

Capitolul IX. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI EXCRETOR

9.1. Diureticile

Diureticile sunt substanțe medicamentoase care amplifică rata formării urinei și, implicit, a eliminării sale. Întrucât majoritatea mecanismelor reglatorii care mențin echilibrul glomerulotubular ţin funcțional de diferite segmente ale tubului neural (fig. 6), diureticile acționează selectiv la nivelul acestor segmente, structura glomerulară fiind practic neglijată.

Particularitățile mecanismului de acțiune al diureticelor. S-a stabilit, că permeabilitatea pentru ioni a membranei apicale (adresată spre lumenul tubului) și celei bazale a epiteliumului tubular este neomogenă. Astfel, membrana apicală nu prezintă obstacol pentru ionii de sodiu, care difundează ușor prin ea în direcția gradientului electrochimic, membrana bazală nu este permeabilă pentru ioni, din care cauză pomparea acestora spre interstițiu și capilar necesită consum mare de ATP. În afară de aceasta, reabsorbția deseori se produce împotriva gradientului de concentrație. Din aceste considerente, traversarea transmembranară a ionilor de Na^+ se realizează cu ajutorul pompelor metabolice specifice, care posedă activitate ATP-azică. Pentru Na^+ există două astfel de pompe: Na^+/K^+ -ATP-aza, sensibilă la strofantină, și pompa de Na^+ specializată, insensibilă față de strofantină și, posibil, neînsoțită de trecerea ionilor de K^+ . Anume ultima ATP-ază se consideră locul principal de fixare a diureticelor. În membranele bazală și apicală există și alte „pompe”, care se activează selectiv și asigură traversarea transmembranară a ionilor HCO_3^- , Cl^- , H^- , K^+ .

Se disting trei mecanisme principale implicate în acțiunea diureticelor:

- ameliorarea microcirculației renale, îndeosebi dacă ea a fost dereglată;
- blocarea canalelor prin care se produce difuzia pasivă a ionilor de Na^+ sau K^+ ;
- antagonismul față de hormonii care controlează unele procese de reabsorbție.

Clasificarea diureticelor:

1. Cu acțiune intensă:

- *diuretice de ansă*: bumetanid (Bifenox^R), furosemid (Lazix^R), acid etacrinic, xipamid (Acvavor^R);
- *diuretice osmotice*: manitol (Mannit^R).

