

VI. FARMACOLOGIA APARATULUI RENAL

Secțiunea

1. DIURETICE

1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

1.1.1. Baze fiziopatologice

1.1.1.1. Rinichiul

Este principalul organ de excreție al organismului, indispensabil funcționării organismului și vieții.

Rol în:

- eliminarea deșeurilor metabolismului;
- homeostazia hidrică, ionică, acido-bazică;
- echilibrul hidro-electrolitic între cele trei spații hidrice: intravascular, intercelular, intracelular.

Formarea urinei

Procesele renale ce participă la formarea urinei:

- filtrarea glomerulară (proces pasiv);
- reabsorbția tubulară (proces pasiv și activ);
- secreția tubulară (proces activ).

➤ **Filtrarea glomerulară**

Este un proces pasiv de filtrare a apei și substanțelor dizolvate, din sânge în capsula Bowman, prin membrana "poroasă" a ghemului de capilare ce constituie glomerulul Malpighi, datorită gradientului de presiune hidrostatică.

Presiunea de filtrare glomerulară (P_f) este exprimată prin rata de filtrare glomerulară pentru un singur nefron, conform ecuației:

$$P_f = K_f [(P_s - P_T) - (\Pi_o - \Pi_T)]$$

unde: P_s = presiunea hidrostatică a sângelui în capilarele glomerulare;

P_T = presiunea hidrostatică în tubul proximal = P_{CB} = presiunea hidrostatică în capsula Bowman;

Π_o = presiunea coloid osmotică a sângelui în capilarele glomerulare;

Π_T = presiunea coloid osmotică în tubul proximal;

K_f = coeficientul de ultrafiltrare glomerulară.

Dar Π_T este neglijabil în condiții fiziologice, când filtrează o cantitate mică de proteine.

Atunci:

$$P_f = K_f [P_s - (P_T + \Pi_o)]$$

Unde, înlocuind valorile cunoscute pentru condiții fiziologice:

$$P_f = 70 - (15 + 30) = 25 \text{ mmHg}$$

P_f prezintă o mare variabilitate inter- și intraindividuală, deoarece fiecare dintre parametrii determinanți sunt variabili în funcție de o serie de factori individuali.

Urina primară:

- formată prin filtrare glomerulară;
- volum cca 200 l / 24 h;
- compoziție = compoziția plasmei, minus proteinele și lipidele plasmaticice;
- cantitate de $\text{Na}^+ = 24.000 \text{ mEq}$.

➤ Reabsorbția tubulară

Este un proces de reabsorbție în sânge, a unor substanțe și ioni, din urina primară ajunsă din capsula Bowmann în tubii renali, reabsorbție prin transfer:

- pasiv (pentru substanțele nedisociate la pH-ul acid urinar);
- activ (pentru ioni și alte substanțe polare).

Reabsorbția tubulară activă:

- În tubul contort proximal: se reabsoarbe activ Na^+ , cu Cl^- (în echivalent electrochimic); cantitatea de Na^+ reabsorbită este de cca 70 % din cantitatea filtrată glomerular în urina primară;
- În segmentul ascendent al ansei Henle: se reabsoarbe prin cotransport activ 2Cl^- , cu Na^+ și K^+ (în echivalent electrochimic); cantitatea de Na^+ reabsorbită este cca 22 % din cantitatea filtrată glomerular;
- În segmentul terminal cortical, al ansei Henle: se reabsoarbe Na^+ (cca 5 % din filtratul glomerular);
- În tubul contort distal și colector: se reabsoarbe Na^+ (cca 1 - 2 % din filtratul glomerular);
- În tubul colector: se reabsoarbe H_2O (reabsorbție stimulată de ADH).

Na^+ total reabsorbit tubular este de peste 23.000 mEq / 24 h.

Deci, urina finală conține: cca 300 mEq Na^+ / 24 h.

➤ Secreția tubulară

Este procesul de transport activ al unor substanțe organice și ioni, din sânge în urina tubulară:

- În tubul contort proximal: se secretă activ H^+ (format în celulele epiteliului tubular, sub acțiunea anhidrazei carbonice) și se reabsoarbe prin schimb HCO_3^- , cu un echivalent electrochimic de K^+ și de Na^+ ;
- În tubul contort distal: se secretă activ K^+ și se reabsoarbe prin schimb Na^+ (schimb stimulat de aldosteron).

Urina finală:

- cca 2 l / 24 h;
- conține H_2O și electroliți (cca 300 mEq Na^+ / 24 h).

Rolul prostaglandinelor (PG):

PG (PGA_2 , PGE_2 , PGI_2), biosintetizate la nivel renal, sunt vasodilatatoare puternice și cresc fluxul sanguin renal și natriureza, având efect diuretic și antihipertensiv. Ele stimulează secreția de renină, angiotensină și aldosteron, în caz de hipovolemie.

PGE_2 este antagonist fiziologic al vasopresinei (ADH), acționând la nivelul canalului colector renal, unde are loc reabsorbția apei indusă de vasopresină.

Rolul canalelor de apă:

Prima proteină canal pentru apă descoperită (Benga Gh., 1986), purificată și identificată structural (Agree P., 1988, 1992) a fost denumită aquaporina 1 (AQP1). Ulterior au fost identificate o serie de aquaporine (AQP). Aceste aquaporine au un rol important și în formarea urinei, la nivelul nefronilor. Astfel, AQP 1 și 7 funcționează la nivelul tubului contort proximal, iar AQP 2 are rol în retenția apei și concentrarea urinei, la nivelul tubilor contort distal și colector.

1.1.1.2. Edeme

Edemul constă în acumularea de lichid în spațiul interstițial.

Acumularea de lichid poate fi și în cavitățile seroase, respectiv:

- peritoneu (ascită);

- pleură (hidrotorax);
 - pericard (hidropericard);
 - în cavitățile seroase și în țesutul subcutanat (anasarcă = edem generalizat).
- Fiziopatogenia edemelor este foarte diversă:
- insuficiență renală, cu reducerea filtrării glomerulare;
 - reabsorbție renală de Na^+ și H_2O , crescută (inclusiv de etiologie medicamentoasă);
 - hiperaldosteronism;
 - hipersecreție de ADH;
 - flux sanguin la nivelul arteriolelor aferente renale, scăzut (hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă);
 - hipoproteinemie, cu presiune coloidosmotică plasmatică, redusă;
 - permeabilitate capilară crescută (inflamații, alergii).

Forme de edeme, funcție de fiziopatogenie: renal, cardiac, carențial, inflamator, alergic, angioneurotic, medicamentos.

1.1.2. Definiție

Diureticele sunt medicamente care cresc excreția de apă și electroliți, prin rinichi și sunt utile în tratamentul edemelor.

1.1.3. Mecanisme de acțiune

Acțiunea diuretică poate avea mecanism:

- renal;
- extrarenal.

Mecanism renal de acțiune diuretică au diureticele propriuzise (numite *saluretice*), ce acționează la nivelul tubilor renali, prin inhibiția reabsorbției de Na^+ și H_2O .

Eficacitatea și potența diureticelor saluretice depinde de:

- locul acțiunii la nivel tubular și mecanismul inhibat;
- intensitatea inhibiției.

