# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

Bacinschi Nicolae
Catedra farmacologie şi farmacologie clinică
USMF “Nicolae Testemiţanu”
dr.hab.şt.med., profesor universitar

# DIURETICE ANTIALDOSTERONICE

- Diuretice care economisesc potasiul

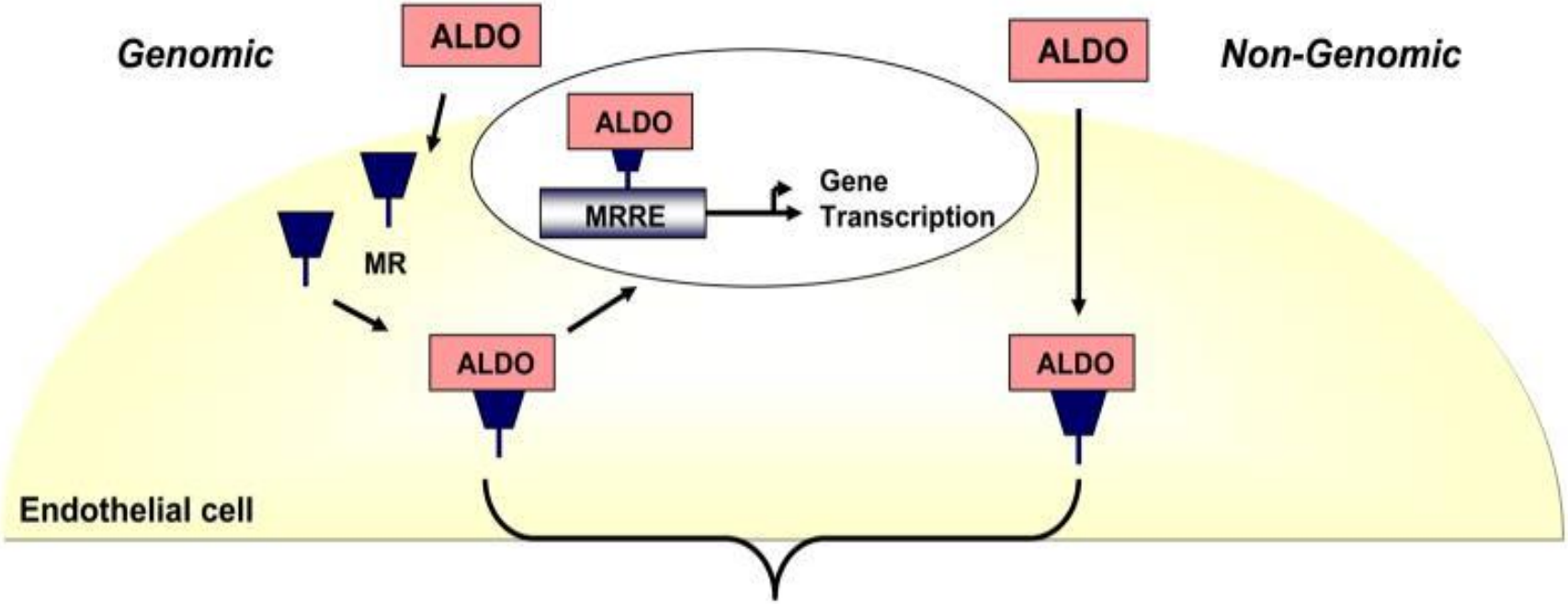
1. Antagonisti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron – **spironolactona, eplerenona, canreonatul**
2. Actiune necompetitivi ai aldosteronului – prin blocarea canalelor de $Na^+$ de la nivelul epiteliului renal – **triamteren, amilorid**

- Creşte eliminarea de sare şi reţinerea potasiului în organism
- Efect operant în caz de hiperaldosteronism

# Mecanismul genomic al aldosteronului şi antagoniştilor concurenţi ai aldosteronului

- Antagoniştii competitivi ai aldosteronului → Acţiune de tip competitiv → Legarea de receptorii citoplasmici specifici pentru mineralocorticoizi →impiedică translocarea complexului agonist-receptor în nucleu → blocarea activităţii genelor care reglează sinteza proteinelor induse de aldosteron
  - Scade influxul Na din urina în celulele tubulare
  - Scade secreţia K şi H în lumenul tubular
- Actiune de tip metabolic – posibilă
  - Inhibă 5 alfa reductaza – inhibă formarea metaboliţilor activi ai aldosteronului

# Mecanismul genomic şi non-genomic al aldosteronului




***Cell morphology***
- ↑ Cell swelling
- ↓ Barrier function

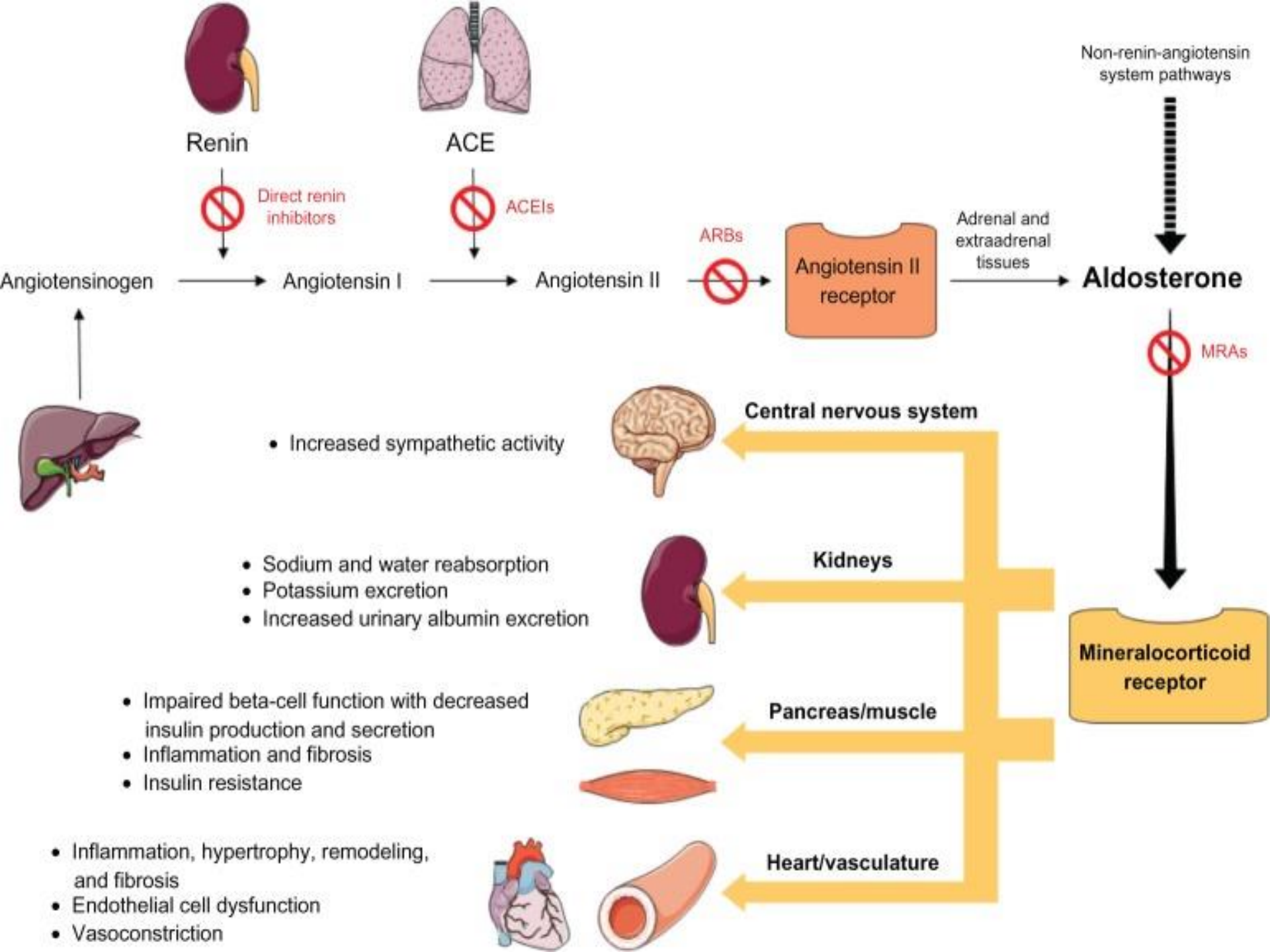
***Oxidant stress***
- ↑ ROS production
- ↓ G6PD

