

## 25.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

1. *Rinichiul.* Este cel mai important organ de excreție, indispensabil menținerii vieții. Are rol esențial în homeostazia hidrică, ionică și acidobazică și în eliminarea deșeurilor metabolice.

2. *Formarea urinei.* Este rezultatul a trei procese: filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară, secreția tubulară. a) *Filtrarea glomerulară* este o trecere pasivă a apei și substanțelor dizolvate, cu moleculă mică, datorită presiunii hidrostatice. Presiunea de filtrare (P<sub>f</sub>) rezultă din următoarea formulă:  $P_f = P_s - (P_o + P_c)$ , unde P<sub>s</sub> este presiunea sîngelui (hidrostatică) în capilarele glomerulare, P<sub>o</sub> este presiunea osmotică a proteinelor plasmatiche și P<sub>c</sub> este presiunea din capsula Bowman. Valorile respective, exprimate în mmHg sînt 25=70-(30+15) iar în kPa sînt 3,5=9,5-(4+2). În urma filtrării glomerulare se formează urina primară, cu compoziția plasmăi fără proteine și lipide, în cantitate de cca 120 ml pe minut, 200 l în 24 ore și conținînd cca 1,7 kg săruri de sodiu (24.000 mEq sodiu). b) *Reabsorbția tubulară* este un proces de transport activ, rezultatul activității celulelor epiteliale tubulare, implică unele sisteme enzimatice și cheltuială de energie. În tubul contort proximal se reabsorb sodiul (prin transport activ) și apa (echivalentul osmotic) (ambele reprezentînd 70% din cantitatea filtrată glomerular), împreună cu clor (echivalentul electrochimic al sodiului), bicarbonat, potasiu. În această porțiune sînt secretați în urina tubulară ioni de hidrogen ca urmare a activității anhidrazei carbonice din celulele tubulare. În porțiunea ascendentă a ansei lui Henle se reabsoarbe activ clorul, care atrage pasiv sodiul (22% din filtratul glomerular). În segmentul cortical, terminal al ansei lui Henle se reabsoarbe 5% din sodiul filtrat glomerular iar în tubul contort distal și tubul colector 1—3% din sodiu. În tubul contort distal are loc secreția de potasiu, care este schimbat cu sodiul, schimb stimulat de aldosteron. Sodiul total reabsorbit tubular reprezintă peste 23.000 mEq/24 ore. Ca urmare, în urina definitivă se elimină circa 300 mEq sodiu în 24 de ore. c) *Secreția tubulară* este un proces activ de transport pentru unele sub-

stanțe organice.

3. *Edeme.* Urmare activității rinichiului se asigură echilibrul între apa și electrolitii din cele trei spații hidrice: intravascular, interstițial, intracelular. Perturbarea acestui echilibru se manifestă, printre altele, în apariția edemelor, ca expresie a unor boli diferite, cu acumulare anormală de lichid în spațiul intercelular, diminuarea volumului efective, reabsorbția renală crescută a apei și sodiului (ca tendință de compensare a scăderii volumiei). Uneori se produce acumularea de lichid în cavitățile seroase virtuale apărând hidropericard, hidrotorax, ascită. În cazuri deosebite se înregistrează anasarca, edem generalizat, în țesutul subcutanat și în marile și micile cavități seroase. În patogenia edemelor intervin factori diverși: a) hemodinamici, de exemplu dezechilibrul dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică (prin diminuarea presiunii coloidosmotice, datorită aportului proteic insuficient, dereglărilor sintezei proteinelor sau pierderilor crescute de proteine) sau diminuarea fluxului plasmatic glomerular (în hipotensiune, datorită unei hemoragii sau insuficienței cardiace, în cazuri de diminuare a suprafeței de filtrare datorită sclerozei renale, trombozei, în creșterii ale presiunii interstițiale sau intratubulare, b) tulburări de permeabilitate capilară (vasculare difuze, inflamatorii, alergice); c) humorală (variațiile ionice, hipersecreția hormonală, de ex. hiperaldosteronism primitiv sau secundar hipovolemiei și unor medicamente, hipersecreției de ADH, primitiv sau secundar). Printre diferitele forme de edeme sînt de menționat: cardiac, renal, carențial, inflamator, angioneurotic, medicamentos.

## 25.2. BAZE FARMACODINAMICE

1. Diureticele sînt substanțe care cresc excreția apei și electrolitilor prin rinichi. Termenul de *medicament diuretic* se folosește în mod curent pentru substanțe care acționează la nivel tubular renal, împiedicînd reabsorbția sodiului și clorului și fiind folosite în tratamentul edemelor. Aceste substanțe, numite și saluretice, sînt descrise pe larg în capitolul de față. *Acțiune diuretică* au și alte substanțe, cu mecanisme diferite, majoritatea extrarenale și efecte variabile, în general inferioare diureticelor propriu-zise. Menționăm: a) Glicozizii digitalici, sînt diuretic în mod mai în edemele din insuficiența cardiacă, ca urmare a efectului inotrop pozitiv. b) Derivații xantici (teofilina, teobromina) produc vasodilatația arteriolelor glomerulare eferente și cresc filtrarea glomerulară. c) Colizi și mobilizează edemele, mai ales la bolnavii cu hipoproteinemie. Acțiune diuretică are și apa care, în cantitate mare, inhibă secreția hormonală antidiuretic. Această acțiune este accentuată dacă apa se ingeră sub formă de ceaiuri din plante „diuretice”. Efectele acestor ceaiuri nu trebuie confundate cu al medicamentelor diuretice propriu-zise. Ceaurile diuretice care produc o diureză apoasă, trebuie rezervate exclusiv pentru diluarea urinei, acțiune de oarecare utilitate în litiaza renală. Ele nu trebuie folosite în tratamentul edemelor (a se vedea cap. 25.25).

Potența unui medicament diuretic depinde îndeosebi de proporția de sodiu reabsorbit la locul de acțiune și de intensitatea inhibiției reabsorbției realizată de substanța respectivă.

Efectul diuretic determină diminuarea volumului plasmatic cu unele consecințe firești: hemoconcentrație, creșterea hematocritului, a proteinemiei și a presiunii coloidosmotice a singelui, diminuarea presiunii hidrostatice în vase. Acestea declanșează trecerea apei și electrolitilor din spațiul extravascular în sistemul circulator, cu mobilizarea edemelor.

2. *Clasificare.* Se folosesc criterii diferite: structura chimică, locul, mecanismul, durata și intensitatea acțiunii, efectul asupra potasiului etc.

A. După *structura chimică, locul și mecanismul de acțiune.* a) *Tiazide* (fenotiadiazine, substanța tip hidroclorotiazida) și *substanțe înrudite* (sulfamide heterociclice, ex. clortalidon, clopanid). Acționează la nivelul segmentului terminal (cortical) al părții ascendente a ansei lui Henle. b) *Grupul acizilor carboxilici, numite diuretice de ansă* (furosemida, acid etacrinic, bumetanid). Acționează la nivelul porțiunii ascendente a ansei lui Henle. c) *Antagoniști ai aldosteronului* (antialdosteronice, ex. spironolactona) și *substanțe cu acțiune directă, contrară aldosteronului* (triamteren, amilorid). Acționează la nivelul tubului contort distal. d) *Inhibitorii anhidrazei carbonice* (ex. acetazolamida). Acționează la nivelul tubului contort proximal. e) *Diuretice osmotice* (ex. manitol). Sînt filtrate glomerular, nu sînt reabsorbite tubular, cresc presiunea osmotică a urinei tubulare, produc diureză apoasă.

B. După *efectul asupra potasiului.* a) Diuretice care *elimină potasiul.* Cu *efect puternic*, tiazide și substanțe înrudite. Cu *efect mediu*, diuretice de ansă, inhibitorii anhidrazei carbonice. b) Diuretice care *rețin* (economic) potasiul. Spiroglactona, triamteren, amilorid.

C. După *intensitatea acțiunii.* a) Cu intensitate *mare.* Diuretice de ansă. b) Cu intensitate *medie.* Tiazide și înrudite, spironolactona. c) Cu intensitate *slabă.* Inhibitorii anhidrazei carbonice, triamteren, amilorid, osmotice.

O. După *durata acțiunii.* a) *Scurtă durată.* Diuretice de ansă (2—6 ore). b) *Durată medie.* Hidroclorotiazida (6—12 ore). Alte tiazide și unele substanțe înrudite (12—24 ore). Amilorid (24 ore). c) *Durată lungă.* Clortalidon, politiazid, indapamid, spironolactona (peste 24 ore).

3. *Eficiența efectului diuretic.* În general, diureticele au acțiune slabă asupra organismului normal. Eficiența lor este influențată, în principal, de patru factori. a) *Retenția de sodiu și apă.* Acțiunea este mai evidentă în retențiile mari. b) *Echilibrul electrolitic.* Cînd acesta este afectat într-un anumit grad, adesea ca urmare chiar a efectului substanțelor administrate, unele diuretice devin slab active sau inactice (fenomenul de autolimitare). Activitatea reapeare după refacerea echilibrului electrolitic (prin intrarea peera administrării diureticului pentru cîteva zile sau prin corectarea terapautică a deficitului electrolitic). c) *Circulația renală,* dependentă de nivelul funcțional renal și de tensiunea arterială. Cînd circulația renală scade sub unele limite efectul diureticelor diminuează evident sau dispare. d) *Proteinemia.* Este cunoscut rolul presiunii coloidosmotice (datorită proteinelor plasmatic) în schimbările de apă dintre sine și spațiul interstițial. Hipoproteinemă înseamnă scăderea presiunii coloidosmotice a sîngei și favorizarea trecerii apei în spațiul interstițial deci favorizarea edemelor. Acțiunea diureticelor este diminuată în hipoproteinemie.

