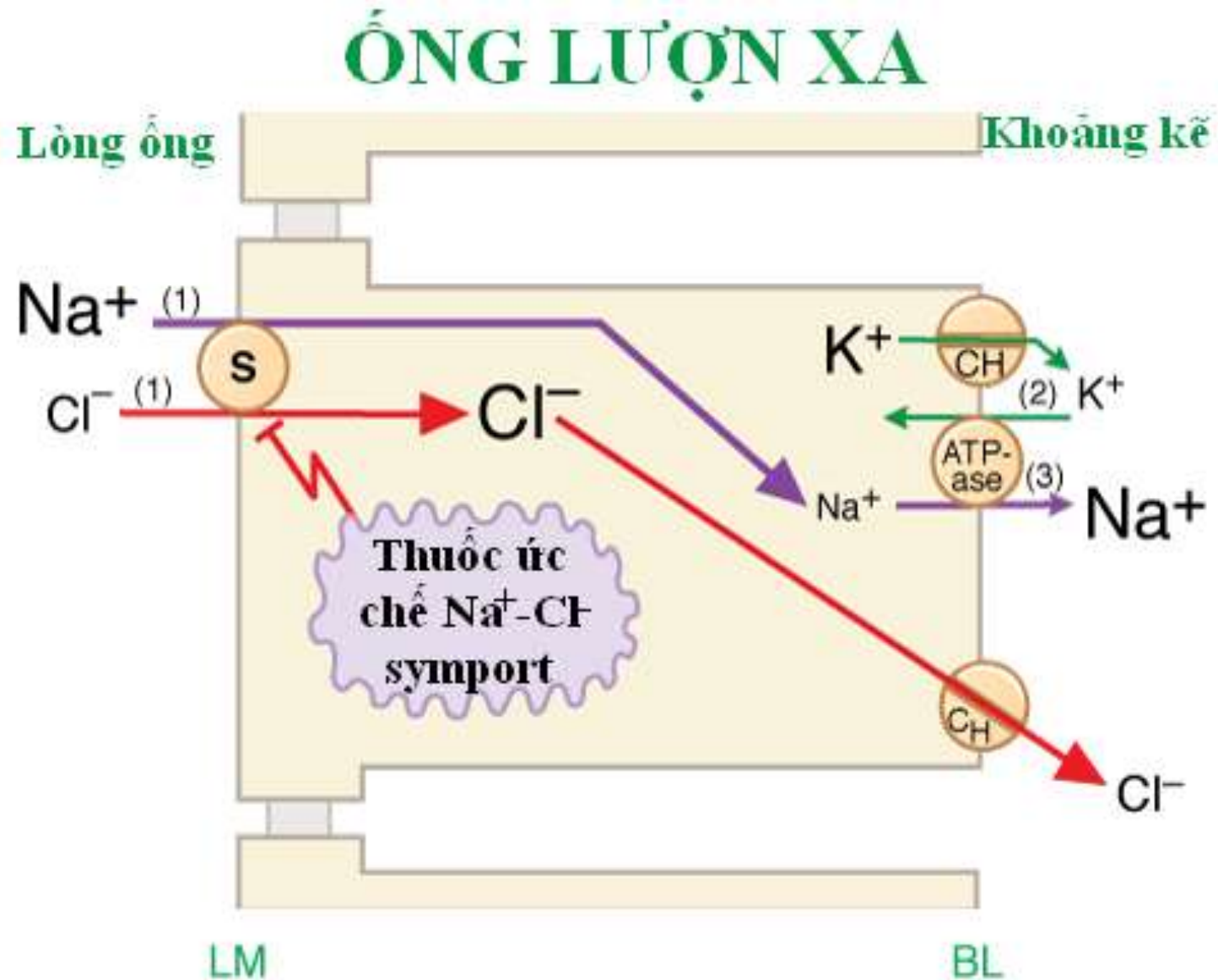
➤ Thiazide

- Chlorothiazide
- Hydrochlorothiazide

➤ TLT giống Thiazide

- Indapamide
- Chlorthalidone

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ SYMPORTER



THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Tác dụng lên sự bài tiết nước tiểu

- Na^+ , Cl^- \uparrow 5%
- K^+ , H^+ \uparrow
- Pha loãng nước tiểu \downarrow
- Cô đặc nước tiểu N