Mecanism extrarenal de acțiune diuretică au următoarele grupe de medicamente:

- Glicozizii cardiotonici (au acțiune diuretică indirectă, ca o consecință a acțiunii inotrop pozitive, cu efect anterograd de creștere a fluxului sanguin arteriolar la nivelul organelor, inclusiv al rinichilor și prin urmare sunt active exclusiv în edemele cardiace);
- Derivații xantici: teofilina, teobromina (au acțiune diuretică indirectă, ca o consecință a acțiunii vasodilatatoare la nivelul arteriolelor glomerulare aferente, cu creșterea filtrării glomerulare și diurezei);
- Coloizii: dextransi, gelatină (au acțiune diuretică indirectă, ca o consecință a creșterii presiunii coloidosmotice a plasmiei, cu mobilizarea apei din edeme spre spațiul intravascular, prin mecanism extrarenal osmotic, fiind activi în edeme datorate hipoproteinemiei);
- Apa, în cantitate mare: ca atare sau în ceaiuri din plante diuretice (stimulează diureza apoasă, cu urină diluată, ca o consecință a inhibiției secreției de ADH la nivel hipofizar, prin mecanisme de feed-back negativ; indicație în litiaza renală; contraindicație în edeme).

Mecanismul de prevenire sau mobilizare a edemelor, ca o consecință a efectului diuretic:

- diureza crescută produce hipovolemie;
- hipovolemia înseamnă presiune hidrostatică în patul vascular, redusă, cu scăderea presiunii de filtrare a apei din capilare în spațiul interstițial;
- hipovolemia înseamnă hemoconcentrație și hiperproteinemie, cu creșterea presiunii coloidosmotice a sângelui și trecerea apei și electroliților, prin mecanism osmotic, din spațiul interstițial spre sistemul circulator, realizând mobilizarea edemelor.

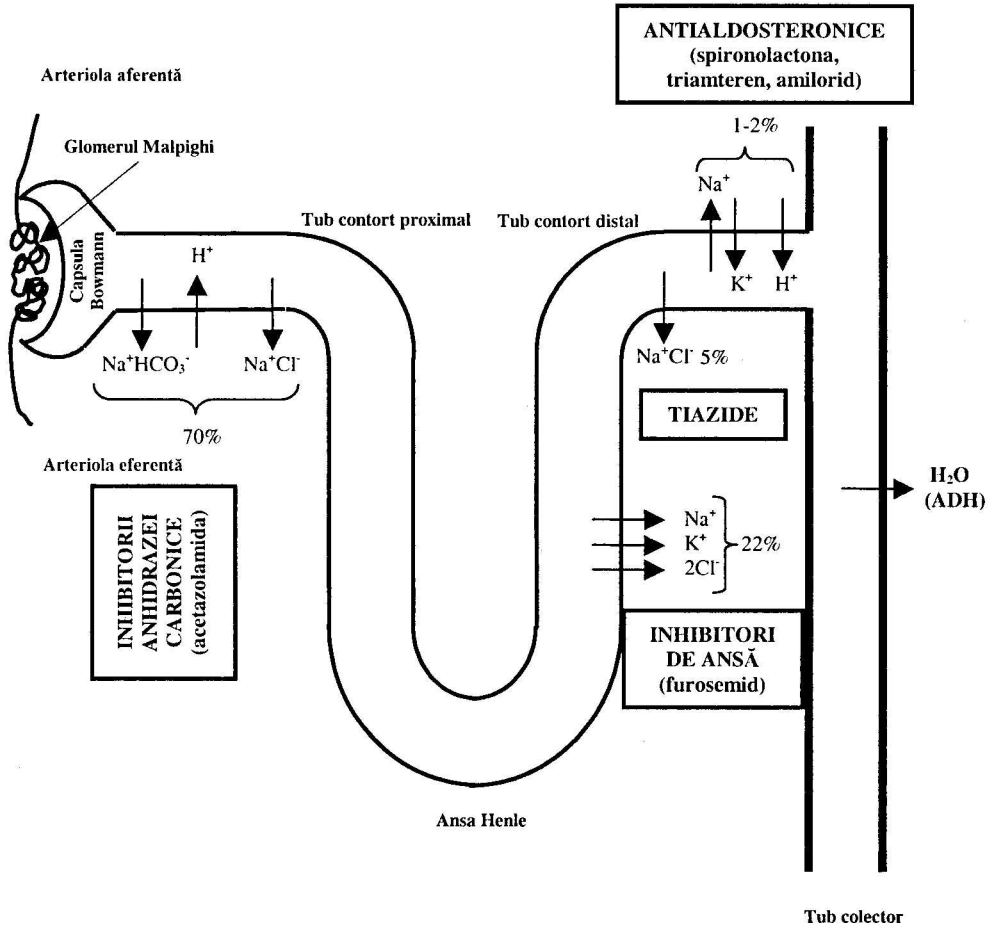


Fig. VI.1. Mecanismele de reabsorbție a cationului Na^+ la nivelul nefronului, mecanisme asupra cărora acționează diurecticele saluretice

1.1.4. Clasificare

a) Funcție de locul, mecanismul de acțiune și structura chimică:

I. DIURETICE CU PROFIL FARMACOLOGIC DE TIP TIAZIDIC (DE ANSĂ TERMINALĂ)

Inhibă reabsorbția de Na^+ , la nivelul segmentului terminal, cortical, al ansei Henle:

I.1. - Tiazide (sulfonamide benzotiadiazine: hidroclorotiazida, butizida, ciclopentiazida, meticlotiazida, ciclotiazida, politiazida);

I.2. - Substanțe înrudite farmacologic (sulfamide heterociclice: clopamid, clortalidon, xipamid, indapamid);

II. DIURETICE DE ANSĂ (ASCENDENTĂ)

Inhibă reabsorbția de Na^+ , la nivelul segmentului ascendent, al ansei Henle:

- Acizi carboxilici (furosemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinona);

III. INHIBITORI ANHIDRAZEI CARBONICE

Inhibă anhidraza carbonică și formarea de H^+ , în tubul contort proximal, diminuând astfel secreția de H^+ și reabsorbția de Na^+ și $KHCO_3$, prin schimb cu H^+ :

- Sulfonamide heterociclice (acetazolamida, metazolamida);

IV. ANTIALDOSTERONICE

Inhibă reabsorbția de Na^+ prin schimb cu H^+ și K^+ , stimulată fiziologic de aldosteron, la nivelul tubului contort distal, prin două mecanisme:

IV.1.- Antagoniști competitivi ai aldosteronului (spironolactona, canrenona);

IV.2.- Antagoniști de efect ai aldosteronului (triamteren, amilorid);

V. DIURETICE OSMOTICE

- manitol, uree, izosorbid.

Sunt filtrate glomerular, fără reabsorbție tubulară și cresc presiunea osmotică a urinei tubulare, antrenând un coeficient osmotic de apă și realizând o diureză apoasă, cu o concentrație de Na^+ redusă (nu sunt diuretice renale saluretice).

b) Funcție de efectul asupra K^+ :

I. DIURETICE CARE ELIMINA K^+

I.1. Puternic: tiazide și înrudite;

I.2. Mediu: diuretice de ansă, inhibitorii anhidrazei carbonice;

II. DIURETICE CARE REȚIN K^+

- Antialdosteronice competitive și de efect.

c) Funcție de intensitatea efectului diuretic:

I. EFICACITATE MARE

- Diuretice de ansă (tip furosemid);

II. EFICACITATE MEDIE

- Tiazide și înrudite;

III. EFICACITATE SLABĂ

- Inhibitorii anhidrazei carbonice;

- Antagoniștii aldosteronului;

d) Funcție de durată acțiunii:

I. DURATA SCURTĂ (< 6 h)

- Diuretice de ansă (2 -6 h);

II. DURATA MEDIE (6 - 24 h)

- Tiazide: Hidroclorotiazida, ciclopentiazida (6 -12 h); butizida (8-12 h); meticlo-tiazida (12 -24 h);

- Antagoniștii de efect ai aldosteronului: triamteren (6 -10 h), amilorid (24 h);

III. DURATA LUNGĂ (> 24 h)

- Tiazide: ciclotiazida (24-36 h), politiazida (24-48 h);

- Sulfonamide heterociclice: clortalidon, clopamid (24 h); indapamid (24-36 h);

- Antagoniștii competitivi ai aldosteronului: spironolactona (câteva zile).