4. *Diureticele și potasiul.* Aportul zilnic de potasiu, într-o alimentație normală, este de 60—80 mEq. Aceași cantitate este excretată renal sub

acțiunea aldosteronului. În patologie se cunoaște un *hiperaldosteronism primar* și unul *secundar*, ultimul apărând în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, unele cazuri de insuficiență cardiacă, depleția sodiului. Hiperaldosteronismul determină eliminarea crescută a potasiului. Când cantitatea de sodiu din urina tubulară crește, se accentuează schimbul sodiu-potasiu și se elimină mai mult potasiu. Acest fenomen se produce când se administrează tiazide, substanțe apropiate lor și diuretice de ansă. Sub influența acestor medicamente, în primele săptămâni de tratament, scade cu 7—10% cantitatea de potasiu din organism. Ulterior, deși se continuă tratamentul, eliminarea potasiului diminuează. De obicei, diureticele menționate produc hipokaliemie sub 3,5 mEq la litru în peste 50% din cazurile cu ciroză hepatică și în 20—40% în insuficiența cardiacă și hipertensiunea arterială. Această situație ridică problema administrării sărurilor de potasiu în asocieră cu diureticele. Unele comentarii sînt făcute la capitolul farmaco-

5. *Diureticele și magneziul*. Diureticele care elimină potasiul pot produce și excreția crescută a magneziului. Simptomele sînt necaracteristice (astenie, diminuarea reflexelor, tendințe depresive, agravarea aritmiilor cardiace). Cu furosemid la doze mari i.v. magneziemia poate scădea la 0,54 moli (1,31 mg%), față de valorile normale 0,74—0,99 moli (1,8—2,4 mg%) (Sheedan și colab., 1982).

### 25.3. BAZE FARMACOCINETICE

Diureticele sînt acizi slabi. Se elimină prin: a) filtrare glomerulară, porția filtrată depinzînd de legarea de proteine; b) reabsorbție tubulară, proporția reabsorbită depinzînd de liposolubilitatea formei nedisociate respectiv de pKa al acidului slab; c) secreție tubulară, folosind sistemul

Tabelul 16

Efecte adverse ale diureticelor (Lawrence, 1983)

Efectul	Tiazide	Furosemid	Spiro-lactona	Triam-teren-Amilorid	Inhibitori anhidrazei carbonice
Hipovolemie, hipotensiune	+	+++			
Hipokaliemie	+	+++			
Alcaloză	+	+			
Hipercalemie	+	+			
Hipomagneziemie	+	+			
Hiperuricemie	+	+			
Creșterea ureei sanguine	+	+			
Hiperkaliemie	+	+			
Acidoză	+	+			
Hiperlipemie	+	+			
R. alergice cutanate	+	+	++	+++	+
Vasculită	+	+			
Pancreatită	+	+			
Colilitiază	+	+			
Impotență	+	+			
Ginecomastie	+	+	++		

secretor al acizilor slabi și interferînd cu secreția altor acizi (ac. uric, medicamente), a căror concentrație sanguină este crescută de diureticele administrate. Mecanismele menționate influențează semi-viața și durata de acțiune.

### 25.4. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Efectele adverse ale diureticelor pot fi grupate în patru categorii: secundare; toxice; alergice; dependente. a) *Efectele secundare* se manifestă prin dezechilibrare metabolică, electrolitică, acido-bazică. Se cunoaște o *hiponatremie acută*, după diuretice foarte active la bolnavi cu dietă hiposodată. Apar somnolență, hipotensiune, eventual creșterea ureei și creatininei serice. Se administrează clorură de sodiu. *Hiponatremia cronică* se întâlnește în edemele cardiace tratate cu diuretice, cînd bolnavii consumă multă apă. Se opresc diureticele și se reduce ingestia de apă. Diureticele produc uneori predominant excreția sodiului și eliminarea unui echivalent electric de clor (raportul Na/Cl în urină este 1). În aceste cazuri, intrucît raportul normal Na/Cl în sine este 1,3 va rezulta, după administrare prelungită, o *alcaloză hipocloremică*. Se corectează cu clorură de amoniu sau de calciu. Alte diuretice (inhibitorii anhidrazei carbonice) determină eliminarea crescută de sodiu și de ioni bicarbonat. După administrări repetate pot produce *acidoză hipercloremică*. Cele mai multe diuretice favorizează excreția renală a potasiului determinînd, în timp, *hipokaliemie*, uneori cu tulburări de conducere nervoasă, de contracție musculară și cu potențarea cardio-toxicității digitalicelor. Se observă astenie fizică, parestezii, hiporeflexivitate, somnolență, constipație, aritmii cardiace. Efectul hipokaliemiant este mai evident cînd acțiunea diuretică este mare și dacă se produce hiperaldosteronism secundar. La hipertensivii tratați cronic, corect cu tiazide, hiponatremia este rară. Pentru control este bine să se determine potasiemia, inițial la 3—4 săptămîni, apoi la 3—6 luni și în timpul eventualelor episoade diareice. Dacă există hipokaliemie se administrează diuretice care economisesc potasiul sau săruri de potasiu. În edeme cardiace, ciroză, sindrom nefrotic depleția de potasiu nu poate fi înlăturată, datorită hiperaldosteronismului. Se administrează antialdosteronice. La cirofici hipokaliemia poate contribui la apariția comei hepatice. Antagoniștii aldosteronului produc *hiperpotasemie*, cu astenie, parestezii, hiporeflexivitate, modificări ecg (complexe QRS largi, T înalt). Se administrează glucoză, insulină, bicarbonat de sodiu, calciu. Alte efecte adverse *metabolice*: hiperuricemie, hipercalemie, hipomagneziemie, hiperazotemie, hiperglicemie, hiperlipemie. *Hipomagneziemia* (produsă numai de diureticele care elimină potasiu) este mai evidentă la alcoolicii și diabeticii, poate avea expresie clinică și accentuează efectele hipopotasemiei. Se va controla magneziemia la bolnavii digitalizați și la cei cu extrasistole ventriculare. Deficitul de magneziu este diminuat de diureticele care rețin potasiul. b) *Efectele toxice* se manifestă diferit, asupra măduvei hematoformatoare (leucopenie), rinichiului, ap. digestiv (fen. dispeptice, pancreatită, colelitiază), ginecomastie. c) *Efectele alergice* apar mai ales sub formă de erupții cutanate. d) *Dependență*. S-a descris o dependență la diuretice, la femei de vîrstă medie, care fac edeme în timpul zilei (în ortostatism), distensie

abdominală, agravări la căldură, fenomene depressive. Tulburările se extind după oprirea diureticelor de ansă. În aceste cazuri se evită diureticele foarte active, se restrânge sodiul, se indică ciorapi elastici.

### 25.5. FARMACOTERAPIE

Indicațiile terapeutice ale diureticelor pot fi grupate în trei categorii (Lawrence, 1980): edeme (insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, insuficiență renală); hipertensiunea arterială; diverse. În afecțiunile insuflite de edeme diureticele pot ameliora unele suferințe dar nu influențează fondul patologic. Pentru fiecare indicație terapeutică există unele diuretice de elecție (de primă alegere) și altele de alternativă (de înlocuire). Administrarea se face de preferință dimineața, uneori și la amiază, nu seara, pentru a evita poliuria nocturnă. În *insuficiența cardiacă* hipoperfuzia țintă determină creșterea reabsorbției sodiului. Diureticele de elecție sunt tiazidele și furosemidul. Ca *alternativă* sunt utile antialdosteronicele. Uneori este necesară asocierea unui diuretic care elimină potasiul cu altul care reține acest electrolit sau cu o sare de potasiu administrată oral. Curent diureticul se asociază cu un digitalic, eventual un vasodilatator (ex. prazosin). Administrarea abuzivă a diureticelor în insuficiența cardiacă poate reduce volumul plasmatic, cu scăderea debitului cardiac. Hipoperfuzia țintă consecutivă determină creșterea creatininei și ureei sanguine. Pentru a evita aceste efecte diureticele de ansă nu se indică în cazuri cu edeme reduse ale membrilor inferioare. În *edemul pulmonar acut* diureticul de elecție este furosemidul injectat intravenos. În *ciroza hepatică*, retenția de sodiu și ascita se datoresc creșterii presiunii în sistemul port, cu mărire presiunii capilare în aria splanhnică. Tulburarea este accentuată de hipotalbuminemia ce rezultă din insuficiența sintezei în ficat și trecerea albuminei în lichidul de ascită. Diureticele nu influențează semnificativ presiunea portală deci utilizarea lor nu pare justificată. În ciroza parțial hipotalbuminemică și hiperaldosteronism diureticele pot diminua parțial tensiunea abdominală. Diureticele de elecție sunt în primul rând spironolactona, apoi tiazidele și furosemidul, asociate cu precedentă. *Alternativă*, substanțele cu efecte contrare aldosteronului. Repausul la pat și restricția de sare sunt utile. Diureza rapidă și excesivă, mai mare de 800—1000 ml/zi, poate determina scăderea debitului cardiac, hipotensiune, insuficiență hepatică, encefalopatie prin hipokaliemie. În *sindromul nefrotic* edemele se datoresc hipotalbuminemiei ca urmare a proteinuriei. În primul rând trebuie prevenită proteinuria. Când corticoterapia este insuficientă, pot fi utile diureticele și reducerea aportului sodiului. Diuretice de elecție sunt anti-aldosteronicele și furosemidul, uneori asociate iar ca *alternativă* tiazidele. În *insuficiența renală cronică* sunt active numai diureticele de ansă, la doză mai mari decât cele curente. Tot ele sunt utile și în *insuficiența renală acută incipientă* (postoperator și în oligurie și hipotensiune, cu iminență de necroză tubulară) dar numai după restabilirea volumului sanguin circulant. Nu este convingătoare acțiunea diureticelor în *edemele ciclice din sindromul premenstrual* (Reid și Yen, 1983), la femei fără suferințe cardiace, renale sau hepatice. În ultima perioadă a sarcinii 60—70% din femei prezintă edeme periferice datorită compresiunii venei cave inferioare de către