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Tác dụng trên huyết động thận

- RBF N
- GFR ↓ do P_T ↓
- TGF N

➤ Tác dụng bất lợi

- Rối loạn nước-điện giải
- Quinidine xoắn đỉnh

THUỐC ỨC CHẾ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ SYMPORTER

➤ Ứng dụng

- Phù: tim, gan, thận, điều trị corticoid
- Tăng huyết áp: đơn trị/phối hợp

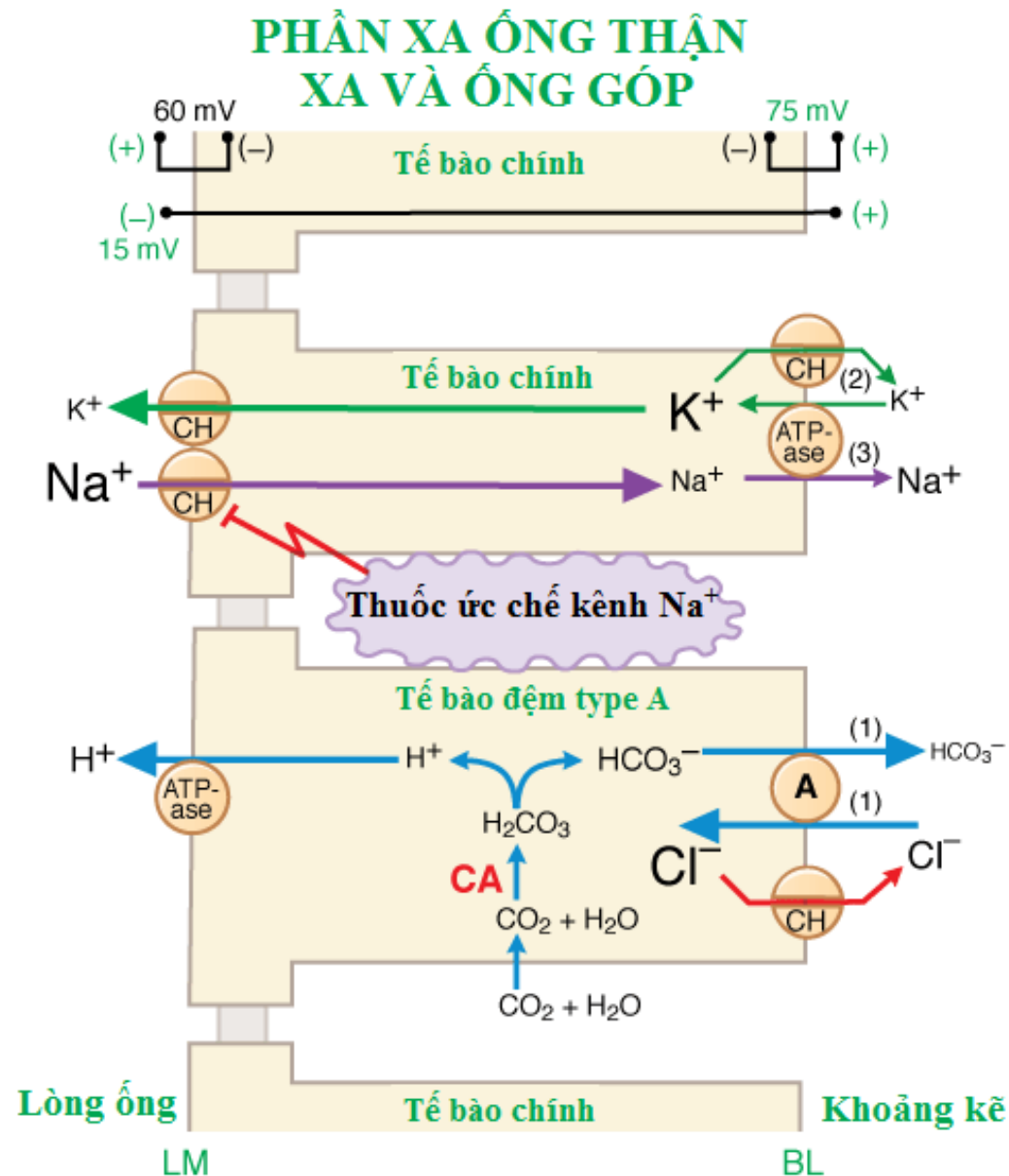
THUỐC ỨC CHẾ KÊNH Na^+ BIỂU MÔ THẬN

➤ TLT giữ K^+

➤ Triamterene

➤ Amiloride

THUỐC ỨC CHẾ KÊNH Na^+ BIỂU MÔ THẬN



THUỐC ỨC CHẾ KÊNH Na^+ BIỂU MÔ THẬN

➤ Tác dụng trên sự bài tiết nước tiểu

- Na^+ , Cl^- \uparrow 2%
- K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} \downarrow