1.1.5. Farmacodinamie

1.1.5.1. Factorii ce influențează eficiența diureticelor

Sunt:

- retenția hidro-salină (crescută, influențează pozitiv);

- proteinemia (hipoproteinemia influențează negativ);

- circulația sanguină renală (dependentă de tensiunea arterială).

- echilibrul electrolitic (dezechilibrul electrolitic diminuează efectul diureticelor; dezechilibrul poate fi produs chiar prin acțiunea diureticelor și are ca o consecință nedorită "autolimitarea" efectului diuretic, autolimitare care dispare la întreruperea administrării câteva zile sau prin corectarea terapeutică a deficitului electrolitic).

1.1.5.2. Efectul diureticelor asupra K^+

K^+ este eliminat renal, sub acțiunea hormonului mineralocorticosteroid aldosteron, la nivelul tubilor contorți distali, prin schimb cu Na^+ care se reabsoarbe.

Hiperaldosteronismul poate fi primar și secundar (declanșat între alți factori și de deplețiția și excreția crescută de Na^+).

Sub acțiunea salureticelor (tiazide și de ansă), prin creșterea concentrației ionului Na^+ în urina tubulară poate fi declanșat un hiperaldosteronism secundar și este stimulat schimbul Na^+ / K^+ , eliminându-se K^+ în cantitate mai mare și apărând hipopotasemia.

După primele săptămâni de tratament, eliminarea de K^+ diminuează.

În primele săptămâni, este necesară suplinirea hipopotasemiei, prin săruri de K^+ .

1.1.5.3. Efectul diureticelor asupra Mg^{2+}

Diureticele saluretice care provoacă hipopotasemie, pot produce și eliminare crescută de Mg^{2+} , cu efectele secundare specifice.

1.1.5.4. Efectul antihipertensiv al diureticelor

Diureticele saluretice au efect antihipertensiv, fiind utile ca monoterapie, în HTA stadiul unu, de elecție la vârstnici.

Mecanism:

- scăderea volemiei;
- reducerea concentrației ionului Na^+ (efectul natriuretic).

1.1.6. Farmacocinetică

Diureticele saluretice sunt acizi organici slabi.

Eliminarea renală este funcție de solubilitate și gradul de disociere:

- filtrare glomerulară (rata, funcție de procentul de legare de proteinele plasmatiche);
- cu reabsorbție tubulară (proporția, funcție de pK_a și liposolubilitatea formei nedisociate);
- secreție tubulară activă, cu sistemul transportor al acizilor organici (interferând cu secreția sau reabsorbția activă a altor acizi organici: acid uric, medicamente, cărora le poate întârzia eliminarea).

Mecanismul de eliminare renală imprimă semiviața de eliminare și durata de acțiune.

Diureticele traversează placentă și trec în laptele matern.

1.1.7. Farmacotoxicologie

RA sunt de tip: efecte secundare; efecte toxice; efecte alergice; dependență de diuretice; efect rebound.

1.1.7.1. Efecte secundare

- dezechilibre electrolitice și acido-bazice;
- dezechilibre metabolice.

a) Dezechilibre electrolitice și acido - bazice

- *Hiponatremie acută*, după salureticele cu eficacitate mare și sub dietă hiposodată (cu somnolență, hTA); se tratează cu NaCl;

- *Hipopotasemie* (hipokaliemie), după saluretice tiazide și înrudite, în timp și în hiperaldosteronism secundar (cu tulburări de conducere nervoasă și de contracție musculară, aritmii cardiace și creșterea toxicității cardiotonice); se tratează cu săruri de K^+ sau diuretice care produc hiperpotasemie (antialdosteronice);
- *Hiperpotasemie* (hiperkaliemie), după antialdosteronice (astenie, hiporefectivitate, modificări EKG cu QRS larg și T înalt); se tratează cu săruri de Ca^{2+} ;
- *Hipomagneziemie*, produsă de saluretice care induc hipopotasemie (accentuează efectele hipopotasemiei); este diminuată de diureticele care induc hiperpotasemie;
- *Alcaloză hipocloremică*, după tratament lung cu saluretice tiazide și de ansă (se datorează eliminării renale de Na^+ / Cl^- în raport de 1:1, în timp ce raportul normal în sânge este $Na^+ / Cl^- = 1,3$); se corectează cu NH_4Cl sau $CaCl_2$;
- *Acidoză hipocloremică* și alcalinizarea urinei, după inhibitoarele anhidrazei carbonice (datorită eliminării de Na^+ cu HCO_3^-).

b) **Dezechilibre metabolice:** hiperglicemie; hiperlipemie; hiperuricemie; hiperazotemie.

1.1.7.2. Efecte toxice

- asupra măduvei hematofomatoare (cu leucopenie, trombopenie);
- renale și digestive.

1.1.7.3. Efecte alergice

- erupții cutanate (la sulfamide).

1.1.7.4. Dependența de diuretice

La femei de vârstă mijlocie, cu edeme în ortostatism, după oprirea tratamentului cu diuretice de ansă, se înregistrează agravarea edemelor; în aceste cazuri se evită diureticele foarte active și se instituie dieta hiposodată.

1.1.7.5. Efect rebound

Retenție hidrosalină și edeme, la întreruperea bruscă a administrării unui tratament lung (ca manifestare a unui hiperaldosteronism secundar, indus de depleția de Na^+).

1.1.8. Farmacoterapie

Indicații:

- edeme; HTA;
- diabet insipid; altele;

Momentul optim de administrare: dimineața (nu seara, pentru evitarea poliuriei nocturne).

De elecție:

- În edem pulmonar acut: furosemid i.v.;
- În insuficiența renală cronică: furosemid, la doze terapeutice mari;
- În edemul din ciroza hepatică, diuretice hiperkaliemiante (hipokaliemia declanșază coma hepatică);
- În hiperaldosteronism primar: antialdosteronice;
- În insuficiență renală acută, edem cerebral, glaucom acut congestiv: manitol i.v.

Schema farmacografică:

- În edeme cronice: 5 zile tratament, cu 2 zile pauză / săptămână;
- La tratament prelungit cu diuretice hipokaliemiante (kaliemie < 3,5 mEq K⁺ / l): asociere cu KCl, în soluții diluate, 2 -6 g / zi (1g KCl = 13,4 mEq K⁺).

Indicația în HTA (dozele antiHTA < dozele diuretice):

- în toate formele de HTA (ușoară, medie, severă), de elecție: tiazidele (hidroclorotiazida) și cele înrudite cu efect lung (cloramil, clortalidon), o doză unică / zi;
- în crizele de HTA: furosemid.

Mecanismul antiHTA: efectul natriuretic și antagonizarea retenției hidrosaline produsă de unele antiHTA asociate.

Alte indicații:

- inhibitorii anhidrazei carbonice: ulcer gastroduodenal; glaucom; alcaloză;
- antialdosteronice: hiperaldosteronism primar;
- furosemid: diureza forțată în intoxicații;
- tiazide: litiaza renală oxalică.

