

Diureticele

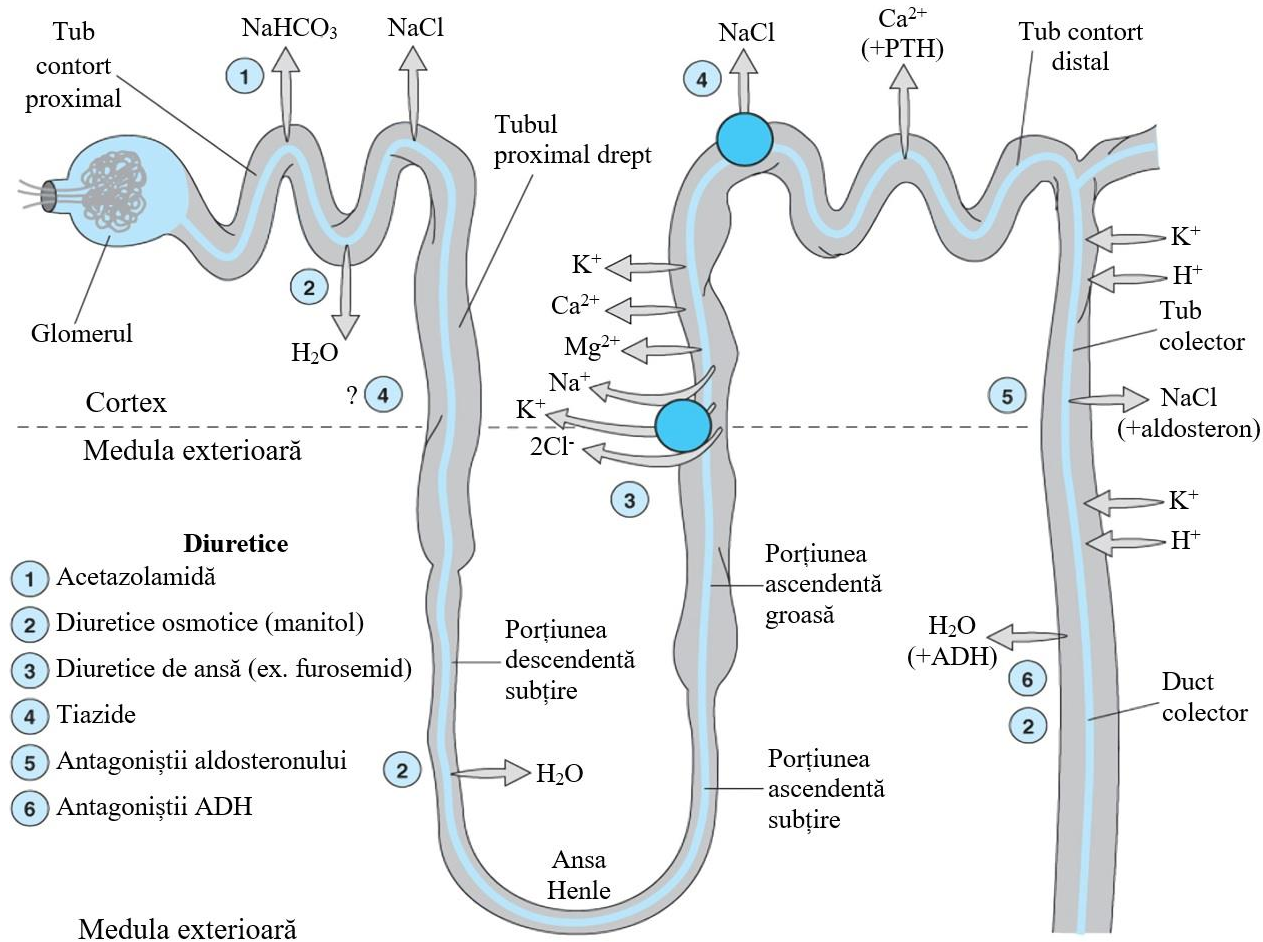
Preparatele antigutoase și utilizate în urolitiază