uter. Dacă tensiunea arterială este normală diureticele nu sînt necesare. În *toxicoză* cu retenție sodică și creșterea tensiunii arteriale este necesară utilizarea diureticelor.

Diureticele prezintă o medicație curentă în hipertensiunea arterială, datorită efectului natriuretic. În plus previn retenția sodată produsă de unele antihypertensive. În toate stadiile (ușoară, medie, severă) medicamentele de elecție sînt tiazidele și mai ales substanțele înrudite cu acțiune de lungă durată (clopamid, clortalidon). Aceste din urmă prezintă însă risc mai mare de hipokaliemie. Tiazidele se folosesc într-o singură doză zilnică pentru a evita hiponatremia. *Alternativă*, furosemid, spironolactonă, triamteren, amilorid. În *crizele hipertensive* cu insuficiență renală. În principiu, dozele în tratamentul hipertensiunii sînt mai mici decât cele diuretice. Alte indicații terapeutice utile. Tiazidele ca medicamente de elecție în hipertensiunea idiopatică și ca alternativă în *litiaza renală oxalică* și *diabetul insipid*. Furosemidul, medicament de elecție în hipertensiune și intoxicații (pentru grăbirea eliminării toxicelor, prin diureză forțată), alternativă în *hiponatremie* severă. Antialdosteronicele sînt diuretice de elecție în hipertaldosteronism primar. Inhibitorii anhidrazei carbonice sînt folosiți ca indicație de elecție în *glaucom* și ca alternativă în *acidoză*.

În principiu diureticele trebuie folosite la dozele cele mai mici eficiente și cu o frecvență adaptată fiecărui bolnav. Ingestia de apă și electroliti trebuie supravegheată pentru a asigura efectul terapeutic și a evita efectele adverse. În edeme cu hiponatremie se reduce consumul de apă pentru a favoriza restabilirea osmolarității. Diureza rapidă intensă trebuie folosită rareori întrucît declanșează mecanismele fiziologice compensatoare. Tulburările metabolice și diverse suferințe coexistente pot influența eficacitatea diureticelor. În tratamentele cronice ale edemelor, de exemplu în insuficiența cardiacă, ciroză este util a administra diureticele numai cinci zile pe săptămână, cu două zile pauză. În funcție de particularitățile fiecărui caz, pentru obținerea de efecte terapeutice optime, diureticele se pot asocia între ele, folosind substanțe care acționează în locuri diferite (a se vedea mai sus). În aceste cazuri mecanismele compensatoare renale acționează mai puțin eficient, ceea ce impune urmărirea mai atentă a bilanșului și apei. Diureticele se pot asocia și cu dietă hiposodată, cu diuretice, cu hepatoprotectoare.

La administrarea prelungită de saluretice se asociază o sare de potasiu cînd kaliemia scade sub 3,5 mEq/l. Administrarea intermitentă a diureticelor provoacă mai rar hipokaliemie. În hipertensiunea arterială dozele de diuretice sînt adesea mici, hipokaliemia apare cînd intervin și alți factori (alimentația deficitară în potasiu, insuficiență cardiacă). În insuficiența cardiacă există o fugă a potasiului celular datorită hipoxiei tisulare, cu o depleție a potasiului instalată adesea înainte administrării diureticelor, care accentuează fenomenul. Uneori există o lipsă a potasiului tisular dar potasemia are valori normale. Oricum, hipokaliemia accentuează toxicitatea glicozizilor digitali. În ciroza hepatică hipokaliemia favorizată de hiperaldosteronismul secundar, poate declanșa coma hepatică. Diureticele care elimină potasiul prezintă riscul inducerii comei. Medicamentele de elecție sînt deci cele care economisesc potasiul. În sindromul nefrotic tendința de pierdere a potasiului prin hiperaldosteronism secundar este în

parte compensată prin insuficiența renală. În cursul tratamentului cu diuretice trebuie urmărit metabolismul potasiului. Elementul se găsește în deosebi în carne, pește, fructe, lapte, cartofi, legume. Unii bolnavi, mai ales vîrstnici, nu au decît un aport zilnic de 30—40 mEq potasiu. În deficiul potasic, în insuficiența cardiacă, mai ales la bolnavi digitalizați și în ciroza hepatică se administrează săruri de potasiu sau se asociază diuretice care economisesc acest element. În prezența unei insuficiențe renale există pericolul apariției unei hiperpotasemii. În hipertensiunea arterială există mai multe ori nu este necesară asocierea diureticelor cu una din cele două metode de compensare a potasiului. Potasiul se administrează sub formă de clorură, din care 1 g = 13,4 mEq. Se administrează zilnic cantitatea necesară înlăturării deficitului, în medie 2—6 g, după trecerea efectului diuretic. Forma de administrare cea mai bine tolerată este soluția diluată, fosforată ca atare sau obținută prin dizolvarea comprimatelor. Nu se ingerează comprimatele întregi întrucît pot produce ulcerarea mucoasei digestive controlată la una și trei luni de la începerea unui tratament diuretic trebuie lat și ulterior cel puțin o dată pe an.

## 25.6. FARMACOEPIDEMILOGIE

**Cînd.** Anurie prin necroză tubulară, nefrite acute, hipokaliemie, insuficiență hepatică gravă, lactație (scad secreția).

**Prez.** Ciroze decompensate. Doze mari de diuretice foarte active și administrarea prelungită trebuie evitate la vîrstnici. În tratamente preurserice. Oprirea bruscă a dozei necesară dozarea periodică a potasiului și creșterea denșii un hiperaldosteronism produs sau accentuat de diuretice, poate evoca la retenție hidrosalină, edeme.

## 25.7. INTERACȚIUNI

Accentuează efectul lor hipotensiv: alcoolul, barbituricele, IMAO, hipotensive. Diureticele accentuează efectele: tubocurarinei (curarizanți), digitalicilor (efecte adverse cardiace), clorurii de amoniu (hiperamonemie), corticosterizilor (hipokaliemie), litului (toxicitate, se reduc dozele litului, se defermină litemia la 2 săptămîni. Diureticele de ansă sint mai puțin periculoase decît tiazidele). Diureticele diminuează efectele: noradrenalină (hipertensiv), uricozuriceilor, hipoglicemiantelor. Asocierea cu spironolona diminuează efectul hipokaliemiant al diureticelor și accentuează diureza. Efectul diuretic și cel antihipertensiv este diminuat de indometacin și alte antiprostaglandine.

## 25.8. HIDROCLOROTIAZIDA

Sin. *Hydrochlorothiazidum*. (DCI), Nefrix<sup>T</sup>, Direma<sup>R</sup>, Esidrex<sup>R</sup>, Esidrix<sup>T</sup>, Hypothiazide<sup>R</sup>, Dichlotride<sup>R</sup>, Hydrosaluric<sup>R</sup>, Hydro-Diuril<sup>R</sup>.

**P. fiz.-chim.** Pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros, insolubilă în soluții de hidroxizi alcalini.

**P. farm.** Absorbție digestivă rapidă dar incompletă. Concentrația plasmatică maximă (6 mg/litru) se realizează în primele 2 ore după administrarea orală. Este transportată în sînge repartizată în mod egal între plasmă (legată 64% de proteine) și eritrocite. Nu difuzează în l.c.r. și tesutul adipos. Eliminarea renală, nemetabolizată, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, începînd la o oră după ingestie. După 6—7 ore se elimină 50% din doza administrată. T<sub>1/2</sub> 2 1/2—4 ore. Traversază placenta, se excretă în lapte.