➤ Tác dụng trên huyết động thận: N

➤ Tác dụng bất lợi

- K^+ /máu \uparrow

THUỐC ỨC CHẾ KÊNH Na^+ BIỂU MÔ THẬN

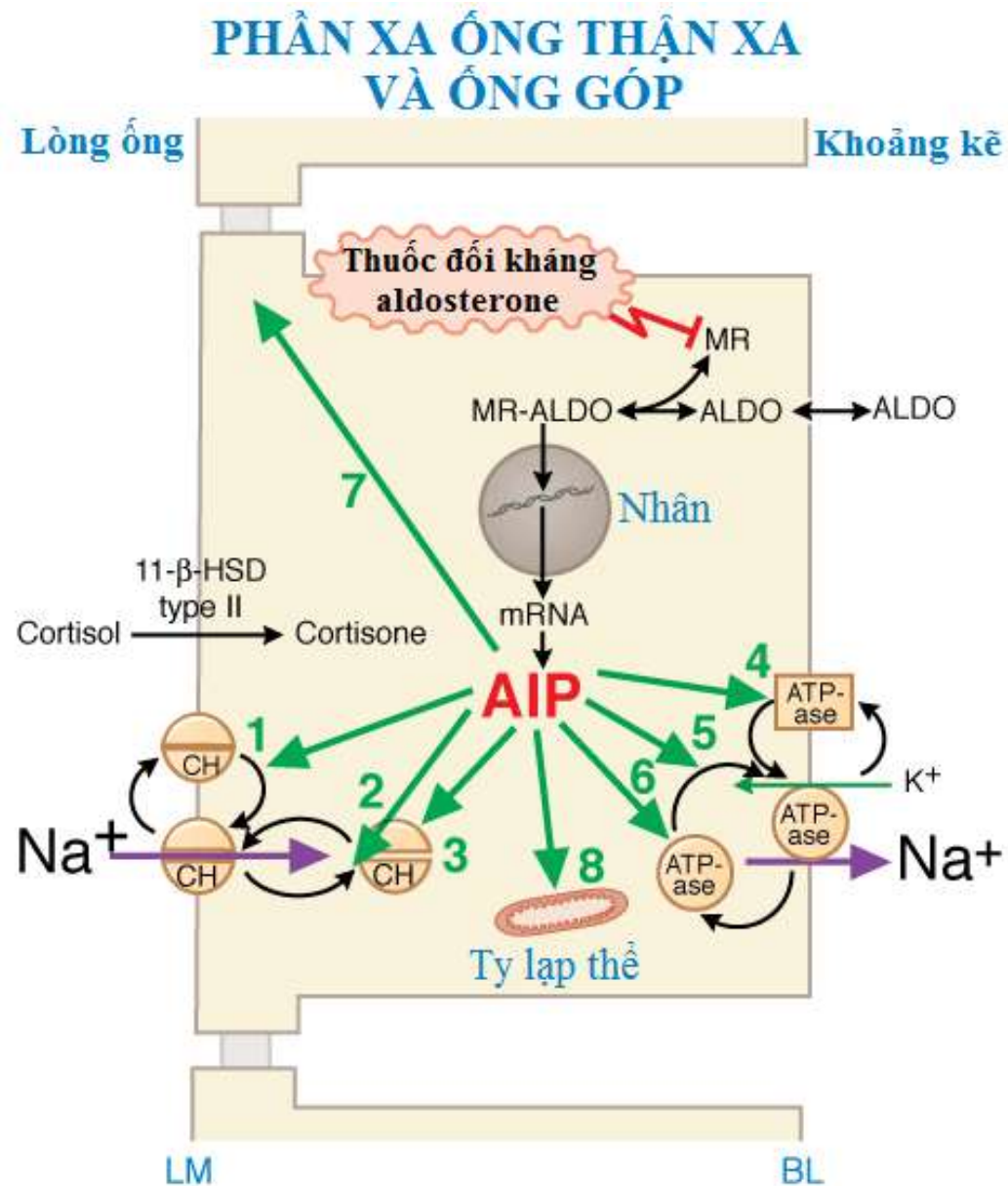
➤ Ứng dụng

- Phối hợp với TLT khác

CHẤT ĐỐI VẬN THỤ THỂ MINERALOCORTICOID

- Chất đối kháng aldosterone
- Spironolactone
- TLT giữ K^+

CHẤT ĐỔI VẬN THỤ THỂ MINERALOCORTICOID



ENaC →

CHẤT ĐỐI VẬN THỤ THỂ MINERALOCORTICOID

➤ Tác dụng lên sự bài tiết nước tiểu

- Giống thuốc ức chế kênh Na^+ biểu mô thận
- Phụ thuộc vào mức aldosterone nội sinh

CHẤT ĐỔI VẬN THỤ THỂ MINERALOCORTICOID

- Tác dụng trên huyết động thận
- Tác dụng bất lợi
 - Tăng K^+ /máu
 - Steroid sinh dục

CHẤT ĐỐI VẬN THỤ THỂ MINERALOCORTICOID

➤ Ứng dụng

- Phối hợp với TLT khác
- Cường aldosterone: nguyên phát, thứ phát

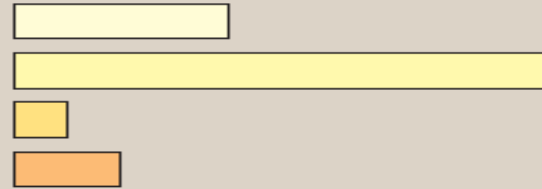
PHỐI HỢP THUỐC LỢI TIỂU

- Phối hợp 2 TLT có vị trí tác động khác nhau → hiệp đồng rõ