Preparatele utilizate în dereglările echilibrului hidro-salin

Substituenții de volum plasmatic

DIURETICELE

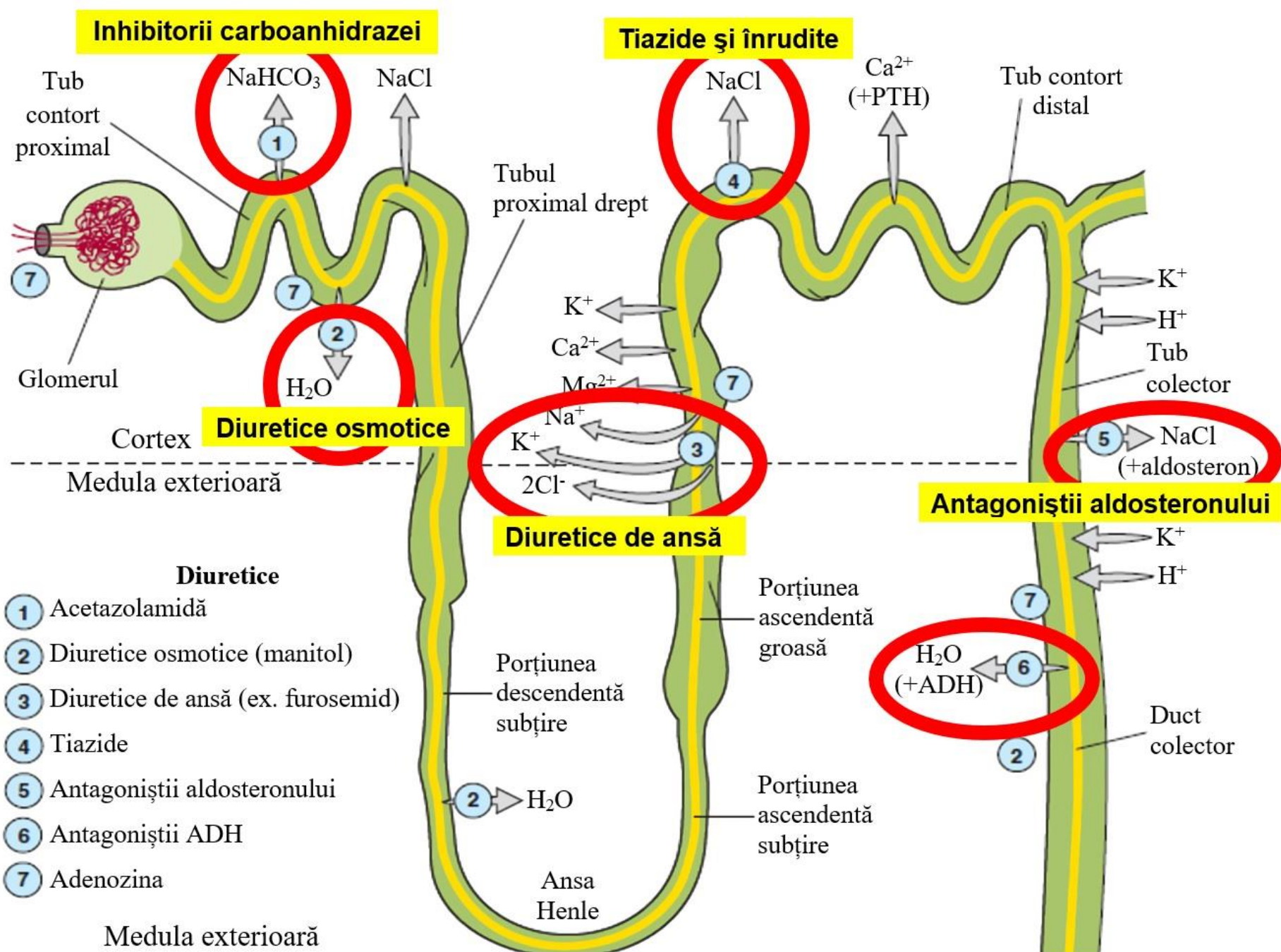
preparatele care contribuie la eliminarea electroliților și apei în tubii renali cu creșterea vitezei și volumului diurezei cu micșorarea hidratării țesuturilor și înlăturarea edemelor



Diureticele

I. După locul acțiunii

- **la nivelul glomerulelor**: glicozidele cardiace, metilxantenele, vasodilatatoarele etc.;
- **la nivelul tubilor proximali**: acetazolamidă, sultiam;
- **la nivelul ansei Henle (segmentul ascendent)**: furosemid, torasemid, bumetanid, acid etacrinic;
- **la nivelul segmentului cortical al ansei Henle și tubului distal**:
 - diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă, politiazidă,
 - preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- **la nivelul segmentului terminal al tubilor distali și tubii colectorii**: triamteren, amilorid, spironolactonă, canreona, eplerenona;
- **pe parcursul nefronului, dar preponderent tubii proximali**: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit.



Diureticele

II. După mecanismul de acțiune

A. cu acțiune asupra proteinelor membranare (receptori) specifice ale epiteliului tubilor renali:

- diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
- diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă, politiazidă,
- preparatele înrudite cu tiazidele - clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon
- antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului – triamteren, amilorid

B. ce măresc presiunea osmotică în tubii renali:

- diureticele osmotice: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit

C. inhibitorii enzimelor: inhibitorii carboanhidrazei - acetazolamidă, sultiam

D. antagoniștii concurenți ai hormonilor: antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, eplerenona, canrenona

E. ce intensifică filtrarea glomerulară: glicozidele cardiace, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

Diureticele

III. După viteza apariției și durata efectului

A. cu acțiune rapidă și de scurtă durată:

începutul de la câteva minute până la 1 oră; durata – 2-8 ore:

- diureticele osmotice: manitol, uree (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit;
- diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, acid etacrinic;

B. cu acțiune și durată medie:

începutul peste 1-3 ore; durata – 8-24 ore:

- diuretice tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă,
- diureticele înrudite cu tiazidele: clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
- inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă.

C. cu acțiune lentă și durată lungă:

începutul de la 2-4 ore până la 2-5 zile; durata – 2-7 zile:

- diureticele tiazidice: politiazidă;
- diureticele înrudite cu tiazidele: clortalidon;
- antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

Diureticele osmotice



- **Mecanismul de acțiune**

- **Diureticele osmotice cresc presiunea osmotică în sânge → atragrea lichidului în patul vascular → cresc VSC → intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară → ↑ presiunea osmotică în tubii proximali și segmentul descendent îngust al ansei Henle → ↑ fluxul urinei prin nefron → rețin reabsorbția primară a apei și secundară a Na → ↑ diureză apoasă.**

Efectele

- **efect diuretic,**
- **efect deshidratant,**
- **efect dezintoxicant.**
- **Manitolul și preparatele similare ↑ excreția practic a tuturor electroliților – Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ și fosfaților.**
- **Diureticele osmotice influențează și parametrii funcționali: ↑ fluxul renal prin diferite mecanisme cu o modificare variată a vitezei filtrației renale.**

Diureticele osmotice

Indicațiile

- edem cerebral (nu în traume și procese inflamatorii);
- edem pulmonar de origine toxică;
- diureza forțată în intoxicații acute cu toxine sau medicamente dializabile;
- profilaxia și tratamentul insuficienței renale acute cauzată de spasmul vaselor renale („rinichi de șoc”);
- stări de șoc în combustii, peritonite, osteomielite, sepsis pentru dezintoxicare;
- glaucom (în criză sau intervenții oftalmologice);
- edemul laringian de origine alergică și inflamatoare.