**P. farm.** Împiedică reabsorbția sodiului în segmentul terminal, de diluție, al ansei lui Henle, determinînd eliminarea unei urini concentrate. La doze mari acționează și la nivelul tubului proximal, asemănător inhibitorilor anhidrazei carbonice, alcalinizînd urina. Stimulează secreția distală de potasiu. Acțiunea diuretică apare la 60—90 de minute de la administrarea orală și durează 8—12 ore. Intensitatea acțiunii crește paralel cu doza, de la 50 la 400 mg. Doze mai mari de 400 mg nu produc un efect superior. Hipoproteinemia scade efectul diuretic al hidroclorotiazidei. O scădere prelungită a filtrării glomerulare sub 15—20 ml/minut (1/6 față de normal) diminuează acțiunea diuretică a substanței. Hidroclorotiazida are acțiune antihipertensivă (cap. 19). Este antiuretic la bolnavi cu diabet insipid hipofizar și nefrogen (cap. 26). Efectul s-ar datorî inhibării fosfodiesterazei, întrucît permeabilitatea tubulilor distali și colectori pentru apă este dependentă de concentrația intracelulară de ciclic AMP.

**P. farm.** Grețuri, vome, gastralgii, diaree, constipație, inflamația glandelor salivare, colecistită (2%) (Rosenberg și colab., 1980), anorexie, pancreatită. Cefalee, astenie, parestezii, leucopenie, agranulocitoză, trombotopenie. Administrată la sfîrșitul sarcinii poate produce trombopenie la nou-născut. Rareori eritem, erupții cutanate, purpură, fotosensibilizare, vasculită. Hipotensiune posturală accentuată de alcool, antihipertensive, barbiturice. Dezechilibre electrolitice și acido-bazice. Doze moderate, timp scurt, produc modificări minime în compoziția plasmiei. Doze mari și tratamentul prelungit pot produce hipocloremie, hipokaliemie și creșterea bicarbonatului cu apariția alcalozei hipocloremice. Hipokaliemia se poate manifesta prin astenie, atonie intestinală, hiporeflexie osteotendinoasă, sensibilitate crescută la digitalice. Pentru a preveni tulburările prin hipokaliemie, în tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă, se administrează zilnic 2—4 g clorură de potasiu. Alte tulburări metabolice. Diminuarea calciuriei, cu accentuarea fenomenelor de hiperparatiroidie. Hiperuricemie, reversibilă după oprirea hidroclorotiazidei. Poate precipita o criză de gută la cei susceptibili Hiperamonemie, hiperazotemie, mai ales la cirozi. Hiperazotemia poate apărea la începutul tratamentului cu hidroclorotiazidă (prognostic rău) sau după o perioadă de 1—2 luni de administrare. Hiperglicemie, evidențierea unui diabet zaharat latent sau agravarea unui diabet echilibrat. Produsă parțial prin depleția potasiului. În tratamentul prelungit cu hidroclorotiazidă se controlează periodic glicemia. Hiperlipemie, cu creșterea VLDL și LDL și scăderea HDL. Circa 20% din bărbații hipertensivi tratați cu tiazide prezintă impotență. Administrată la femeile însărcinate poate produce tulburări hematologice la mamă și nou-născut. Hiperparatiroidism.



## 25.10. CLOPAMID

*Sin. Clopamidum* (DCI), Adurix<sup>R</sup>, Aquex<sup>R</sup>, Brinaldix<sup>R</sup>, Brinaldix<sup>R</sup>, Brinerdix<sup>R</sup>. Pulbere albă, solubilă în apă. Efectul diuretic se manifestă după circa 2 ore, este maxim după 3—6 ore, durează circa 24 ore. Efecte adverse asemănătoare cu tiazidele. Ar avea tendință mai redusă decât hidroclorotiazida să producă hiperamionemie la bolnavi cu ciroză hepatică sau oaf pulmonar. Indicat în edeme de diferite cauze, îndeosebi din cardiocăli în hipertensiunea arterială, de obicei asociat cu alte hipertensive (ex. Brinerdine<sup>N</sup>). Contraindicații asemănătoare cu cele pentru tiazide (ex. diuse. Brinaldix<sup>R</sup> (Sandoz): flacon cu 15 sau cu 100 comprimate de 20 mg clopamid. Inițial, ca diuretic, 40—60 mg pe zi. Doza de întreținere 20—40 mg/zi sau la 2 zile. Brinerdine<sup>N</sup> (Sandoz, Elveția), flacon cu 100 drajeuri având 5 mg clopamid, 0,5 mg dihidroergocristină și 0,1 reserpină. Inițial, în cazurile obișnuite și în tratamentul de întreținere, un drajeu pe zi. În cazurile grave se începe cu 2—3 drajeuri pe zi. *Influențarea testelor de laborator. Ser.* Scad glucoza (D), toleranță, posibil datorită hipokaliemiei), potasiul (D). *Urină.* Cresc clor, potasiu, sodiu, volum (D, efect diuretic).

## 25.11. CLORTALIDON

*Sin. Clortalidonum* (DCI), Hygroton<sup>R</sup>, Hydro-long<sup>R</sup>, Renon<sup>R</sup>, Urolin<sup>R</sup>, Urandyl<sup>R</sup>. Absorbție digestivă incompletă cu picul plasmatic la 2—4 ore. Legare în eritrocite. Eliminare predominant urinară, mai ales netransformată, timp de câteva zile. Trece placenta și în secreția lăctată. Acțiunea diuretică are latența de circa 2 ore și durata de circa 24—48 ore. Ca antihipertensiv doze de 50—100 mg/zi sînt echivalente cu 40—80 mg/zi furosemid. Efecte adverse, asemănătoare tiazidelor. Doze diuretice inițial 50—200 mg dimineața, la micul dejun. Întreținere 50—100 (200) mg odată în singur sau asociat. Produsul Neocrystepin conține clortalidon, dihidroergocristină, reserpină. Antihipertensiv, un comprimat zilnic sau la 2 zile în diabet insipid inițial 100 mg de 2 ori pe zi, întreținere cu 50 mg/zi. *Influențarea testelor de laborator. Ser.* Pot crește amilaza (T), CPK (T, miopatie hipokaliemică), glucoza (T), ac uric (D), calciul (D), amoniacul (T). Scade potasiul (D).

## 25.12. ALTE SULFAMIDE HETEROCICLICE APROPIATE DE TIAZIDE

*Etozolinum* (DCI), sin. Elkapin<sup>R</sup>. Durată pînă la 24 ore. Inițial 200—400 mg pe zi, întreținere 100—200 mg zilnic sau la 2—3 zile, după micul dejun.

*Indapamidum* (DCI), sin. Fludex<sup>R</sup>, Ipamix<sup>R</sup>, Lozol<sup>R</sup>, Natrilix<sup>R</sup>. Molecula este formată din metilindolină, care imprimă efect vasodilatator, antihipertensiv și sulfamoid benzamidă, comună cu hidroclorotiazida și clortalidona, responsabilă de efectul natriuretic. Latența 1—2 ore, durata ac-

țiunii 24—36 ore. În edeme 2,5—5 mg/zi. În hipertensiune 2,5 mg/zi. Costul este mult superior hidroclorotiazidei.

*Mefrusidum* (DCI), sin. Baycaron<sup>R</sup>, Mefrusal<sup>R</sup>. Latența 2 ore, durata acțiunii 24 ore. Diuretic și antihipertensiv, inițial 25—50 mg pe zi, întreținere 25 mg zilnic sau la două zile.

*Metolazonum* (DCI), sin. Metenix<sup>R</sup>, Zaroxolyn<sup>R</sup>. Latența o oră, durata acțiunii 12—24 ore. Inițial în edeme cardiace 5—10 mg/zi, edeme renale 10—20 mg/zi. În hipertensiune 2,5—5 mg/zi.

*Quinethazonum* (DCI), sin. Aquamox<sup>R</sup>, Hydromox<sup>R</sup>. Latența 2 ore, durata 18—24 ore. Doze 50—100 mg/zi.

*Xipamidum* (DCI), sin. Diurexan<sup>R</sup>, Aquapor<sup>R</sup>, Aquaphor<sup>R</sup>. Latența 1—2 ore, durata 12 ore. Ca diuretic inițial 40 mg pe zi, întreținere 20 mg pe zi. În hipertensiune 20 mg pe zi.

## 25.13. FUROSEMID

*Sin. Furosemidum* (DCI), Furantril<sup>R</sup>, Furanthryl<sup>N</sup>, Fusid<sup>R</sup>, Hydro-rapid<sup>R</sup>, Impugan<sup>R</sup>, Lasilecten<sup>R</sup>, Lasilix<sup>R</sup>, Lasix<sup>R</sup>, Sigasalur<sup>R</sup>.

*P. fiz.-chim.* Derivat de acid sulfamoid antranilic. Pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust slab acru. La lumină se colorează în galben. Insolubilă în apă. Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

*P. farm.* Absorbție digestivă rapidă dar incompletă, cu picul plasmatic după 30—60 minute. Circulă legat 95% de proteine. Biotransformare redusă. Excreție renală (30—60%) în mare parte netransformată, în primele 24 ore (mai mult în primele 4 ore). Parțial excretată prin bilă. T 1/2 I/2—3,5 ore. Traversază placenta, trece în laptele matern.

