

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. Tirgu Mures

## FARMACOLOGIA ȘI UTILIZAREA ÎN CARDIOLOGIE A UNOR DIURETICE MAI NOI (furosemid, acid etacrinic, aldacton)

dr. Gh. Feszt

În cele două decenii din urmă, paralel cu aprofundarea fiziologiei renale, cercetările privind medicamentele diuretice au luat un avânt deosebit, îmbogățind arsenalul terapeutic cu numeroase noi preparate de sinteză. Interesul față de aceste cercetări nu a scăzut nici după succesul mare și răspîndirea largă a derivaților benzotiadiazinici (tiazidici), urmărindu-se sporirea activității terapeutice o dată cu estomparea efectelor secundare ale tiazidelor, ca: tulburările electrolitice (hipokalemia etc.), efectele hiperglicemizante și diabetogene, hiperuricemice etc. (25, 31). Principalele medicamente realizate pe această cale în cursul anilor 1960 au fost furosemidul și acidul etacrinic, diureticele cele mai active de care dispunem astăzi (2, 22, 33). În cele ce urmează, împreună cu ele vom prezenta și aldactonul și triamterenul, introduși în terapie cu ceva mai în urmă (5).

*Furosemidul* (sinonime: *Lasix*, *Lasilix*) sub aspect chimic este un derivat sulfamidic ca și acetazolamida sau tiazidele, prezentînd însă efecte și mecanisme de acțiune deosebite față de acestea. Derivat cu structură de acid 4-clor-N/2-furilmetil-5-sulfanil antranilic, are un caracter acid mai pronunțat decît diureticele anterioare. Datorită disocierii sale accentuate, în ultrafiltratul glomerular în care se acumulează prin secreție tubulară activă, furosemidul se găsește în bună parte sub formă ionizată. De aceea nu se reabsoarbe în tubii renali, ci se elimină repede cu urina (12, 14). Astfel se explică durata *relativ scurtă* a efectului (i.v.: 2—3 ore, p.os: 4—6 ore), care se și instalează *rapid* (i.v. în 10—15 min., p.os în 30—60 min.).

Furosemidul a fost primul dintre diureticele perorale care întrec în activitate compuşii organomercuriali. Ca efect maxim cantitatea urinii eliminate poate ajunge la 25% din filtratul glomerular (11, 14).

Furosemidul mărește eliminarea ionilor Na, K, Cl, H, HCO<sub>3</sub> și a apei. Se produce o urină diluată, izosmotică cu plasma sanguină, avînd de obicei un pH acid și un conținut mai bogat în Cl decît în Na (9, 14, 15). O trăsătură distinctivă față de tiazide este creșterea marcată a excreției de Ca și Mg (7, 32).

Mecanismul de acțiune deosebit al furosemidului se reflectă în faptul că, asociat la compuşii mercuriali sau tiazidici este capabil să mărească diureza maximă, cauzată de aceștia. Din cercetările efectuate cu metode de clearance, micropuncții tubulare etc., rezultă că furosemidul ar acționa asupra întregului nefron, cu excepția tubului contort distal, dar acțiunea asupra tubului proximal este mascată, ea manifestîndu-se doar după doze foarte mari. Acțiunea cea mai importantă a substanței — spre deosebire de diureticele mai vechi — se localizează la nivelul *părții ascendente, intramedulare, a ansei Henle*, afectînd reabsorbția de Na și Cl, și abolînd procesul de concentrare al urinii prin contracturen (21, 14). Acțiunea se extinde

și asupra segmentului de diluție, intracortical, al acestei porțiuni a nefronului (punctul de atac principal al derivaților tiazidici).

Instalarea unei acidoze sau alcaloze nu influențează eficacitatea substanței. Este semnificativ că, spre deosebire de diureticele anterioare, furosemidul nu diminuează în mod secundar *rata filtrației glomerulare* (G.F.R.), ci dimpotrivă o mărește dacă ea este scăzută, fiind eficace — deci — și în acest caz. Aceste fapte, autorii tind să le explice în parte prin inhibarea pătrunderii ionilor Na în *macula densa*, pe de altă parte le atribuie unei acțiuni directe *asupra hemodinamicii renale*, ceea ce ar crește debitul sanguin în zona corticală și l-ar scădea în cea medulară (14, 15, 16, 22).

Cu privire la mecanismele fine, subcelulare ale acțiunii furosemidului, datele din literatură sînt contradictorii. Unele pledează pentru scăderea permeabilității membranei celulare la Cl, altele pentru deprimarea transportului activ al Na, prin antagonizarea adenilatului ciclic (10, 14, 21).