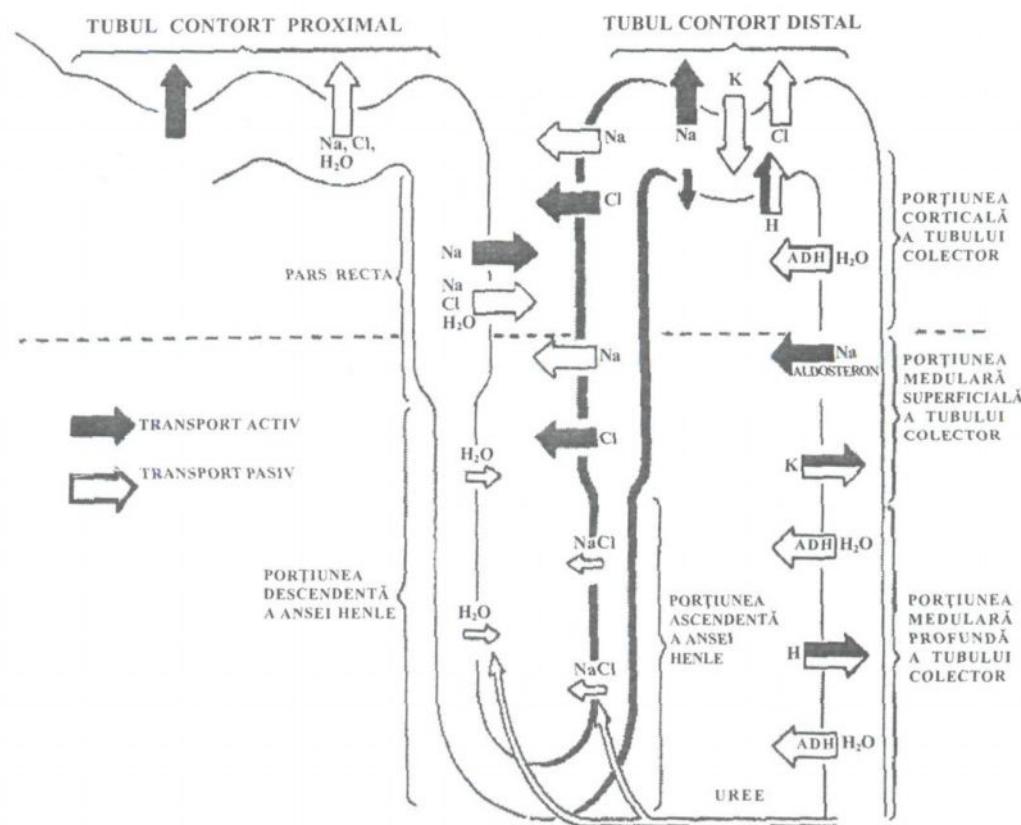


Fig. 6. Reprezentarea schematică a principalelor procese de transport la nivelul nefronului

2. *Cu acțiune de intensitate medie:* tiazidele și tiazidoidele.
3. *Cu acțiune de intensitate mică:* spironolactonă, triamteren, amilorid, acetazolamidă (Diacarb^R), xantine, diuretice de origine vegetală.

După mecanismul de acțiune

1. *Preparate care blochează activitatea pompelor de sodiu în tuburile renale sau asigurarea lor energetică:* hidroclortiazidă (Diclotiazidă^R), furosemid, acid etacrinic.
2. *Inhibitorii carboanhidrazei:* acetazolamidă (Diacarb^R).
3. *Diuretice osmotice:* manitol, ureea, soluție hipertonica de clorură de sodiu, glucoză.

4. Preparate care stimulează circulația renală, accelerează filtrația în glo-
merule și reduc reabsorbția ionilor de Na^+ în tuburi: aminofilină (Eufilină^R),
teofilină, teobromină.
5. Antagoniștii aldosteronului: spironolactonă.
6. Blocantele transportului facilitat al ionilor de Na^+ : triamteren, amilorid.

După localizarea acțiunii

1. Cu acțiune preponderentă asupra nefronului – derivații xantinici: aminofilină,
teofilină, teobromină.
2. Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal – diuretice
osmotice: Mannit^R, uree, inhibitorii carboanhidrazei – acetazolamidă (Diacarb^R).
3. Cu acțiune preponderentă asupra porțiunii ascendențe a ansei Henle:
 - a) asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei – furosemid (Lazix^R),
acid etacrinic (Uregit^R), clopamid;
 - b) asupra segmentului cortical al ansei – diuretice tiazidice: hidroclortiazidă
(Diclotiazidă^R), clortalidon (Higroton^R), ciclometiazid;
4. Cu acțiune preponderentă asupra tubului contort distal „diuretice
păstrătoare de potasiu”:
 - a) antagoniștii aldosteronului – spironolactonă (Veroșpiron^R);
 - b) blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+ – triamteren
(Pterofen^R), amilorid.

Diureticele cu acțiune preponderentă asupra nefronului

Reprezentantul principal al acestei grupe este **eufilina**. Preparatul posedă un spectru larg de acțiune farmacologică (cardiostimulatorie, bronhodilatatorie, vasodilatatorie, spasmolitică), cea diuretică fiind însă neînsemnată. În retenția lichidului în organism, cauzată de insuficiență cardiacă, dereglarea circulației generale sau renale, acțiunea diuretică a eufilinei sporește.

Mecanismul acțiunii diuretice al eufilinei constă în ameliorarea hemodinamiei, anihilarea spasmului arteriolelor aferente ale rinichilor. Ca urmare, sporește circulația renală, filtrația urinei, se accelerează circulația ei prin tubii contorzi și se reduce timpul de contact al celulelor epiteliale reabsorbante cu urina, ceea ce se soldează cu diminuarea reabsorbției apei și sărurilor.

Diuretice cu acțiune preponderentă asupra tubului contort proximal

Diureticile osmotice sunt substanțe medicamentoase care se ultrafiltrează glomerular și nu se supun ulterior procesului de reabsorbție sau secreție. Ele cresc osmolaritatea intratubulară, limitând astfel reabsorbția apei la nivelul segmentelor nefronale permeabile pentru ea. În consecință, crește volumul urinar fără stimularea obligatorie a natriurezei. Acțiunea diureticelor osmotice poate fi utilă în caz de hemodinamică renală compromisă sau în situațiile în care retenția marcată de sodiu limitează răspunsul la alte diuretice.

