

Farmakološke karakteristike diuretika i njihova zlouporaba

Tolić, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:249090>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Antonela Tolić

**Farmakološke karakteristike diuretika i njihova
zlouporaba**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Ovaj diplomski rad posvećujem svom pokojnom ocu, Goranu, i majci, Dragici, koji su me naučili kako vjerovati u sebe te da su strahovi samo naučeni obrasci koji se mogu promijeniti.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, na pruženoj pomoći i stručnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Diuretici	1
1.2. Povijest	2
2. OBRAZLOŽENJE TEME	4
3. MATERIJALI I METODE	5
4. REZULTATI I RASPRAVA	6
4.1. Anatomske i fiziološke karakteristike bubrega	6
4.1.1. Nefron	7
4.1.2. Proksimalni zavijeni kanalić	9
4.1.3. Henleova petlja	9
4.1.4. Distalni zavijeni kanalić	10
4.1.5. Sabirne cjevčice i cijevi	10
4.2. Diuretici	11
4.2.1. Lijekovi s djelovanjem u proksimalnom tubulu	11
4.2.2. Osmotski diuretici	14
4.2.3. Diuretici Henleove petlje	15
4.2.4. Diuretici distalnog tubula	17
4.2.5. Diuretici sabirnog kanala	19
4.2.6. Antidiuretski hormon	21
4.3. Sport	23
4.3.1. Doping kontrola	24
4.3.2. Analiza	25
4.3.3. Učinci diuretika na organizam	26
4.3.4. Sportaši	27
4.4. Klinički slučaj	31
5. ZAKLJUČCI	34
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	35

7. LITERATURA	37
8. SAŽETAK	40
8. THE SUMMARY	41

1. UVOD

1.1. Diuretici

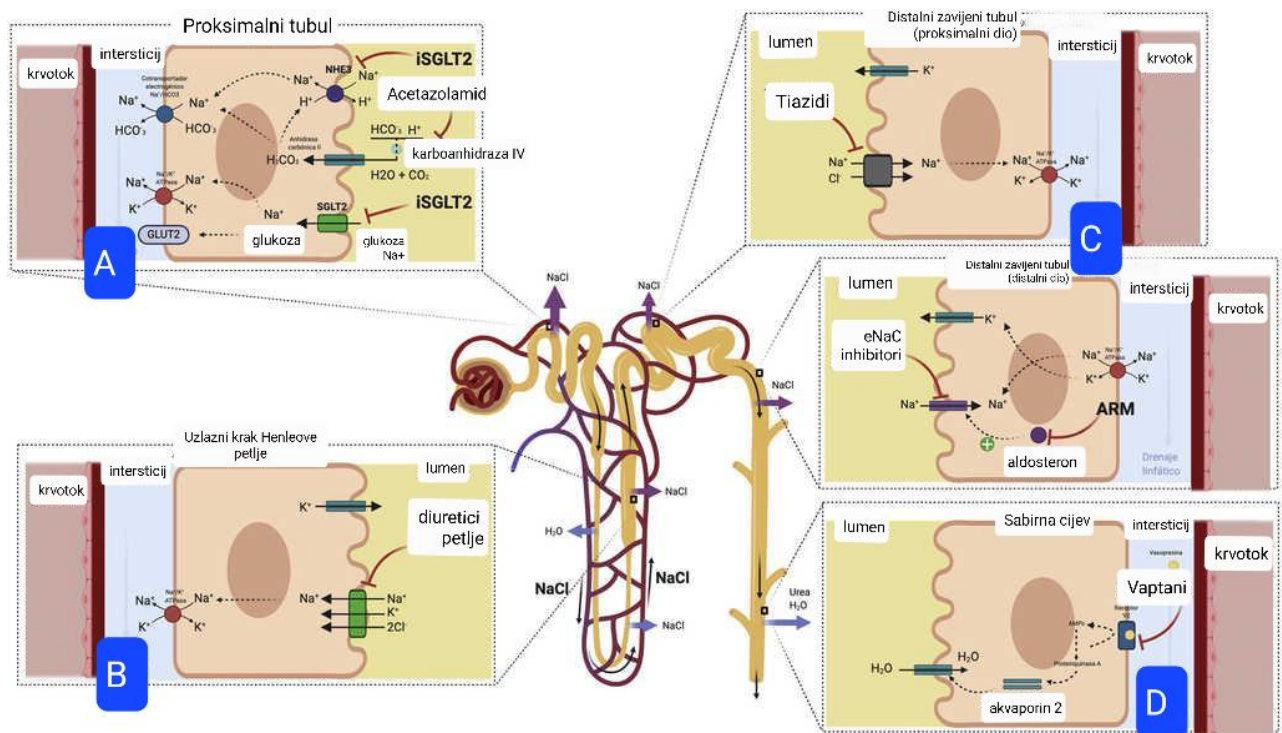
Diuretici su lijekovi koji djeluju primarno na smanjenje reapsorpcije natrija (Na^+) i klorida (Cl^-) iz filtriranog urina te posljedično dovode do gubitka vode smanjujući volumen ekstracelularne tekućine. Svoj učinak postižu djelovanjem na stanice nefrona - strukturne i funkcionalne jedinice bubrega ili mijenjanjem svojstava filtriranog urina. Neke od indikacija za primjenu diuretika su: arterijska hipertenzija, stanja praćena retencijom tekućine (akutno/kronično srčano zatajivanje, nefrotski sindrom, ciroza jetre), elektrolitski disbalans (hiperkalijemija, hiperkalciurija), endokrinološki poremećaji (hiperaldosteronizam, nefrogeni dijabetes insipidus) te stanja otrovanja radi eliminacije toksičnih tvari (Selthofer-Relatić, 2016).

Dijele se u nekoliko skupina prema mehanizmu i mjestu djelovanja:

1. lijekovi s djelovanjem u proksimalnom tubulu (acetazolamid)
2. osmotski diuretici (manitol)
3. diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid, bumetanid, etakrinska kiselina)
4. diuretici distalnog tubula (hidroklorotiazid, klortalidon, indapamid)
5. diuretici sabirnog kanala (amilorid, triamteren, spironolakton, eplerenon).

Posebnu skupinu čine antagonisti receptora za vazopresin (konivaptan, tolvaptan).

Iako je učinak diuretika koji se vežu za određene molekule stanica nefrona predvidiv (Slika 1), konačan učinak može biti bitno modificiran zbog promjena u transportu tekućine i elektrolita do kojih dolazi u segmentima nefrona distalno od primarnog mjesta djelovanja diuretika (Mavrić i sur., 2010).



Slika 1. Shematski prikaz mehanizma i mjesta djelovanja diuretika. *A* odjeljku pripadaju diuretici proksimalnog tubula (inhibitori enzima karboanhidraze), *B* odjeljku diuretici Henleove petlje (inhibitori $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ suprijenosnika), *C* odjeljku diuretici distalnog tubula (inhibitori Na^+/Cl^- suprijenosnika) te *D* odjeljku diuretici sabirnog kanala (inhibitori Na^+ kanala i antagonisti mineralokortikoidnih receptora, MR). Također, još postoje diuretici koji ostvaruju učinak na više dijelova nefrona istovremeno (preuzeto i prilagođeno prema de la Espriella i sur., (2021) uz dopuštenje izdavača).

1.2. Povijest

Još u antičko doba i doba starog Egipta ljudi su pokušavali pronaći način kako da povećaju izlučivanje vode i tako utječu na olakšavanje tegoba kod „vodene bolesti“ (engl. dropsy). Tada su se u velikoj mjeri koristile određene biljke koje ostvaruju diuretski učinak, kao što su borovica, sena, cimet, kopar, pelin te zimzelen. Za istu indikaciju su se primjenjivale i fizičke metode poput pijavica ili mehaničkog puštanja krvi.

Tek u 16. stoljeću se pojavljuje prvi lijek s utjecajem na povećanje diureze, a to je bio kalomel, mineral živinog klorida. Krivac za to bio je zapravo Paracelsus koji je bio preteča

ijatrokemijske terapije, prema kojoj se bolesti objašnjavaju kao poremećaji kemijskih procesa i tretiraju se kemijskim sredstvima. U liječenje je uveo kemijske lijekove, odnosno živu, bakar, željezo, srebro i sumpor. Kako se živa dugo koristila samo u anorganskom obliku za različite indikacije, dolazilo je do medicinskog trovanja živom, tj. nesvjesnog trovanja s namjerom liječenja. Prvi znaci trovanja su suhoća usta i grla, tegobe pri disanju, bol u prsima, drhtavica, razdražljivost, nepreciznost u pokretima ruke, a pri većem trovanju dolazi do gubitka pamćenja, grčeva, oduzetosti i smrti. Zbog svega navedenog u 20. stoljeću se više koriste organski spojevi žive, a u periodu kada je počinjao Drugi svjetski rat su bile prihvaćene 4 supstance koje su povećavale izlučivanje urina, a to su: kofein, digitalis, tvari za zakiseljavanje urina i već spomenuti organski spojevi žive (Antić, 2014).

Godine 1920. u kliničku upotrebu uveden je merbafen, organski živin spoj. Primijenjen je kao antisifilisno sredstvo kod edematoznih bolesnika na bolničkom odjelu gdje se diureza pratila rutinski i pokazao se djelotvornim diuretikom, iako je bio toksičan. Premda su živini diuretici vrlo učinkoviti, oni imaju i značajne popratne toksične učinke te se više ne rabe. Sljedeći korak bilo je otkriće enzima karboanhidraze u bubrezima čijom se inhibicijom povećava izlučivanje urina. Na tom mehanizmu temelji se djelovanje spojeva iz skupine sulfonamida koji su se 30-ih godina 20. stoljeća koristili za liječenje bakterijskih infekcija te je 1951. godine u terapiju uveden acetazolamid. Međutim, njegov diuretski učinak nije jak i danas se rabi u liječenju kroničnog glaukoma jer smanjuje stvaranje očne vodice te u prevenciji retencije tekućine i razvoja edema pluća i mozga kod uspona na velike visine (akutna visinska bolest) (Mavrić i sur., 2010).

Schwartz je 1949. godine primijenio sulfonamide kod tri bolesnika sa srčanim zatajivanjem, ali iako je zabilježen dramatičan oporavak, zaključak je bio da su ti lijekovi previše toksični za dugotrajnu i rutinsku primjenu. Promjenom formule sulfonamida Novello i Sprague su 1957. godine sintetizirali klorotiazid, relativno siguran i djelotvoran diuretik, kako su to ubrzo dokazali Beyer, Baer, Russo i Haimbach. Za povijest diuretika tada je završilo razdoblje slikovito nazvano BC (prema engl. *before chlorothiazide*) i započelo razdoblje AD (prema engl. *after Diuril*®). Daljnje modifikacije molekule klorotiazida dovele su do razvoja hidroklorotiazida te snažnijih diuretika (furosemid, etakrinska kiselina, bumetanid) i diuretika koji štede kalij (amilorid, triamteren). Danas diuretici spadaju među najpropisivanije lijekove, posebno u liječenju arterijske hipertenzije i zatajivanja srca (Ivanuša, 2009).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Otkako postoje sportska natjecanja postoji i želja za ostvarivanjem prednosti pred drugima ili bolje rečeno želja da se stekne titula najboljeg. Međutim, još je važnija činjenica da je iz godine u godinu sve naglašenija želja BRZOG ostvarenja željenog sportskog rezultata te je kao posljedica toga u porastu upotreba zabranjenih sredstava i metoda. Primjeri zabranjenih sredstava i metoda tijekom natjecanja i izvan natjecanja su: neodobrene tvari (npr. tvari čiji je razvoj prekinut), anabolička sredstva, peptidni hormoni, čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju, agonisti beta-2-adrenoreceptora, hormoni i modulatori metabolizma te diuretici i maskirna sredstva (osim drospirenona, pamabroma, topički primijenjenih inhibitora karboanhidraze (dorzolamid, brinzolamid) te lokalne primjene felipresina u dentalnoj anesteziji) (https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_en_final_9_september_2022.pdf).

Popis zabranjenih tvari i metoda uređuje Svjetska antidoping agencija (u daljnjem tekstu WADA, od *World Antidoping Agency*). WADA je osnovana 1999. godine i od tada surađuje s nacionalnim antidoping agencijama (NADO), Međunarodnim olimpijskim odborom, međunarodnim i nacionalnim sportskim savezima, ali i s vladama zemalja potpisnicima Međunarodne konvencije protiv dopinga u sportu, usvojene u Parizu 19. listopada 2005. godine. Hrvatska je potpisala navedenu konvenciju u srpnju 2007. godine (Pivalica, 2019). WADA također objavljuje na svojoj stranici izvješća laboratorija, odnosno statističke podatke koji govore o učestalosti zloupotrebe pojedinih skupina lijekova. Tako se u izvješću iz 2020. godine može pronaći da su na laboratorijskim testovima najviše otkrivene anaboličke tvari (zastupljenost 47 % od ukupnog broja uzoraka), stimulansi (15 %) te diuretici (14 %), a od diuretika najviše su bili prisutni furosemid (29 %) te hidroklorotiazid (22 %) (https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/2020_anti-doping_testing_figures_en.pdf).