*P. farm.* Acționează la nivelul porțiunii ascendente a ansei lui Henle, inhibă reabsorbția activă a clorului, antrenînd reabsorbția sodiului. Acționează și în tubul contort proximal, inhibînd reabsorbția clorului și sodiului. Sub efectele furosemidului crește secreția de potasiu și hidrogen în tubul distal. Se produce eliminarea unei urine acide, izotone sau slab hipotone. Crește excreția renală de Na, K, Cl, Ca, Mg. Efectul diuretic, după administrare orală, se manifestă în 30—60 de minute, atinge intensitatea maximă în circa 2—3 ore și durează 4—6 ore. După i.v. efectul apare în 5—15 minute, este maxim în 15—30 minute și durează 2—3 ore. Efectul diuretic este asemănător în acidoză și alcaloză și se manifestă chiar și în cazurile cînd filtrarea glomerulară este diminuată și la bolnavi refractari la tiazide. Efectul este potențat prin asociere cu alte diuretice și este diminuat în dozarea insuficientă, în hiperaldosteronism și în hipoproteinemie. Are acțiune hipotensivă, scade debitul cardiac și volemia. Efectul este mai intens la hipertensivi.

*P. farmac.* Crește calciuria cu favorizarea decalcifierii, mai evident la vîrstnici. Leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombopenie, favorizarea trombozelor, hipotensiune arterială. Grețuri, vomă, diaree, pancreatită, icter. Eruptii, fotosensibilizare. Dezechilibre hidro-electrolitice mai frecvent decît tiazidele. Hiponatremie, hipokaliemie (îndeosebi la cardiaci și cirofici) Poate crește uricemia, ureea, azotul nepróteic, creatinina.

Influențează metabolismul glucidic, mai puțin decât tiazidele. Hipertensiune. Foarte rar hipocacuzie sau surditate, după doze mari, la cei cu insuficiență renală. Tulburări de vedere, amețeli, cefalee, parestezii.

#### FARMACOTERAPIE

Toate tipurile de edeme. Edem pulmonar acut. Edem cerebral. Pentru diureză forțată în intoxicații acute cu medicamente. Hipertensiune arterială.

#### FARMACOEPIDEMILOGIE

**Cind.** Glomerulonefrita acută, insuficiența renală acută, hipokaliemie, ciroza decompensată și insuficiența hepatică avansată, sarcină, asocia cu curarizante, alcaloză, hipovolemia, intoxicația cu digitalice. **Prudență** în insuficiența cardiacă gravă, diabet, gută, obstrucția căilor urinare, hipertrofia prostatei.

#### FARMACOGRAFIE

**Prep. farm. ind.** Furosemid<sup>F</sup>, fiole de 2 ml cu 20 mg substanță activă (sol. 1%, cu pH 8—9,5). **Furantihryl<sup>N</sup>**, flacon cu 50 compr. de 40 mg. **Mod de adm., posol.** Furosemid se administrează în doze cuprinse între limite largi. Calea de administrare orală se folosește în cazurile cu edeme medii și ușoare. La adulți se administrează 1—6 comprimate pe zi, în 1—2 prize, dimineața și la amiază. În insuficiența renală, doze mai mari, până la 0,5—1 g/zi. La copii 1—3 mg/kg/zi. După reducerea edemelor se aplică administrarea intermitentă, de 2—3 ori pe săptămână, câte 1—2 comprimate odată. În hipertensiune 40—80 mg/zi, singur sau asociat, de obicei oral. În crize hipertensive 40—80 mg lent i.v. Calea injectabilă i.v. în 2—3 minute) este recomandată în urgențe (edem pulmonar acut, edem cerebral), în edeme mari (și i.m.), în cazuri când nu se poate folosi calea orală. În funcție de gravitatea cazului tratat se pot folosi 1—20 fiole (20—400 mg) în 1—3 prize zilnice (20—40—120 mg odată, repetate la 2—3 ore). Doza obișnuită, în edemul pulmonar, 2 fiole (40 mg), i.v. în 1—2 minute, repetată, la nevoie, după 1—1½ oră, cu 40 sau 80 mg. În insuficiența renală acută 250 mg dizolvate în 225 ml sol. clorură de sodiu, perfuzii într-o oră. Dacă debitul urinar este insuficient în ora care urmează se administrează 500 mg în 250—300 ml sol. fiziologică, perfuzată în 4 ore. În caz de diureză nesatisfăcătoare se perfuzează 1 g furosemid în 4 ore. Nu se injectează mai mult de 4 mg/minut. Pentru acțiune constantă se poate recurge la perfuzie i.v., diluind conținutul fiolelor în soluții fiziologice. În intoxicația cu barbiturice a se vedea cap. I.38.

**Asocieri posibile.** Pentru soluția injectabilă de furosemid: soluții hipertensive și cele slab alcaline sau acide (sol. clorurată sau glucozată izotonă, Ringer, strofantină).

#### INTERACȚIUNI

Furosemid scade efectele **dopaminolului**, **antidiabeticelor orale** și **insulinelor**, **probenecidului**. Furosemid crește efectele **antihipertensivelor**, **corticosteroidelor** (pierderea potasiului), **digitalicelor** (aritmii cardiace prin hipopotasemie și hip-

magneziemie), alcoolului, cocainei, barbituricelor, litului (toxicitate), **anestezicelor generale** (hipotensiune), fenotiazinelor, aspirinei (retenție), **cefalosporinelor** și **aminoglicozidelor** (toxicitate renală), **cloral hidrat** (instabilitate motorie, tahicardie, hipertensiune), **curarizantelor**, **propionololului**.

Efectul diuretic al furosemidei este scăzut de **antinfiamatoare nesteroidiene**, **fumat**, **fenitoina**.

Efectul furosemidului este crescut de **IMAO**.

#### INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

**Singe.** Pot scădea hematocrit, hemoglobina, nr. eritrocite, leucocite, trombocite (T). **Plasmă.** Poate crește amoniacul (T, alcaloză), teofilina (L, mat. spectrofotometrică) și scădea insulina (D, după inj. i.v.). **Ser.** Poate crește ac. uric (D, diminuează clearance), amilaza (T, rar), fosfataza alcalină (T), glucoza (T, efect diabetogen), ureea (T). **Scad** calciul, clor, potasiu, sodiu (D, efect diuretic). **Urină.** Creșc calciul, clor, potasiu, sodiu, volum; VFG (D, efect diuretic), glucoza (T, efect diabetogen).

#### INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

Soluții acide puternice, baze organice, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina C, adrenalina, noradrenalină, rolitetracilină, anestezice locale, alcaloizi, antihistaminice.

#### 25.14 ACID ETACRINIC

**Sim.** *Acidum etacrynicum* (DCD), Edocrin<sup>N</sup>, Crinuryl<sup>R</sup>, Edocrin<sup>R</sup>, Hydro-medin<sup>R</sup>, Uregy<sup>R</sup>.

**P. fiz.-chim.** Derivat de acid fenoxiacetic. Pulbere albă, foarte solubilă în apă.

**P. farm.** Absorbție bună digestivă. Legat 90% de proteine plasmalice. Biotransformat parțial. Eliminarea prin bilă (30%) și prin urină (70%) (secreție în tubul proximal, parte nemodificată, parte conjugată cu cisteina). T<sub>1/2</sub> 0,5—1 oră.

**P. farm.** Acțiune asemănătoare cu furosemid, intensă și de scurtă durată. Efectul diuretic este puțin influențat de volumul filtrării glomerulare. Acțiunea unei doze orale are latența circa 30 minute și durează aproximativ 6 ore. După injecția i.v. latența este de câteva minute și durată circa 2 ore.

**P. farmac.** Scade intens volumul lichidului extracelular și modifică compoziția acestuia, cu apariția alcalozii metabolice. Produce hipokaliemie (cu astenie, dureri musculare, parestezii), hiperuricemie (diminuează secreția renală a ac. uric, cu posibilitatea de declanșare a unui acces de gută). Hiporexie, grețuri, vomă, distagie, dureri abdominale și hemoragii gastro-intestinale. Diareea și hemoragiile impun oprirea imediată a acidului etacrinic. Rareori surditate. Amețeli, tinitus, parestezii. Alergie cutanată, cefalee, confuzie, tulburări oculare, astenie, hipotensiune, pancreatită, șocomastie, neutropenie, trombopenie. Hiperglicemie.



## FARMACOTERAPIE

Diuretic de rezervă, în edeme severe, la bolnavi refractari la alte diuretice. Poate produce scăderea greutateii corporale la edematoși cu până la 7 kg în 24 de ore.

## FARMACOEPIDEMOLOGIE

Cînd. Alcaloza hipocloremică, sarcină.

## FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. *Edecrin*<sup>N</sup>, cutie cu 30 comprimate a 50 mg ac. etacrinic.

*Mod de admin., posol.* Oral, la adulți, în tratament inițial 1—2 comprimate odată, după micul dejun. În cazuri grave se iau până la 400 mg pe zi, în 2—4 prize. Doza de întreținere 1—2 comprimate pe zi, zilnic sau la 2—3 zile. La copii 1/2—1 comprimat inițial. Întreținere cu 1/2 comprimat. În urgențe inj. i.v. lente, 0,5—1 mg/kg, dizolvate în 50 ml sol. glucoză 5% (cu pH peste 5) sau clorură de sodiu 0,9%.