Manitolul (*Mannit^R*) este cel mai utilizat dintre preparatele acestei grupe. Acțiunea preparatului se instalează peste 8-12 min de la administrarea intravenoasă și durează 4-6 ore. Manitolul mărește presiunea osmotica a plasmei, viteza de circulație a sangelui. Se distribuie uniform în organism, nu se metabolizează, se filtrează în nefroni și creează o presiune osmotica înaltă în tubii renali. Ca urmare, crește volumul urinei excretate și a ionilor de sodiu.

Indicații. Insuficiența renală și renalohepatică, soc combustional, intoxicații endo- și exogene, tumori cerebrale, profilaxia oliguriei acute în traumele grave, edem cerebral, edem pulmonar.

Contraindicații. Insuficiență cardiacă însoțită de sporirea volumului lichidului intravascular, dereglerarea funcției renale.

Efecte adverse. Slăbiciune generală, dispepsie, halucinații.

Urea se distribuie în lichid extracelular și intracelular, inclusiv în limfă, bilă și lichidul cefalorahidian. Străbate placenta și penetreză structurile oculare. Se elimină nemetabolizată, pe cale renală.

Indicații. Hipertensiune craniană prin edem cerebral, menținerea fluxului urinar pe durata intervențiilor chirurgicale, în fazele acute ale glaucomului.

Efecte adverse: céfalee, greață, vomă, confuzie, tulburări hidro-electrolitice, tromboze, flebite, necroză locală.

Diuretice inhibitoare de carboanhidrază

Prototipul acestei grupe de preparate este **acetazolamida** (*Diacarb^R*). Preparatul inhibă activitatea carboanhidrazei la nivelul tubului contort proximal, ceea ce determină diminuarea marcată a reabsorbției bicarbonatului în acest segment. Inhibiția proximală a reabsorbției bicarbonatului este asociată concomitent cu inhibiția reabsorbției clorurii. Drept consecință, urina devine alcalină și se dezvoltă acidoză tisulară. Efectul diuretic se instalează după 2-4 ore de la administrare și persistă 8-12 ore.

Indicații. Edeme de geneză cardiacă, alcaloză hipocloremică, pentru scăderea tensiunii intraoculare și diminuarea formării lichidului cefalorahidian, epilepsie.

Contraindicații. Insuficiență hepatică, renală.

Efecte adverse. Somnolență, anorexie, cristalurie, formarea calculilor renali, acidoză metabolică, hipokaliemie.

Diuretice de ansă

Reprezentanții acestui grup se caracterizează prin inducerea unui efect diuretic rapid, intens, dependent de doză și de scurtă durată. Aceste preparate ocupă un loc de frunte în tratamentul diuretic al unui șir de maladii cronice și în practica asistenței de urgență.

Diuretile, care acționează asupra segmentelor medulare și corticale ale ansei Henle, sunt *furosemidul* și *acidul etacrinic*. Mecanismul molecular de acțiune al diureticelor nominalizate constă în inhibiția sistemului de transport cuplat $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-} 2\text{Cl}^-$ la nivelul ramurii ascendențe a ansei Henle. Consecința acestei inhibiții este diminuarea marcată a fluxului de sodiu, potasiu și clor din lumen în celulele epiteliale cu pierderea urinară a acestor ioni, asociată cu echivalentul de apă. Este inhibată și reabsorbția ionilor de Ca^{2+} și Mg^{2+} . Utilizarea îndelungată a diureticelor de ansă poate promova hipomagneziemia. Întrucât Ca^{2+} este rapid reabsorbit în tubul contort distal, hipocalciemia nu este o consecință ușoară a administrării diureticelor de ansă. Suplimentar, diuretele de ansă pot modifica fluxul sanguin în anumite teritorii vasculare prin acțiune independentă de efectul diuretic. Astfel, furosemidul crește fluxul sanguin renal și determină redistribuirea sa în zona corticală. Furosemidul și acidul etacrinic reduc congestia pulmonară și presiunea în ventriculul stâng în insuficiență cardiacă congestivă, cresc semnificativ capacitatea sistemului venos cu scăderea consecutivă a presarcinii.

Furosemidul este derivat sulfonamidic. Se absoarbe rapid la nivelul tractului digestiv, cu biodisponibilitate de 50-60%. Efectul diuretic se instalează după 30-60 min de la administrarea orală și se menține 4-6 ore; la administrarea intravenoasă, diureza se declanșează după 5 min și se menține aproximativ 2 ore.

Indicații. Sindrom nefrotic, diureză forțată, insuficiență circulatorie cronică decompensată, edeme, insuficiență renală acută, gestoză în perioada a doua a sarcinii.