***NO• levels***
- ↓ eNOS activity
- ↓ Bioavailable NO•

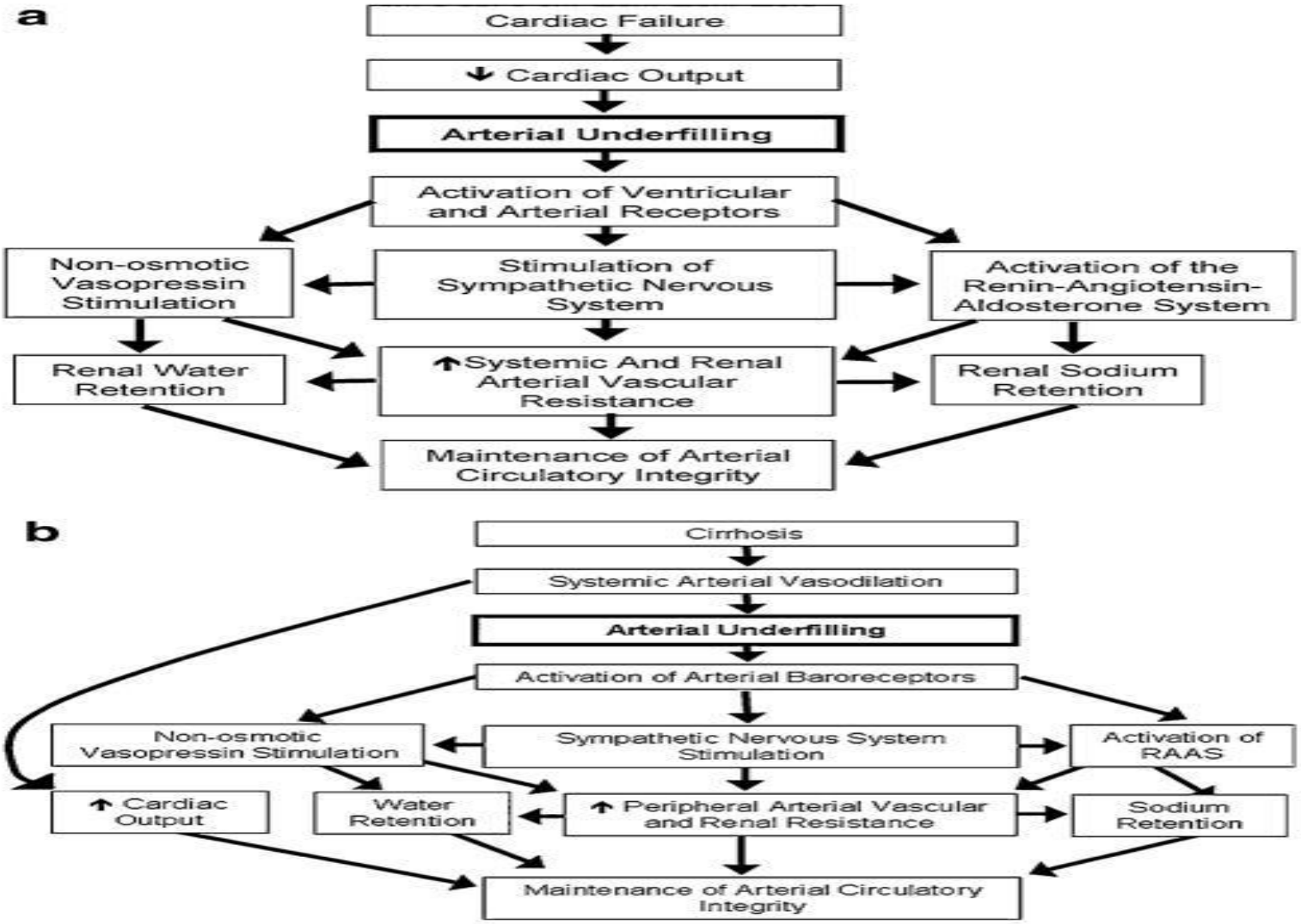
***Vasoconstrictor genes***
- ↑ Endothelin
- ↑ COX-2
- ↑ ACE
- ↑ Ang II receptor

# Mecanismul non-genomic al aldosteronului şi efectele antagoniştilor aldosteronului

- acţionează prin receptorii de pe membrana plasmatică la nivelul mai multor organe şi sisteme: cardiovascular, renal şi hepatic;
- acţionează rapid şi apare în câteva minute;
- antagoniştii aldosteronului reduce morbiditatea şi mortalitatea pacienților cu IC cardiovasculară;
- spironolactona are un efect benefic asupra managementului tensiunii arteriale în absenţa oricărui efect asupra excreției de sodiu;
- antagoniştii aldosteronului înlătură vasoconstricţia coronariană indusă de aldosteron, efectul inotrop negativ, stresul oxidativ şi procesele fibrotice.


Renin
ACE
Non-renin-angiotensin system pathways
Direct renin inhibitors
ACEIs
ARBs
Angiotensinogen
Angiotensin I
Angiotensin II
Angiotensin II receptor
Adrenal and extraadrenal tissues
Aldosterone
MRAs
Central nervous system
• Increased sympathetic activity
Kidneys
• Sodium and water reabsorption
• Potassium excretion
• Increased urinary albumin excretion
Mineralocorticoid receptor
Pancreas/muscle
• Impaired beta-cell function with decreased insulin production and secretion
• Inflammation and fibrosis
• Insulin resistance
Heart/vasculature
• Inflammation, hypertrophy, remodeling, and fibrosis
• Endothelial cell dysfunction
• Vasoconstriction

# Rolul aldosteronului în patologia cardiacă şi hepatică



# Efectele patologice ale aldosteronului:

- retenţie hidrosalină, creşterea volumului sangvin circulant, majorarea TA;
- scade elasticitatea peretelui vascular;
- augmentează disfuncţia endotelială;
- potenţează acţiunea presorie a A II;
- măreşte concentraţia de sodiu în celulele musculaturii netede a vaselor;
- induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor şi contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi şi patul vascular;
- stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului – 1(PAI-1);
- activează TNF – β1;
- determină producerea formelor active de oxigen;
- măreşte nivelul lipidelor;
- favorizează hipokaliemia, hipomagniemia şi dezvoltarea aritmiilor;
- generează dereglarea toleranţei la glucoză şi insulinorezistenţa.