S vremenom sve više raste svijest o tome da je doping sportski, etički, tehnički, znanstveni, pravni, a nadasve zdravstveni problem jer bilo kakva neumjerena upotreba bilo kojeg zabranjenog sredstva ili metode ne može završiti pozitivnim ishodom. Ovim će se diplomskim radom prikazati farmakološka svojstva lijekova iz skupine diuretika te izazovi vezani uz njihovu zabranjenu primjenu tijekom sportskih natjecanja.

3. MATERIJALI I METODE

Diplomski rad je teorijskog karaktera, stoga istraživanje uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. Korišteni su udžbenici iz fiziologije i farmakologije za prikaze i opise histološke građe i fiziologije bubrega te mehanizama djelovanja pojedinih skupina diuretika. Elektroničkim putem su pretraživane bibliografske baze podataka poput PubMed-a i Science Directa. Tijekom pretrage ključne riječi su bile "diuretics", "masking agents", "sport", "doping", "doping analysis" i sl. Korištene su i službene stranice WADA-e, radi uvida u aktualna pravila i statistička izvješća vezana za nedozvoljenu primjenu supstanci u sportskim natjecanjima, te informacije dostupne u priručnicima i drugim publikacijama Hrvatskog olimpijskog odbora, kao i medijska izvješća o slučajevima zlouporabe diuretika u sportu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

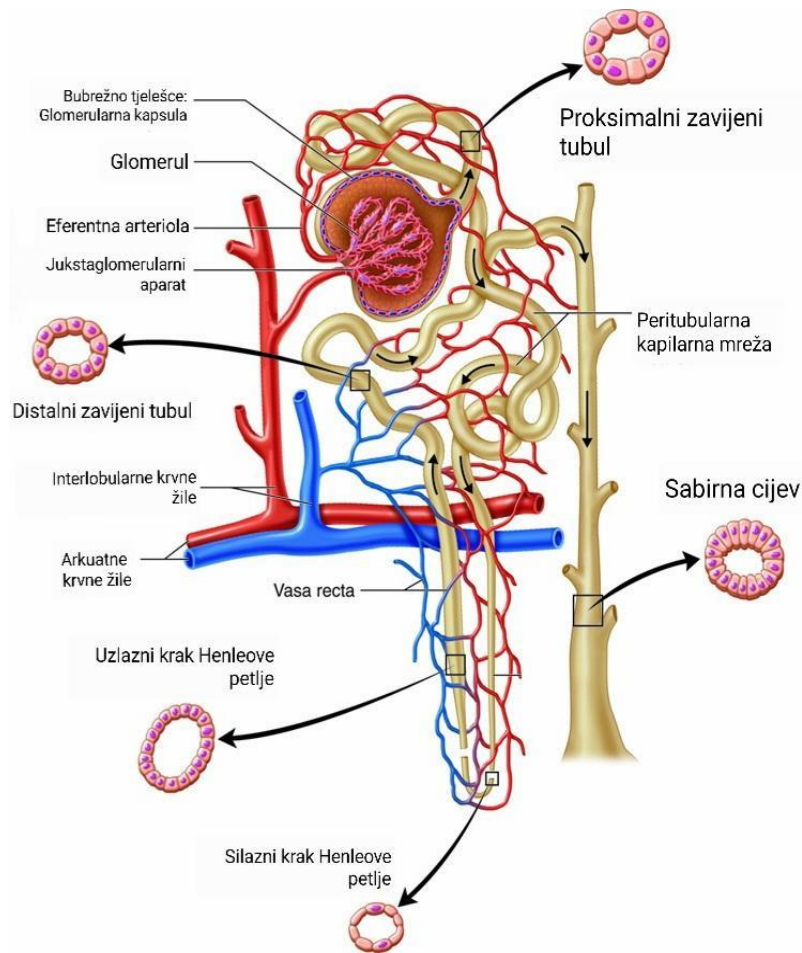
4.1. Anatomske i fiziološke karakteristike bubrega

Bubreg je parni žljezdani organ mokraćnog sustava kojeg čine i mokraćovod, mokraćni mjehur i mokraćna cijev. Bubrezi se nalaze s obje strane kralježnice u trbušnoj šupljini, iza potrbušnice, približno u visini 12. rebra. Bubreg regulira kemijski sastav unutrašnjeg okoliša složenim procesom koji se sastoji od filtriranja, aktivne apsorpcije, pasivne apsorpcije i sekrecije. Oba bubrega stvaraju oko 125 ml filtrata u minuti. Od te količine 124 ml se apsorbira, a samo 1 ml dopijeva u bubrežne vrčeve kao mokraća. U 24 sata nastaje oko 1500 ml mokraće. Svaki bubreg s jedne strane ima konkavan medijalan rub, hilus, u koji ulaze bubrežna arterija i vena koje se u unutrašnjosti bubrega granaju na manje arterije i vene. Tu je smještena i bubrežna nakapnica (prošireni gornji kraj mokraćovoda) zajedno sa mokraćovodom koji izlazi iz hilusa. Bubrežna nakapnica se u unutrašnjosti dijeli na dva ili tri velika bubrežna vrča koji se dalje granaju na male vrčeve. Bubreg s druge strane ima konveksnu površinu te bubrežnu koru izvana i bubrežnu srž iznutra. Unutar srži su smještene bubrežne papile, piramide i bubrežni stupci. Sloj koji okružuje cijeli bubreg se naziva fibrozna kapsula (Junqueira i sur., 1999).

4.1.1. Nefron

Nefron je strukturna i funkcionalna jedinica bubrega. Nefron čine bubrežno tjelešce, proksimalni zavijeni kanalić, tanki i debeli krak Henleove petlje, distalni zavijeni kanalić te sabirne cjevčice i cijevi (Slika 2).

Bubrežno tjelešce se sastoji od klupka krvnih kapilara (glomerul) koji je okružen epitelnom čahuricom dvostruke stijenke (glomerularna ili Bowmanova čahura). List koji s unutrašnje strane čahure obavija kapilare glomerula naziva se unutrašnji ili visceralni list. List koji čini vanjsku granicu bubrežnog tjelešca naziva se vanjski ili parijetalni list. Unutrašnji i vanjski list zajedno zatvaraju interkapsularni prostor u koji se kroz stijenku kapilara i unutrašnji list filtrira tekućina (glomerularni filtrat). Između fenestriranih endotelnih stanica kapilara glomerula i podocita (stanice unutrašnjeg lista) nalazi se debela bazalna lamina. Bazalna lamina ima ulogu filtracijske barijere koja odjeljuje mokraćni prostor od krvi u kapilarama. U sredini je smješten gusti sloj, lamina densa, a sa svake strane je smješten svjetliji sloj, lamina rara. Lamina densa sadrži kolagen tipa IV i zbog toga djeluje kao fizički filter. Lamine rare sadrže heparan sulfat i zbog toga djeluju kao barijera naboj. Na mjestima gdje bazalna lamina čini omotač koji obuhvaća više kapilara smještene su mezangijske stanice. Sadrže receptore za angiotenzin II (ANG II) čijom se aktivacijom smanjuje glomerularni protok. Također sadrže receptore i za natriuretski čimbenik koji je odgovoran za relaksaciju mezangijskih stanica, povećanje protoka krvi i površine raspoložive za filtriranje. Ostale uloge mezangijskih stanica su glomerularna strukturna potpora, sinteza međustanične tvari, endocitoza te uklanjanje normalnih i patoloških molekula iz glomerularne bazalne membrane. Postoje još i ekstraglomerularne mezangijske stanice koje čine sastavni dio jukstaglomerularnog aparata (Junqueira i sur., 1999).



Slika 2. Anatomija nefrona. U kori se nalazi bubrežno tjelešće koje se sastoji od glomerula, glomerularne kapsule te kapsularnog međuprostora. Nastavljaju se proksimalni zavijeni kanalić, distalni zavijeni kanalić te Henleova petlja koja sa svojim tankim silaznim i debelim uzlaznim krakovima ulazi u srž bubrega. U srži su također smještene sabirne cijevi. Optok krvi se odvija preko peritubularne kapilarne mreže, interlobularnih i arkuatnih krvnih žila, vasa recte i eferentne arteriole (prilagođeno prema <https://pressbooks.ccconline.org/bio106/chapter/urinary-structures-and-functions/>).

4.1.2. Proksimalni zavijeni kanalić

Proksimalni zavijeni kanalić se nastavlja na bubrežno tjelešće. Epitelne stanice proksimalnog zavijenog kanalića u svojoj citoplazmi, između polazišta mikrovila, sadrže mnogo pinocitoskih mjehurića. Mjehurići se udružuju s lizosomima u kojima se makromolekule razgrađuju, a nakon toga se monomeri vraćaju u optok krvi. Bazalni dijelovi ovih stanica imaju brojne zavojite dijelove membrane u kojima je smještena Na^+/K^+ -ATP-aza (natrijeva pumpa) koja je odgovorna za aktivni prijenos iona natrija iz ovih stanica. Proksimalni zavijeni kanalić apsorbira iz filtrata gotovo svu glukozu i aminokiseline te oko 85 % NaCl i vode, uz fosfat i kalcij. Voda prolazi pasivno difuzijom u smjeru osmotskog gradijenta. Izlučuje kreatinin iz plazme u filtrat kao i strane tvari unesene u organizam (Junqueira i sur., 1999).

4.1.3. Henleova petlja

Henleova petlja se sastoji od silaznog i uzlaznog kraka zbog čega ima oblik slova U. Svaki krak se sastoji od debelog i tankog dijela. Jukstamedularni nefroni (nefroni blizu kortikomedularne granice) imaju vrlo duge Henleove petlje koje se protežu daleko u srž. Imaju vrlo važnu ulogu u stvaranju gradijenta hipertoničnosti u intersticiju srži koji utječe na koncentraciju mokraće za vrijeme njezina prolaženja kroz sabirne cijevi, a to je osnova sposobnosti bubrega da stvara hipertoničnu mokraću. S druge strane, kortikalni nefroni imaju vrlo kratke Henleove petlje s kratkim tankim silaznim dijelovima, a bez tankih uzlaznih dijelova. Tanki dio silaznog kraka petlje potpuno je propustan za vodu, ali je cijeli uzlazni krak za nju nepropustan. U debelom dijelu uzlaznog kraka NaCl izlazi iz kanalića aktivnim prijenosom što u intersticiju srži dovodi do stvaranja gradijenta hipertoničnosti potrebnog za koncentriranje mokraće (Junqueira i sur., 1999).

4.1.4. Distalni zavijeni kanalić

Na debeli uzlazni krak Henleove petlje u kori nastavlja se distalni zavijeni kanalić. Početni dio distalnog zavijenog kanalića se sastoji od stanica *macule dense* koje uz stanice dovodne i odvodne arteriole čine dio jukstaglomerularnog aparata. Jukstaglomerularne stanice imaju važnu ulogu u održavanju krvnog tlaka zbog izlučivanja peptida renina. Djelovanjem renina na angiotenzinogen nastaje inaktivni dekaeptid angiotenzin I, a djelovanjem angiotenzin konvertirajućeg enzima iz angiotenzina I nastaje aktivni oktapeptid angiotenzin II. Angiotenzin II povisuje krvni tlak sužavanjem arteriola i stimuliranjem izlučivanja hormona kore nadbubrežne žlijezde, odnosno aldosterona. U distalnom zavijenom kanaliću, uz prisutnost dovoljno visoke koncentracije aldosterona, vrši se izmjena iona, apsorbira se natrij, a izlučuju ioni kalija, vodika i amonijevi ioni (Junqueira i sur., 1999).

4.1.5. Sabirne cjevčice i cijevi

Mokraća iz distalnih zavijenih kanalića ulazi u sabirne cjevčice. Sabirne cjevčice se udružuju u veće sabirne cijevi u koje ulaze odvodni kanali koji imaju glavnu ulogu u koncentriranju mokraće u srži. Na epitelnim stanicama sabirnih cijevi nalaze se receptori za arginin vazopresin ili antidiuretski hormon (ADH) koji izlučuje neurohipofiza kod hiperosmolarnosti krvne plazme ili uslijed smanjenja volumena krvne plazme, a koji dovodi do povećane reapsorpcije vode (Junqueira i sur., 1999).