Efectele secundare ale furosemidului sînt în linii mari asemănătoare cu cele ale tiazidelor. Ca și salidiureticele în general, furosemidul exercită un efect hipotensiv, hiperglicemiant, hiperuricemic, nefiind însă practic diabetogen. În mod secundar mărește producția de renină și secreția de aldosteron. Poate produce depleție potasică, accentuînd astfel toxicitatea digitalicelor. În diabetul insipid are un efect antidiuretic (11, 14, 33).

Datorită acțiunii puternice, limitată în mai mică măsură prin procese compensatoare decît efectul diureticelor clasice, administrarea prelungită — necontrolată — de furosemid poate genera *tulburări electrolitice grave*: hiponatremie, hipokalemie, alcaloză hipocloremică, hipomagnesemie. Diminuarea prea bruscă a spațiului extracelular, la edematoși poate duce la hipovolemie, cu tendință la colaps, precum și la hemoconcentrație, cu pericol de tromboză (2, 11, 14, 22, 30, 33). Aceste complicații impun utilizarea unor doze moderate, supravegherea echilibrului hidro-electrolitic în cursul curelor mai îndelungate și suplimentarea de KCl dacă este cazul.

Furosemidul se comercializează sub formă de comprimate cu 40 mg, sau fiole cu 20 mg substanță activă. Industria noastră de medicamente pune în circulație preparatul injectabil. În ce privește posologia, *doza obișnuită* este de 40—80 mg/zi peroral, respectiv 20 mg intravenos. Se recomandă a nu se depăși doza de 200 mg/zi (2, 11, 22, 26).

În cardiologie, în virtutea acțiunii sale rapide, furosemidul este utilizat pe cale intravenoasă în *edemul pulmonar acut* (6, 13, 11). Este indicat de asemenea în insuficiențele cardiace grave, cu edeme refractare la alte diuretice (9, 30, 11, 26). După aprecierea autorilor, introducerea în terapie a furosemidului și a acidului etacrinic a redus incidența edemelor refractare la tratamentul medicamentos de la 20% la 10% (11). Aceste diuretice sînt eficiente și în cazul unei eventuale insuficiențe renale.

*Acidul etacrinic* (sinonime: *Edecrin*, *Uregyt*, *Hydromedin*) deși are o compoziție chimică deosebită, seamănă în multe privințe cu furosemidul. Este tot un derivat de acid organic, cu formule de acid 2,3-dicloro-4/2-metilenbutiril/-fenoxiacetic.

Absorbîndu-se repede din intestin, acidul etacrinic (AEA) se elimină din organism în ritm rapid prin urină și în ritm mai lent prin bilă. Excreția sa tubulară activă prin sistemul de transport al acizilor organici din convolutul proximal, precum și lipsa reabsorbției, condiționează *promptitudinea și durata relativ scurtă a efectului diuretic* (1, 14). Acesta începe după cîteva minute de la injectarea intravenoasă a substanței, respectiv după 15—30 de min. de la ingerarea pe cale bucală și durează cca. 2, respectiv 6—8 ore.

Dotată cu o activitate diuretică *apropiată ca intensitate* de cea a furosemidului, AEA crește excreția ionilor Na, Cl, H, Ca, Mg, iar în mod secundar și eliminarea de K, într-o urină izosmotică cu plasmă sanguină și de reacție acidă (1, 3, 4, 7, 17, 23, 27). Nu mărește excreția de HCO<sub>3</sub>, neavînd efect inhibitor asupra anhidrazei carbonice. Eficacitatea substanței nu este afectată de tulburările echilibrului acido-bazic, nici de scăderea filtrației glomerulare (2, 14, 16, 22), pe care o mărește prin *ameliorarea irigației sanguine a cortexului renal*.

În mod asemănător cu furosemidul, AEA acționează în primul rînd asupra

părții ascendente intramedulare a ansei Henle, *inhibind concentrarea urinii prin contracurent* (11, 21). Ca urmare a asemănării acțiunii lor, AEA nu mai mărește diureza maximă cauzată de furosemid, în timp ce potențează efectul maxim al tiazidelor. Nici diureza maximă, provocată de compușii organomercuriali, nu mai este intensificată de AEA. Acest fapt se explică printr-un mecanism de acțiune comun, ambele substanțe acționând deopotrivă ca *blocante ale grupărilor SH libere* în țesuturi (5, 20). Ca atare, AEA inhibează activitatea ATP-azei membranare dependentă de Na și K, enzimă furnizoare de energie pentru reabsorbția tubulară a Na; dar corelația între activitatea enzimo-inhibitoare și cea diuretică a AEA nu este perfectă (14, 24). În contrast cu efectul produs la multe specii de animale, precum și la om, AEA este inactiv la șobolan, prezentînd și sub acest aspect o analogie cu diureticele mercuriale.