Contraindicații. Glomerulonefrită acută, hipokaliemie, ciroză hepatică, supradoxarea glicozidelor cardiace, primul trimestru de sarcină.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, deregarea activității cardiovasculare, efect ototoxic, efect ortostatic.

Acidul etacrinic este derivat al acidului fenoxiacetic. Diureza se instalează la 30-60 de minute după administrarea orală și se menține 6-8 ore. Prin injectare intravenoasă, efectul diuretic apare peste 5 min și persistă aproximativ 2 ore. Preparatul se elimină pe cale biliară și renală, parțial metabolizat.

Indicații. Edeme cauzate de insuficiență cardiovasculară, sindrom Cushing, intoxicații acute, edem pulmonar.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, arsură pe traiectul tractului digestiv, efect ototoxic, iritația țesuturilor la administrarea intramusculară și subcutanată.

Diuretice tiazidice

Diureticele tiazidice includ următoarele preparate: *hidroclortiazida* (*Diclotiazida^R*), *clortalidona*, *ciclometiazida* și altele. Acționează la nivelul tubului contort.

Mecanismul de acțiune al diureticelor tiazidice constă în inhibiția sistemului transportator pentru ionii de Cl⁻ și Na⁺, rezultând creșterea eliminării de sodiu și a echivalentului de apă. Suplimentar accelerează eliminarea potasiului prin stimularea secreției sale în tubul distal ca urmare a creșterii concentrației de sodiu în lumen, precum și a magneziului. Secundar, tiazidicele acționează la nivelul tubului contort proximal prin inhibiția carboanhidrazei, efectul lor inhibitor fiind însă de 25 de ori mai slab, comparativ cu cel al acetazolamidei.

Hidroclortiazida (*Diclotiazida^R*) se absoarbe rapid la nivel digestiv. Este eliminată pe cale renală, fără a fi supusă biotransformării. Diureza se instalează peste 2-3 ore de la administrare și se menține 6-8 ore.

Indicații. Se utilizează în cazul retenciei apei în organism, în edeme, insuficiență cardiovasculară, ciroză hepatică, gestoză, în tratamentul asociat al hipertensiunii arteriale.

Contraindicații. Insuficiență renală, gută cronică, diabet zaharat.

Efecte adverse. Hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acutizarea gutei, hiperglicemie, slăbiciune, fasciculații musculare, somnolență, dereglați cardiovasculare.

Clortalidona se absoarbe bine la nivelul tractului digestiv. Efectul diuretic apare la 2 ore de la administrare și se menține mai mult de 48 de ore. Se utilizează în tratamentul edemelor și hipertensiunii arteriale.

Diuretice păstrătoare de potasiu

Preparatele din acest grup cresc eliminarea ionilor de sodiu, reducând concomitent eliminarea celor de potasiu. Acționează preponderent la nivelul tubilor contorții distali. Exercită efect diuretic mai puțin pronunțat, decât diureticele din

grupele descrise anterior, însă nu generează hipokaliemie. Se subîmpart în două grupe: antagoniștii aldosteronului și blocantele transportului facilitat de Na^+ și a secreției de K^+ .

Antagoniștii aldosteronului. **Spironolactona** (*VeroSpiron^R*). Datorită similitudinii sale structurale cu aldosteronul, spironolactona interacționează specific cu receptorii citoplasmatici ai acestuia, în manieră de tip antagonism competitiv. Spironolactona induce eliminarea sodiului. Concomitent cu natriureza moderată, preparatul reduce eliminarea renală a potasiului, hidrogenului și amoniului, cu tendință la acidoză hipercloremică și hiperkaliemică. Efectul diuretic se instalează lent peste 3-5 zile, iar cel de retenție a potasiului – imediat.

Începutul acțiunii se constată peste 4 ore, efectul diuretic exprimat apare peste 3-4 zile, perioada de înjumătățire constituind 15-35 ore, de aceea poate fi administrat o dată în zi.

Indicații. Edeme cauzate de creșterea conținutului de aldosteron, rezistență la medicația antihipertensivă.

Contraindicații. Hiperglicemie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică.

Efecte adverse. Somnolență, slăbiciune generală, ataxie, ginecomastie.

Triamterenul și amiloridul acționează la nivelul tubului distal, blocând canalele de sodiu și facilitând eliminarea sodiului, clorului și a echivalentului de apă. Sub acțiunea acestor preparate, polul apical al celulelor tubulare se hiperpolarizează, ceea ce explică efectul deprimant asupra secreției de potasiu.