4.2. Diuretici

4.2.1. Lijekovi s djelovanjem u proksimalnom tubulu

Riječ je o skupini lijekova koji djeluju kao inhibitori karboanhidraze (u daljnjem tekstu KA) u proksimalnom tubulu stanice nefrona (Slika 3). KA je metaloenzim, sa cinkovim ionom u aktivnom mjestu, koji reverzibilno katalizira spajanje ugljikovog dioksida, CO_2 , i vode, tj. nastajanje ugljične kiseline, H_2CO_3 , te je važan za reapsorpciju bikarbonata i lučenje kiseline u nefronu. KA čine kod ljudi skupinu od najmanje 15 izoenzima od kojih su 4 (KA II, KA IV, KA XII i KA XIV) prisutne u bubrezima. KA II, najpotentniji izoenzim, predstavlja 95 % ukupne KA u bubregu i nalazi se kao topljivi protein u citoplazmi. KA IV, membranski vezan izoenzim, je nađen na luminalnim i bazolateralnim membranama. Oba tipa inhibiraju sulfonamidi, posebice aromatski sulfonamidi s nesupstituiranom funkcionalnom skupinom - SO_2NH_2 (Cadwallader i sur., 2010).

Najvažniji inhibitor KA je acetazolamid. Njegova oralna bioraspoloživost iznosi 100 %, poluvrijeme eliminacije 6 do 9 sati i eliminira se renalnim putem. Acetazolamid se koristi za prevenciju retencije tekućine i razvoja edema pluća i mozga kod visinske bolesti (u daljnjem tekstu VB). Visinska bolest uključuje nekoliko sindroma nastalih uslijed nedostatka kisika na velikim visinama. Akutna planinska bolest (u daljnjem tekstu APB) je najblaži oblik. Atmosferski tlak se smanjuje s povećanjem visine, dok postotak O_2 u zraku ostaje konstantan. Stoga se parcijalni tlak O_2 smanjuje s visinom pa na 5800 m iznosi oko polovicu onoga na morskoj razini. Kod oko 20 % osoba koje se penju na 2500 m i 40 % osoba na 3000 m nastaje neki oblik VB, a osjetljiviji su ljudi koji žive u nizinama (<900 m), mala djeca i mlade odrasle osobe. Kod akutne hipoksije najviše stradaju središnji živčani sustav (u daljnjem tekstu SŽS) i pluća zbog povećanog kapilarnog tlaka koji dovodi do izlaska tekućine u perikapilarni prostor s nastankom edema. U plućima dolazi do porasta plućnog arterijskog tlaka s nastankom intersticijskog i alveolarnog plućnog edema što rezultira smanjenom oksigenacijom. Neujednačena vazokonstrikcija malih krvnih žila izaziva prekomjernu perfuziju s porastom tlaka, oštećenjem stjenke kapilara i ekstravazacijom tekućine u područja s manjom vazokonstrikcijom. Od ostalih mehanizama su još prisutni povećana aktivnost simpatikusa, endotelna disfunkcija, smanjenje alveolarnog dušičnog oksida i oštećenje natrijskih kanala osjetljivih na amilorid. Što se tiče SŽS, pretpostavlja se da je riječ o kombinaciji hipoksijom uzrokovane vazodilatacije, promjena u krvno-moždanoj barijeri i retencije natrija i vode s posljedičnim moždanim edemom. Acetazolamid u dozi od 125 mg svakih 8 h je djelotvorna profilaksa za APB. Postoje i kapsule s odgođenim oslobađanjem, u

dozi od 500 mg koje se uzimaju jedanput dnevno. Acetazolamid, kao inhibitor KA, povećava izlučivanje bikarbonata u urinu, čineći krv kiselijom i povećavajući ventilaciju. Pojačava alveolarnu oksigenaciju povećanjem tlaka kisika u arterijama i snižavanjem tlaka ugljičnog dioksida u arterijama. Acetazolamid u dozi od 250 mg, primijenjen dva puta dnevno, može ukloniti simptome APB kao što su umor, vrtoglavica i poremećaj spavanja. U istoj dozi primijenjen svakih 12 sati pomaže i kod liječenja visinskog edema mozga i pluća (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/visinska-bolest>).

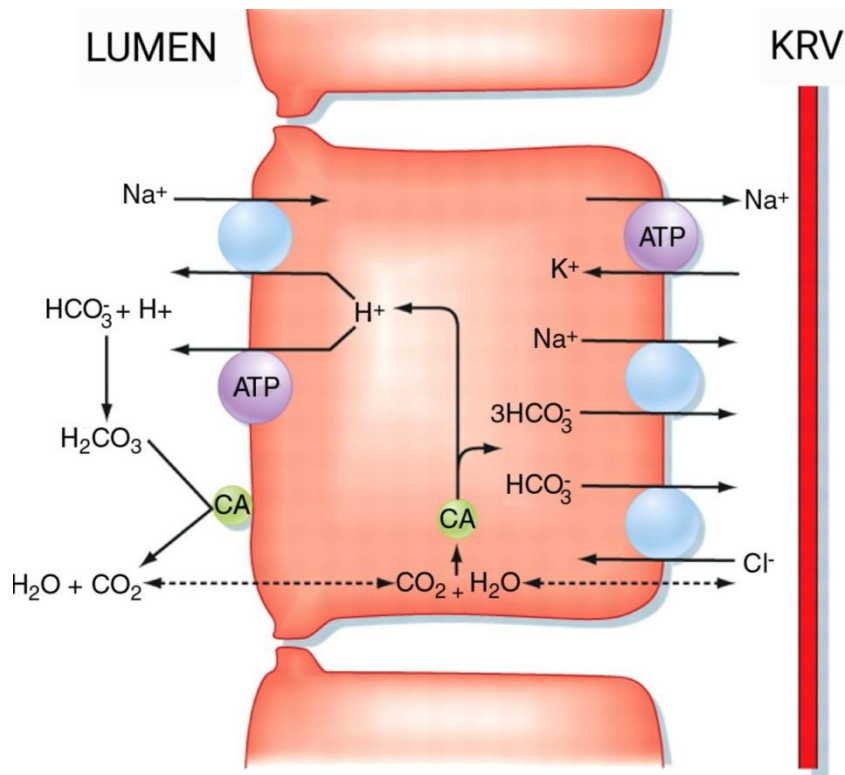
KA je prisutna još i u tkivima kao što su oko, želučana sluznica, gušterača, SŽS i eritrociti pa se KA inhibitori mogu koristiti i za druge indikacije. Mogu se primijeniti kod glaukoma, bolesti obilježenih progresivnim oštećenjem vidnog živca koje nastaje dijelom zbog povećanog očnog tlaka

(<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/oftalmologija/glaukom/primarni-glaukom-otvorenog-kuta>). Koriste se uglavnom kod glaukoma otvorenog kuta (kut se odnosi na ugao u kojem se šarenica i zjenica spajaju na periferiji prednje očne sobice). Svojim mehanizmom djelovanja smanjuju stvaranje očne vodice i posljedično smanjuju intraokularni tlak. Acetazolamid može biti primijenjen u dozi 125-250 mg peroralno četiri puta dnevno. Može i u dozi od 500 mg peroralno dva puta dnevno putem kapsula s produljenim oslobađanjem ili 500 mg intravenski odjednom (odrasli). Međutim, nije poželjan izbor zbog svojih nuspojava (zamor, parestezije, poremećaj elektrolita i sl.). Bolji izbor su brinzolamid primijenjen dva do četiri puta dnevno u obliku kapi ili dorzolamid primijenjen dva do tri puta dnevno isto u obliku kapi. Dorzolamid ima dugo poluvrijeme eliminacije koje iznosi oko 4 mjeseca, nakuplja se u eritrocitima, ima aktivni N-desmetil metabolit i eliminira se renalnim putem. Poluvrijeme eliminacije brinzolamida je oko 110 dana i također ga karakteriziraju svojstva kao što su nakupljanje u eritrocitima, aktivni metaboliti i renalna eliminacija (Jackson, 2018). Slijedom svega navedenog, njihova primjena će biti kod indikacija kao što su glaukom otvorenog kuta (dorzolamid, brinzolamid), korekcija metaboličke alkaloze, epilepsija te visinska bolest.

Nuspojave nastale primjenom spomenutih lijekova će sličiti nuspojavama nastalih primjenom sulfonamida zbog njihove međusobne sličnosti. Tako mogu uzrokovati potencijalne reakcije preosjetljivosti uz vrućicu, osip i intersticijski nefritis. Preusmjeravanje amonijaka iz urina u sistemsku cirkulaciju, stvaranje kamenca i ureteralne kolike koje uzrokuju taloženje kalcij-fosfat soli u alkalnom urinu, pogoršanje metaboličke ili respiratorne acidoze i smanjenje izlučivanja slabih baza urinom također su nuspojave KA inhibitora (Cadwallader i sur., 2010). Uz visoku dozu su izraženi učinci na SŽS kao što su pospanost i parestezije. Glavna

kontraindikacija je ciroza (razvoj hepatičke encefalopatije) jer smanjuju izlučivanje amonijaka urinom.

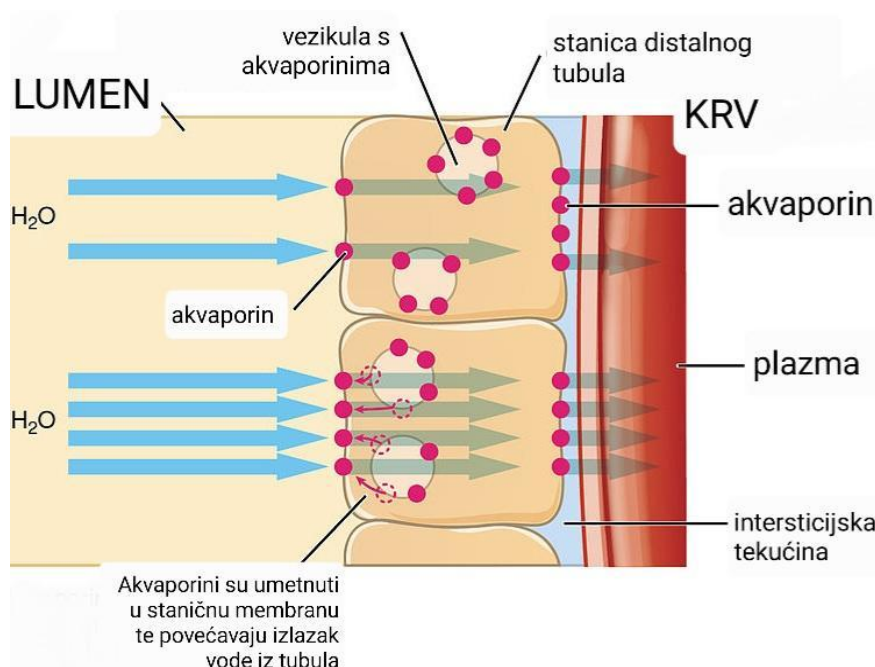
Inhibitori karboanhidraze ostvaruju brz i kratkotrajan diuretski učinak tako što smanjuju proksimalnu reapsorpciju čime se povećava rezistencija aferentnih arteriola, smanjuju protok krvi kroz bubrege i stupanj glomerularne filtracije. Ali, dugotrajnom primjenom terapijski učinak izostaje (Jackson, 2018).



Slika 3. Mehanizam djelovanja inhibitora karboanhidraze. Vodikovi ioni, H^+ , u lumenu reagiraju sa bikarbonatima, HCO_3^- , i nastaje ugljična kiselina, H_2CO_3 . KA ubrzava reakciju nastajanja vode i CO_2 . Slijedi difuzija CO_2 u stanicu proksimalnog tubula i reakcija s vodom koja je katalizirana KA. Nastaje opet H_2CO_3 te se disocira na H^+ i HCO_3^- . H^+ preko Na^+/H^+ protuprijenosnika izlazi iz stanice u lumen, a Na^+ ulazi u stanicu. Zajedno sa HCO_3^- odlazi u intersticijski prostor tj. dolazi do reapsorpcije oba iona. Inhibicija KA rezultira povećanim gubitkom HCO_3^- , poremećajem reapsorpcije Na^+ i Cl^- te utječe i na rad Na^+/K^+ -ATP-aze na bazolateralnoj strani. Na^+/K^+ -ATP-aza održava nisku unutarstaničnu koncentraciju Na^+ koja je potrebna za reapsorpciju i olakšava efluks H^+ preko odgovarajućeg protuprijenosnika na luminalnoj strani. Stoga dolazak veće količine Na^+ u sabirni kanal rezultira reapsorpcijom Na^+ (preko epitelnih Na^+ kanala) i gubitkom K^+ u sabirnom kanalu odnosno nastaje hipokalijemija (prilagođeno prema https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Proximal_convolted_tubule.jpg).