1.1.9. Farmacoepidemiologie

CI: insuficiență renală gravă, anurie (prin necroză tubulară), nefrite acute; insuficiență hepatică gravă; alăptare (suprimarea lactației, prin hipohidremie).

Precauții: *oprirea unui tratament lung cu saluretice puternice nu se face brusc* (pentru a preveni manifestarea unui posibil hiperaldosteronism secundar, sub formă de rebound al retenției hidrosaline și edemelor).

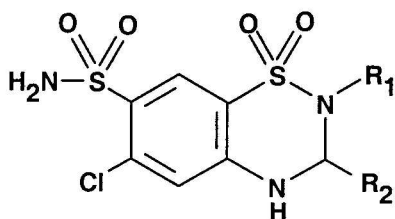
1.1.10. Interacțiuni

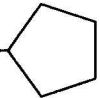
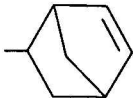
- Asocierea diureticelor hipokaliemiante cu cele hiperkaliemiante, corectează kaliemia și fenomenul de autolimitare a efectului;
- Efectele diureticelor (diuretic, natriuretic și antihipertensiv) sunt antagonizate de: antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene (prin scăderea biosintezei de PG vasodilatatoare);
- Diureticele tiazide potențează: cardiotonicele (prin hipokaliemie); litiul (prin hipokaliemie); clorură de amoniu (prin hiperamoniemie);
- Diureticele tiazide antagonizează: hipoglicemiantele (prin hiperglicemie); uricozuricele (prin hiperuricemie); antiaritmicele (prin hipokaliemie);
- Efectul hipotensiv al diureticelor este potențat de: alte diuretice, antihipertensive, vasodilatatoare, deprimante SNC, inclusiv alcool.

1.2. TIAZIDE ȘI ALTE DIURETICE SIMILARE FARMACOLOGIC**Potență relativă a tiazidelor (Po_r/hidroclorotiazidă):**

- **Potență mare (Po_r = 5-25), doze eficiente uzuale 0,25-15 mg/zi:** politiazida (25); ciclotiazida (10-25); indapamid (10-20); ciclopentiazida (10); meticlotiazida (10); butizida (5);
- **Potență medie (Po_r ~ 1), doze eficiente uzuale 25-50 mg/zi:** cloramil (cca. 1); hidroclorotiazida (1);
- **Potență mică (Po_r < 1), doze eficiente uzuale 50-100 mg/zi:** clortalidon (0,5)

Sulfonamide benzotiadiazinice



Denumirea	R ₁	R ₂
<i>Hidroclorotiazida</i>	-H	-H
<i>Ciclopentiazida</i>	-H	-H ₂ C- 
<i>Ciclotiazida</i>	-H	
<i>Meticlotiazida</i>	-CH ₃	-CH ₂ Cl
<i>Politiazida</i>	-CH ₃	-CH ₂ -S-CH ₂ -CF ₃

Sulfonamide înrudite

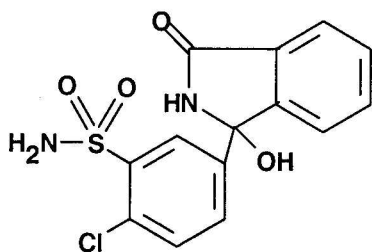
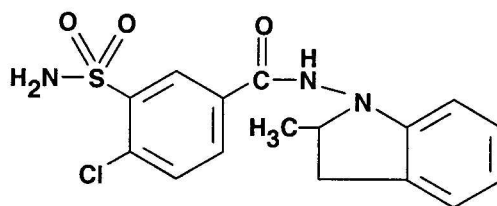
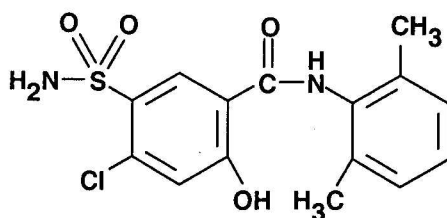
*Clortalidona**Indapamid**Xipamid*

Fig. VI.2. Structurile chimice ale unor diuretice de ansă terminală: tiazide și sulfonamide înrudite

HIDROCLOROTIAZIDA

Fcin.:

- p.o., absorbție rapidă, dar incompletă, cu Bd sub 75% (cca 71%);
- legare pe proteinele plasmatiche, medie (aprox. 58%);
- eliminare nemetabolizată, renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară;
- T1/2 scurt (aprox. 2 1/2 h).

Fdin.:

- efect diuretic (la dozele terapeutice curente, inhibă reabsorbția de Na⁺, în segmentul terminal cortical, de diluție, al ansei Henle); reabsorbția Na⁺ se face împreună cu un echivalent ionic de Cl⁻ și un echivalent osmotic de H₂O. Latența = 1 – 1½ h, durata este medie-lungă (8-12 h) ;
- antihipertensiv;
- *efect antidiuretic, în diabet insipid hipofizar și nefrogen.*

Mecanismul efectului antidiuretic:

- inhibarea fosfodiesterazei, cu creșterea concentrației de AMPc, mediator de care depinde permeabilitatea pentru apă a tubilor distali și colectori.

Ftox.:

Efecte secundare:

- dezechilibre electrolitice și acido-bazice (*hipokaliemie, alcaloză hipocloremică*);
- dezechilibre metabolice (*hiperglicemie*; hiperlipemie cu creșterea LDL, VLDL și scăderea HDL; hiperúricemie; hiperazotemie, hipocalciurie cu hiperparatiroidism);
- hTA posturală;

Efecte toxice: sanguine (leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie), inclusiv la nou-născut; digestive (vomă, gastralgii, anorexie, pancreatită);

Efecte alergice cutanate, rare (erupții, fotosensibilizare).

Fepid.:

CI: sarcină; alăptare; hipokaliemie; alcaloză.

Precauții: diabet, hiperlipemie, hiperuricemie, gută.

Fter.:

Indicații în:

- toate tipurile de edeme, singură sau asociată cu alte diuretice;
- HTA;
- *diabet insipid nefrogen (de elecție)*;
- hiper calciurie idiopatică;
- litiaza urinară oxalică (adjuvant).

Fgraf. (p.o.):

- adult, inițial 50-100 mg/zi (max. 100 mg/zi); întreținere 25 mg x 3 / zi; preferabil o priză dimineața; schema de întreținere: 3 zile/săptămână, cu 3 zile pauză.
- copii 3-14 ani, inițial 2 mg/kg/zi în 2 prize, apoi 25-50 mg/zi.

Interacțiuni:

- Antagonizează efectul antidiabeticilor (precauție la diabetici);
- Crește toxicitatea cardiotonicilor și sărurilor de litiu (prin hipokaliemie).

Influențarea testelor de laborator:

- Sânge: scade nr. leucocitelor și trombocitelor;

- Plasmă: crește amoniacul;
- Ser: crește acidul uric, glucoza, colesterolul; scade sodiul, potasiul, magneziul, clorul;
- Urină: crește sodiul, clorul, potasiul, magneziul, glucoza.

CLOPAMID

Profil farmacologic și indicații (ca diuretic și antihipertensiv) similare cu hidroclorotiazida.

Avantaj: durata lungă (cca 24 h).

CLORTALIDON

Profil farmacologic și indicații (ca diuretic, antihipertensiv și în diabet insipid) similare cu hidroclorotiazida.

Avantaj: durata lungă (24 - 48 h).