Efectul diuretic se instalează după 2 ore de la administrarea orală și se menține 12-16 ore în cazul triamterenului și 24 de ore la utilizarea amiloridului.

Indicații. Utilizarea combinată cu alte diuretice.

Efecte adverse. Hiperkaliemie, hiponatriemie, slăbiciune musculară, depresie. Prezintă un interes deosebit diureticile de origine vegetală. Plantele cu efect diuretic sunt multiple și se administrează sub formă de infuzii, decocturi. Cele mai frecvent utilizate în practica de ambulator sunt: frunzele strugurilor ursului sau merișorului, muguri de mesteacăn, coada – calului, flori de albăstriță, fructe de ienupăr etc.

Plantele enumerate manifestă efect diuretic moderat și pot fi utilizate în retenție neînsemnată de urină și pentru profilaxia edemelor la bolnavii cu patologie cardiovasculară și hepatică. Avantajele diureticelor vegetale constă în incidență mică a complicațiilor, inclusiv a dezechilibrului electrolitic.

Tabelul 40

Preparate diuretice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Mannit Mannitum	Flacoane a căte 30 g; flacoane de 15% – 200, 400 și 500 ml	Intravenos în jet sub formă de soluție oficinală de 15% sau soluție pregătită ex tempore cu apă injectabilă sau soluție de glucoză de 5%.
2.	Dicotiazid Dichlothiazidum	Comprimate a căte 0,1 și 0,025 g	Peroral în timpul sau după masă o dată în zi dimineața sau în 2 prize (în prima jumătate a zilei)
3.	Clopamid Clopamidum	Comprimate a căte 0,02 g	Peroral începând cu doza de 0,04 g (dimineața), majorând până la 0,06 g.
4.	Acid etacrinic Acidum etacrynicum	Comprimate a căte 0,05; 0,1 g; fiole de 0,05 g	Peroral și intravenos câte 0,05 g
5.	Furosemid Furosemidum	Comprimate a căte 0,04 g; fiole de 1% – 2 ml	Peroral câte 0,04 g în zi (dimineața); intramuscular și intravenos câte 0,02 g în 2 zile.
6.	Spironolacton Spironolactonum	Comprimate a căte 0,025 g	Peroral câte 0,1-0,2 g de 2-4 ori în zi. După apariția efectului câte 0,075-0,025 g în zi.
7.	Triamteren Triamterenum	Pulbere, capsule a căte 0,05 g	Peroral câte 0,05-0,1-0,2 g în zi în 1-2 prize după dejun și prânz.

9.2. Medicamente cu acțiune asupra metabolismului acidului uric

Guta este o stare generată de anomalia metabolismului substanțelor, caracterizată prin creșterea nivelului de acid uric. În consecință, sărurile de sodiu ale acidului uric au afinitate față de țesuturile sinoviale ale articulațiilor mici și în cazul modificării pH-lui tisular în partea acidă se produce cristalizarea lor și depozitarea în cavitățile articulațiilor. Ultima cauzează proces inflamator. În faza acută tratamentul gutei este orientat spre abolirea durerii (analgezice), iar în faza cronică spre reducerea concentrației acidului uric. Aceasta poate fi realizată prin două modalități – inhibiția sintezei acidului uric sau creșterea eliminării lui.

Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra metabolismului acidului uric

I. Preparate utilizate în atacul acut de gută: colchicină, fenilbutazonă (Butadion^R), indometacină, nimesulid (Nimesil^R).

II. Preparate utilizate în tratamentul etiopatogenetic al gutei:

1. Inhibitori ai sintezei acidului uric: allopurinol, acid orotic.

2. Medicamente uricozurice:

a) inhibitori ai reabsorbției acidului uric: etamid, probenecid;

b) preparate care ameliorează dizolvarea uraților: urodan;

c) preparate care contribuie la descompunerea calculilor urinari și eliminarea lor din organism: fitolizină, urolesan.

Preparate utilizate în atacul acut de gută

Colchicina este un alcaloid extras din Colchicum autumnale. Administrată în atacul de gută, colchicina reduce eficient durerea și atenuează manifestările inflamatorii în 12-24 de ore. Nu modifică metabolismul și eliminarea uraților și nu realizează efecte antiinflamator și antialgic în diferite cazuri de gută. Ea reduce răspunsul antiinflamator la microcristalele de urat de sodiu și modifică unele activități metabolice ale granulocitelor implicate în fagocitoză. Acțiunea antigutoasă nu este corelată cu capacitatea sa antimitotică.