4.2.2. Osmotski diuretici

Manitol primijenjen intravenski (u daljnjem tekstu i.v.) povećava osmolarnost, odnosno izvlači vodu iz stanica u intersticij i intravaskularni prostor. Djeluje i u proksimalnom tubulu i u silaznom dijelu Henleove petlje jer se u tom području nalazi najviše akvaporina (Slika 4). Indikacije za primjenu uključuju profilaksu akutnog zatajenja bubrega (za brzo odstranjivanje toksina), povećani intrakranijski tlak, moždani edem, akutni napadaj glaukoma (prije zahvata). Njegovim djelovanjem ostvaruje se brza glomerularna filtracija bez reapsorpcije, povećan renalni protok krvi, smanjena reapsorpcija Mg^{2+} u uzlaznom kraku i povećana urinarna ekskrecija svih elektrolita. S obzirom na to da je izlučivanje vode veće od izlučivanja elektrolita, postoji opasnost poremećaja elektrolita. Zadržava se u ekstracelularnom prostoru, ne metabolizira se, izlučuje se glomerularnom filtracijom, a poluvrijeme eliminacije iznosi 100 min. Primjenjuje se i.v. jer bi nakon peroralne primjene izazvao dijareju, a ne diurezu. Nuspojave koje se mogu pojaviti primjenom manitola su dehidracija, poremećaj elektrolita, tromboflebitis, gastrointestinalne smetnje i glavobolja (Jackson, 2018).



Slika 4. Mehanizam djelovanja manitola. Manitol izvlači vodu iz stanica tubula u intersticij i intravaskularni prostor preko akvaporina (prilagođeno prema https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2710_Aquaporins-01.jpg).

4.2.3. Diuretici Henleove petlje

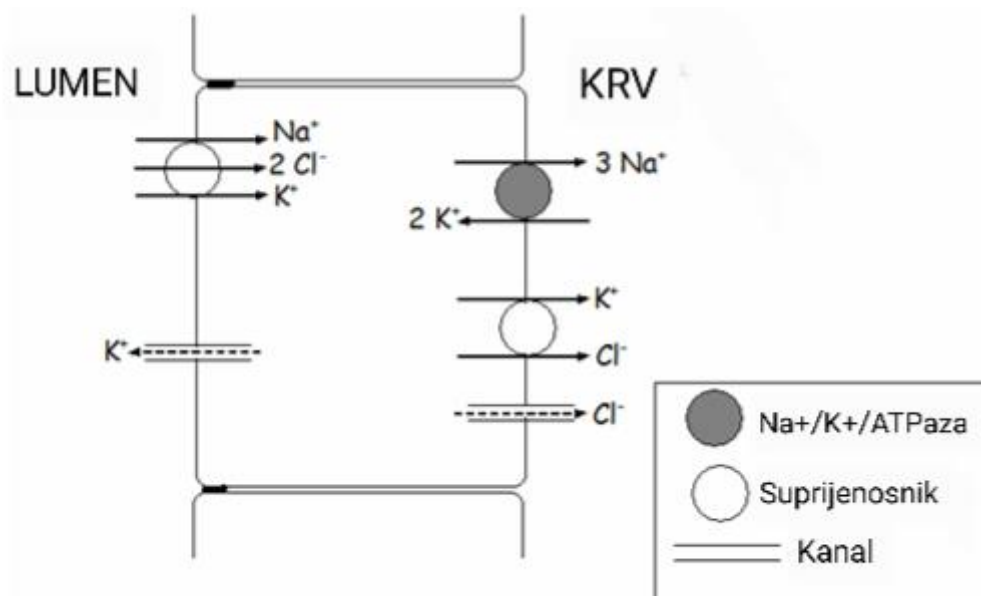
Riječ je o inhibitorima $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ suprijenosnika (Slika 5). To su furosemid, torasemid, bumetanid i etakrinska kiselina koja se više ne koristi. Vežu se na kloridno mjesto vezanja smješteno u transmembranskoj domeni spomenutog suprijenosnika koji se nalazi u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje. To rezultira smanjenom sposobnosti bubrega da koncentrira urin i povećanim izlučivanjem Na^+ i Cl^- urinom. Isto tako je povećano izlučivanje Ca^{2+} , Mg^{2+} i K^+ , a smanjuje se izlučivanje mokraćne kiseline. Zbog strukture bazirane na sulfonamidima imaju i slabo inhibicijsko djelovanje na KA, što dodatno povećava njihov diuretski učinak (Cadwallader i sur., 2010).

Do mjesta djelovanja dolaze sekrecijom u proksimalnom tubulu s pomoću transportnog sustava za organske kiseline. Nastup djelovanja im je veoma brz, a zbog popratnog vazodilatacijskog djelovanja hemodinamski učinci javljaju se čak prije diuretskih. To može biti vrlo korisno u bolesnika s edemom pluća zbog akutnog zatajivanja srca. Diuretski učinak nastupa unutar jednog sata nakon peroralne primjene, a unutar 30 minuta nakon intravenske primjene lijeka (Mavrić i sur., 2010).

Aktiviraju ciklooksigenazu 2 (COX-2) u stanicama te tako induciraju renalnu sintezu prostaglandina. Djelovanje im je jače u prisutnosti prostaglandina E2, PGE2, što znači da istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) smanjuje učinak diuretika. Brzina i stupanj apsorpcije furosemida je 2-3 h, torasemida 1 h, a bumetanida 30 min. Furosemid je najmanje potentan lijek, torasemid je nešto potentniji, a bumetanid je 40 puta potentniji od furosemida. Učinak torasemida je vidljiv nakon 6-8 h, bumetanida do 4 h. Vezani su za proteine plazme > 90 %. Biodostupnost furosemida je oko 60 %, torasemida 79-91 % te bumetanida 80 %. Torasemid se najviše metabolizira preko CYP enzima (CYP2C9), eliminacija je renalnim putem. Poluvrijeme eliminacije je za furosemid 1,5-2,5 h, torasemid 3-4 h, a bumetanid 1-1,5 h (Jackson, 2018).

Koriste se kod indikacija kao što su: akutni plućni edem, tvrdokorni edemi (ascites, zatajenje srca), hiperkalcijemija, hiperkalijemija, akutno zatajenje bubrega (ne kod kroničnog zatajenja). Doziraju se tako da se osigura gubitak vode ne veći od 1 kg dnevno. Nuspojave nastale njihovom primjenom su: hipokalijemija (može dovesti do poremećaja srčanog ritma), hipokalijemijska metabolička alkalozna, hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hiperuricemija (zasićenje organskih transportera lijekom), hiperglikemija, ototoksičnost (zbog sličnosti sa kloridnim kanalima u srednjem uhu koje lijekovi inhibiraju), tinitus, hepatička encefalopatija (kad je oštećena jetra). Povišuju razine LDL-a i triglicerida, a snižuju razine HDL-a u plazmi.

Također stupaju u lijek-lijek interakcije s aminoglikozidima, antikoagulansima, glikozidima digitalisa, litijem, propranololom, sulfonilurejama, cisplatinom, probenecidom te amfotericinom B. Istovremena primjena s tiazidima rezultira značajnom diurezom. Što se tiče furosemida klinički podaci pokazuju da inhalirani furosemid smanjuje bronhokonstrikciju izazvanu vježbanjem kod djece s astmom. Isto tako se navodi da furosemid nema utjecaja na VO_2 (maksimalni aerobni kapacitet koji tijelo može iskoristiti u jednoj minuti tijekom fizičkog napora) pri niskim dozama, ali VO_2 značajno pada pri višim dozama (Cadwallader i sur., 2010).



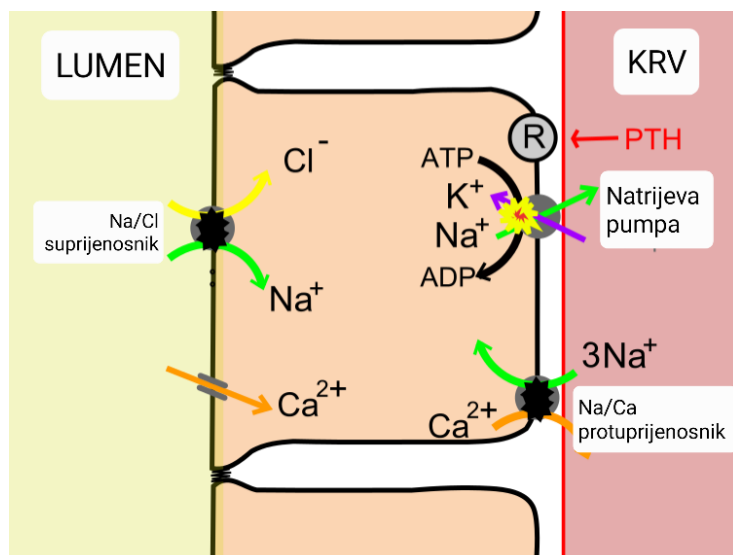
Slika 5. Mehanizam djelovanja diuretika Henleove petlje. Diuretici sjedaju na vezno mjesto za Cl^- u inaktivnoj konformaciji $Na^+/K^+/2Cl^-$ suprijenosnika te time povećavaju izlučivanje Na^+ , K^+ , Mg^{2+} i Ca^{2+} čime dolazi do velikog gubitka elektrolita. Na^+/K^+ -ATP-aza je odgovorna za elektrokemijski gradijent koji omogućuje $Na^+/K^+/2Cl^-$ sutransport. Kad je taj sutransport blokiran prevelika je koncentracija K^+ u stanici te nastaje pozitivan potencijal u lumenu zbog izbacivanja tog K^+ (preko dodatnog kanala samo za K^+) u lumen, a taj pozitivan potencijal vuče Mg^{2+} i Ca^{2+} paracelularno (rezultira hipomagnezijemijom i hipokalcijemijom) u lumen, odnosno oni se izlučuju u intersticij i ne mogu se vratiti zbog poremećenog gradijenta (prilagođeno prema

https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Mecanismo_de_transporte_de_sodio,_potasio_y_cloro_en_la_rama_gruesa_ascendente_del_asa_de_Henle.png).

4.2.4. Diuretici distalnog tubula

Indapamid, klortalidon i hidroklorotiazid spadaju u diuretike distalnog tubula. Koriste se u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima angiotenzin II receptora (ARB). Riječ je o inhibitorima Na^+/Cl^- suprijenosnika koji djelovanje ostvaruju u distalnom zavijenom tubulu te u manjoj mjeri u proksimalnom tubulu (Slika 6). I oni su također slabi inhibitori KA. Inhibicijom navedenog suprijenosnika smanjuje se reapsorpcija Na^+ . Izlučivanje Na^+ i Cl^- je umjereno jer se približno 90 % filtriranog Na^+ reapsorbira prije nego što dospije u distalni zavijeni tubul. Nakon primjene spomenutih diuretika izlučivanje K^+ značajno se povećava, a izlučivanje mokraćne kiseline povećava se nakon akutne primjene, a smanjuje nakon kronične primjene. Smanjuju izlučivanje Ca^{2+} , odnosno omogućavaju reapsorpciju Ca^{2+} kroz Ca^{2+} kanale (luminalno) i $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ protuprijenosnik (bazolateralno) (Cadwallader i sur., 2010).

Djelovanje im je ovisno o renalnim prostaglandinima zbog čega se javljaju interakcije s NSAID. Smanjuju volumen ekstracelularne tekućine, smanjuju srčano opterećenje i smanjuju krvni tlak (dugotrajno liječenje – diuretici izbora). Razlikuju se u brzini i stupnju apsorpcije. Indapamid ima najbolju biodostupnost (93 %), intenzivan metabolizam, najmanje metaboličkih nuspojava, 70 % se eliminira renalnim putem, a poluvrijeme eliminacije iznosi 14 h. Klortalidon se nakuplja u eritrocitima, ima najduže poluvrijeme eliminacije, 50-60 h, biodostupnost mu je oko 65 %, ne metabolizira se i eliminira se renalnim putem. Hidroklorotiazid ima biodostupnost 60-70 %, ne metabolizira se, poluvrijeme eliminacije iznosi 9-10 h i oko 95 % se eliminira renalnim putem. Indikacije kod kojih se primjenjuju su: hipertenzija (dugotrajna primjena – smanjuje se periferni vaskularni otpor), zatajivanje srca, nefrolitijaza radi hiperkalciurije, nefrogeni dijabetes insipidus (jer smanjuju osmolarnost seruma). Nuspojave nastale njihovom primjenom su metabolička alkalozna, hiperuricemija, hiperglikemija (smanjuju oslobađanje inzulina i potrošnju glukoze), hiperlipidemija (povećanje LDL-a), hipokalijemija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija, erekcijska disfunkcija (Jackson, 2018). Kod dugotrajne primjene dolazi do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), povećava se periferni otpor. U lijek-lijek interakcijama mogu smanjiti učinak antikoagulansa, urikozurika, sulfonilureja, inzulina, a povećati diazoksida, glikozida digitalisa, litija, vitamina D i diuretika Henleove petlje (Cadwallader i sur., 2010).