Fcin.:

- p.o. absorbție incompletă; Bd aprox. 65%;
- eliminare predominant urinară, în câteva zile;
- T_{1/2} lung (aprox. 45 h)

Fdin.:

- efect diuretic cu L cca 2 h și durată lungă (peste 24 h).

Fter. și Fgraf. (p.o.):

Adult:

- ca antihipertensiv, 50-100 mg/zi;
- ca diuretic, inițial 50-200 mg odată, dimineața; întreținere 50-200 mg/zi la 2 zile;
- în diabet insipid, inițial 100 mg, repetat de 2 ori pe zi; întreținere 50 mg/zi.

Copii, în HTA, 50 mg/zi și 2 mg/kg de 3 ori pe săptămână.

POLITIAZIDA

Profil farmacologic similar cu hidroclorotiazida.

Avantaje: Bd. aprox. 100%

Potența de 25 de ori mai mare; durata lungă (T_{1/2} aprox. 25 h).

XIPAMID

Profil farmacologic și indicații (ca diuretic și antihipertensiv) similare cu hidroclorotiazida, cu următoarele particularități.

Fcin.:

- p.o., Bd sub. 75% (cca 73%);
- legare de proteinele plasmatică înaltă (99%).

Mecanism de acțiune

- a) – inhibă reabsorbția de Na⁺ și Cl⁻ la nivelul tubului contort distal (similar cu hidroclorotiazida);
 - stimulează secreția de K⁺ la nivelul tubului contort distal și tubului colector, producând hipotasemie (similar cu hidroclorotiazida);

b) la doze mari, xipamidul intervine și la nivelul tubului contort proximal, prin inhibarea anhidrazei carbonice și crește eliminarea urinară de bicarbonat de sodiu, cu alcalinizarea urinei (similar acetazolamidei).

Fdin.:

- efect diuretic, cu urină cu densitate crescută (bogată în electroliți); L=1-2 h și durata cca 12 h;
- efect antihipertensiv.

Avantaj: efectul diuretic se menține și în insuficiența renală avansată.

Ftox. și. Fepid.:

Profil farmacotoxicologic și farmacoepidemiologic similar hidroclorotiazidei.

RA mai frecvent întâlnite sunt:

- hipopotasemia, uneori severă, cu simptomatologia corespunzătoare (modificări de ECG, aritmii, fibrilații, greață, vomă);
- alte dezechilibre hidroelectrolitice (hiponatremie, hipomagneziemie) și dezechilibre acido-bazice (alcaloză hipocloremică);
- hTA în special la asocierea cu antihipertensive (IEC, etc).

RA ocazionale, de remarcat, la doze mari:

- tromboze și embolii vasculare, cu predilecție în caz de afecțiuni vasculare.

CI:

- hipopotasemie refractară la tratament;
- hipersensibilitate la sulfonamide; *atenție!* sensibilitate încrucișată;
- sarcină și alăptare.

Prudență și precauții: în gută, hiperuricemie, hiperazotemie (uree, creatinină), diabet, hiperlipemie.

Monitorizare. În tratamentul de lungă durată se monitorizează frecvent:

- potasemia (în special în caz de tratament asociat cu glicozide cardiotonice, când hipopotasemia potențează toxicitatea cardiotoniceilor sau asociat cu corticoizi sau laxative, care potențează hipopotasemia);
- substanțele azotate (creatinina), acidul uric, lipidele, glucoza (cu atenție specială la diabetici).

Tratamentul hipopotesemiei: KCl p.o. sau asociere cu diuretice antialdosteronice, care economisesc potasiul.

Supradozarea: poate provoca o intoxicație acută, manifestată prin hTA acută.

Interacțiuni: similare hidroclorotiazidei.

Fter. și Fgraf.:

- ca diuretic, în edeme, 40-80 mg/zi; în funcție de efect, se reduce doza la 10-20 mg/zi;
- în HTA, 20 mg/zi, într-o priză, dimineața, după micul dejun.

Mod de administrare:

- cu aport corespunzător de lichide;
- cu alimente bogate în potasiu (legume, banane, nuci).

INDAPAMID

Profil farmacologic și indicații (ca antihipertensiv) asemănătoare cu hidroclorotiazida, cu următoarele particularități și avantaje.

Avantaje:

- durată lungă (24-36 h);
- acțiune vasodilatatoare proprie (absență la ceilalți reprezentanți ai grupeii), ce contribuie la eficacitatea antihipertensivă superioară și grăbește apariția efectului maxim (t ef. max = 24 h);
- absența RA în metabolismul glucidic și lipidic.

Fcin.:

- p.o. Bd înaltă (aprox. 93%);
- epurare prin biotransformare;
- T_{1/2} lung (14 h).

Fdin.:

Acțiuni farmacodinamice:

- diuretică;
- vasodilatatoare, cu reducerea rezistenței vasculare arteriolare și vasculare totale;
- antihipertensivă; L=1-2 h și durată lungă (24-36 h); t ef. max = 24 h (datorită acțiunii vasodilatatoare).

Relația gradată doză-efect funcționează semnificativ, peste doza de 2,5 mg/zi, exclusiv pentru efectul diuretic (nu și pentru efectul antihipertensiv).

Efectul diuretic se menține și în insuficiența renală.

Nu are acțiunile hiperglicemiantă și hiperlipidemiantă, caracteristice grupeii.

Ftox. și Fepid.:

Profil farmacotoxicologic și farmacoepidemiologic asemănător cu hidroclorotiazida, cu următoarele *avantaje*:

- absența hiperglicemiei și hiperlipidemiei și a contraindicației în caz de diabet sau dislipidemii;
- hiperuricemie slabă, fără răsunet la pacienții fără gută.

RA: hipopotasemie, hTA ortostatică.

CI: accidente vasculare cerebrale recente (sunt CI vasodilatatoarele); hipopotasemie refractară la tratament; hipersensibilitate la sulfonamide; sarcină și alăptare.

Prudență și precauții: în gută.

Monitorizare: nivelul potasemiei (în special în hiperaldosteronism și la asociere cu digitalice, corticosteroizi, laxative).

Supradozarea: la doze până la 40 mg (de 16 ori doza terapeutică) nu se observă nici o toxicitate aparte a indapamidului. Se manifestă o acțiune diuretică puternică, cu hipopotasemie pronunțată. hTA nu se intensifică acut, proporțional cu doza crescută.

Interacțiuni: asemătoare hidroclorotiazidei. În plus, datorită acțiunii vasodilatatoare proprii, potențează puternic alte vasodilatatoare sau antihipertensive.

Fter. și Fgraf.:

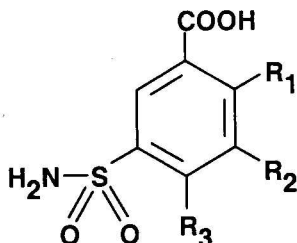
În HTA esențială 2,5 mg/zi; în edeme 2,5-5 mg/zi.

1.3. DIURETICE DE ANSĂ

Potență relativă (P_o/furosemid), în grupa furosemidului

- Potență mare:
 - bumetanid (P_o = 40), cu doze eficiente uzuale 1 mg/zi;
- Potență medie:
 - furosemid (P_o = 1), acid etacrinic (P_o = 0,7), cu doze eficiente uzuale 40-60 mg/zi.