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

**Efectele.**

Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului manifestă:

- efect diuretic slab (0-5% de Na elimină),
- efect antihipertensiv,
- efect anabolizant
- efect virilizant (similară cu cea a testosteronului).
- Efectul diuretic se caracterizează prin eliminarea Na şi Cl cu un echivalent osmotic de apă. Scade excreţia de K şi H.
- Urina devine alcalină prin eliminarea bicarbonaţilor.

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

**Spironolactona** spre deosebire de furosemid, torasemid, hidroclortiazidă, indapamid:

- Economiseşte potasiu în organism;
- Practic nu modifică echilibrul acido-bazic (acidoză moderată la doze mari şi utilizarea îndelungată);
- Nu influenţează asupra nivelului calciului în organism;
- Nu influenţează asupra nivelului acidului uric în organism;
- Efectul se dezvoltă lent (peste 2-5 zile), dar durează până la 7 zile după întreruperea administrării;
- Antagonizează efectele hormonului aldosteron, responsabil de unele mecanisme patogenetice (hiperaldosteronismul secundar) în insuficienţa cardiacă, hipertensiunea arterială, ciroza hepatică, sindromul nefrotic

# Efectele antagoniştilor concurenţi ai aldosteronului

**1. Demonstrate în studiile experimentale :**

- ↑ NO-dependentă vasodilataţia;
- ↓ formarea radicalului superoxid;
- ↓ sinteza colagenului de fibrobalşti;
- ↓ apoptoza cardiomiocitelor;
- ↓ activarea trombocitelor;
- ↓ depozitarea colagenului în zonele neinfarctice ale miocardului,
- ↓ fibrozarea interstiţială a miocardului;
- ↓ tonicitatea pereţilor ventricolului stâng;
- ↓ nivelul noradrenalinei în plasmă;
- ↓ remodelarea electrică a miocardului după infarct.

# Efectele antagoniştilor concurenţi ai aldosteronului

## 2. Demonstrate în studiile clinice:

- ↑ biodisponibilitatea monoxidului de azot (NO);
- ↓ nivelul procolagenului tip III ( marcher la fibrozării vasculare);
- ↓ fibroza interstiţială reactivă a micardului;
- absenţa efectului nedorit asupra espansiei focarelor de necroză în infarctul miocardic;
- ↓ masei miocardului, volumelor ventricolului stâng (în hipertensiunea arterială, la bolnavii postinfarct);
- ↑ captarea noradrenalinei de miocard, ameliorarea parametrilor de variabilitate a miocardului, îndeosebi în orele dimineţei,
- ↓ riscul de aritmii;
- ↑ sensibilitatea baroreceptorilor;
- ↑ funcţia sistolică a ventriculului stâng la bolnavii după infarct;
- ↑ funcţia diastolică a ventriculului stâng;
- ↓ moratalitatea generală , frecvenţei spitalizărilor şi riscul morţii subite la bolnavii cu insuficienţă cardiacă cronică clasa funcţională III–IV;
- ↓ riscul mortalităţii generale, cardiovasculare, morţii subite cardiovasculare, frecvenţei spitalizărilor la bolnavi după infarct cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng cu manifestări clinice ale insuficienţei cardiace cronice.

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

**Indicaţiile**

- **hiperaldosteronismul primar** (boala Kron în cazul imposibilităţii intervenţiei chirurgicale);
- **hiperaldosteronismul secundar** în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficienţa cardiacă etc.;
- **hipertensiunea arterială** (în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemi);
- **edeme la nou-născuţi şi copii în primele luni de viaţă**.
- **edeme refractare, în asociere cu furosemid;**
- **hipokaliemie**, profilaxie şi tratament în cazuri refractare;
- **situaţii ce necesită creşterea potasiului în organism** (paralizie familială, miastenie gravă, aritmii ectopice cu hipokaliemie, ileus cu hipokaliemie).

# INDICATII

## 1. Edeme cu hiperaldosteronism secundar rezistente la alte diuretice

- Cardiaci, în ciroză, sindrom nefrotic
- Asociată tiazidelor şi furosemidului – creşterea diurezei, corectarea tendintei la hipoK-emie şi hipoMg-emie
- Preparate combinate – spironolactona + tiazida / furosemid

2. Insuficienţa cardiacă

- Impiedică consecinţele negative ale stimulării sistemului renină-angiotensi-aldosteron (RAA)
- Favorizează efectele benefice ale peptidei natriuretice
- Asociere IEC-spironolactona – risc crescut de hiper$K^+$ -emie
- Efect cardioprotector – inhibă fibroza miocardică

3. Hiperaldosteronism primar - formele inoperabile

4. Situatii clinice în care se doreşte creşterea $K^+$ în organism:

- Paralizie familială
- miastenia gravis
- ileus
- aritmii ectopice prin hipo$K^+$ -emie

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

**Reacţiile adverse**

- hiperkaliemie, hponatriemie;
- acidoză metabolică;
- dereglări dispeptice (greaţă, vomă, anorexie, diaree, xerostome);
- ginecomastie, impotenţă la bărbaţi;
- hirsutism la femei;
- somnolenţă, cefalee,
- erupţii cutanate

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

## Contraindicaţiile

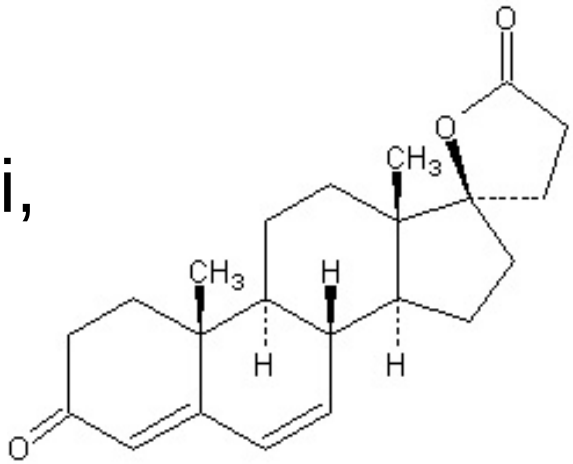
- hiperkaliemie hipercalciemie, hiponatriemie;
- insuficienşă renală acută;
- insuficienţă hepatică gravă;
- graviditatea (I trimestru), lactaţia;
- cu precauţie în: insuficienţa reanlă cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie.