Efectele secundare ale AEA sînt pe de o parte comune cu cele ale furosemidului. În afară de acestea, substanța poate provoca acuze gastro-intestinale, de importanță minoră, iar în doze mari *hipoacuzie* sau surditate tranzitorie (11, 14, 22, 33). Controlul *echilibrului hidroelectrolitic* este necesar, îndeosebi în cazul tratamentelor de durată mai lungă (3).

Dozele *uzuale* ale AEA sînt 50 mg pentru o dată și 150 mg/zi, pe cale bucală. După unii autori doza de 150 mg/zi nu trebuie depășită decît în cazuri excepționale, această doză fiind bine tolerată și dînd de obicei efect maxim (3). După părerea altora, eficacitatea maximă se obține administrînd 200 mg/zi, deși la această posologie și efectele adverse apar mai frecvent (2, 11, 22, 33). Indicațiile sînt asemănătoare cu ale furosemidului.

*Aldactonul* este un compus steroicid din grupa spiro lactonelor, care împreună cu triamteren și amilorid (un derivat de amiprazimidă), formează categoria diureticilor blocante ale schimbului cationic la nivelul *tubului contort distal*.

În acest segment al nefronului, intensitatea schimbului de K și H intracelular cu Na intraluminal este promovată pe de o parte de mărirea debitului intraluminal de Na, pe de altă parte de cantitatea de aldosteron circulant (14, 21). Diureticele în cauză, diminuînd schimbul de cationi, determină creșterea moderată a eliminării de Na, diminuarea excreției de K, precum și alcalinizarea urinii, creînd astfel în organism o tendință la *hiperkalemie* și acidoză (5, 29).

Efectul acestora are la bază mecanisme diferite. În timp ce triamterenul și amiloridul inhibă schimbul cationic printr-un mecanism direct — încă neprecizat — chiar și în lipsa aldosteronului, aldactonul acționează ca *antagonist competitiv* al hormonului mineralocorticoid. În acest sens pledează și faptul că, spiro lactonele prezintă o analogie structurală cu aldosteronul, neavînd efect diuretic decît în prezența mineralocorticoizilor în organism, efectul cărora le blochează în mod reversibil, în funcție de raportul dintre concentrația lor (5, 11, 18, 29). Efectul spiro lactonelor apare după o *latență* de 2—4 zile, avînd o durată similară după sistarea administrării.

În cardiologie, aldactonul este folosit de obicei ca *adjuvant* al salidiureticelor, în sine fiind indicat doar în cordul pulmonar cronic cu alcaloză metabolică (11). În cursul tratamentelor diuretice prelungite, salureza, hiponatremia, diminuarea spațiului extracelular determină sporirea secreției de aldosteron — mai ales prin intermediul aparatului juxtaglomerular (sistemul renină-angiotensină) — ducînd la scăderea natriurezei și la accentuarea pierderii de potasiu (19). În edemele *refractare la diuretice*, datorită *hiperaldosteronismului secundar* se impune asocierea aldactonului la substanțele cu acțiune asupra segmentelor mai proximale ale nefronului. În astfel de combinații, aldactonul mărește efectul natriuretic și diuretic al tiazidelor, al furosemidului și al acidului etacrinic, atenuînd concomitent depleția potasică (11, 22, 33).

Desigur, administrarea de KCl în aceste circumstanțe nu mai este indicată. Dimpotrivă, în legătură cu administrarea aldactonului nu trebuie pierdută din vedere posibilitatea dezvoltării unei hiperkalemii, pe care substanța o poate provoca mai ales la bolnavii cu GFR scăzut (11, 22, 28).

Deși aldactonul posedă o *activitate hormonală* foarte slabă, totuși administra-

rea sa îndelungată poate să provoace ginecomastie, hirsutism, tulburări de menstruație. Ca efecte adverse s-au mai observat uneori tulburări gastro-intestinale.

Posologia aldactonului este de 200—600 mg/zi, în mai multe prize pe cale orală, iar preparatul Aldacton-A, micronizat și ca atare mai ușor resorbabil, se dă în doze de 100—200 mg/zi (2, 11, 14, 22, 33).