Specificitatea răspunsului la colchicină are valoare diagnostică. Este preparatul de elecție în fazele acute de gută, fiind asociat cu medicamentele care scad uricemia, pentru prevenirea atacului de gută declanșat de mobilizarea uraților din depozite.

Efecte adverse. Colchicina provoacă diaree, însotită de greață, vomă și dureri abdominale, efecte care apar și după administrarea parenterală. Intoxicația acută se manifestă prin diaree sanguinolentă, şoc, hematurie, oligurie și deprimarea ascendentă a sistemului nervos central.

Inhibitori ai sintezei de acid uric

Allopurinolul este absorbit bine la nivel digestiv. Acțiunea se instalează peste 2-4 ore de la administrare și se menține 8-12 ore. Se conjugă incomplet cu proteinele plasmatic. Doza se stabilește în concordanță cu conținutul plasmatic al acidului uric. Preparatul se opune sintezei acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei, care participă la transformarea hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric. Ca urmare, se reduce sinteza de urați în serul sanguin și se previne depozitarea acestora în țesuturi și rinichi.

Indicații. Guta primară și secundară, nefrolitiază, tratamentul citostatic și radioterapia în tumori, psoriazis, în tratamentul prelungit cu corticosteroizi pentru profilaxia nefropatiei acidourice.

Contraindicații. Insuficiență renală, sarcină.

Efecte adverse. Acutizarea gutei în debutul maladiei, dispepsie, dermatite, creșterea temperaturii, eozinofilia.

Uricozuricele

Probenecidul și etamidul blochează reabsorbția acidului uric și intensifică eliminarea sa renală. Deși nivelul plasmatic al acidului uric nu înregistrează scăderi semnificative, depozitele de urați se reduc considerabil, cu resorbția tofilor gustoși și atenuarea fenomenelor artritice. Pentru a preîntâmpina formarea calculilor renali, volumul urinar trebuie crescut, iar pH-ul urinar menținut în jurul valorii 6.

Probenecidul se absoarbe rapid la nivel digestiv și circulă legat extensiv de proteinele plasmatic. Este biotransformat hepatic și eliminat renal, în principal sub formă de metaboliți, excreția sa fiind favorizată de alcalinizarea urinei. Este ineficient în insuficiența renală cronică. Deși este bine tolerat, pot apărea efecte adverse digestive (greață, vomă, anorexie) și alergice (febră, dermatită, prurit, necroză hepatică, anemie aplastică și.a.), atacul gutos și calculi.

Etamidul. Efectul se instalează peste 4-5 ore și se menține cel mult 10 ore. Preparatul se utilizează în tratamentul gutei cronice, nefrolitiaziei cu formarea de urați. Este contraindicată bolnavilor cu maladii hepatice și renale grave, dispepsie și dizurie.

Urodanul. Sărurile de piperazină și litiu din compoziția preparatului formează cu acidul uric compuși solubili care se elimină din organism. Începutul acțiunii se constată peste 4-6 ore.

Indicații. Gută, urolitiază, poliartrită cronică.

Urolesanul conține ulei de pin, de mintă, de ricin, extract din morcov sălbatic, din conuri de hamei și din sovârf. Exercită efect spasmolitic și contribuie la eliminarea calculilor uretrali, manifestă efect antiinflamator.

Indicații. Gută cronică, nefrolitiază cu formarea uraților.

Contraindicații. Maladii hepatice și renale grave, dispepsie.

Fitolizina este un fitopreparat constituit din extractele unui șir de plante. Exercită efect diuretic, antiinflamator și spasmolitic. Se utilizează pentru dizolvarea calculilor renali și facilitarea eliminării lor cu urina.

*Tabelul 41***Preparate care influentează metabolismul acidului uric**

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Allopurinol Allopurinolum	Comprimate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,2-0,4 g în zi în decurs de 2-3 săptămâni.
2.	Etamid Aethamidum	Comprimate a câte 0,35 g	Peroral câte 0,7 g de 4 ori în zi în decurs de 10-12 zile.
3.	Urodan Urodanum	Flacoane a câte 100 g (granule)	Peroral câte 1 linguriță de ceai dizolvată în ½ pahar de apă de 3-4 ori pe zi înainte de masă.
4.	Urolesan Urolesanum	Flacoane a câte 15ml	Peroral câte 8-10 picături pe o bucată de zahăr de 3 ori în zi înainte de masă.