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului

**Farmacocinetica**

- se indică după masă;
- absorbţia constituie 90%, iar biodisponibilitatea 30-70% datorită primului pasaj hepatic;
- cuplarea cu proteinele 90%;
- Vd – 0,05 l/kg;
- Se metabolizează în ficat în câţiva metaboliţi activi (canreon – 70% din activitate);
- Se elimină 50% prin urină şi 50% prin bilă;
- To,5 – 10-35 ore

## CANRENONA




- Metabolit activ al spironolactonei,
- efect si potenta similara
- Administrare orala

## CANREONATUL DE POTASIU

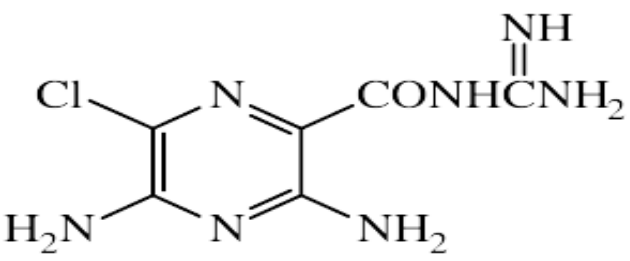
- Se poate administra si injectabil – iv 200-800 mg/zi
- edeme rezistente cu hiperaldosteronism secundar
- Edem cerebral posttraumatic, postoperator
- Pareze, ileus postoperator prin hiperaldosteronism postoperator

# Prioritățile eplerenonei vs spironolactonă

- capacitatea de a bloca efectele nedorite ale aldosteronului, inclusiv cele negenomice, rapide (spironolactona blochează doar cele genomice, lente);
- absenţa efectelor adverse cauzate de influenţa asupra organelor sexuale (mastodinia, ginecomastia şi impotenţa la bărbaţi, dereglări ale ciclului menstrual şi durerile în clandele mamare);
- lipsa acţiunii antiandrogenice (diminuarea nivelului androgenilor s-a demonstrat ca factor de risc indiferent al pronosticului cardiovascular la bolnavii cu ICC);
- absenţa metaboliţilor activi;
- cuplarea slabă cu proteinele;
- blocada mai stabilă şi moale a receptorilor mineralocorticoizi;
- dezvoltarea rapidă a efectului (spironolactona - promedicament);
- inofensivitatea electrolitică  mai bună (mai rara provoacă hiperkaliemie);
- absenţa interacţiunii cu digoxina;
- administrarea odată pe zi.

# AMILORID

- Efect diuretic asemanator spironolactonei
- Efectul - apare la 2 ore, se mentine 24 ore
- Actiune contrara aldosteronului – blocheaza canalele de sodiu din membrana luminala a celulelor la nivelul tubului contort distal si colector
- Absorbtie partiala in intestin
- Epurare prin metabolizare si eliminare renala
- $T_{1/2}$=21 ore



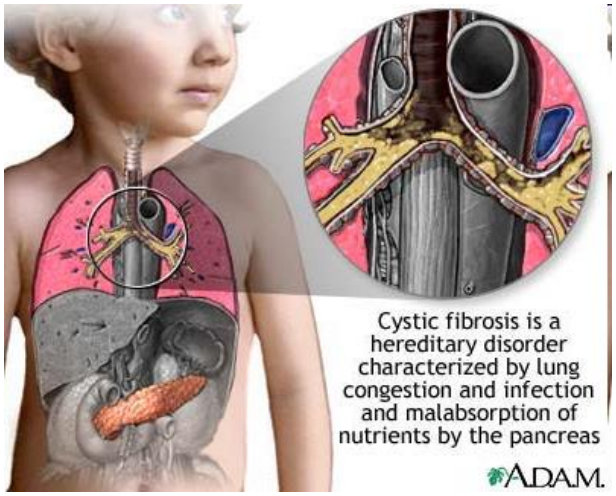

AMILORIDE

# INDICATII

1. Hiperaldosteronism secundar – in asociere cu tiazida si furosemid
2. Sdr. Liddle – hiperreactivitate la aldosteron a epiteliului tubular
3. Fibroza chistica – aerosoli, amelioreaza clearance-ul mucociliar
4. Diabet insipid nefrogenic

produs de Li

Administrare – po 15-20 mg/zi



# REACTII ADVERSE

•tulburari gastro-intestinale – anorexie, greata, voma, uscaciunea gurii, dureri abdominale, constipatie/diaree

•Slabiciune, oboseala

•hTA ortostatica

•parestezii, crampe musculare

➢Prudenta – IR, DZ, ciroza, acidoza

➢Nu se asociaza cu spironolactona, triamteren, saruri de $K^+$

➢Asociere cu IEC – contraindicata in IR

➢CI – IR severa, hiperpotasemie, alergie, la copii

# TRIAMTEREN

- Compus pteridinic
- Efect in 2 ore, durata 7-10 ore
- Acelasi mecanism de actiune ca si pentru amilorid
- Biodisponibilitate medie, $T_{1/2}$=4,2 ore
- Epurare prin metabolizare si eliminare urinara

# TRIAMTEREN

- **Oral – 100 mgx3/zi, se poate creste pana la 600 mg/zi**
- **Tratament de intretinere – 100 mgx2/zi, la 2 zile**
- **Indicat in – ciroza cu ascita si edeme, sindrom nefrotic**
- **Combinatii cu tiazide**

# Reactii adverse, contraindicatii, interactiuni

- Hiperpotasemie
- Azotemie crescuta
- Greata, voma, ameteli, dureri abdominale
- Anemie megaloblastica – la cirotici
- Contraindicatii – hiperpotasemie, sarcina
- Prudenta – IR
- Nu se asociaza cu alte diuretice care economisesc potasiul si cu saruri de $K^+$
- Asociere cu IEC – in IC, prudenta
- Asocierea cu indometacina – cazuri de IRA

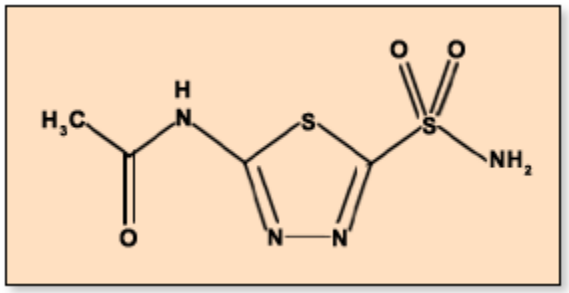
# Farmacocinetica ACAD

| **Proprietăţile farmacocinetice** | **Spironolactona** | **Eplerenona** |
|---|---|---|
| Absorpţia, BD | 73% (↑ de alimente) | 69% |
| Distribuţia,% cu proteine | 90% | 50% |
| Metabolism | ficat şi rinichi (metaboliţi activi ) | ficat (CYP3A4) (metaboliţi neactivi ) |
| Excreţia | renală (47%–51%) digestivă (35%–41%) | renală (67%) digestivă (32%) |
| T0,5 (t1/2) compus primar: | 1.3–1.4 h | 4–6 h |
| metaboliţi activi : | 13.8–22 h | - |