Diureticele osmotice

Contraindicațiile

- anurie, obstrucție mecanică urinară;
- afecțiuni renale grave;
- Insuficiență cardiacă acută și cronică;
- edem pulmonar de origine cardiovasculară;
- Ictus hemoragic, hemoragie subarahnoidiană;
- Hiponatriemie, hipokaliemi, hipocloremie;
- Insuficiența hepatică (ureea).
- cu precauție în insuficiența cardiovasculară nemanifestă

Diureticele osmotice

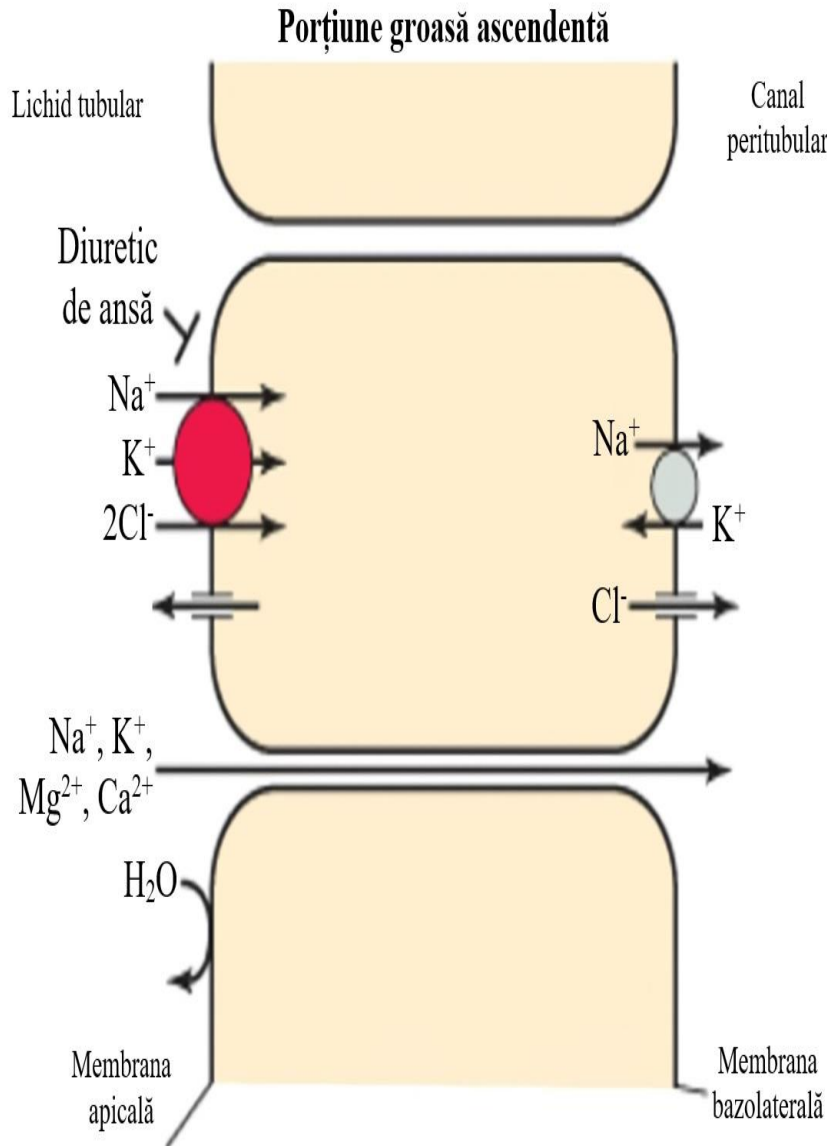
Reacțiile adverse

- deshidratare, hiponatriemie;
- fenomenul rebound (ureea);
- cefalee, greață, vomă;
- flebite, tromboze;
- acutizarea sau manifestarea insuficienței cardiace, edemului pulmonar;
- insuficiență renală acută

Diureticele de ansă

Mecanismul de acțiune

Blocada grupelor tiolice (SH) ale enzimelor celulelor epiteliale a părții ascendente a ansei Henle cu inhibarea proceselor energetice (fosforilării oxidative și glicolizei) → ↓ reabsorbția activă a ionilor de Na, Cl și parțial K;
Relaxare musculaturii netede a vaselor cu ↑ sintezei prostaglandinelor (I_2 , E_2) → ↑ fluxului renal și filtrației glomerulare;
Inhibă carboanhidraza (mecanism secundar);
Inhibă reabsorbția activă a Mg și ulterior a Ca.