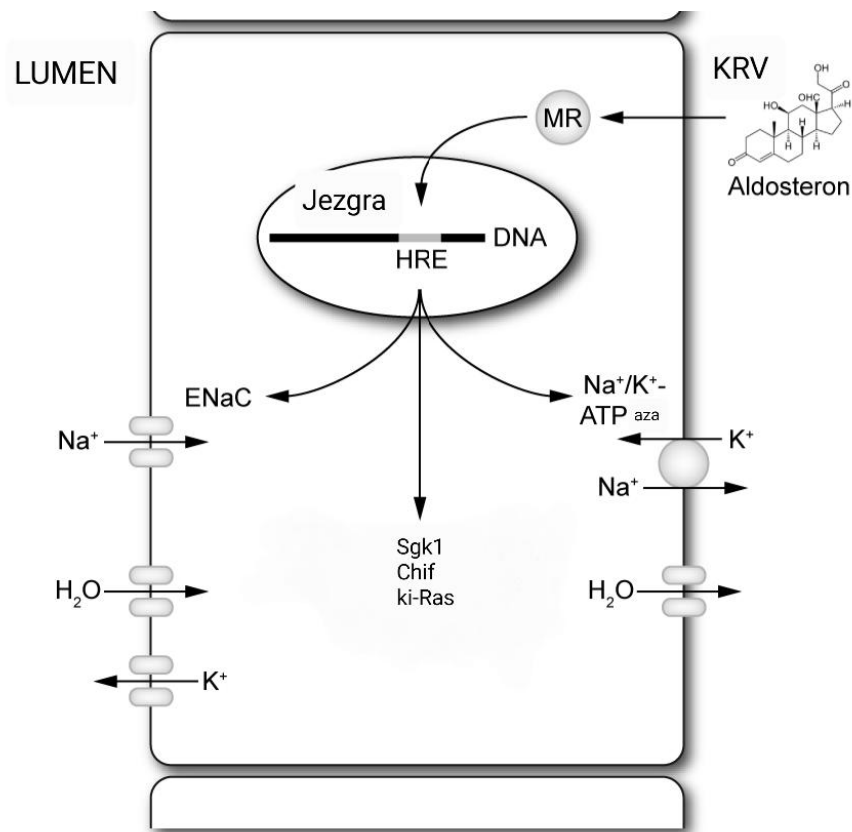
Slika 6. Mehanizam djelovanja diuretika distalnog tubula. Tiazidni diuretici se natječu za kloridno vezno mjesto na Na⁺/Cl⁻ suprijenosniku na luminalnoj strani i tako inhibiraju prijenos iona. To rezultira smanjenjem koncentracije unutarstaničnog Na⁺, ali i povećanjem reapsorpcije Ca²⁺ preko kalcijevog kanala na luminalnoj strani (TRPV5) i preko Na⁺/Ca²⁺ protuprijenosnika na bazolateralnoj strani (prilagođeno prema https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Distales_Konvolut.svg).

4.2.5. Diuretici sabirnog kanala

Dvije su podskupine lijekova koji djeluju u sabirnom kanalu. Prvu čine amilorid i triamteren kao inhibitori epitelnih Na^+ kanala, a drugu antagonisti aldosteronskih receptora, spironolakton i eplerenon.

Inhibitori epitelnih Na^+ kanala djeluju u stanicama sabirnih kanalića nefrona inhibicijom reapsorpcije Na^+ i izlučivanja K^+ i H^+ (Slika 7). U luminalnoj membrani lijekovi se natječu s Na^+ za negativno nabijena područja unutar pora Na^+ kanala (Cadwallader i sur., 2010). Omogućavaju reapsorpciju Cl^- paracelularno i transcelularno, lučenje K^+ kroz o ATP-u ovisne K^+ kanale, a učinci su ovisni o aldosteronu koji mijenja transkripciju gena za kanale. Ostvaruju slab diuretski učinak te slabu natriurezu. Najčešće se koriste uz druge diuretike kako bi se štedio kalij (Jackson, 2018). Inhibitori Na^+ kanala pokazuju nisku oralnu bioraspoloživost i velike razlike u poluvremenu eliminacije (više od 20 h za amilorid, manje od 5 h za triamteren). Put eliminacije intaktnog amilorida je uglavnom bubrežni, dok se triamteren opsežno metabolizira u aktivni 4-hidroksitriamteren sulfat i izlučuje urinom. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, grčevi u nogama i vrtoglavica. Najopasniji neželjeni učinak inhibitora Na^+ kanala je hiperkalijemija. Triamteren također može smanjiti toleranciju glukoze i potaknuti fotosenzibilizaciju (Cadwallader i sur., 2010).

Kompetitivni antagonisti receptora za aldosteron vežu se i inhibiraju citosolne receptore koji se nalaze u epitelnim stanicama distalnog tubula i sabirnog kanala nefrona. Općenito, aldosteron ulazi u epitelnu stanicu i veže se za receptore (Slika 7). Kompleks receptor-aldosteron zatim se translocira u jezgru gdje se preko DNA-vežuće domene veže na specifične sekvence DNA i time regulira ekspresiju višestrukih genskih produkata koji se nazivaju proteini inducirani aldosteronom. Za razliku od kompleksa receptor-aldosteron, kompleks s antagonistima nije u stanju potaknuti sintezu proteina induciranih aldosteronom (Cadwallader i sur., 2010).



Slika 7. Mehanizam djelovanja diuretika sabirnog kanala. Sabirni kanal ima glavne i umetnute stanice. U glavnim stanicama se odvija reapsorpcija Na^+ kroz natrijeve kanale. Stvaranjem negativnog potencijala u lumenu dolazi do reapsorpcije klorida paracelularno i transcelularno i lučenja K^+ kroz kanale u lumen. Reapsorpcija Na^+ i sekrecija K^+ su ovisni o aldosteronu. Amilorid i triamteren blokiraju Na^+ kanale regulirane aldosteronom, a spironolakton i eplerenon su antagonisti aldosteronskih receptora (prilagođeno prema <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MR-mechanismus-epithel.png>).

Ostali učinci aldosterona su indukcija kinaze regulirane glukokortikoidima (SGK) koja povećava ekspresiju i aktivnost epitelnih natrijevih kanala, potiče ekspresiju gena za profibrotičke molekule (kolagen, inhibitor aktivacije plazminogena), stimulira upalu stvaranjem ROS (indukcijom ekspresije NADPH oksidaze), a posebno su važni negenomski učinci kao što su transaktivacija receptora za epidermalni faktor rasta i postreceptorska signalizacija preko ERK kinaza, što dovodi do ekspresije proupalnih transkripcijskih faktora.

Eplerenon je selektivniji (zahvaljujući skupini 9,11-epoksida) antagonist aldosteronskog receptora, ima manje hormonalnih nuspojava, izraženije su gastrointestinalne nuspojave, metabolizira se preko CYP enzima, razvijen je zbog nedostatka spironolaktona. Nema

aktivnih metabolita, poluvrijeme eliminacije je 4-6 h, a biodostupnost iznosi oko 65 % (Jackson, 2018). Spironolakton je vrlo neselektivan, veže se za glukokortikoidne, progesteronske i androgene receptore, uzrokuje hormonalne nuspojave (ginekomastija, impotencija, menstrualne nepravilnosti). Kronična primjena spironolaktona može uzrokovati maligne tumore, posebice rak dojke (Cadwallader i sur., 2010). Ima aktivni metabolit, kanrenon. Poluvrijeme eliminacije za spironolakton je 1,4 h, a za metabolit kanrenon iznosi 16 h. Oralna biodostupnost je oko 90 %, ne metabolizira se preko CYP enzima i nema gastrointestinalne nuspojave. Najnoviji ne-steroidni antagonist je finerenon koji ima visoku selektivnost za aldosteronske, a puno manju za ostale receptore te veću potentnost. Spironolakton i eplerenon se u bubregu nakupljaju 3-6 puta više nego u srcu, a djelovanje im je ovisno o renalnom stvaranju prostaglandina. Tijekom kronične primjene povišene su plazmatske i tkivne razine aldosterona, zbog čega je moguće smanjenje djelovanja lijekova. Indikacije za njihovu primjenu su: primarni i sekundarni hiperaldosteronizam, smanjenje progresije albuminurije u dijabetičara, smanjenje oštećenja perfuzije miokarda nakon infarkta (eplerenon), a eplerenon je manje učinkovit u svim indikacijama. Nuspojave koje mogu nastati su hiperkalijemija (rizik minimalan u kombinacijama), metabolička acidoza, ginekomastija i sl. (Jackson, 2018).

4.2.6. Antidiuretski hormon

Vazopresin je hormon neurohipofize (antidiuretski hormon, ADH). Oslobađa se u određenim situacijama, npr. kod visokog tlaka što osjete osmoreceptori. V1 receptori se nalaze na mišićnim stanicama krvnih žila te njihova aktivacija rezultira vazokonstrikcijom, ali dolazi i do glikogenolize, agregacije trombocita, rasta mišićnih stanica odnosno remodeliranja (preko transkripcije gena). V2 receptori se nalaze na endotelnim stanicama u bubregu te njihova aktivacija dovodi do povećane reapsorpcije vode i volumena plazme, potiču fuziju akvaporina (smanjena razgradnja u lizosomima) u luminalnu membranu epitelnih stanica i povećava se aktivnost Na⁺ kanala i reapsorpcija Na⁺.

Agonisti receptora za vazopresin su vazopresin i dezmozopresin (dugodjelujući analog, dobiven modifikacijom strukture, amino skupina s cisteina je uklonjena, L arginin je zamijenjen D argininom). Dezmozopresin ima veću selektivnost prema V2, manje su izraženi učinci na glatke mišićne stanice, nema hipertenzivni učinak, bolji je izbor ako se želi djelovati unutar bubrega. Može se primjenjivati intravenski, subkutano, intranazalno i peroralno. Poluvrijeme eliminacije je oko 2 h, nakon peroralne primjene apsolutna biodostupnost je 0,16 %, nakon

intranazalne 5 %, a nakon sublingvalne je 0,25 %. Vazopresin može intravenski i intramuskularno. Poluvrijeme eliminacije je oko 15 min, a eliminacija ide hepatskim i renalnim putem. Indikacije za njihovu primjenu su središnji dijabetes insipidus (neurogeni koji je povezan s disfunkcijom hipotalamus-hipofiza osi, a ne nefrogeni koji je povezan s problemom u akvaporinima), noćna enureza, nikturija. Kontraindikacije kod kojih ih je poželjno izbjegavati su hiponatrijemija, zatajenje srca i primjena diuretika.

Nepeptidni antagonisti receptora za vazopresin su konivaptan koji se primjenjuje intravenski i tolvaptan koji se primjenjuje per os. Konivaptan ima jednak afinitet i za V1 i V2 receptor, a tolvaptan ima 30 puta veći afinitet za V2 receptor u odnosu na V1. Metaboliziraju se preko CYP3A4, eliminacija im je hepatska, $t_{1/2}$ za konivaptan iznosi 5 do 10 sati te za tolvaptan 12 do 24 sata. Povećavaju izlučivanje vode, smanjuju osmolalnost urina i povećavaju serumsku koncentraciju Na^+ . Indikacije za njihovu primjenu su hiponatrijemija, sindrom neodgovarajućeg lučenja ADH, kronično zatajenje srca, autosomna dominantna policistična bolest bubrega. Nuspojave koje mogu nastati njihovom primjenom su nefrogeni dijabetes insipidus, hipernatrijemija, poliurija, nokturija, žeđ, glavobolja (Jackson, 2018).