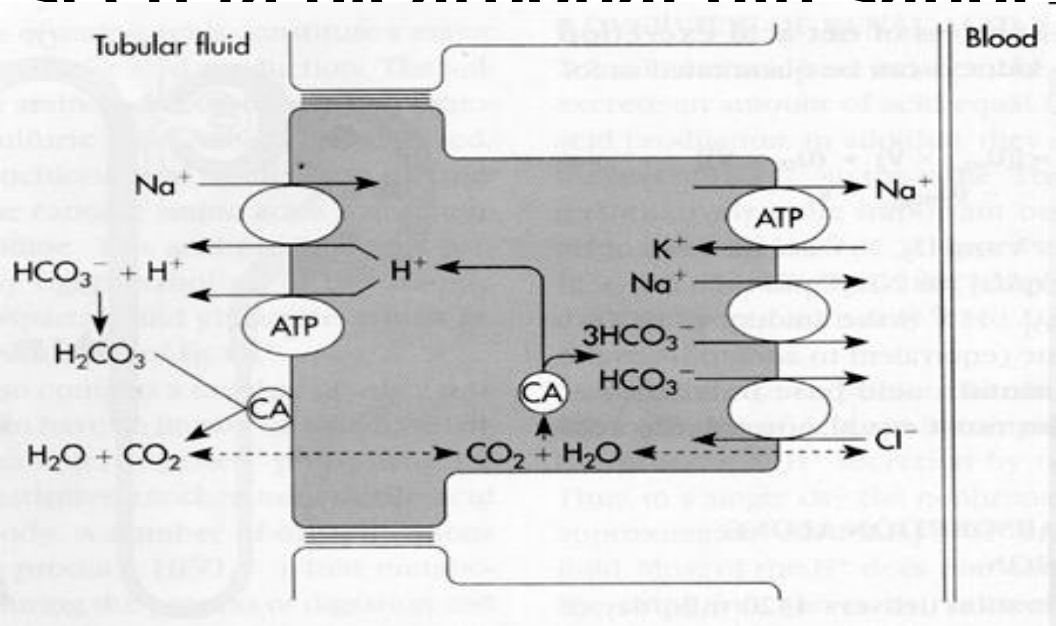
| **Utilizarea clinică** | | |
|---|---|---|
| HTA | 50–100 mg/zi (1-2 prize) cu ajustarea la 2 săptămâni | 50 mg 1-2 ori |
| ICC | 25 mg/zi cu ↑ la 50 mg/zi | 25 mg/zi cu ↑ 50 mg/zi după 1 lună |
| Hiperaldosteronism primar | 400 mg/zi | |
| Edeme asociate cu ciroza hepatică şi sindromul nefrotic | 100 mg/zi (diapazon 25–200 mg) | |
| Hipokalemia | 25–100 mg/zi | |

# INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE ACETAZOLAMIDA

- **Enzima prezenta in membrana luminala a celulelor din tubul contort proximal**
- **Intervine in reabsorbtia bicarbonatului**
- **Inhibitorii- blocheaza reabsorbtia bicarbonatului si produc diureza**
- **Fc: se adm oral, cresc pH-ul urinar, efect diuretic apare in 30, maxim la 2 h**
- **Eliminare urinara, in IR- dozele trebuie reduse**



- **Inhiba reabsorbtia totala a bicarbonatului 45%**
- **Produc acidoza metabolica hipercloremica**
- **Efectul diuretic scade rapid in timp**
- **Corpul ciliar secreta bicarbonat din sange in umoarea apo**
- **Bicarbonatu sange**



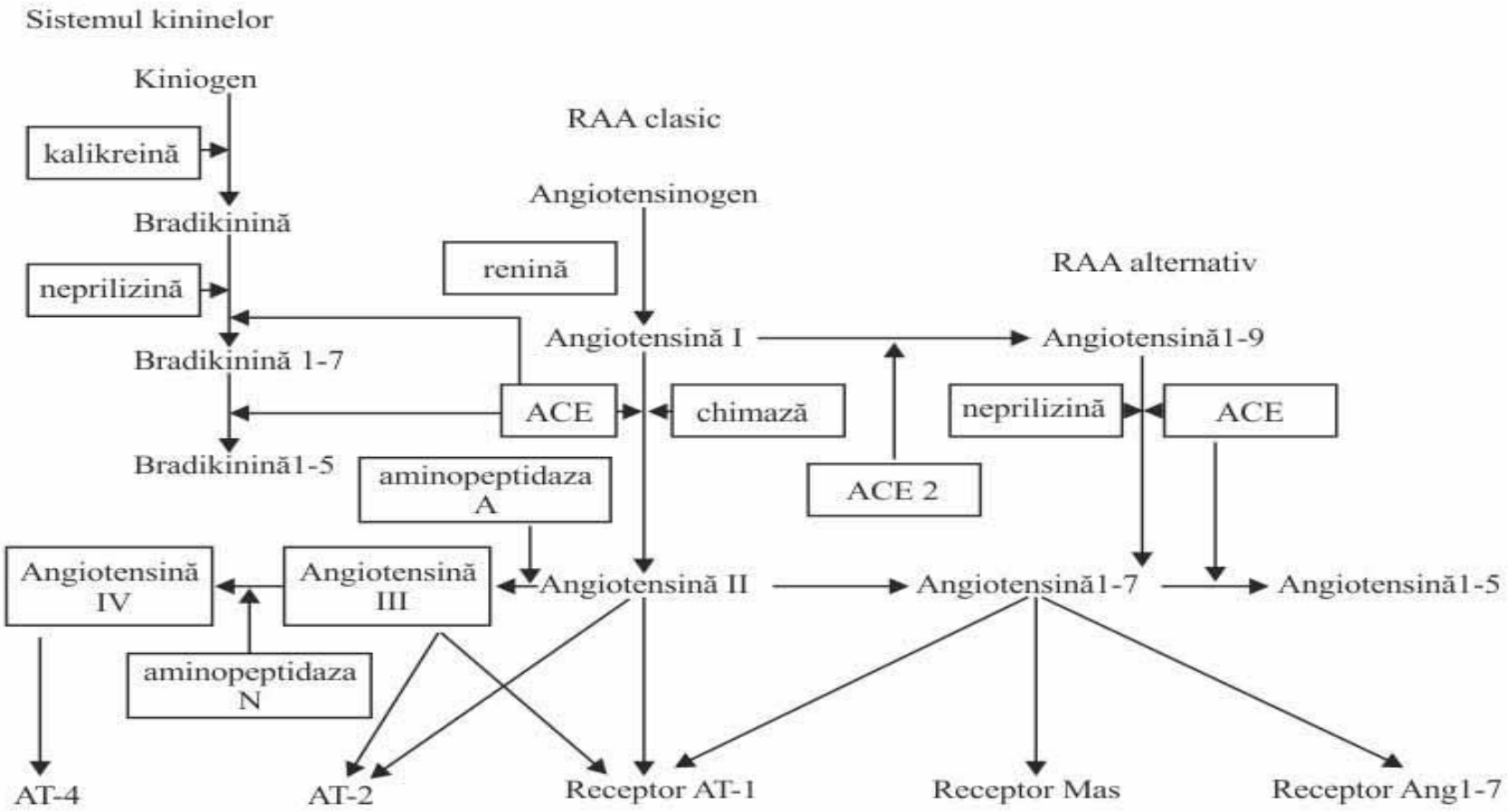
# INDICATII

- **Glaucom – pt ↓pio in cazuri severe.**
- **Exista si preparate topice (dorzolamida) fara efecte sistemice**
- **Alcalinizarea urinii – pt eliminarea ac. uric, cisteinei si a altor acizi slabi.**
- **In tratament prelungit- necesar adm de bicarbonat**
- **Alcaloza metabolica (mai ales la pacientii cu IC severa la care administrarea de saruri poate fi CI)**
- **Raul de inaltime**
- **Alte: hiperfosfatemie, unele forme de**