**Triamterenul** (2, 4, 7-triamino-6-fenil-pteridina) are un efect diuretic asemănător cu cel al spiroolactonelor, dar acționează mai repede, timp mai scurt și mai energic decât acestea. Spre deosebire de aldacton este eficace nu numai în prezența, ci și în absența aldosteronului, *inhibind direct* — printr-un mecanism încă neprecizat — schimbul de cationi la nivelul tubilor distali. De obicei se administrează concomitent cu compuși tiazidici pentru a scădea spolierea potasică. O indicație electivă a triamterenului o constituie „pseudoaldosteronismul” descris de *Liddle*: o tubulopatie familială caracterizată prin reabsorbție de Na și excreție de K excesive, hipertensiune, hipopotasemie, secreție scăzută de aldosteron. Triamterenul se administrează în doze de 200 (—400) mg/zi, sub formă de comprimate. Ca acțiune adversă specială poate cauza *anemii megaloblastice*, mai ales la cirofici, prin antagonizarea acidului folic. De altfel este bine tolerat, producând ca efecte secundare uneori diaree, hipotensiune, somnolență.

Din cele expuse se desprinde că în anii din urmă farmacologia, pe baza achizițiilor importante ale fiziologiei renale (8), a obținut progrese remarcabile nu numai în prepararea de noi diuretice, ci și în precizarea mecanismelor de acțiune intime ale acestor compuși, contribuind astfel la utilizarea lor mai rațională în terapie. Totuși, atât localizarea mai precisă a acțiunii la nivelul nefronului, cât și mecanismele intracelulare ale efectului diuretic prezintă și astăzi multe probleme încă neelucidate.

Sosit la redacție: 21 noiembrie 1972.

#### Bibliografie

1. BEYER K. H. și colab.: J. Pharmacol. exp. (1965), 147, 1; 2. BRUNNER F. P. Schweiz. med. Wschr. (1969), 99, 223; 3. BIRÓ L., SZEBENI A.: Therap. Hung. (1971), 19, 39; 4. CANNON P. J. și colab.: Circulation (1965), 31, 5; 5. DE STEVENS G.: Diuretics. Chemistry and pharmacology, Acad. Pres., New York, 1963; 6. DISSESCU D.: Viața med. (1970), 1, 7; 7. DUARTE C. G.: Metabolism (1968), 17, 867; 8. DICKER S. E.: Mechanism of urine concentration and dilution in mammals. Arnold Ltd., London, 1970; 9. DETTLI L., SPRING P.: Arzneim. Forsch. (1965), 15, 1162; 10. FERGUSON D. R.: Brit. J. Pharmacol. (1966), 27, 528; 11. FOURNIER A.: Presse méd. (1970), 78, 705, 945; 12. GAYER J.: Klin. Wschr. (1965), 43, 898; 13. GAVRILESCU S. și colab.: Viața med. (1968), 2, 89; 14. GIROUD J. P., SCHMITT H.: Thérapie (1968), 23, 261; 15. HEIDLAND A., KLÜTSCH K., SUZUKI F.: Arzneim. Forsch. (1964), 14, 713; 16. HOOK J. B. și colab.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1966), 154, 667; 17. IVÁNYI J.: Orv. Hetil. (1968), 109, 2099; 18. KAGAWA C. M., DRILL V. A.: Arch. int. Pharmacodyn. (1962), 136, 283; 19. KAUFMANN W.: Arzneim. Forsch. (1969), 19, 802; 20. KOMORN R., CAFRUNY E. J.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1965), 148, 367; 21. MENG K.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 2089; Klin. Wschr. (1969), 47, 668; 22. MULLER A. P.: Schweiz. med. Wschr. (1968), 98, 737; 23. NACH H. L. și colab.: Amer. Heart J. (1966), 71, 153; 24. NECHAY B. R. și colab.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1967), 157, 599; 25. NEUMANN M.: Méd. et Hyg. (1966), 744, 765; 26. \*\*\* Produse farmaceutice românești. Ed. med., București, 1970; 27. RICHTER R., HARTAI A.: Orv. Hetil. (1967), 108, 1701; 28. RADÓ și colab.: Orv. Hetil. (1968), 109, 452; 29. SCHACHTER A., MAXIMILIAN V.: Medicația diuretică, Ed. med., București, 1964; 30. SCHNEIDER K. W.: Arzneim. Forsch. (1969), 19, 1553; 31. TAKÓ J., RADÓ J.: Orv. Hetil. (1969), 110, 891; 32. TAMBYAH J. H., LIM K. M. L.: Brit. Med. J. (1969), 1, 751; 33. WERNING C., SIEGENTHALER W.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 523.