Diureticele de ansă



B. Efectele

- **↑ diurezei datorită intensificării eliminării Na (primar), K, Cl, Mg, Ca;**
- **Vasodilatație - ↓ tonusului vascular, îndeosebi a venelor, cu ↓ psarcinii;**
- **↑ fluxului renal și filtrației glomerulare;**
- **Antihipertensiv - ↓ PA (acțiune natriuretică, ↓ volemiei, ↓ tonusului vascular)**

Diureticele de ansă

C.Indicațiile

- **insuficiența cardiacă acută sau cronică refractară;**
- **insuficiența renală acută cu oligurie sau anurie, profilaxia ei;**
- **insuficiența renală cronică;**
- **edem pulmonar și cerebral;**
- **hipertensiunea arterială, urgențele hipertensive;**
- **intoxicații acute cu toxine dializabile;**
- **criza glaucomatoasă;**
- **insuficiența coronariană acută pe fundal de hipertensiune arterială;**
- **ciroză hepatică cu ascită;**
- **hipercalcemie esențială (idiopatică) și în hipercalcemia indusă de hipervitaminoza D.**

Diureticele de ansă



D. Contraindicațiile

- hipokaliemie și hiponatriemie marcată; alcaloză;
- stare de deshidratare și hipovolemie;
- ciroză hepatică decompensată (stare de precomă sau comă);
- intoxicația cu digitalice;
- coma diabetică;
- glomerulonefrita acută;
- lactația (acidul etacrinic)
- copii până la 2 ani;
- hipersensibilitate la preparat.

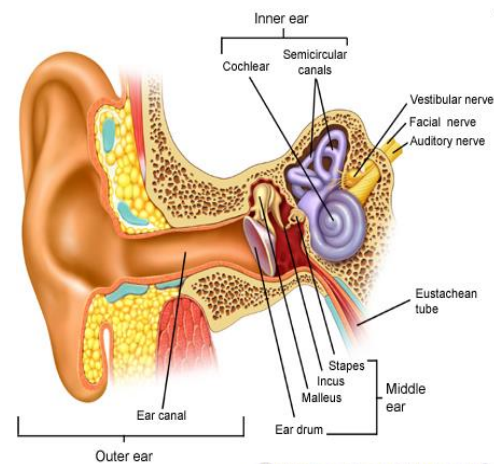
E. Precauțiile pentru administrare

- insuficiența cardiacă gravă;
- la pacienții cu diabet, gută;
- primul trimestru al gravidității;
- la asocierea cu aminoglicozidele, cefalosporinele (crește pericolul ot- și nefrotoxicității, efectului miorelaxant);
- la asocierea cu antiinflamatoriile nesteroidiene și steroidiene.

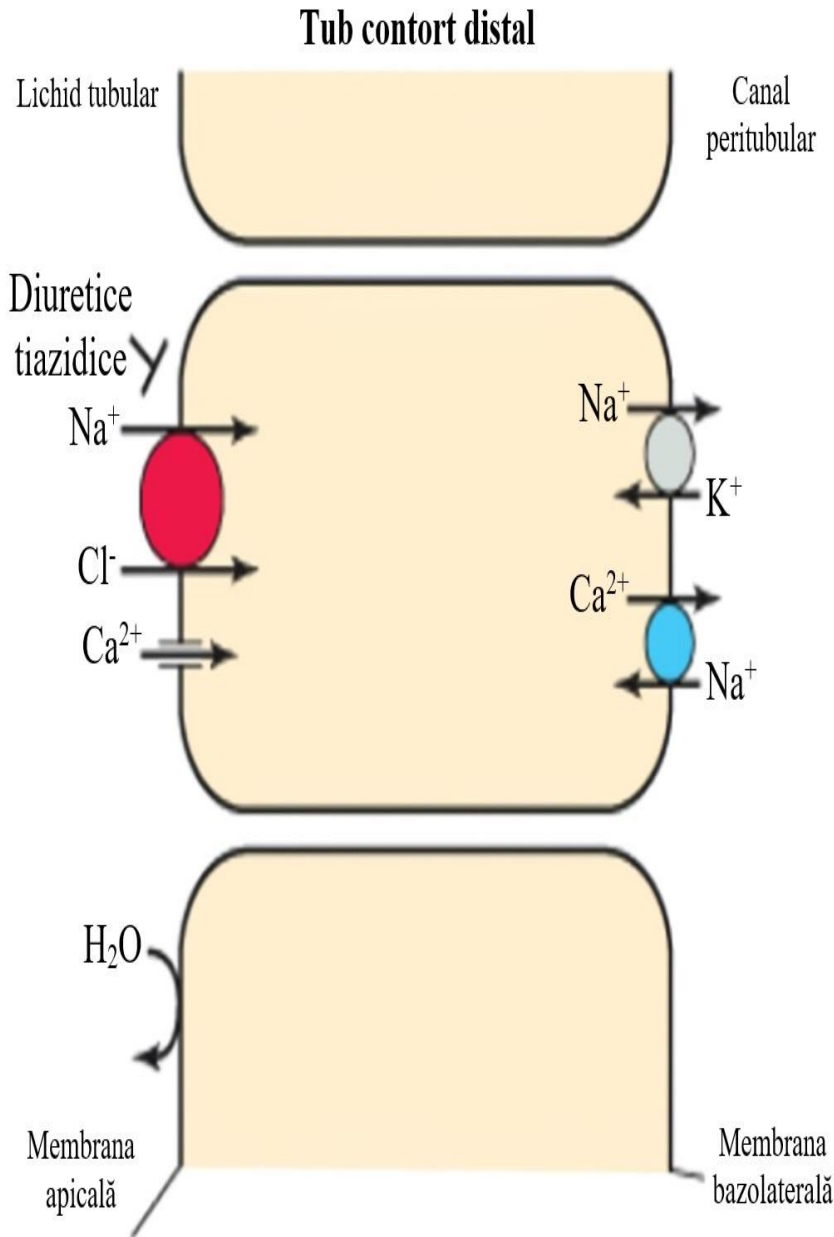
Diureticele de ansă

F.Reacțiile adverse

- hipokaliemia, hiponatriemia, hipocalciemia, hipomagniemia;
- deshidratare, alcaloză hipocloremică; hipercalciurie
- hiperuricemie, hiperazotemie, hiperglicemie;
- ototoxicitate (la utilizarea i/v și de doze mari);
- nefrotoxicitate, formare de calculi renali (fosfați și oxalați de calciu);
- reacții alergice;
- dereglări dispeptice;
- ↑ toxicității glicozidelor cardiace.