# REACTII ADVERSE

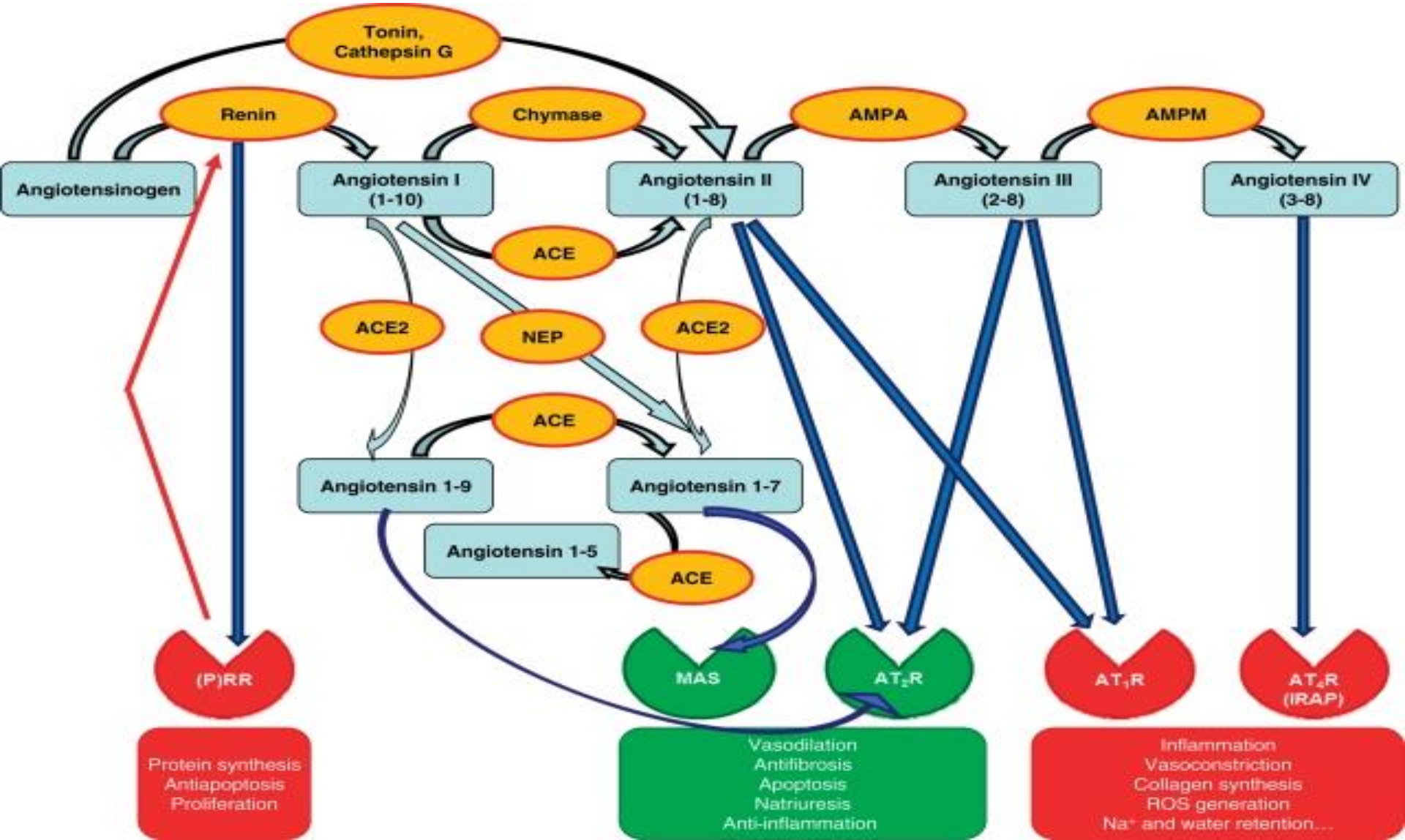
- **Acidoza metabolică hipercloremică**
- **Calculoza renală**
- **Pierdere urinară de potasiu**
- **Ameţeli, parestezii**
- **CI: ciroza (favorizează apariţia encefalopaţiei hepatice prin ↓ eliminării NH4 datorită alcalinizării urinii)**