## INTERACȚIUNI

Acidul etacrinic accentuează: ototoxicitatea antibioticelor aminoglicozidice; nefrotoxicitatea cefalorîminei; hipotensiunea prin clonidină, guanetidină, metildopa, reserpină; efectele digitalicelor. Alte interacțiuni posibile cu anticoagulante (efect crescut), curarizante, litiiu (toxicitate), inercicline, clofibrat, corticosteroidi, β-adrenolitice. Diminuă efectele hipoglicemiantelor.

## INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

Hidralazină, procainamida, tolazolina, reserpina, sînge și derivatele lui

## INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Sînge. Pot scădea neutrofilele (T, rar), nr. leucocite și trombocite (T). Crește pH (T, alcaloză hipocloremică). Plasma. Crește amoniac (T, alcaloză), timp protrombină (C, interacțiune de deplasare cu cumarine). Serul. Scade insulina (T, pe nemîncate). Ser. Crește ac. uric (D, diminuare clearance la doze mici și oral), bilirubina, GOT, GPT (T, colestază), CO<sub>2</sub> (T, alcaloză hipocloremică), amilaza (T, pancreatită acută, rar), glucoza (T, efect diabetogen), uree (T, afectare renală). Scad ac. uric (D, efect uricosuric la doze mari i.v.), clor, potasiu (D), glicemia (T, la uremici). Urina. Crește ac. uric (D, i.v.), calciu (D, afectarea reabsorbției), clor, potasiu, efect diabetogen (D, efect diuretic), magneziu (D, până la de 7 ori), glucoza (T, efect diabetogen). Scade hidrocortizon (D, scade excreția).

## 25.15. ALTE DIURETICE DE ANSA

*Bumetanidum* (DCI), sin. Burinex<sup>R</sup>, Bonures<sup>R</sup>, Mumex<sup>R</sup>, Fördiuron<sup>R</sup>, Primex<sup>R</sup>. Derivat de acid sulfamoil benzoic. Absorbție completă oral. Excreție renală (80%) și biliară, după biotransformare. T<sub>1/2</sub> 1—1½ oră.

Oral, latența 60—90 minute, durată circa 4—6 ore. I.v. latența citeva minute, durată 2 ore. Doze de 1 mg este echivalentă cu 40 mg furosemid. Oral ca diuretic 0,5—2 mg, odată pe zi, la nevoie pînă la 10—20 mg/zi. În edem pulmonar acut i.v. 1—2 mg, care se pot repeta după 20 minute. *Mizolimumum* (DCI), sin. Edrul<sup>R</sup>. Latența 1/2—1 oră, după durata acțiunii 6—7 ore. Doze 40—80 mg/zi. *Piretamidum* (DCI), sin. Arelix<sup>R</sup>. Diuretic, inițial 3—6 mg pe zi, întreținere 3 mg pe zi. Hipertensiune, inițial 6 mg de 2 ori pe zi, întreținere 6 mg pe zi. Durată sub 6 ore.

## 25.16. SPIRONOLACTONA

*Str.* *Spiroolactonum* (DCI), Spirolactone, Spiroolactona<sup>R</sup>, Aldactona<sup>R</sup>. *P. fcin.* Absorbție digestivă bună, în proporții variabile, în funcție de dimensiunile particulelor. Biotransformare înaltă în ficat. Urilii metabolizii (canrenona, acid canrenolic) sint activi. Canrenona are T<sub>1/2</sub> bifazic, la 4 și 17 ore. Excreție lentă urinară. T<sub>1/2</sub> 13—24 ore. Traversază placenta. Canrenona trece în laptele matern.

*P. fctin.* Aldosteronul, cel mai activ mineralocorticoid natural, intervine în mod fiziologic în reabsorbția sodiului și clorului în tubul contort distal și în excreția potasiului și a ionilor de hidrogen. Spiroolactonele, produse de semisinteză, analogi structurali al aldosteronului, acționează ca antagoniști competitivi, avînd efecte opuse: favorizarea excreției sodiului, clorului, apei și scăderea eliminării potasiului, ionilor de hidrogen și de amoniu. Urina este alcalină. Acțiunea diuretică are o latență de peste 24 de ore, atinge intensitatea maximă după 2—3 zile de tratament și durează 2—3 zile după încetarea administrării. Nu se manifestă în Addison și la bolnavi cu diminuarea accentuată a filtratului glomerular. Au și acțiune antihipertensivă, anabolizantă (3—5% din intensitatea acțiunii testosteroneului) și una virilizantă (1% față de testosterone).

*P. ftoz.* Hiperpotasemie, mai ales la bolnavi care au luat anterior potasiu oral, la diabetici sau în insuficiența renală. Hiponatremie (risc la cirozici). Somnolență, cefalee, ataxie. Ginecomastie și impotență la bărbați, efecte virilizante și tulburări menstruale la femei. Erupții. Greață, dureri abdominale, diaree. Creșterea ureei sanguine.

## FARMACOTERAPIE

Edeme refractare la alte diuretice, de obicei asociate cu acestea (iazide, furosemid). Acțiunea este mai intensă în edeme cu hiperaldosteronism secundar: insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, sindrom nefrotic. În ciroză este bine să se administreze inițial numai spironolactona 2—3 zile, apoi să se asocieze iazide sau diuretice de ansă, pentru a evita hipokaliemia și riscul de comă. În hiperaldosteronismul primar. Se poate folosi cînd se impune creșterea potasiului din organism: miastenie (asociată cu anticolinergice); paralizia periodică familială, ileus cu hipokaliemie. Uțiil uneori în hipertensiunea arterială în asociere, în formele cu hiperaldosteronism.

## FARMACOEPIDEMILOGIE

**Cind:** insuficiență renală acută, insuficiență hepatică gravă, anurie, hiperpotasemie, alăptare. **Precauții** în insuficiența renală cronică, diabet, aicidoză, ciroză. Nu se asociază cu săruri de potasiu sau cu alte diuretice care economisesc potasiul.

## FARMACOGRAFIE

**Prod. farm. ind.** *Spiroinolacton*<sup>T</sup>, cutii cu 20 și cu 100 drajeuri de 25 mg. *Aldactone*<sup>N</sup> (Boehringer, RFG), fiacoane injectabile cu 200 mg de spiroinolactonă pulbere + fiole cu solvent.

**Mod de admn., posol.** Oral. 1—2 drajeuri de 4 ori pe zi (la 6 ore). După 2—4 zile, când se obține efectul maxim, se face bilanțul eficienței și se adoptă atitudinea corespunzătoare. Dacă medicamentul a fost eficient, se continuă administrarea dozei inițiale sau se scade treptat, până la doza de întreținere minimă activă (1/2—1 compr. de 1—4 ori pe zi). Dacă efectul este nesatisfăcător, se asociază un saluretic. În ciroză hepatică o schemă utilă cuprinde câte 2 comprimate dimineța și la amiază (4 pe zi), timp de 5 zile pe săptămână, asociată cu tiazide sau diuretice de ansă. Injecții i.v. lente (20 ml în 3—5 minute) sau în perfuzie, 2—4 fiacoane pe zi. Sol. inj. de spiroinolactonă are pH 8—9,5. Se diluează numai cu sol. glucoză 5%. Diluția maximă pentru perfuzii o fiolă la 200 ml.

## INTERACȚIUNI

Spiroinolactona crește efectele antihipertensivelor, altor diuretice, inimii (toxicitate), tiamterenului și amiloridului (retenția potasiului), clorurii de amoniu (acidoză), anestezicelor generale (hipotensiune), captoprilului (hiperkaliemie). Spiroinolactona scade efectele anticoagulantelor orale, digitaicelor, carbenoxolonei (antihulceros). Efectul spiroinolactonei este scăzut de aspirină, cocaină.

## INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

**Plasmă.** Crește hidrocortizonul (L, met. fluorometrice). **Ser.** Crește azotul uric (C, diminuează clearance-ul uratic), potasiul (D, diminuează schimbul Na/K în tubi), ureea (T). **Scade** sodiul (D, efect antialdosteronic). **Urină.** Crește excreția sodiu (D, efect diuretic), 17-cetosteroidi (L, cu r. Zimmerman) și 17-oxicorticosteroidi (L, cu r. Porter-Silber).

## 25.17. ALTE DIURETICE ANTIALDOSTERONICE

**Canrenonum** (DCI). Metabolit activ al spiroinolactonei. **Acidum picrogenicum** (DCI) și **Kalii canrenoas** (DCI), sin. Aldadiene<sup>R</sup>, Osireno<sup>R</sup>, Osireno<sup>R</sup>, Soldactone<sup>R</sup>. Canrenoat de potasiu, metabolit al spiroinolactonei cu efecte favorabile și adverse, indicații și contraindicații asemănătoare acestei. Inj. i.v. lente (minim 3 minute) sau perfuzii (în glucoză 5%, sau clorură de sodiu 0,9%), 200—800 mg pe zi. **Prorenoatum** *Kalium* (DCI) 40 mg/zi.