4.3. Sport

Kao što je prije spomenuto, diuretici se obično propisuju u kliničkoj medicini za liječenje hipertenzije i drugih kardiovaskularnih poremećaja. Ovi se spojevi također često nedopušteno koriste u sportu. Diuretici su zabranjeni u svim sportovima, i na natjecanju i izvan natjecanja, jer mogu uzrokovati vrlo brzi gubitak tjelesne težine i mogu djelovati kao maskirajući agensi prikrivajući učinke drugih zabranjenih supstanci. Međutim, Svjetski antidopinški kodeks dopušta terapijsku upotrebu diuretika kada sportaši i njihovi liječnici podnose zahtjev za terapijsko izuzeće (u daljnjem tekstu TUE) u skladu s Međunarodnim standardom za TUE. TUE (engl. therapeutic use exemptions) predstavlja mogućnost uzimanja određenog pripravka u svrhu liječenja iako je taj pripravak na listi nedozvoljenih supstanci. Sportaš može zatražiti TUE kako bi mu se dozvolilo korištenje medicinskog pripravka u svrhu liječenja i pomoću kojeg on dolazi u ravnopravni položaj s drugim, zdravim sportašima. Kodeks WADA-e u članku 4.4 navodi: *"Prisutnost zabranjene supstance ili njenih metabolita ili markera, kao i korištenje ili pokušaj korištenja, posjedovanje ili administriranje ili pokušaj administriranja zabranjene supstance ili zabranjene metode neće se smatrati kršenjem anti-doping pravila ako je u skladu s odredbama TUE koji je odobren u skladu s Međunarodnim standardom za terapijsko izuzeće."*

TUE se može izdati sportašu ukoliko su zadovoljeni sljedeći uvjeti (Pivalica, 2019):

- 1. Zabranjena supstanca ili metoda je potrebna da bi se liječilo akutno ili kronično medicinsko stanje koje može uzrokovati oštećenje zdravlja sportaša ukoliko se ne koristi zabranjena supstanca ili metoda.*
- 2. Korištenje zabranjene supstance ili metode u terapijske svrhe najvjerojatnije neće uzrokovati poboljšanje performansi u sportaša veće od onih koji se mogu očekivati njegovim povratkom u početno zdravstveno stanje.*
- 3. Ne postoji razumna alternativa zabranjenoj supstanci ili metodi.*
- 4. Nužnost korištenja zabranjene supstance ili metode nije posljedica korištenja zabranjene metode ili supstance bez terapijskog izuzeća.*

Kako diuretici sami po sebi ne povećavaju sposobnosti sportaša, a koriste se u liječenju hipertenzije i drugih kardiovaskularnih stanja, njihova primjena uklapa se u točke 1 i 2 za odobravanje TUE. Međutim, postoji alternativa liječenja s nekoliko drugih skupina lijekova koje jednako uspješno liječe hipertenziju, a pritom se ne nalaze na listi nedozvoljenih

lijekova. Zbog ovog razloga diuretik se neće moći odobriti u redovnom postupku za TUE. TUE je nužno zatražiti 30 dana prije natjecanja ukoliko ne postoje izvanredne okolnosti. Zahtjev za terapijsko izuzeće ispunjavaju sportaš i njegov liječnik. Sportaš je odgovoran za sve što unese u tijelo i uvijek mora zatražiti od liječnika sve potrebne informacije. Liječnik mora obavijestiti sportaša o njegovom zdravstvenom stanju i razlogu uzimanja lijekova, a u terapijskom izuzeću mora navesti koja je supstanca potrebna i zašto, koliko dugo će se uzimati (i u kojoj dozi) i priložiti svu potrebnu medicinsku dokumentaciju. Po dobivanju odobrenja TUE može se započeti s uzimanjem sredstva, u dozi koja je navedena na zahtjevu (Pivalica, 2019).

4.3.1. Doping kontrola

Najspornija i česta upotreba diuretika u sportu jest prije anti-doping testa jer zahvaljujući svojoj maskirajućoj ulozi otežavaju detekciju drugih zabranjenih supstanci i njihovih metabolita u urinu. Testiranje izvan natjecanja izvodi se prema podacima iz "Wherbautsa" (podaci o lokaciji koje ispunjava svaki sportaš) i najčešće se kontrola obavi na treningu ili kod kuće u vremenu koje je sportaš naveo u podacima o prebivalištu. Na natjecanju sportaš može biti pozvan na osnovu rezultata (najčešće u pojedinačnim sportovima), slučajnim izborom-ždrijebom (najčešće u ekipnim sportovima), ali može i ciljano, na zahtjev delegata, Nacionalnog saveza ili Agencije koja je zadužena za testiranje. Sam postupak započinje uručivanjem poziva sportašu i od tada je sportaš pod stalnim nadzorom kontrolora ili pratitelja (engl. chaperon). Dolaskom u doping stanicu započinje druga faza doping kontrole u kojoj sportaš, kada je spreman za davanje uzorka, izabere zapečaćenu posudu za davanje uzorka (u slučaju uzimanja krvi radi se o epruvetama). Količina uzorka urina potrebna za doping kontrolu je najmanje 90 ml, a količina krvi 2-5 ml, ovisno o tome što se provjerava pri kontroli (steroidni modul, biološka putovnica, hormon rasta). Uzorak za doping kontrolu pohranjuje se u dva spremnika koji imaju isti serijski broj, a označeni su s Uzorak A i Uzorak B. Nakon pakiranja šalju se s pratećom dokumentacijom u laboratorij na analizu. Sam obrazac doping kontrole koji se ispunjava tijekom postupka može se podijeliti na tri dijela. U prvom se nalaze podaci o sportašu, a u drugom podaci o vremenu uzimanja uzorka, broju kontejnera u kojeg je sportaš pohranio urin, svi lijekovi i dodaci prehrani koje je sportaš uzimao prethodnih dana te transfuzije krvi, ukoliko ih je primao kroz 6 mjeseci. Sportaš je dužan dati sve točne podatke, napisati primjedbe (ukoliko ih ima vezanih uz sam postupak) i na kraju potvrditi sve to svojim potpisom. Posljednji dio sadrži podatke o svjedoku uzimanja

urina ili osobi koja je uzimala uzorak krvi, podaci o doping kontroloru te vrijeme kada je završena doping kontrola. Obrazac također ima tri kopije. Prva kopija se šalje ustanovi koja je zadužena za izvođenje testa, a treća kopija je za testiranog sportaša (ove dvije kopije su identične). Druga kopija se šalje s uzorkom u laboratorij, ali ima zasjenjen prvi i treći dio obrasca tako da osobe u laboratoriju nemaju spoznaju o kojem se sportašu radi kao i tko je od doping kontrolora provodio testiranje. Laboratoriju su dostupni sljedeći podaci: broj spremnika, količina koja je pohranjena u spremniku, kada je uzorak pohranjen u spremniku i što je sportaš prijavio da je uzimao zadnjih 7 dana. Prvo se analizira Uzorak A. Ukoliko je nalaz negativan, ne provodi se daljnje testiranje (iako se danas određeni uzorci mogu pohraniti za ponovnu analizu kod osvajača olimpijskih medalja). U slučaju da je Uzorak A pozitivan, obavijest se šalje u Ustanovu koja je provodila testiranje, a koja potom kontaktira sportaša. Sportaš kod kojeg je nalaz pozitivan u Uzorku A ima pravo doći na otvaranje i analizu Uzorka B, pri čemu može doći osobno ili poslati svog opunomoćenika. Ukoliko je i Uzorak B pozitivan, tek tada se pokreće stegovni postupak prema sportašu (Pivalica, 2019).

4.3.2. Analiza

Za otkrivanje diuretika u urinu u sportskom doping u WADA je za akreditirane laboratorije utvrdila minimalnu potrebnu razinu učinkovitosti (MRPL, od *minimum required performance level*) od 250 ng·mL⁻¹. Iako se relativna snaga, metabolizam i svojstva eliminacije dramatično razlikuju (i rezultiraju različitim razinama u urinu) između skupina diuretika, MRPL od 250 ng·mL⁻¹ dovoljan je za otkrivanje akutne zlouporabe diuretika kod sportaša. Niže doze diuretika vjerojatno neće biti dovoljne za izazivanje učinka maskiranja ili jakog i akutnog gubitka težine koji sportaši žele. Predloženo je nekoliko analitičkih tehnika za analizu diuretika, prvenstveno među njima HPLC-UV-DAD, GC/MS, LC/MS i LC/MS-MS, micelarna elektrokinetička kromatografija i kapilarna elektroforeza. Međutim, HPLC-UV-DAD nije dovoljno specifična tehnika za nedvojbenu identifikaciju tvari. Stoga najbolje rješenje za sveobuhvatnu metodu probira koja može detektirati prisutnost bilo kojeg diuretika u biološkom uzorku, a istovremeno zadovoljiti WADA-in fiksni MRPL, predstavljaju metode temeljene na GC/MS, LC/MS i LC/MS-MS. Upotreba GC/MS, LC/MS i LC/MS-MS otkriva izvorne spojeve diuretika i/ili njihove najzastupljenije metabolite. Dodatno, priprema uzorka prije LC/MS analize je jednostavnija i nije potrebna derivatizacija. Međutim, u nekim slučajevima ciljni analit ne mora biti izvorni spoj ili njegovi metaboliti, već jedan ili više produkata razgradnje nastalih nakon hidrolize diuretika u vodenom mediju. To je slučaj

tiazidskih diuretika, a prvenstveno među njima hidroklorotiazida. Ovaj fenomen je relevantniji kada postoji veća vremenska razlika između uzimanja uzorka i laboratorijske analize (Cadwallader i sur., 2010).

4.3.3. Učinci diuretika na organizam

Jedan od razloga zloupotrebe diuretika u sportu jest brzo smanjenje težine sportaša. Navedena vrsta zloupotrebe je najviše zastupljena među sportašima koji se bave sportovima s težinskim kategorijama kao što su primjerice borilački sportovi, dizanje utega te bodybuilding. Forsiranim gubitkom vode sportaši nastoje prije natjecanja ući u nižu težinsku kategoriju i tako ostvariti prednost u odnosu na protivnike koji se već nalaze u toj kategoriji. Međutim, doze diuretika primjenjivanih u kratkom periodu uvjetuju hoće li posljedice po zdravlje sportaša biti lakše ili teže, a katkad moguće i smrtonosne.

Sljedeći razlog za zloupotrebu diuretika u sportu jest ubrzano i povećano izlučivanje zabranjenih supstanci iz organizma radi postizanja negativnog rezultata na eventualnoj doping kontroli. Diuretici svojim mehanizmom djelovanja omogućavaju razrjeđivanje koncentracije doping supstanci i njihovih metabolita u urinu što otežava njihovu detekciju antidoping analizama. U te svrhe se najviše koriste furosemid, hidroklorotiazid i triamteren zato što imaju kratko poluvrijeme eliminacije te se ne mogu detektirati u urinu ako se uzorci za analizu ne prikupe unutar 24 do 48 sati nakon zadnje primjene. Ovakva vrsta zloupotrebe može biti prisutna u svim sportovima, a najčešće doping supstance koje se žele "maskirati" jesu anabolički androgeni steroidi (AAS). Pronađe li se u urinu sportaša samo diuretik, a sportaš nema odobrenje za TUE, kažnjava se zabranom sudjelovanja u sportu u periodu od minimalno dvije godine. Međutim, prisutnost bilo koje supstance s Liste zabranjenih supstanci uz diuretik u urinu smatra se povredom antidoping pravila i rezultira kaznom za sportaša bez obzira na odobren TUE. Sportaš se ne kažnjava jedino kada ima odobren TUE pojedinačno za diuretik i druge zabranjene supstance (Antić, 2014).

Isto tako postoji veza i između upotrebe diuretika i vježbanja, odnosno povećane fizičke aktivnosti. Usporedbom učinka tjelovježbe, saune i diuretika, odnosno inducirane dehidracije na promjenu težine rezultati su pokazali sljedeće: smanjenje od $2,3 \pm 0,8$ kg nakon vježbanja, $3,5 \pm 0,8$ kg nakon saune i $3,1 \pm 0,8$ kg nakon primjene furosemida. Pokazalo se da je promjena volumena plazme kod sportaša $-0,9$ % nakon vježbanja, $-10,3$ % nakon saune i $-14,1$ % nakon primjene furosemida (ukupna količina od $1,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ u dvije podijeljene

doze, 16 h prije testiranja) (Cadwallader i sur., 2010). Iz navedenog se može lako zaključiti da i diuretici i vježbanje doprinose smanjenju ekstracelularne tekućine te neravnoteži elektrolita. Inače tijekom vježbanja temperatura skeletnih mišića vrlo brzo nadmaši temperaturu tijela, što rezultira aktivacijom termoregulatornog sustava. Istovremena primjena diuretika u svrhu izazivanja dehidracije ima negativan utjecaj na kardiovaskularni i termoregulatorni sustav te se manifestira osjećajem iscrpljenosti, poremećajem srčanog ritma, srčanim udarom i smrću. Poznato je i da većina diuretika, osim onih koji štede kalij, povećava i ubrzava gubitak kalija te tako uzrokuje hipokalijemiju koja je uzrok grčeva u mišićima i srčanih aritmija. Kalij štedeći diuretici mogu izazvati hiperkalijemiju koja također pridonosi nastanku aritmija. Uz sve navedeno diuretici imaju utjecaj i na metabolizam mokraćne kiseline, odnosno mogu dovesti do hiperuricemije te mogu uzrokovati veoma bolan napad gihta (Antić, 2014).

Poznati primjer suprotnog učinka diuretika i tjelovježbe jest slučaj inzulinske rezistencije. Tjelovježba aktivira β -stanice gušterače putem neuro-adrenergičkog sustava što rezultira smanjenom razinom inzulina u krvi, povećanim otpuštanjem glukoze iz jetre te povećanom osjetljivošću mišićnih stanica na inzulin. Zbog navedenih učinaka tjelovježba se koristi kao terapija za inzulinsku rezistenciju, dok se s druge strane tiazidske diuretike povezuje s njezinim nastankom (Cadwallader i sur., 2010).

4.3.4. Sportaši

Brojni su primjeri zlorabe zabranjenih supstanci u vrhunskom sportu. Te se informacije najčešće doznaju iz medija, dok se rijetko nalaze podaci na službenim stranicama ili u znanstveno-stručnim časopisima. Neki od slučajeva zlorabe diuretika u sportu koji su privukli medijsku pozornost opisani su u nastavku.