# SRAA (după Lubel et al): AT-4 AT-2 Receptor AT-1 Receptor Mas Receptor Ang1-7

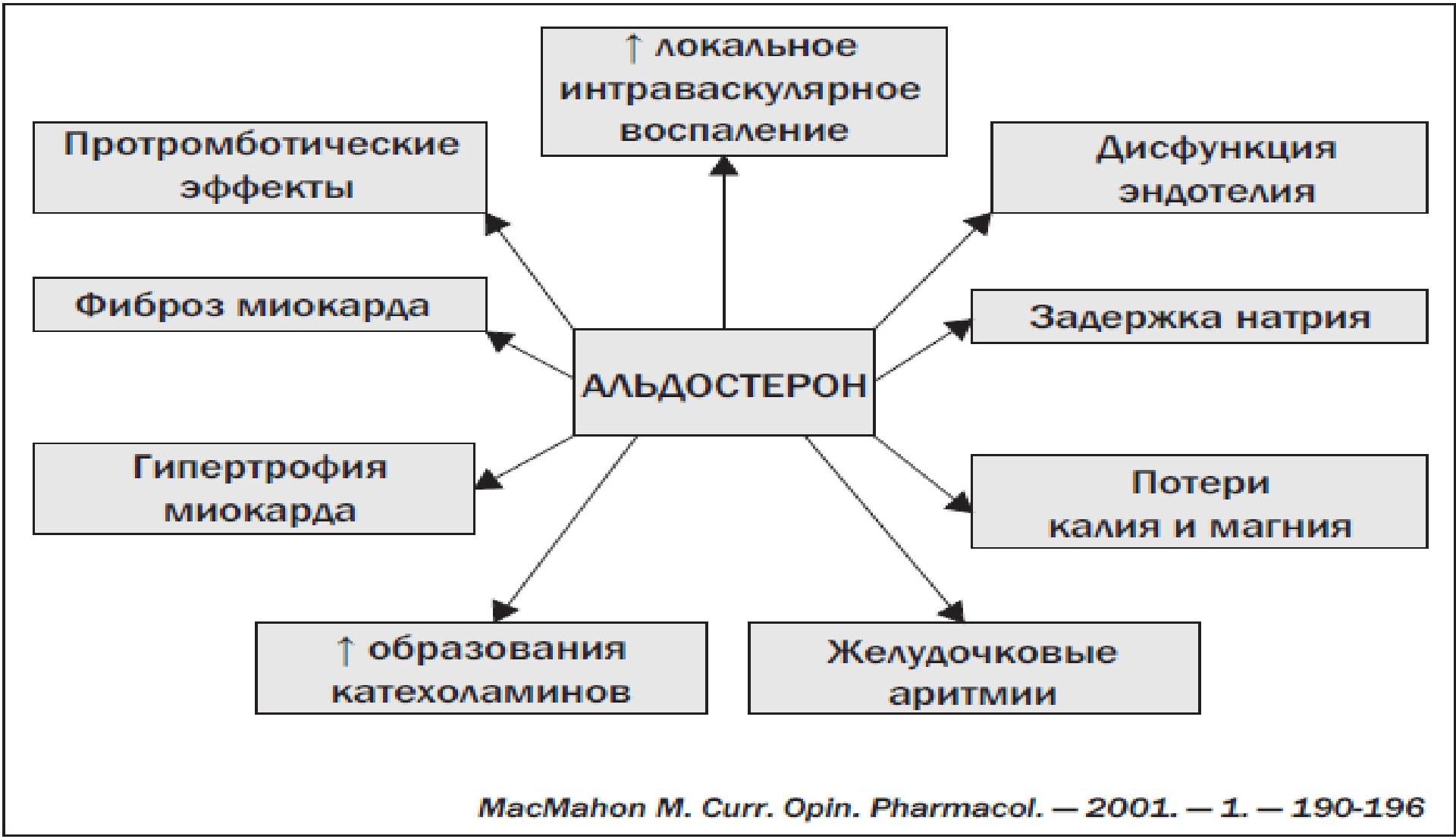


# Compararea proprietăţilor farmacodinamice ale eplerenonului şi spironolactonului

| Parametrii | Eplerenona | Spironolactona |
|---|---|---|
| • Selectivitatea | ++ | - |
| • Metaboliţi activi | - | 2 |
| • T ½ (oră) | 4-6 | >12 |
| • Conjugarea cu proteine | + | +++ |
| • Subs activă /Promedicament | Substanţă activă, acţiunea debutează Instantaneu | Promedicament, 8 ore până la începerea acţiunii |
| • Profilul blocării rec.aldosteronici | De lungă durată | Cu ondulări semnificative |


Tonin,
Cathepsin G
Renin
Chymase
AMPA
AMPM
Angiotensinogen
Angiotensin I
(1-10)
Angiotensin II
(1-8)
Angiotensin III
(2-8)
Angiotensin IV
(3-8)
ACE
ACE2
NEP
ACE2
ACE
Angiotensin 1-9
Angiotensin 1-7
Angiotensin 1-5
ACE
(P)RR
MAS
AT2R
AT1R
AT4R
(IRAP)
Protein synthesis
Antiapoptosis
Proliferation
Vasodilation
Antifibrosis
Apoptosis
Natriuresis
Anti-inflammation
Inflammation
Vasoconstriction
Collagen synthesis
ROS generation
Na+ and water retention...