## 25.18. TRIAMTEREN

**Sin.** *Triamterenum* (DCI), Dyazide<sup>R</sup>, Dyrenium<sup>R</sup>, Dytac<sup>R</sup>, Jatropur<sup>R</sup>, Tétiam<sup>R</sup>. Structură de pteridină. Absorbție digestivă parțială, legare 50% de proteinele plasmactice. Biotransformare înaltă. Eliminare renală. T 1/2 circa 2 ore. Acționează contrar aldosteronului asupra transportului ionilor în tubii distali (nu prin competiție ca spiroinolactona), reducând reabsorbția sodiului și reținând potasiul. Crește excreția de bicarbonat. Acțiunea se manifestă după 2—4 ore și durează 7—10 ore. La administrare repetată se atinge intensitatea maximă după 2—3 zile. Slab antihipertensiv singur. Produce efecte adverse, hiperkaliemie, azotemie, grețuri, vărsături, amețeli, dureri musculare, anemie megaloblastică (la cirofici). Indicat în edeme cu hiperaldosteronism secundar, din ciroză și sindrom nefrotic, care nu se rezolvă cu tiazide și furosemid, asociat acestora. Se administrează oral, inițial 100 mg de 3 ori pe zi, crescând la nevoie până la 600 mg pe zi. Înțreținere cu 100 mg de 2 ori pe zi sau la 2 zile, după micul dejun sau masa de prânz. La copii 1—2 mg/kg de 2 ori pe zi. Nu se asociază cu potasiu.

## INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

**Ser.** Pot crește glucoza, potasiul, ureea, ac. uric (D). **Urina.** Poate produce o fluorescență albastră a urinei. Falsa creștere a metanefrinei (met. Sandhu și Freed).

## 25.19. AMILORID

**Sin.** *Amiloridium* (DCI), Arumil<sup>R</sup>, Midamor<sup>R</sup>, Modamide<sup>R</sup>, Moduretic<sup>R</sup>, Nirulid<sup>R</sup>. Absorbție digestivă parțială, cu pic plasmatic la 3—4 ore. Eliminare renală, netransformat. T<sub>1/2</sub> circa 6 ore. Acțiune de reținere a potasiului, latență de circa 2 ore și durată 24 ore. Administrarea repetată determină un efect maxim după 2—3 zile. Doza de 5 mg/zi este echivalentă cu 75 mg/zi tiamteren, mai activă decât 1,5 g/zi clorură de potasiu și mai slabă decât 50 mg/zi spiroinolactonă, în menținerea potasemiei la bolnavi tratați cu hidroclorotiazidă. Are indicațiile tiamterenului, fiind folosit mai ales asociat cu tiazide și furosemid pentru reținerea potasiului. Efect slab antihipertensiv. Efecte adverse hiporexie, grețuri, vomă, hiposalivatie, dureri abdominale, constipație, diaree, astenie, hipotensiune, parestezii, dureri musculare. Contraindicat în hiperkaliemie, insuficiență renală gravă, alergii la aspirină. Prudență la diabetici, cirofici, în acidoză. Administrare orală, 5—10 mg pe zi, singur sau asociat cu tiazide sau furosemid. Nu se asociază cu alte antialdosteronice și cu săruri de potasiu.

## 25.20. ACETAZOLAMIDA

**Sin.** *Acetazolamidum* (DCI), Ederent<sup>T</sup>, Diamox<sup>R</sup>, Diuramid<sup>R</sup>, Défiltran<sup>R</sup>, Fomurit<sup>R</sup>.

*P. fiz.-chim.* Pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, fără gust. Foarte greu solubilă în apă (1/1 400), solubilă în soluții de hidroxid alcalini.

*P. fcin.* Absorbție bună digestivă, cu atingerea concentrației plasmatice maxime după 2 ore. În eritrocite se găsește o concentrație mai mare decât în lichidul extracelular (legată de anhidraza carbonică). Excreție renală, 80% dintr-o doză în 8—12 ore, complet în 24 de ore. T 1/2 2—10 ore. Biodisponibilitatea poate diferi mult între diverse preparate farmaceutice.

*P. fctm.* Inhibitor electiv al anhidrazei carbonice, enzimă prezentă în toate țesuturile, atingând concentrații mai mari în tubii renali, mucoasa gastrică, pancreas, hematii, sistemul nervos, globii oculari. Enzima catalizează reacția reversibilă dintre bioxidul de carbon și apă intervenind în: reabsorbția sodiului din tubii renali; secreția acidului clorhidric gastric; secreția alcalină pancreatică; menținerea tonusului funcțional al sistemului nervos; secreția umorii apoase oculare.

Blocarea anhidrazei carbonice prin acetazolamidă are ca rezultat: a) eliminarea prin urină a unor cantități crescute de ioni de sodiu, împreună cu o cantitate echivalentă de ioni bicarbonat și un echivalent osmotic de apă (acțiune diuretică, urina fiind alcalină). După administrări repetate apare acidoză hipercloremică, efectul diuretic scade (fenomenul de autolimitare) pentru a reveni la valorile inițiale după câteva zile, când rinichiul reface echilibrul acido-bazic. Acțiunea diuretică apare după 2 ore de la administrarea orală, este maximă după 6—8 ore și dispare după circa 12 ore; b) scăderea volumului și acidității sucului gastric, efectul administrate timp îndelungat, doze care produc frecvent efecte adverse (tulburări electrolitice și acido-bazice); c) scăderea volumului și concentrației în bicarbonat a sucului pancreatic; d) efecte inhibitoare la nivelul S.N.C.; e) scăderea secreției umorii apoase și a presiunii intraoculare. Efectul apare în 60—90 de minute de la administrare, este maxim în 3—5 ore și dispare în 8—12 ore. Efectul este de mică intensitate în condiții normale și este semnificativ în glaucom.

*P. ftoz.* Efectele adverse apar rar și sînt de intensitate redusă la doze terapeutice. Frecvența și intensitatea lor cresc direct proporțional cu doza. Amețeli, somnolență, astenie, cefalee, paretezii ale extremităților și peribucale, ataxie, dezorientare (la circuli). Hipertensiune, tinitus, miopie, febră, erupții cutanate alergice, dureri epigastrice. Cristalurie, litiază urinară purpură. Tulburări electrolitice și acido-bazice. Crește excreția umorii apoase a ionilor de potasiu producînd hipokaliemie și acidoză hipercloremică. Acidoza metabolică, cu poliipnee, confuzie este mai frecventă în insuficiență renală. Exacerbarea diabetului.

#### FARMACOTERAPIE

Pentru acțiunea diuretică este utilă în edeme din insuficiența cardiacă ciroze, carentiale, terapeutice, gravidice. Poate fi utilizată în cordul pulmonar cronic și obezitate. Ulcerul gastric și duodenal (Gallitis, Schreiber, 1960). Preoperator în glaucomul cu unghi închis și adjuvant în glaucomul cu unghi deschis. Dacă nu este posibilă administrarea orală se injectează

i.m. sau (mai bine) i.v. în doze egale cu cele orale. În tratamente prelungite este necesară asocierea cu săruri de potasiu. În epilepsie poate fi folosit ca adjuvant, contribuind la diminuarea intensității crizelor și la mărirea perioadelor dintre accese. În rău de munte (înălțime) acut scade suferințele (cefalee, vomă, anorexie, dispnee, tulburări ale somnului) dacă este administrată înaintea compensării renale (Sutton și colab., 1979).

#### INTERACȚIUNI

Acetazolamida crește toxicitatea *efedrinei*, *salicilaților*.

#### INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot scădea hemoglobina, nr. eritrocite, leucocite, trombocite (T), pH (D), inhibiția anhidrazei carbonice). Poate deveni pozitiv testul pentru celule L.E. Plasmă. Poate crește amoniacul (D). Ser. Pot crește ac. uric (D, diminuare clearance), bilirubina (T, colestaza), clor (D), glucoza, uree (T). Pot scădea calciu și fosfat (D, reabsorbție defectuoasă), CO<sub>2</sub> (D), PBI (D), inhibiția iodării tirozinei, potasiu (D). Urină. Pot crește bicarbonat, calciu, fosfat, potasiu, sodiu, pH, urobilinogen (D), 17-cetosteroidi (L, r. Zimmerman), 17-oxisteroidi (L, r. Glenn-Nelson). Pot scădea aciditatea totală (D), amoniac (D), ac. uric (D, inhibă secreția tubulară), citrat (D), excreția PSP (D).

#### FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Nefrite, nefroze, acidoză, trombotopenii, leucopenii, insuficiență hepatică gravă, insuficiență renală, alergii la sulfamide, boala Addison.

#### FARMACOGRAFE

Prep. farm. ind. Ederent<sup>†</sup>, flacon cu 20 comprimate a 250 mg acetazolamidă.

Mod de admin., posol. La adulți și copii, pe cale orală, doza de 5—25 mg/kg/zi. Datorită autolimitării, pentru acțiune diuretică administrarea se face 1—2 zile, urmată de pauze de 2—3 zile. Pentru celelalte indicații administrarea poate fi continuă, cu durată variabilă (săptămîni, luni), în funcție de evoluție. În aceste situații se vor urmări eventualele efecte adverse. În glaucom și epilepsie 0,25—1 g zilnic în prize de cel puțin 0,25 g. La copii 8—30 mg/kg/zi.