- Thuốc lợi tiểu quai và thiazide
- TLT giữ K^+ và thuốc ức chế CA, TLT quai, hay thiazide

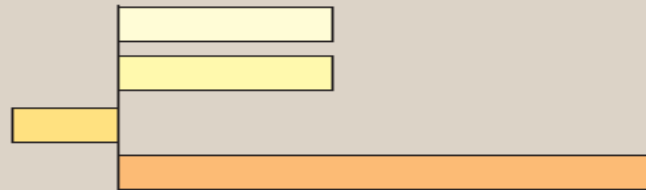
← Giảm thải/
nước tiểu

→ Tăng thải/
nước tiểu

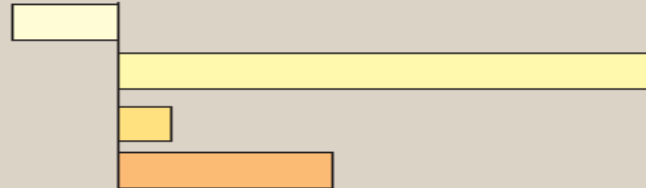
Thải Na^+



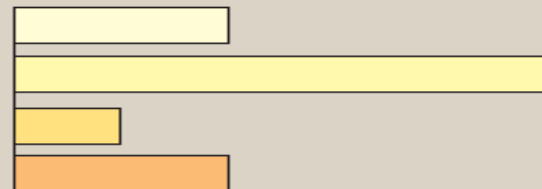
Thải K^+



Thải Ca^{2+}



Thể tích nước tiểu



KẾT LUẬN

- Thuốc lợi tiểu Thiazide
- Thuốc lợi tiểu quai
- Thuốc lợi tiểu giữ K
- Acetazolamide

KẾT LUẬN

- Theo dõi RL nước-điện giải
- Có thể phối hợp thuốc

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 2011.
- Katzung' Basic & Clinical Pharmacology, 12th edition, 2012.
- Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 10th edition, 2013.
- Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6th Edition, 2015.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Sinh viên làm phản hồi cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy

bsbaotran@yahoo.com