Acizi carboxilici



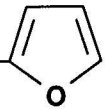
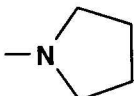
Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃
<i>Furosemid</i>	$\text{—NH—CH}_2\text{—}$ 	—H	—Cl
<i>Bumetanid</i>	—H	$\text{—NH—C}_4\text{H}_9\text{(n)}$	$\text{—O—C}_6\text{H}_5$
<i>Piretanid</i>	—H		$\text{—O—C}_6\text{H}_5$

Fig.VI.3. Structurile chimice ale unor diuretice de ansă ascendentă

FUROSEMID

Fcin.:

- p.o. absorbție rapidă, dar incompletă, cu Bd sub 75% (cca 61%);
- legare de proteinele plasmatiche înaltă (99%);
- difuziune și distribuție în spațiul intercelular; difuzează greu prin membrana celulară (moleculă slab liposolubilă și cu caracter acid, prin urmare majoritar în forma disociată la pH-ul interstițial slab bazic);
- eliminare rapidă, în primele 24 h, predominant urinară (cca 66%), prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, majoritar nemodificat; eliminare parțială prin scaun (cca 25%);
- T_{1/2} scurt (aprox. 90 min).

Fdin:

- acțiune diuretică (*inhibă cotransportul Na⁺ / K⁺ / 2 Cl⁻, la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle*); eficacitate superioară tiazidelor; durată scurtă (per os 4 -6 h; i.v. 2 -3 h); latența este de 30-60 min. p.o. și 5-15 min. i.v.; timpul efectului maxim este de 2-3 h p.o. și 15-30 min. i.v.;
- acțiune antiHTA.

Avantaj: eficace chiar în cazul unei filtrări glomerulare scăzute.

Ftox.:

Profil farmacotoxicologic asemănător hidroclorotiazidei, cu următoarele particularități:

- *dezechilibre hidro-electrolitice, mai frecvent decât hidroclorotiazida;*
- hiperglicemie mai redusă decât hidroclorotiazida;
- crește calciuria (spre deosebire de hidroclorotiazidă, care o scade).
- deshidratare; hipovolemie; hTA ortostatică, hTA până la colaps.

Fepid.:

CI, precauții și monitorizare, asemănătoare hidroclorotiazidei.

Fter.:

Indicații:

- ca diuretic, în toate tipurile de edeme, inclusiv cele refractare la tiazide și în urgențe (*edem pulmonar acut, edem cerebral*); în intoxicația cu barbiturice;
- cazuri de insuficiență renală acută, cu oligurie;
- ca antihipertensiv, în HTA (forme ușoare și moderate), inclusiv în crize.

Fgraf.:

Dozele terapeutice variază în limite largi, interindividual (per os, 20 mg - 1 g);

Posologie:

- Ca diuretic, p.o., la adulți, inițial 20-100 mg/zi, în 1-2 prize și întreținere 20-40 mg zilnic de 2-3 ori pe săptămână; la copii 1-2 mg/kg/zi;
- În urgențe (edem pulmonar acut, edem cerebral), i.v., 20-400 mg/zi, în 1-3 prize (20-120 mg, repetat la 2-3 ore);
- În insuficiența renală, pot fi necesare doze mai mari, până la 500 mg - 1 g/zi p.o.
- În HTA, p.o. 40-80 mg/zi, în 1-2 prize; în crize hipertensive i.v. lent 40-80 mg;

Interacțiuni și influențarea testelor de laborator: asemănătoare cu hidroclorotiazida.

ACID ETACRINIC

Profil farmacologic similar cu furosemidul.

Fcin.: Bd p.o. practic totală (aprox. 100%); T_{1/2} scurt (aprox. 1 h).

Diuretic de rezervă, în edeme severe, refractare la alte diuretice.

Dezavantaj: RA digestive (anorexie, disfație, greață, vomă, dureri abdominale, diaree, hemoragii intestinale) și ototoxicitatea (cu surditate reversibilă sau definitivă) sunt mai frecvente față de furosemid.

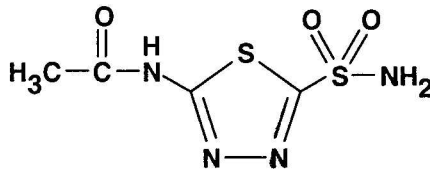
BUMETANID

Profil farmacologic similar cu furosemidul.

Fcin.: Bd p.o. peste 75% (cca 80%); T_{1/2} scurt (aprox. 1 h).

Potență mai mare de aprox. 40 ori, doza uzuală: 1 mg/zi.

1.4. INHIBITOARELE ANHIDRAZEI CARBONICE



Acetazolamida

Fig.VI.4. Structura chimică a diureticului acetazolamida, inhibitor al anhidrazei carbonice la nivelul tubului contort proximal

ACETAZOLAMIDA

Fcin.:

- distribuție mai mare în sânge (legată de anhidraza carbonică din eritrocite), decât în spațiul intercelular;

Fdin.:

- acțiune diuretică;
- în doze mari (30 mg/kg) acțiune hiposecretoare gastrică (scade volumul și aciditatea);
- acțiune hiposecretoare pancreatică (scade volumul și bicarbonatul);
- acțiune de scădere a secreției umorii apoase și presiunii intraoculare, semnificativă în glaucom;
- acțiune inhibitoare SNC.

Mecanismul molecular de acțiune: inhibiția selectivă a anhidrazei carbonice.

Anhidraza carbonică:

- enzimă ce există în toate țesuturile;
- concentrată în: hematii, tubii renali, mucoasa gastrică, pancreas, globii oculari, SNC;
- catalizează reacția reversibilă: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$;
- continuă neenzimatic, reacția: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons (\text{HCO}_3^-) + (\text{H}^+)$;

Anhidraza carbonică intervine astfel în:

- secreția de H^+ în tubii renali proximali, cu reabsorbția prin schimb a Na^+ , sub formă de NaHCO_3 ;
- secreția de H^+ de către celulele parietale gastrice și formarea de HCl;
- secreția alcalină a pancreasului exocrin;
- secreția umorii apoase oculare;
- sedare.

Acțiunea diuretică a acetazolamiei:

- blochează formarea de H^+ , cu diminuarea secreției de H^+ și reabsorbției de schimb a ionului Na^+ ;
- în consecință, are loc excreția crescută de Na^+ sub formă de NaHCO_3 , cu un echivalent osmotic de H_2O ; urina devine alcalină;
- se elimină HCO_3^- și sub formă de KHCO_3 , cu instalarea hipokaliemiei;
- apare acidoza hipercloremică;
- în timp, se manifestă fenomenul de autolimitare a efectului diuretic, datorită instalării dezechilibrului acido-bazic.

Ftox. și Fepid.:

- tulburări electrolitice (hipokaliemie) și acido-bazice (acidoză hipercloremică), cu simptomele corespunzătoare.
- cristalurie, litiază urinară; hiperglicemie; hiperuricemie.
- efecte toxice: sanguine (leucopenie, agranulocitoză, trombopenie); digestive (vomă, dureri epigastrice);
- efecte alergice cutanate (erupții cutanate);
- efecte secundare de inhibiție SNC (somnolență, etc).

CI:

- hipokaliemie, acidoză, litiază renală;
- insuficiență renală cu anurie;
- alergii la sulfonamide;
- sarcină (primul trimestru).

Fter. și Fgraf.:**Indicații:**

- ca diuretic, în edeme;
- ca hiposecretor gastric, în ulcer gastric și duodenal;
- în glaucom, forme rezistente la tratamentul local și preoperator;
- în epilepsie, ca adjuvant.