#### 25.21. ALTE INHIBITOARE ALE ANHIDRAZEI CARBONICE

*Diclofenamidum* (DCI), sin. dichorphenamidum, Daranide<sup>®</sup>, Oratrol<sup>®</sup>, Glaucid<sup>®</sup>. Latența o oră, durată 12 ore. Folosit pentru reducerea presiunii intraoculare, inițial 100—200 mg, apoi 100 mg la 12 ore și 25—50 mg de 1—3 ori pe zi. *Etozokolamida*, sin. Ethoxzolamide, Cardrase<sup>®</sup>, Ethamide<sup>®</sup>, Glaucotensil<sup>®</sup>, Redupresin<sup>®</sup>. Durată acțiunii circa 10 ore. În glaucom ini-

## INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

Soluții acide, soluții alcaline, trometamina.

### 25.23. ALTE DIURETICE OSMOTICE

*Ureea*, sin. *Carbamidum*, Calmuril<sup>®</sup>, Aquacare<sup>®</sup>. Indică în edem cerebral, glaucom acut și în timpul intervențiilor chirurgicale, pentru menținerea debitului urinar. Administrare i.v. în perfuzie cu soluție 30% în glucoză 5—10%, în ritm de cel mult 4 ml/minut. Se introduc 40—80 g (maximum 1,5 g/kg/24 ore). După obținerea efectului se poate continua oral, 20 g de 2—5 ori pe zi, în soluție 40% (poate produce grețuri, vomă). Inj. i.v. pot produce cefalee, grețuri, vomă, confuzie, flebită, tromboze. Contraindicații în insuficiența renală și hepatică gravă, la deshidratați. Precauții în hemoragii cerebrale.

*Isoosorbid*, sin. *Hydronal*<sup>®</sup>, *Isonal*<sup>®</sup>. Repede absorbit digestiv, eliminat urinar, neformat. T<sub>1/2</sub> 8 ore. Bine suportat oral. Indicațiile ureei. Administrare orală 1—2 g/kg de 1—4 ori pe zi.

### 25.24. ACIDIFIANTE

Clorura de amoniu, clorura de calciu, acidul clorhidric, datorită anionului fix (Cl<sup>-</sup>) și cationului labil (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>; H<sup>+</sup>) sau cu slabe efecte asupra echilibrului acido-bazic (Ca<sup>++</sup>), produc acidifierea lichidului extracelular și urinii.

#### 25.24.1. CLORURA DE AMONIU

Absorbție bună din tubul digestiv. Ionul NH<sub>4</sub><sup>+</sup> este metabolizat la uree iar clorul deplasează bicarbonatul din principalul sistem tampon plasmatic. Nu se modifică concentrația totală a electrolitilor din lichidul extracelular dar dispare un cation (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) și un anion (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) labili. Volumul extracelular nu crește dar se schimbă compoziția electrolitilor. Crește filtrarea glomerulară a clorului și concentrația lui în urina primară. O cantitate mai mare de clor scapă reabsorbției tubulare, antrenând o cantitate echivalentă de cationi (mai ales sodiu) și un echivalent osmotic de apă. Efectul diuretic se manifestă în primele 1—2 zile, este moderat (1—3 l/24 ore) și scade treptat în zilele următoare întrucât, în urma acțiunii produse de clorura de amoniu, rinichiul intervine cu mecanismele fiziologice de păstrare a pH-ului lichidului extracelular. El excretă clorul împreună cu amoniu, rezultat din amoniacul format în rinichi. Când clorul de amoniu excretat renal este egală cu cea ingerată se realizează compensația, substanța administrată oral nu mai are efect diuretic. Se folosește ca adjuvant în tratamentul edemelor.

### 25.25. DIURETICE VEGETALE

Numeroase plante medicinale, folosite îndecesebi sub formă de ceaiuri, au acțiune diuretică. Aceasta este, în general, de intensitate slabă sau medie și se datorește unor principii activi din plante (săruri de potasiu,

tial, 125 mg de 4 ori pe zi, apoi 62,5 mg de 4 ori pe zi. *Methazolamidum* (DCI), sin. *Neptazane*<sup>®</sup>. Durata acțiunii 10—18 ore. În glaucom 50—100 mg de 2—3 ori pe zi.

### 25.22. MANITOL

*Sin. Mannitolum*, D(-) manitol, Osmitrol<sup>®</sup>, Manicol<sup>®</sup>, Osmofundin<sup>®</sup>. *P. fiz.-chim.* Polialcool, derivat al manozei. Cristale aciculare, transparente sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust dulce. Ușor solubil în apă. Solubil în soluții alcaline. Soluția 5,07% este izoosmotică cu plasma.

*P. fcin.* După injectarea i.v. se filtrează la nivelul glomerulilor și nu se reabsoarbe în tubii renali, eliminându-se prin urină. Nu se absoarbe digestiv.

*P. fdin.* Prezența manitolului în urina tubulară are efectul unui diuretic osmotic împiedicând reabsorbția unui echivalent osmotic de apă, care se elimină.

*P. ftox.* Grețuri, cefalee, amețeli. În lipsa efectului diuretic poate produce creșterea volemiei și precipitarea edemului pulmonar acut la bolnavi cu insuficiență cardiacă compensată.

## FARMACOTERAPIE

Util în profilaxia anuriei la bolnavi cu șoc, arsuri, transfuzie etc. În stadiile inițiale ale insuficienței renale acute poate evita necroza tubulară. În intoxicații acute cu substanțe toxice renale sau cu alte substanțe care au eliminare renală (acid acetilsalicilic, barbiturice) grăbește eliminarea renală a toxicului. Util în edem cerebral, în glaucom acut congestiv și preventiv înaintea intervențiilor chirurgicale pe creier și pe ochi.

## FARMACOEPIDEMILOGIE

*Cind.* Anurie, blocaj renal, insuficiența cardiacă decompensată

## FARMACOGRAFIE

*Prep. farm. ind. Manitol*<sup>®</sup>, saci din p.v.c., cu 250 și 500 ml sol. apoasă de manitol 20%.

*Prescripție magistrală.* Rp. Manitol 100 g, Apă distilată la 1000 ml

F. sol. Steril. D.S. I.v. Perfuzie.

*Mod de admîn., posol.* I.v. În oligurie, 50 ml sol. 25% (12,5 g sau 0,1 g/kg, doza test), injectați în circa 5 minute. Se consideră efect bun o diureză de peste 40 ml pe oră, în perioada de 3 ore care urmează injectiei. În acest caz se administrează din nou manitol, în perfuzie i.v., pe 10%, într-un ritm care să asigure o diureză de minimum 100 ml pe oră. Concomitent bolnavul este hidratat. Dacă nu se obține o diureză satisfăcătoare după doza test se oprește administrarea manitolului. În intoxicații acute: inițial 100 ml sol. 25% i.v. lent; ulterior perfuzii cu sol. 10% sol. 1.000 ml zilnic. În neurochirurgie și oftalmologie, 1,5—2 g/kg, în șoc se perfuziază manitolul cu refacerea volumului plasmatic. În șoc se perfuziază manitolul cu refacerea volumului plasmatic.

flavone, saponozide) cit și apei ingerate ca vehicul al ceaiului. Frunze de mesteacăn (*Betula verrucosa*), infuzie 2—5%, 250—750 ml pe zi. Cozi de cireșe (*Stipites cerasorum*), decoct 3—10%, 250—750 ml pe zi. Coada calului (*Equisetum arvense*), decoct 1—2%, 250 ml pe zi. Fructele de ienupăr (*Fructus Juniperi*), infuzie 1—3%, 50 ml de 2—3 ori pe zi. Osul iepurelui (*Ononis spinosa*), decoct 1—2% din rădăcină, 350—500 ml pe zi. Frunze de porumb (*Stigmata mayâis*), infuzie 3—4%, 250—750 ml pe zi. Mătașă folosește și asocieri de plante, din Ceaiul diuretic nr. 2<sup>a</sup> și Ceaiul diuretic nr. 3<sup>a</sup> (Plafar), sub formă de infuzie 2%, 250—500 ml pe zi.

### Bibliografie

- DOBRESCU D. și colab. — Arch. franç. mal. app. dig., 1971, 60, 427. FRAN-  
CISCO L. și colab. — Arch. Intern. Med., 1982, 142, 28. GAILITIS R. J., SCHREI-  
BER W. — Amer. J. Dig. Dis., 1960, 5, 473. LAWRENCE J. R. — Austral. Prescr.,  
1983, 6, 56. MAISEY D. N., BROWN R. D. — Brit. med. J., 1981, 283, 1527. MAYI-  
MILLAN V., FRAI M. — Viața med., 1973, 20, 205. MORGAN T. O. — Austral.  
Prescr., 1983, 6, 53. PANAITESCU G. — Viața med., 1963, 11, 721. PRISCU R. și  
colab. — Produse farm., 1974, 2. PROCA E. — Insuficiența renală acută, Ed. Me-  
dicală, București, 1968. REID R. L., YEN S. C. — Clin. Obstet. Gynecol., 1983, 28,  
710. ROSENBERG L. și colab. — N. Engl. J. Med., 1980, 303, 546. SHEEDAN J. și  
colab. — Brit. Med. J., 1982, 285, 1157. STROESCU V. — Produse farm., 1973, 2,  
SUTTON J. R. și colab. — N. Engl. J. Med., 1979, 301, 1329. VARESE L. A. — Mi-  
nerva Pediatrica, 1970, 22, 1985. ZOSIN P. — Medicina internă, 1973, 2, 95.