Diureticele tiazidice și înrudite



Mecanismul de acțiune

Preparatele se secretă în tubii proximali, iar apoi:

inhibă reabsorbția activă a Na și pasivă a Cl;

dereglează procesele de producere și utilizare a energiei (glucozei);

în doze mari inhibă carboanhidraza.

Diureticele tiazidice și înrudite

Efectele

Indapamid SR

(nu are efecte metabolice)

- cardioprotector
- nefroprotector

- **Efect diuretic;**
- **neînsemnat ↓ viteza filtrației glomerulare și fluxului renal;**
- **↓ concurent excreția uraților cu acutizarea gutei;**
- **↑ reabsorbția Ca ce duce la hipercalcemie, secundar ↑ excreția Mg;**
- **↓ toleranța la glucoză, ↑ nivelul glucozei în sânge și agravarea diabetul zaharat;**
- **efect paradoxal în diabetul insipid și enureza nocturnă prin amplificarea acțiunii hormonului antidiuretic.**
- **Efect antihipertensiv**

Diureticele tiazidice și înrudite

Indicațiile

- **insuficiența cardiacă cronică (monoterapie sau în asocieri);**
- **hipertensiunea arterială esențială și simptomatică;**
- **edeme de diferită origine (fără dereglările filtrației glomerulare).**
- **calciuria idiopatică, urolitiază (calculi oxalați în tubi);**
- **diabetul insipid (forma nefrogenă);**
- **enureza nocturnă;**
- **glaucom;**

Diureticele tiazidice și înrudite

Contraindicațiile

- **graviditatea (îndeosebi I trimestru);**
- **alergie la preparate;**
- **gota, hiperuricemia;**
- **ciroza hepatică decompensată;**
- **diabet zaharat;**
- **insuficiența renală avansată;**
- **cu precauție în: insuficiență renală moderată, ciroza hepatică și insuficiența cardiacă (risc de aritmii), hipercreatinemie, dereglări electrolitice.**