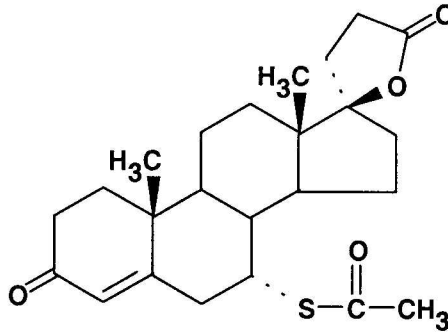
Posologie:

- ca diuretic, în retenție de fluide, la adult, 250-375 mg/zi 2 zile, apoi 1 zi pauză și se repetă;
- în glaucom și epilepsie, 250-1000 mg/zi, în 4 prize, la adult și 125-750 mg/zi la copii peste 5 ani.

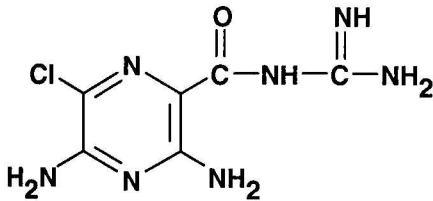
1.5. ANTIALDOSTERONICE

Clasificare:

- antagoniști competitivi (spironolactona)
- antagoniști de efect (amilorid, triamteren)

*Spironolactona*

Derivați de pirazină

*Amilorid*

Derivați de pteridină

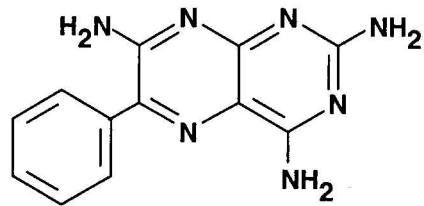
*Triamteren*

Fig. VI.5. Structurile chimice ale unor diuretice antagoniști ai aldosteronului: competitivi (spironolactona) și de efect (amilorid, triamteren)

SPIRONOLACTONA

Str. chim.: compus de semisinteză, analog structural al aldosteronului.**Fcin.:**

- p.o. absorbție bună (în forma microcristalină);
- Bd. per os redusă (25%), datorită efectului mare al primului pasaj hepatic;
- biotransformare în ficat; unii dintre metabolii sunt activi (canrenona, acid canrenic);
- eliminare urinară lentă;
- T_{1/2} este lung (aprox. 14 h).

Fdin.:

- acțiune diuretică relativ slabă; L peste 24 h; t. ef. max. = 2-3 zile; durata = 2-3 zile după întreruperea tratamentului;
- acțiune antiHTA;
- acțiune anabolizantă și virilizantă (1 % din cea a testosteronului).

Mecanismul acțiunii diuretice: *antagonist competitiv al aldosteronului, la nivelul tubului contort distal.*

Aldosteronul:

- hormonul mineralocorticosteroid natural, cel mai activ;
- la nivelul tubului contort distal, stimulează *reabsorbția de Na⁺ și Cl⁻, prin schimb cu K⁺ și H⁺*;

Acțiunea diuretică a spironolactonei:

- blochează acțiunea aldosteronului;
- ca urmare, se elimină Na⁺, Cl⁻ și un echivalent osmotic de H₂O;
- scade excreția de K⁺, H⁺;
- urina devine alcalină (se elimină bicarbonat);

Parametrii acțiunii diuretice: latența lungă (> 24 h); efectul maxim la 2 -3 zile; durata acțiunii este lungă (2 -3 după întrerupere).

Ftox. și Fepid.:**RA:**

- tulburări electrolitice (*hiperkaliemie*);
- erupții cutanate eritematoase sau maculo-papuloase;
- efecte secundare endocrine (efecte virilizante cu hirsutism la femei, impotență la bărbați).

CI:

- hiperpotasemie; acidoză; IR acută;
- insuficiență hepatică gravă;
- alăptare.

Fter. și Fgraf.:**Indicații:**

- de elecție, în edeme cu hiperaldosteronism primar sau secundar;
- edeme refractare, în asociere cu furosemid;
- *HTA cu hiperaldosteronism*, în asociere cu alte antihipertensive;
- hipokaliemie, profilaxie și tratament în cazuri refractare.

Posologie:

- Ca diuretic, în retenție hidrosalină cu hiperaldosteronism, la adult, 25-50 mg de 4 ori/zi (max. 400 mg/zi); întreținere 25 mg de 1-3 ori/zi; la copii, 3 mg/kg/zi, fracționat la 6 ore;
- În HTA esențială, inițial 50-100 mg/zi, timp de 2 săptămâni, apoi doză de întreținere;
- În sindrom premenstrual, 25 mg de 4 ori/zi, în zilele 18-26 ale ciclului;
- În hipokaliemie, 25-100 mg/zi, în 1-4 prize.

Interacțiuni:

- *Spironolactona scade efectul cardiotonicelor (prin hiperpotasemie);*

TRIAMTEREN

Fcin.:

- p.o., Bd medie (aprox. 54%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică la metaboliți, din care unii sunt activi;
- eliminare urinară;
- T_{1/2} mediu (aproape 4 h).

Mecanism de acțiune:

- *antialdosteronic, prin antagonism de efect*, având efect contrar aldosteronului, la nivelul tubilor contorți distali;
- inhibă schimbul Na⁺ / K⁺ (reabsorbția de Na⁺, prin schimb cu K⁺);
- ca urmare Na⁺ nu se mai reabsoarbe și se elimină, iar K⁺ nu se mai excretă;
- apare hiperkaliemie;
- crește eliminarea de NaHCO₃, cu alcalinizarea urinei.

Fdin.: Durata acțiunii este medie (7-10 h); L = 2 h; t. ef. max. = 2-3 zile de tratament.

Fter. și Fgraf.: indicat în edeme cu hiperaldosteronism secundar.

Posologie p.o.: inițial 100 mg repetat de 3 ori/zi (max. 600 mg/zi); întreținere 100 mg de 2 ori/zi, la 2 zile.

Ca diuretic ce economisește potasiul, se asociază cu hidroclorotiazidă, în preparate tipizate indicate în edeme și HTA, dozele fiind reduse (25-50 mg triamteren + 12,5-25 mg hidroclorotiazidă).

AMILORID

Fcin.:

- p.o., absorbție parțială;
- biotransformare hepatică și eliminare renală;
- T1/2 lung (aprox. 21 h).

Mecanism și indicații, similare cu triamteren.

Avantaj: durata acțiunii, lungă (cca 24 h); L=2 h.

Posologie p.o.: 15-20 mg/zi.

Ca diuretic ce economisește potasiul, se asociază cu hidroclorotiazidă, în preparate tipizate indicate în edeme și HTA, dozele fiind reduse (5 mg amilorid + 50 mg hidroclorotiazidă).

1.6. DIURETICE OSMOTICE

MANITOL

Str. chim.: Polialcol, derivat de manoză; Sol. izoosmotică plasmei = 5,07 %.

Fcin.:

- nu se absoarbe digesiv;
- i.v., se elimină prin filtrare glomerulară, fără reabsorbție tubulară, în majoritate nebiotransformat;
- T1/2 scurt (1/2-2 h).

Fdin.:

- diuretic osmotic.

Mecanismul acțiunii diuretice: osmotic (eliminare împreună cu un echivalent osmotic de apă).

Ftox.: grețuri, amețeli, cefalee.

Fter. și Fgraf.:

Indicație ca diuretic i.v. (lent sau perfuzie), în

- profilaxia anuriei la bolnavi cu șoc, arsuri;
- intoxicații acute, cu substanțe care se elimină renal;
- edem cerebral;
- glaucom acut congestiv.