Srpski rukometaš Miloš Milinić je dvije godine konzumirao hidroklorotiazid radi liječenja povišenog krvnog tlaka. Međutim, hidroklorotiazid se nalazi na Listi zabranjenih supstanci te je rukometaš 2010. bio pozitivan na dva doping testa u kratkom vremenskom periodu. S obzirom da nije imao TUE, kažnjen je zabranom sudjelovanja u natjecanju. Rukometaš je naveo da nije bio informiran od strane liječnika da je primjena navedenog lijeka u sportu zabranjena te mu je disciplinska komisija Rukometnog saveza Srbije odlučila zbog neznanja smanjiti kaznu od četiri godine na deset mjeseci (uobičajena kazna je dvije godine, ali je u

ovom slučaju sportaš imao dva pozitivna uzorka što se prema WADA kodeksu tretira kao ponovljeni prekršaj antidoping pravila) (Antić, 2014).

Ben Johnson, kanadski sprinter, je na Olimpijskim igrama u Seoulu 1988. godine postavio novi svjetski rekord s vremenom od 9,79 sekundi i tako osvojio zlatnu medalju. Međutim, slavlje je trajalo svega 40-tak sati jer mu je u urinu pronađen nedozvoljeni stanazolol te mu je zlatna medalja oduzeta. Priznao je da od 1981. uzima nedozvoljena sredstva, opravdavajući se da to rade svi. Kasnije je tvrdio da mu je stanazolol podmetnut, ali kako prema pravilniku Međunarodne atletske federacije dopinški slučajevi nakon 8 godina odlaze u zastaru, njegov slučaj više nije došao na dnevni red. Nakon povratka u svijet atletike ponovno je pozitivan na doping testu 1993. godine te 1999. godine kada mu je nađen hidroklorotiazid, ali tada navodi da je njegova upotreba bila u medicinske svrhe

[\(http://magazin-trcanje.com/2018/10/27/najprljavija-utrka-u-povijesti-ben-carl-i-pandorina-kutija/\)](http://magazin-trcanje.com/2018/10/27/najprljavija-utrka-u-povijesti-ben-carl-i-pandorina-kutija/).

Ivan Ivanov, bugarski dizač utega, je 2000. na Olimpijskim igrama u Sydneyu osvojio srebrnu medalju (kategorija 56 kg). Međutim, zbog nalaza furosemida na doping testu, on je diskvalificiran, a medalja mu je oduzeta (<https://www.latimes.com/archives/la-xpm-2000-sep-20-ss-24087-story.html>).

Anderson Luis de Souza, poznatiji kao Deco, portugalski nogometaš, bio je 2013. u Brazilu pozitivan na furosemid nakon utakmice Fluminensea i Boaviste. Vjeruje se kako je zabranjenu supstancu u organizam unio preko vitaminskih dodataka prehrani koje je kupio u ljekarni nakon čega je podigao tužbu protiv tvrtke koja je proizvela spomenuti proizvod (https://www.espn.co.uk/football/news/story/_/id/1434405/b-sample-confirms-deco-drug-test).

Shane Warne, australijski igrač kriketa, je 2003. bio pozitivan na diuretik, odnosno kombinaciju amilorid/hidroklorotiazid. Zbog toga mu je zabranjeno sudjelovanje na Svjetskom prvenstvu u kriketu u Južnoj Africi iste godine, na kojem je planirao objaviti umirovljenje (<https://www.independent.co.uk/sport/cricket/shane-warne-australia-the-oval-queensland-victoria-b2020183.html>).

Cesar Cielo Filho, brazilski plivač je 2011. u Rio de Janeiru bio pozitivan na furosemid. Izjasnio se da ga je nehotice uzeo u obliku dodatka prehrani što je nacionalni savez uvažio i oslobodio ga krivnje, a Međunarodni sportski sud kasnije i potvrdio te je dobio na kraju samo opomenu

(<https://www.thenationalnews.com/sport/brazil-s-cielo-tests-positive-for-diuretic-1.423673>).

Na prvenstvu Hrvatske u bodybuildingu, u Sisku 2010., u to vrijeme aktualna Hrvatska agencija za borbu protiv dopinga u športu (HADA) provela je dopińska testiranja. Otkriveno je da su dva natjecatelja pozitivna, i to jedan na metabolite anaboličkih steroida boldenona, mesterolona, metandienona, stanozolola i nandrolona te na diuretik furosemid, a drugi na nandrolon i torasemid. HADA je obavijest prosljedila Hrvatskom bodybuilding savezu (HBBS). Disciplinska komisija HBBS-a donijela je odluku prema kojoj su prekršitelji suspendirani na dvije godine

(<https://www.tportal.hr/sport/clanak/zbog-dopinga-suspendirana-petorica-bodybuildera-20100826/print>).

Najbolji hrvatski skijaški paraolimpijac Dino Sokolović je osvojio zlatnu medalju na Zimskim paraolimpijskim igrama u Pjongčangu 2018. godine. Međutim, testiranje koje je tad provedeno utvrdilo je da lijek koji Dino Sokolović dugi niz godina uzima kao dio antihipertenzivne terapije, u svojem sastavu sadrži nedopušteni diuretik hidroklorotiazid. Odlukom Međunarodnog paraolimpijskog odbora dobio je privremenu zabranu nastupa na svim domaćim i međunarodnim natjecanjima do konačnog nalaza WADA-e. Dino je sve navedeno potvrdio, ali isto tako i naveo da je poduzeo sve potrebne korake kako bi dokazao svoju nevinost (<https://www.nacional.hr/doping-suspendiran-najbolji-hrvatski-paraolimpijski-skijas-dino-sokolovic/>).

Slijedom navedenog postavlja se pitanje koliko su i sami sportaši informirani i koliko znaju o svim aspektima dopinga i doping supstanci. Sportaši često ne znaju kakve posljedice po zdravlje može imati doping, ali i kada su svjesni toga ponekad ne prezaju od uzimanja nedozvoljene supstance. Još prije 50-ak godina dr. Gabe Mirkin je proveo ispitivanje na više od 100 američkih atletičara da li bi primijenili „magičnu pilulu” i osvojili zlatnu olimpijsku medalju, a nakon toga živjeli još samo godinu dana te dobio pozitivan odgovor od skoro polovice ispitanika.

U literaturi se također mogu naći podaci koji ukazuju na iznenadne smrti sportaša koje su povezane s upotrebom doping sredstava, kao i podaci o smrtnim ishodima kod bivših sportaša, najčešće izazvanim infarktom miokarda, koji se dovode u vezu s upotrebom dopinga tijekom aktivnog bavljenja sportom (Antić, 2014.).

4.4. Klinički slučaj

Za razliku od velikog broja studija koje ispituju i prikazuju rezultate vezane za terapijske indikacije, malo je opisanih slučajeva predoziranja lijekovima iz skupine diuretika. U nastavku je opisan slučaj 22-godišnje medicinske sestre koja je zaprimljena u hitni prijem zbog mialgije u trajanju od 10 dana, povraćanja i proljeva u trajanju od 4 dana te opće slabosti i vrtoglavice u trajanju od 3 dana. Navodi da 9 godina pati od Raynaudovog sindroma i sindroma nemirnih nogu te da ne uzima nikakvu terapiju za navedene indikacije. Indeks tjelesne mase je 18 (visina 160 cm, težina 46 kg), zbog čega spada u kategoriju pothranjenosti. Krvni tlak je iznosio 115/80 mmHg, a respiratorna stopa 12 udisaja-min. Nisu identificirane abnormalnosti u turgoru kože. Krvni nalaz (Tablica 1) je pokazao tešku hipokalijemiju s najnižom vrijednošću od 1,1 mmol/l, umjerenu hiponatrijemiju, metaboličku alkalozu, blagu bubrežnu insuficijenciju i značajan porast kreatin-fosfokinaze. Elektroliti u urinu su pokazali (2. dan) smanjeno izlučivanje kalija (9 mmol/l) te natrija (29 mmol/l). Funkcija štitnjače bila je normalna. Elektrokardiogram (EKG) je pokazao abnormalnosti ST segmenta i produljeni QT interval. Budući da teška hipokalijemija i alkalozna nisu bile uzrokovane gastrointestinalnim problemima, saznaje se da je uzimala 250 mg furosemda dnevno zadnja 4 mjeseca kako bi poboljšala oblik mišića i postigla mišićaviji izgled. Tablete je dobila od liječnice koja je vježbala u istoj teretani kao i ona (Ruisz i sur., 2013).

Tablica 1. Laboratorijski nalaz. Svi navedeni parametri su izvan referentnih vrijednosti. Neki su znatno povišeni (CK), dok su neki znatno sniženi (K+) (preuzeto i prilagođeno prema Ruisz i sur. (2013) uz dopuštenje izdavača).

Parametar	Referentna vrijednost	1. dan (12h)	1.dan (23h)	3.dan (8h)	3.dan (18h)	8.dan (8h)	15.dan (12h)
GFR	>90 ml/min/1.73 m	42	63	87	74	90	94
Natrij	136-145 mmol/l	130	129	138	136	140	139
Kalij	3.3-5.1 mmol/l	1.1	1.6	1.7	2.8	4.9	5
pH	7.33-7.42	7.549	7.514	7.357	7.453	/	7.371
Bikarbonat	22-26 mmol/l	31.4	28.6	25.3	30.9	/	29
CK	-144 U/l	15966	13143	9882	12043	1070	102

Dijagnosticirana joj je furosemidom inducirana hipokalijemija i rabdomioliza. Započeta je parenteralna i enteralna supstitucija kalija, natrija i magnezija. Serumske vrijednosti elektrolita normalizirale su se unutar 4 dana. Razine kreatin kinaze postupno su se smanjivale, normalizirale su se nakon 2 tjedna te se i mialgija povukla. Psihijatrijsko ispitivanje isključilo je suicidalnost, depresiju i poremećaj prehrane te je dijagnosticiran poremećaj prilagodbe. Ehokardiografijom nisu otkrivene srčane abnormalnosti, a elektrokardiogram se također normalizirao. Nakon 7 dana pacijentica je otpuštena iz bolnice.

Iz prikaza ovog slučaja proizlazi nekoliko neuobičajenih situacija.

U praksi se rijetko vide slučajevi pada koncentracije kalija u serumu ispod 2 mmol/l i da se tako niske razine mogu tolerirati bez zastoja srca budući da se jaka hipokaliemija povezuje sa srčanim arestom te nužnosti hitne intervencije, odnosno kardiopulmonalne reanimacije. To što pacijentica nije razvila nikakvu aritmiju unatoč teškoj hipokalijemiji koja se postepeno razvijala se može objasniti srcem bez patofizioloških promjena, što je dokazano normalnim ehokardiografskim i elektrokardiografskim nalazima.

Hipokalijemija inducirana furosemidom, također nazvana "pseudo Bartterov sindrom", dijagnosticira se uglavnom kod mladih žena, i to kod onih koje rade u zdravstvenim ustanovama zbog lakšeg pristupa lijekovima. Motivacije za uzimanje furosemida su uglavnom namjera mršavljenja, izbjegavanje "natečenog" izgleda ili, kao u prikazanom slučaju, promjena oblika tijela. Furosemid može biti i nehotice konzumiran i kao sastavni dio "zdravih čajeva" te tako uzrokovati hipokalijemiju. Isto tako, često su potrebne opsežnije dijagnostičke pretrage kako bi se postavila točna dijagnoza, stoga je rano otkrivanje pravog uzroka prezentiranih simptoma i znakova nužno za pravovremenu i usmjerenu reakciju. Neurološke manifestacije hipokalijemije uključuju paralizu i rabdomiolizu. Rabdomioliza može biti asimptomatska ili se klinički manifestirati mišićnim bolovima, grčevima ili slabošću, a uzrok je ishemija mišića. Naime, fiziološki povišen kalij (npr. zbog vježbanja) uzrokuje vazodilataciju i tako povećava mišićni protok krvi što kod hipokalijemije nije moguće. Drugi patološki mehanizam može uključivati poremećen metabolizam miocita ili disfunkciju membrane, što rezultira razgradnjom mišićnih stanica ili propuštanjem membrane (Ruisz i sur., 2013).

Nije poznato je li pacijentica iz opisa ovog slučaja imala sklonosti hipokalijemiji i rabdomiolizi. Poremećaji koji mogu dovesti do hipokalijemije kao što su Gitelmanov sindrom, Bartterov sindrom, Andersen-Tawilov sindrom, bubrežna tubularna acidoza ili

periodična hipokalijemijska paraliza bili su isključeni negativnom obiteljskom anamnezom, nepostojanjem hipomagnezijemije, hipokalcijemije i acidoze (Ruisz i sur., 2013).

Zaključak je da se teška hipokalijemija izazvana furosemidom može pojaviti bez srčanog zastoja, može se preživjeti bez posljedica i može biti popraćena prolaznom rabdomiolizom. Isto tako se lako može zaključiti da nisu samo profesionalni sportaši glavni akteri zloupotrebe diuretika, namjerne ili nenamjerne, već bilo koja osoba vođena vlastitim motivom može svjesno ili nesvjesno pretjerati s upotrebom diuretika što može rezultirati različitim ishodima. Bez obzira na pozitivan ishod opisanog slučaja, vjerojatno se isti ne bi ponovio opetovanom zloupotrebom diuretika u ljudi s drugačijom obiteljskom anamnezom te određenim zdravstvenim rizicima.