# Efectele aldosteronului




*MacMahon M. Curr. Opin. Pharmacol. — 2001. — 1. — 190-196*

*Рисунок 1*

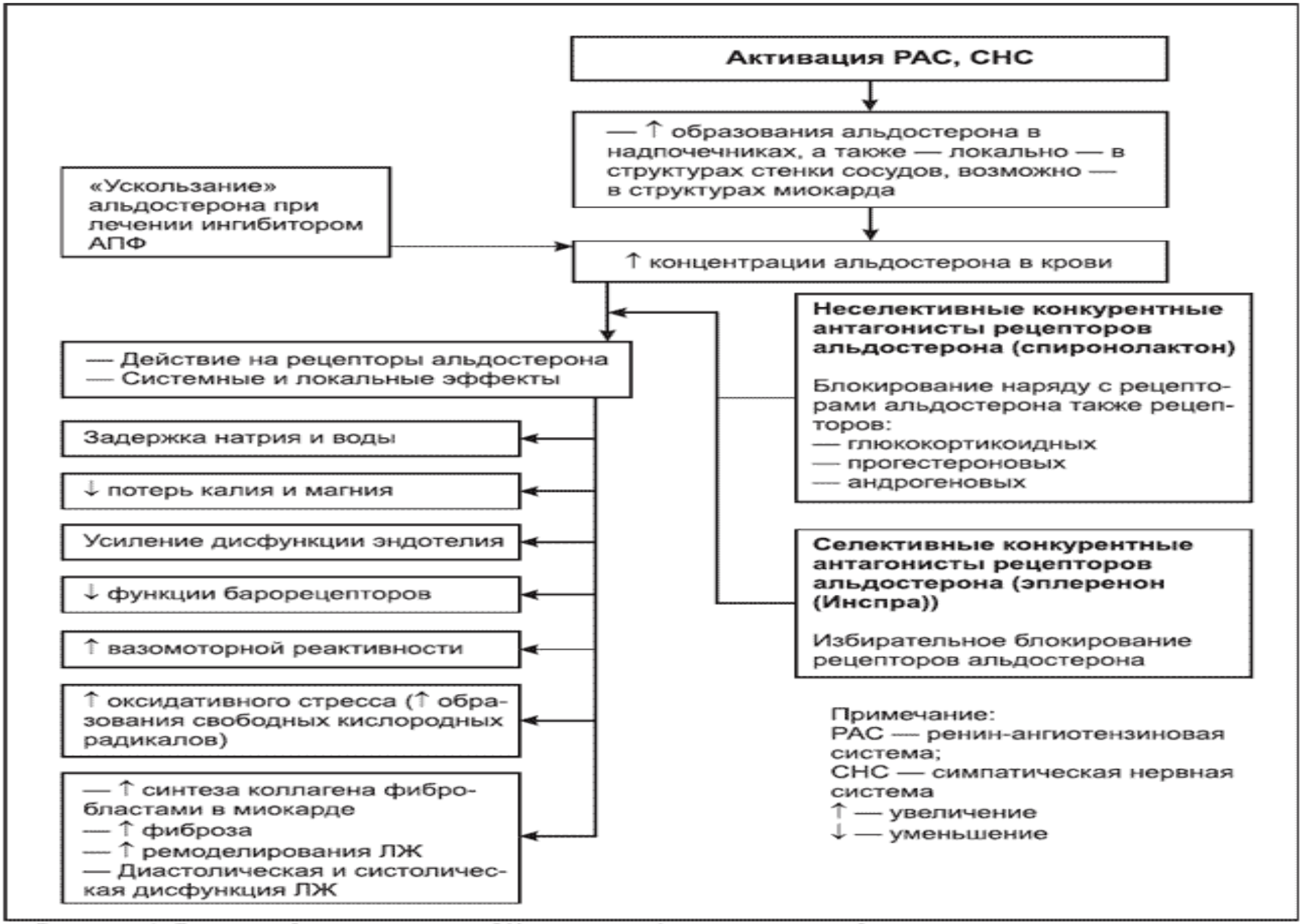
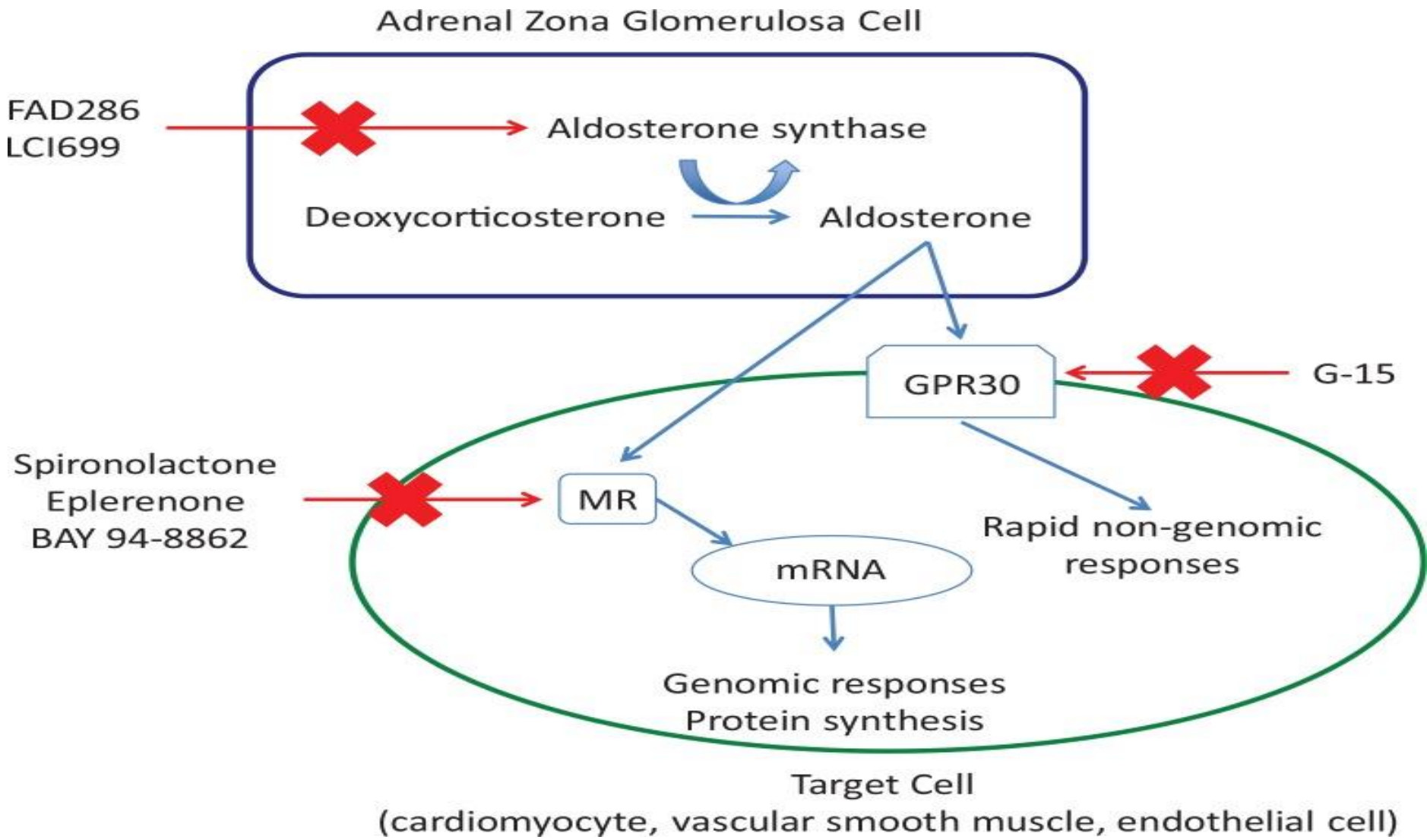
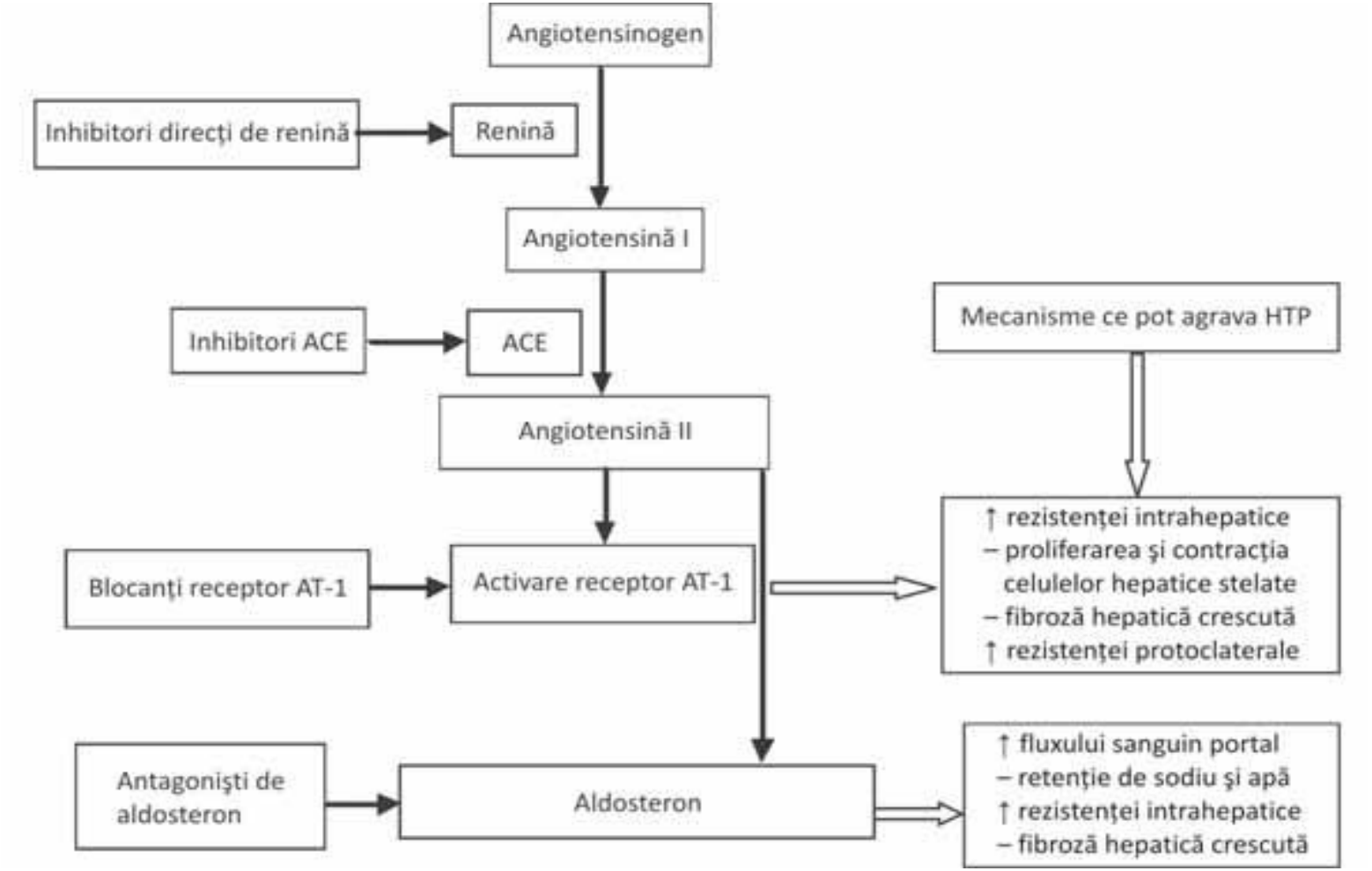



***Рисунок 1. Роль альдостерона при СН и постинфарктном ремоделировании; точки приложения различных антагонистов альдостерона (антагонистов рецепторов альдостерона) (адаптировано из M. Jessup, 2003)***

# Mecanismul de acţiune al ACAD



# *Sistemul renină-angiotensină-aldosteron în patologia hepatică, niveluri de acţiune şi intervenţii terapeutice*