Posologie: i.v. lent sau perfuzie, 1-1,5 g/kg/zi.

1.7. DIURETICE VEGETALE

Ceaiuri din produse vegetale diuretice: cozi de cireșe (*Stipites cerasorum*), mătasea de porumb (*Stigmata maydis*), coada calului (*Equisetum arvense*), etc.

Acțiunea diuretică: slabă;

Mecanism:

- apa în cantitate mare inhibă secreția hipofizară de ADH (feedback negativ);
- principii activi ce acționează în sens diuretic: săruri de K⁺, flavone, saponozide.

2. ANTIDIURETICE

2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

DIABETUL INSIPID

- poliurie (4 - 20 l / 24 h);
- polidipsie;
- nu: hiperglicemie și glucozurie.

Tipuri, funcție de locul și mecanismul tulburării:

- diabet insipid hipofizar;
- diabet insipid nefrogen.

➤ **Diabet insipid hipofizar:**

- 90 % din cazuri;
- consecința unor leziuni primare (ereditare), secundare (traumatisme, tumori, inflamații, infecții, tulburări circulatorii) sau tulburări funcționale la nivelul sistemului supraopticoretrohipofizar;

➤ **Diabet insipid nefrogen:**

- 10 % din cazuri;
- consecința unui defect congenital al tubilor renali, care reacționează slab la ADH retrohipofizar;
- proteina canal pentru apă (aquaporina) tip AQP2, cu rol fiziologic în retenția apei la nivelul tubilor contort distal și colector, mutantă, inactivă.
- gena pentru receptorul V2 al vasopresinei (ADH), mutantă.

2.2. BAZE FARMACODINAMICE

Clasificare:

- Antidiuretice naturale și analogi de sinteză:

- vasopresina (ADH) = nonapeptidă;
- desmopresina = (mercapto -3 -propionic) -1 -D arginin -8 -vasopresina;
- lypresina = lizin -8 -vasopresina;

- Antidiuretice de sinteză:

- diuretice tiazide și înrudite;
- clorpropamida (antidiabetic);
- clofibrat (hipolipemiant);
- carbamazepina (antiepileptic).

(A se vedea la capitolele corespunzătoare).

VASOPRESINA (ADH)

Sin.: Hormon antidiuretic retrohipofizar (ADH).

Secreția retrohipofizară este reglată de osmolaritate, prin mecanism de feed back, pozitiv sau negativ; ingestia de apă, produce hipoosmolaritate, care induce un feed back negativ cu scăderea secreției de ADH.

Str. chim.: nonapeptid, asemănător cu oxitocina (diferență la aminoacizii 3 și 8).

Utilizare: în pulbere pură sau pulbere de retrohipofiză.

Fcin.:

- biotransformare în tubul digestiv, ficat, rinichi;
- absorbție rapidă inj. sau prin mucoasa nazală;
- T_{1/2} ultrascort (cca 20 min).

Mecanismul molecular al acțiunii antidiuretice: activarea receptorilor V_2 situați pe celulele epitelului tubilor colectori renali, cu stimularea adenilatciclazei și creșterea concentrației de AMP_C .

Mecanismul molecular al acțiunii contracturante miotrope: activarea receptorilor V_1 aflați în mușchii netezi (subtipul V_{1a} , în mușchii netezi vasculari și în miometru), cu stimularea fosfolipazei C și creșterea concentrației intracitoplasmatică de Ca^{2+} .

Fdin.:

Acțiune antidiuretică:

- permeabilizează tubii colectori la apă;
- stimulează reabsorbția pasivă a apei, în tubii contorți distali;
- scade diureza și concentrează urina;
- eficientă în diabetul insipid;

La doze mari (în raport cu dozele antidiuretice), stimulează mușchii netezi, prin mecanism miotrop:

- vasoconstricție, cu HTA;
- coronaroconstricție, mai intensă în cardiopatie ischemică;
- bronhoconstricție;
- creșterea motilității intestinale și uterine;

Ftox.:

Efecte secundare:

- vasculare (HTA, insuficiență coronariană acută, cu exitus);
- digestive (diaree, dureri abdominale);
- contracții uterine (avort).

Fter.: indicație în diabet insipid hipofizar, ca medicație de substituție.

Fepid.:

CI: HTA, cardiopatie ischemică, sarcină.

Fgraf.: pulbere de retrohipofiză, prize nazale (absorbție prin mucoasa nazală).

DESMOPRESINA

Avantaj: acțiunea vasoconstrictoare este slabă față de vasopresină.

Mecanism de acțiune: agonist selectiv al receptorilor vasopresinei V_2 ; afinitatea pentru receptorii V_1 este mai redusă.

Fdin.: efect antidiuretic intens, cu $L=1$ h și durată lungă (8-24 h).

Ftox. și Fepid.:

RA: retenție hidrică, HTA, cefalee, congestie nazală (la administrare nazală), dureri abdominale (la administrare p.o.).

CI: hipersensibilitate specifică, cardiopatie ischemică.

Prudență: în cazurile ce contraindică ridicarea TA; sarcină.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: de elecție în diabetul insipid neurogen (hipofizar); enurezis nocturn la copii.

Posologie: în instilații nazale, la adulți, 0,01-0,04 mg/zi (10-40 μ g/zi), în 1-3 prize; la copii, 0,005-0,03 mg/zi.

TIAZIDE

Fter.: de elecție în diabetul insipid nefrogen

(a se vedea la punctul: 1.2.)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Benga Gh., Popescu O., Pop V. I., Holmes R. P. – p-(chloromercuri) benzensulfonate binding by membranes proteins and the inhibition of water transport in human erythrocytes, *Biochemistry* 1986, 25, 1535-1538
2. Benga Gh., Popescu O., Borza V., Pop V. I., Mureșan A., Mocsy I, Brain A, Wriglesworth J. M. – Water permeability of human eritrocytes. Identification of membrane proteins involved in water transport, *Eur. J. Cell Biol.*, 1986, 41, 252-256
3. Benga Gh. (Ed.) – Water transport in biological membranes, CRC Press, BocaRaton, 1989
4. Benga Gh. – Birth of water channel proteins – the aquaporins, *Cell Biol. Int.*, 2003, 27, 701-709
5. Deen P. M. T., Verdijk M. A. J., Knoers N. V. N. M., Wieringa B., Monnens L. A. H., van Os C. H., van Oost B. A. – Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine, *Science*, 1994, 264, 92-95
6. Jackson E. K. – Diuretics, Chap. 29, in Goodman & Gilman's, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 759-789
7. Jackson E. K. – Vasopresin and Other Agents Affecting the Renal Conservation of Water, Chap. 30, in Goodman & Gilman's, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 789-799
8. Lolait S. J., O. Carrol A. M., Mc. Bride O. W., Konig M., Morel A., Brownstein M. J. – Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus, *Nature*, 1992, 357, 336-339
9. Mutschler E., Derendorf H. – Kidney and Urinary System, Chap. 6, in *Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects*, Medpharm Sci Publ., London, 1995, 443-471
10. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. – Medicamente diuretice, cap. 23, în *Lippincott's Illustrated Pharmacology*, 2nd ed., Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1997 (Ed. Lb. Rom., 2000), 223-235
11. Rang H.P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Kidney, Chap. 20, in: *Pharmacology*, Fourth Ed., Churchill Livingstone, London, 1999, 351-370
12. *** Agenda Medicalit 2003, Edit. Medicală, București, 2003