Diureticele tiazidice și înrudite

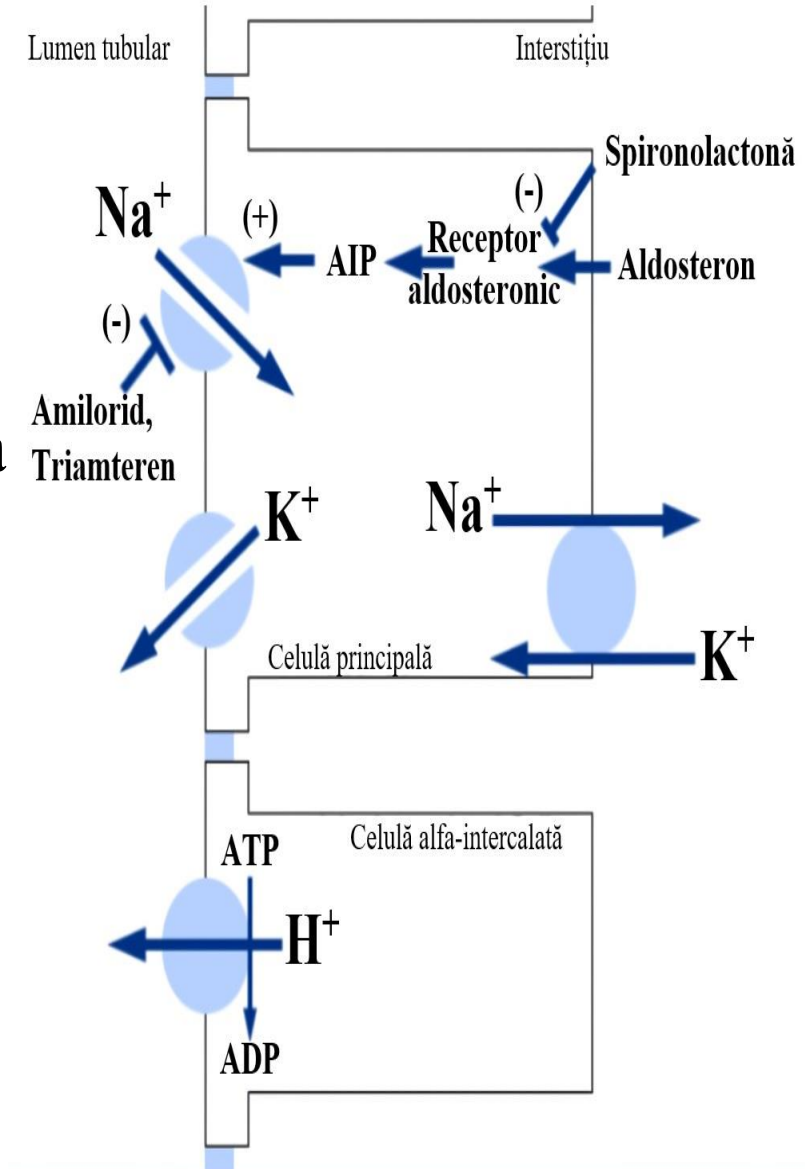
Reacțiile adverse

- hiponatriemie, hipokaliemie, hipokaligistie;
- hipomagniemie, hipercalcemie;
- hiperglicemie, hiperlipidemie, glucozurie; hiperuricemie;
- alcaloză hipocloremică; alcaloză hipokaliemică metabolică;
- Dereglări dispeptice (greață, vomă);
- Fotosensibilizare, dermatite;
- Reacții alergice cutanate (erupții, prurit);
- Icter, pancreatită;
- Anemie hemolitică, trombocitopenie;
- Slăbiciune, oboseală, parestezii;
- Tromboze și emboli vasculare.

Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

• Mecanismul de acțiune

- **Spiro nolactona + receptorii pentru aldosteron** → preîntâmpină efectele mineralocorticoidului a reabsorbției de schimb între Na și K cauzate de transcripția genelor ce cresc activitatea canalelor membranei apicale și ATP-azei bazolaterale.



Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

Efectele.

- **efect diuretic slab,**
- **efect antihipertensiv,**
- **efect anabolizant**
- **efect virilizant (similară cu cea a testosteronului).**
- **Efectul diuretic se caracterizează prin eliminarea Na și Cl cu un echivalent osmotic de apă. Scade excreția de K și H.**
- **Urina devine alcalină prin eliminarea HCO₃.**

Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

Indicațiile

- **hiperaldosteronismul primar (boala Kron în cazul imposibilității intervenției chirurgicale);**
- **hiperaldosteronismul secundar în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă etc.;**
- **hipertensiunea arterială (în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie);**
- **edeme la nou-născuți și copii în primele luni de viață.**
- **edeme refractare, în asociere cu furosemid;**
- **hipokaliemie, profilaxie și tratament în cazuri refractare;**
- **situații ce necesită ↑ potasiului în organism (paralizie familială, miastenie gravă, aritmii ectopice cu hipokaliemie, ileus cu hipokaliemie).**

Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

Contraindicațiile și precauții

- Hiperkaliemie, hipercalcemie, hiponatriemie;
- insuficiență renală acută;
- insuficiență hepatică gravă;
- graviditatea (I trimestru), lactația;
- **cu precauție** în: insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kalium, inhibitorii enzimei de conversie.

Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

Reacțiile adverse

- hiperkaliemie, hponatriemie;
- acidoză metabolică;
- dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostome);
- ginecomastie, impotență la bărbați;
- hirsutism la femei;
- somnolență, cefalee, erupții cutanate



Antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului

Mecanismul de acțiune

- triamterenul și amiloridul blochează canalele selective pentru Na dereglând transportul lor pasiv prin membrana apicală;
- posibil, influențează asupra proteinelor ce asigură transportul Na, iar reducerea secreției K este secundară.

Indicațiile

- maladiile cardiovasculare cronice (hipertensiunea arterială etc.)
- insuficiența cardiacă cronică;
- în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie.



Antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului

Contraindicațiile

- hiperkaliemie hipercalcemie, hiponatriemie;
- insuficiență renală acută;
- insuficiență hepatică gravă;
- graviditatea (I trimestru), lactația;

Precauție în:

- insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie

Antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului

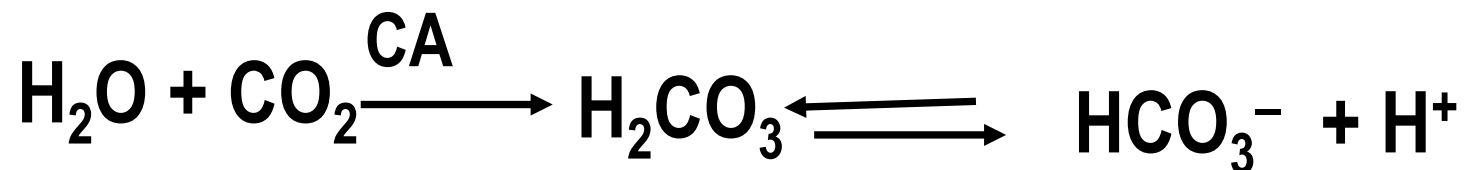
Reacțiile adverse

- hiperkaliemie, hponatriemie;
- acidoză metabolică;
- dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostome);
- **traimteren:** dureri musculare, anemie megaloblastică, hiperglicemie, hiperazotemie;
- **amilorid:** parestezii, colaps, dureri musculare, hiperglicemie

Inhibitorii carboanhidrazei

Mecanismul de acțiune

- inhibă carboanhidraza ce catalizează reacția de hidratarea și deshidratarea a acidului carbonic (H_2CO_3);
- nu are loc schimbul ionului de H cu Na;
- inhibă carboanhidraza în alte țesuturi (ochi, creier) cu ↓ secreției de bicarbonat în umoarea apoasă și licvorul cerebrospinal;
- se pierd cantități importante de HCO_3 ce duc la o acidoză hipercloremică toxică cu ↑reabsorbției Na și Cl în alte segmente ale tubilor renali;
- efectul diuretic se micșorează la utilizarea continuie de câteva zile;
- inhibă carboanhidraza din focarul epileptic.