5. ZAKLJUČCI

Diuretici su dobro poznata skupina lijekova sa širokom kliničkom primjenom. Njihova najveća prednost jest što imaju niz indikacija, poput arterijske hipertenzije, prevencije moždanog udara, kod zatajivanja srca te se mogu koristiti kao monoterapija ili kao dio fiksnih kombinacija s lijekovima iz drugih skupina. Najčešće korištene skupine diuretika su diuretici Henleove petlje i diuretici distalnog tubula, a u novije doba sve važniju ulogu imaju selektivni blokatori mineralokortikoidnih receptora. Od brojnih neželjenih učinaka mogu uzrokovati poremećaje elektrolita poput hipokaliemije, hipomagneziemije, koje mogu uzrokovati ozbiljne zdravstvene posljedice.

S druge strane, brojni učinci diuretika su omogućili i njihovu zloupotrebu u svijetu sporta pa su tako proteklih godina u svijetu zabilježeni brojni slučajevi pozitivnih doping testova na diuretike. Politički, ekonomski i društveni pritisci često navode sportaše da se vode izrekom "cilj opravdava sredstvo" i tako se na sve načine bore za pobjedu pod svaku cijenu. Diuretici se zloupotrebljavaju i s ciljem maskiranja prisutnosti drugih zabranjenih supstanci zbog svog farmakološkog djelovanja. Međutim, postoje i situacije kada je diuretik primjenjivan u svrhu liječenja, za što je potrebno dobiti posebno odobrenje, odnosno terapijsko izuzeće. Bez obzira na to radi li se o namjernoj ili slučajnoj (zlo)upotrebi, opravdanoj ili neopravdanoj primjeni diuretika, njihova nekontrolirana upotreba, pogotovo tijekom povećane fizičke aktivnosti, može rezultirati brojnim negativnim učincima koji kod pojedinaca s određenim zdravstvenim problemima mogu završiti smrtnim ishodom.

Pozitivno je što je na svjetskoj razini prisutna želja da se primjena zabranjenih sredstava smanji u što je moguće većoj mjeri te se dodatnim edukacijama za same sportaše, njihove roditelje, trenere pa čak i liječnike nastoji već od dječje dobi uspješno izgraditi samopouzdanje i osigurati zdravi način života.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AAS - anabolički androgeni steroidi

ACEI -inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. angiotensin converting enzyme inhibitors)

AD - nakon Diurila/klorotiazida (engl. after Diuril)

ADH - antidiuretski hormon

ANG II - angiotenzin II

APB - akutna planinska bolest

ARB - blokatori angiotenzin II receptora (engl. angiotensin II receptor blockers)

ATP - adenozin trifosfat (engl. adenosine triphosphate)

BC - prije klorotiazida (engl. before chlorothiazide)

CK - kreatinfosfokinaza (engl. creatinphosphokinase)

COX2 - ciklooksigenaza tipa 2 (engl. cyclooxygenase 2)

CYP - citokrom P450 (engl. cytochrome P450)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

EKG - elektrokardiogram

ERK - kinaza regulirana izvanstaničnim signalima (engl. extracellular signal regulated kinase)

GC/MS - plinska kromatografija/masena spektrometrija (engl. gas chromatography/mass spectrometry)

GFR - brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate)

HADA - Hrvatska agencija za borbu protiv dopinga u športu

HBBS - Hrvatski body building savez

HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein)

HPLC/UV/DAD - tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti sa detektorom s diodnim nizom i ultraljubičastom spektrofotometrijom (engl. high-performance liquid chromatography–diode array detection (HPLC–DAD) and ultraviolet (UV)–spectrophotometry)

i.v. - intravenski

KA - karboanhidraza

LC/MS - tekućinska kromatografija/masena spektrometrija (engl. liquid chromatography/mass spectrometry)

LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. low density lipoprotein)

MR - mineralokortikoidni receptor

MRA - antagonist mineralokortikoidnog receptora

MRPL - minimalna potrebna razina učinkovitosti (engl. minimum required performance level)

NADO - nacionalna antidoping organizacija

NADPH oksidaza - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza (engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase)

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

PGE2 - prostaglandin E2

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav

ROS - reaktivne kisikove specije (engl. reactive oxygen species)

SGK - kinaza regulirana serumom i glukokortikoidima (engl. serum and glucocorticoid regulated kinase)

SŽS - središnji živčani sustav

TRPV5 - protein kalcijevog kanala kod ljudi kodiran genom TRPV5 (engl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 5)

TUE - terapijsko izuzeće (engl. therapeutic use exemption)

VB - visinska bolest

VO₂ - maksimalni aerobni kapacitet (engl. maximal aerobic capacity)

WADA - Svjetska antidoping agencija (engl. World Anti-Doping Agency)

7. LITERATURA

Antić D. Upotreba diuretika kao doping u sportu. *Arh. farm.*, 2014, 64, 1-14.

Anti-doping testing figures, 2020., https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/2020_anti-doping_testing_figures_en.pdf, pristupljeno 7.1.2023.

'B' sample confirms Deco drug test, 2013., https://www.espn.co.uk/football/news/story/_/id/1434405/b-sample-confirms-deco-drug-test, pristupljeno, 6.1.2023.

Brazil's Cielo tests positive for diuretic, 2011., <https://www.thenationalnews.com/sport/brazil-s-cielo-tests-positive-for-diuretic-1.423673>, pristupljeno 6.1.2023.

Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botre F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol.*, 2010, 161 (1), 1-16.

Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2019, 14 (8), 1248-1257.

Epilepsija (konvulzije), 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/epilepsija-konvulzije>, pristupljeno 8.1.2023.

Ivanuša M. Pedeset godina tiazida i tiazidima sličnih diuretika. *Medix*, 2009, 80/81, 68-70.

Jackson EK. Drug affecting renal excretory function. U: Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Brunton LL, Hilal Dandan R, Knollmann BC, urednici, New York, Mc Graw Hill, 2018, str. 445-470.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Osnove histologije. P: Mokraćni sustav. Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj, urednici, Zagreb, Školska knjiga, 1999, str. 373-395.

Mavrić Ž, Zaputović L, Vitezić D. Diuretici. *Medicus*, 2010, 19 (2), 117-122.

Najprljavija utrka u povijesti: Ben, Carl i Pandorina kutija, 2018., <http://magazin-trcanje.com/2018/10/27/najprljavija-utrka-u-povijesti-ben-carl-i-pandorina-kutija/>, pristupljeno 6.1.2023.

On this day in 2003: Shane Warne handed 12-month ban after taking diuretic, 2022., <https://www.independent.co.uk/sport/cricket/shane-warne-australia-the-oval-queensland-victoria-b2020183.html>, pristupljeno 6.1.2023.

Pivalica D. Postupak doping kontrole i terapijska izuzeća. DOPING U VRHUNSKOM SPORTU, Zagreb, 2019, 64-69.

Primarni glaukom otvorenog kuta, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/oftalmologija/glaukom/primarni-glaukom-otvorenog-kuta>, pristupljeno 8.1.2023.

Prkačin I. Budućnost antagonista mineralokortikoidnih receptora u liječenju dijabetičke nefropatije. *Cardiologia Croatica*, 2021, 16 (3-4), 157-163.

Ruisz W, Stollberger C, Finsterer J, Weidinger F. Furosemide induced severe hypokalemia with rhabdomyolysis without cardiac arrest. *BMC Women's Health*, 2013, 13, 1-4.

Selthofer-Relatić K. Diuretici-puno više od terapije edema. *Medicus*, 2016, 25 (2), 139-143.

Suspendiran najbolji hrvatski paraolimpijski skijaš Dino Sokolović, 2019., <https://www.nacional.hr/doping-suspendiran-najbolji-hrvatski-paraolimpijski-skijas-dino-sokolovic/>, pristupljeno 6.1.2023.

Two athletes sent home after testing positive for drugs, 2000., <https://www.latimes.com/archives/la-xpm-2000-sep-20-ss-24087-story.html>, pristupljeno 6.1.2023.

Visinska bolest, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/visinska-bolest>, pristupljeno 8.1.2023.

World anti-doping code international standard prohibited list, 2023., https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_en_final_9_september_2022.pdf, pristupljeno 7.1.2023.

Zbog dopinga suspendirana petorica bodybuildera, 2010., <https://www.tportal.hr/sport/clanak/zbog-dopinga-suspendirana-petorica-bodybuildera-20100826/print>, pristupljeno 6.1.2023.

8. SAŽETAK

Diuretici su lijekovi koji smanjuju volumen ekstracelularne tekućine povećanjem izlučivanja soli i vode putem bubrega. Međusobno se razlikuju po strukturi, fizikalno-kemijskim svojstvima, mehanizmu i mjestu djelovanja zbog čega se svrstavaju u nekoliko skupina. Raznolikost diureticima omogućava široku primjenu za niz indikacija, kao što su arterijska hipertenzija i srčano zatajivanje. Međutim, zbog brzog smanjenja kilograma i prikrivanja prisutnosti drugih zabranjenih supstanci, često se koriste kao doping sredstvo u sportu. Nalaze se na Listi zabranjenih supstanci Svjetske antidoping agencije više od 30 godina te je njihova upotreba zabranjena i u samom natjecanju i izvan natjecanja. Posljedice njihove nekontrolirane primjene s jedne strane mogu biti stroge kazne koje mogu značajno obilježiti karijeru sportaša, a s druge strane direktni nepovoljni učinci na organizam sportaša te je potreban veliki oprez kod (zlo)upotrebe diuretika.

8. THE SUMMARY

Diuretics are drugs that reduce volume of extracellular fluid by increasing the excretion of salt and water by the kidneys. They can be differentiated by structure, physical and chemical properties, mechanism, together with, the place of action, which is why we classify them in several groups. The diversity of diuretics enables wide application for a number of indications such as arterial hypertension and heart failure. However, due to the rapid weight loss and the concealment of the presence of other prohibited substances, they are often used as a doping agent in sports. They have been on the List of Prohibited Substances of the World Anti-Doping Agency for more than 30 years, and their use is prohibited both in and out of competition. Aftermath of uncontrolled intake and usage of diuretics can result in severe penalties that can significantly and negatively mark an athlete's career, as well as direct adverse effect they have on the athlete's body, and it is necessary to be weary and precautionous when (mis)using diuretics.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE DIURETIKA I NJIHOVA ZLOUPORABA

Antonela Tolić

SAŽETAK

Diuretici su lijekovi koji smanjuju volumen ekstracelularne tekućine povećavanjem izlučivanja soli i vode putem bubrega. Međusobno se razlikuju po strukturi, fizikalno-kemijskim svojstvima, mehanizmu i mjestu djelovanja zbog čega se svrstavaju u nekoliko skupina. Raznolikost diureticima omogućava široku primjenu za niz indikacija, kao što su arterijska hipertenzija i srčano zatajivanje. Međutim, zbog brzog smanjenja kilograma i prikrivanja prisutnosti drugih zabranjenih supstanci, često se koriste kao doping sredstvo u sportu. Nalaze se na Listi zabranjenih supstanci Svjetske antidoping agencije više od 30 godina te je njihova upotreba zabranjena i u samom natjecanju i izvan natjecanja. Posljedice njihove nekontrolirane primjene s jedne strane mogu biti stroge kazne koje mogu značajno obilježiti karijeru sportaša, a s druge strane direktni nepovoljni učinci na organizam sportaša te je potreban veliki oprez kod (zlo)upotrebe diuretika.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 7 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 23 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: diuretici, maskirajući agensi, sport, doping

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Sandra Šupraha Goreta, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Živka Juričić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: ožujak 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

THE PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIURETICS AND THEIR MISUSE

Antonela Tolić

SUMMARY

Diuretics are drugs that reduce volume of extracellular fluid by increasing the excretion of salt and water by the kidneys. They can be differentiated by structure, physical and chemical properties, mechanism, together with, the place of action, which is why we classify them in several groups. The diversity of diuretics enables wide application for a number of indications such as arterial hypertension and heart failure. However, due to the rapid weight loss and the concealment of the presence of other prohibited substances, they are often used as a doping agent in sports. They have been on the List of Prohibited Substances of the World Anti-Doping Agency for more than 30 years, and their use is prohibited both in and out of competition. Aftermath of uncontrolled intake and usage of diuretics can result in severe penalties that can significantly and negatively mark an athlete's career, as well as direct adverse effect they have on the athlete's body, and it is necessary to be weary and precautionous when (mis)using diuretics.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 7 figures, 1 tables and 23 references. Original is in Croatian language.

Keywords: diuretics, masking agents, sport, doping

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Sandra Šupraha Goreta, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2023.