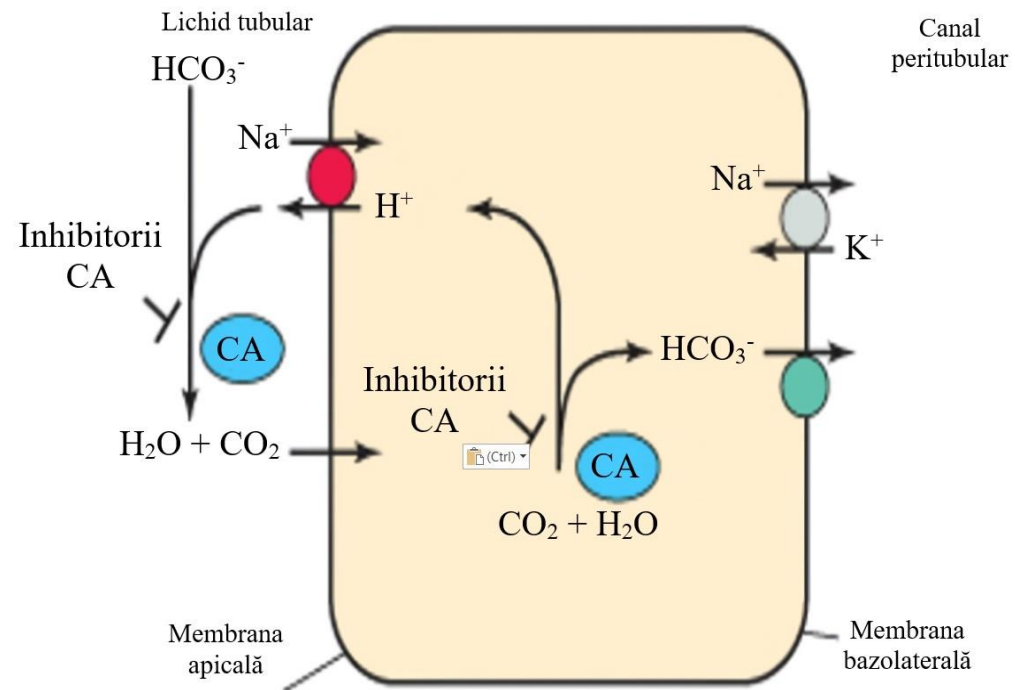
Inhibitorii carboanhidrazei

Efectele.

diuretic moderat de durată medie, care se ↓ la utilizarea timp de câteva zile (3-5 zile);

Tub proximal

- antiglaucomatos;
- antisecretor gastric;
- anti epileptic.



Inhibitorii carboanhidrazei

Indicațiile

- **glaucom;**
- **alcalinizarea urinei;**
- **alcaloza metabolică;**
- **epilepsie;**
- **formele acute ale maladiei alpiniștilor;**
- **unele forme de paralizie periferică hipocalciemică;**
- **hiperfosfatemie gravă (pentru excreția fosfaților)**

Contraindicațiile

- **hipersnsibilitate la sulfonamise**
- **insuficiență hepatică gravă, ciroză hepatică;**
- **insuficiență reanală;**
- **insuficiența suprarenalelor;**
- **precauții la bolnavii cu diabet zaharat, acidoză, graviditate, afecțiuni mdulare.**

Inhibitorii carboanhidrazei

Reacțiile adverse

- **acidoză metabolică hipercloremică;**
- **fosfaturie și hipercalcemie cu formarea de calculi renali;**
- **hipokaliemie, hiponatriemie;**
- **somnolență și parestezii la doze mari;**
- **reacții alergice (febră, erupții, nefrită interstițială, mielosupresie).**

Preparatele antigutoase

sunt remedii ce inhibă formarea sau sporesc eliminarea acidului uric

A. Preparatele utilizate în criza gutoasă

1. cu acțiune specifică: *colchicină*

2. cu acțiune nespecifică:

- antiinflamatoare nesteroidiene: fenilbutazonă, diclofenac, ibuprofen
- antiinflamatoare steroidiene: prednisolon, metilprednisolon, trimcinolonă, dexametazonă;
- Inhibitorii IL-1: anakinra, canakinumab;
- Inhibitorii caspazei: pralnacasan;
- Inhibitorii inflamasonului: dapansurtil.

Preparatele antigutoase

sunt remedii ce inhibă formarea sau sporesc eliminarea acidului uric

B. Preparatele utilizate în profilaxia gutei:

1. Uricoinhibitori (uricostatice):

- Inhibitorii xantinoxidazei: alopurinol, *febuxostat*, *topiroxostat* ;
- Inhibitorii purinnucleozid fosfatazei: *ulodesina*;

2. Uricozurice (uricoelimatorii):

- probenecid, sulfinpirazonă, *etebenicid*, *benzbromaronă*
- Inhibitorii transportului acidului uric: arhalofenat, lesinurad, levotofisopam;
- Inhibitorii cotransportului sodiu-glucoză 2 – canagliflosina;

3. Uricolitice: pegloticaza (uricazs recombinată);

4. Preparate cu mecanisme duale: arhalofenat;

5. Preparate ce cresc eliminarea gastrointestinală: omeprazol, pioglitazonă, astemizol;

6. Preparate din diverse grupe: atorvastatina, fenofibrat, amlodipina;

7. Prebiotice și probiotice;

8. Fitopreparate.

Colchicina

Mecanismul de acțiune

- Colchicina + tubulina (proteină din microtubulii celulari) → inhibă activitatea polinuclearelor neutrofile (diapedeza, fagocitoza etc.)

Efectele antiinflamatoare:

- inhibă migrarea leucocitelor spre focarul inflamator;
- reduce fagocitoza cristalelor de acid uric;
- blochează metabolismul polinuclearelor din zona inflamată;
- împiedică eliberarea enzimelor lizozmale și a mediatorilor proinflamatori

Colchicina

- **Indicațiile:**

- tratamentul crizei de gută;
- prevenirea crizelor de gută;
- alte: artrita acută la bolnavii cu sarcoidoză, sclerodermie, poliartrita reumatoidă.

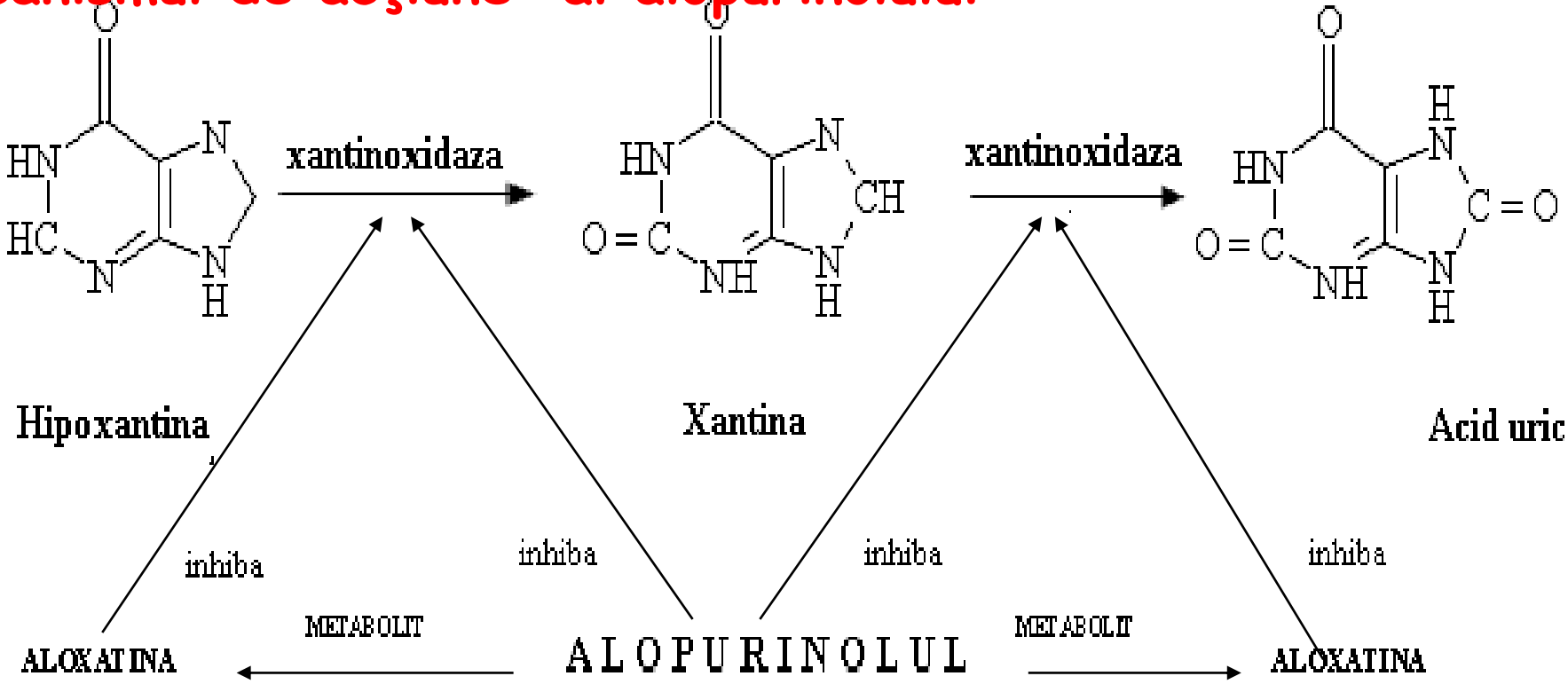
- **Contraindicațiile**

- insuficiență renală avansată;
- hemopatii maligne (supraveghere strictă în caz de tratament cu citostatice)
- sarcină și lactație;
- maladii hepatice avansate;

- **Reacțiile adverse**

- dereglări digestive funcționale: greață, vomă, dureri abdominale intense, diaree;
- tulburări hematologice: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică;
- dereglări sexuale: azospermie, cicluri anovulatorii;
- reacții alergice: erupții cutanate; diverse: alopecie, necroză locală la injectarea paravenoasă.
- În caz de supradozare: simptome digestive marcate, deshidratare, stare de șoc, anurie, convulsii, deprimare respiratorie.

Mecanismul de acțiune al alopurinolului



- **blocarea formării metabolice a acidului uric prin inhibarea competitivă a xantinoxidazei și necompetitivă prin metabolitul alopurinolului – aloxantina, acțiunea căruia este mai slabă, dar de durată mai lungă;**
- **blocarea formării acidului uric determină scăderea uricemiei, favorizează dizolvarea cristalelor de urat din tofii gutuși;**
- **eliminarea urinară a uratului scade și apar hipoxantina și xantina.**

Alopurinol

Indicațiile

- hiperuricemii primare sau secundare;
- guta cu tofi și artrită, în prezența nefropatiei și/ sau a calculozei uratice;
- stările de hiperuricemie, provocate de distrugerea celulară masivă în unele boli canceroase: leucemii, limfoame etc.;
- chimioterapie și radioterapie;
- psoriasis;
- terapia masivă cu glucocorticoizi etc.

Contraindicațiile:

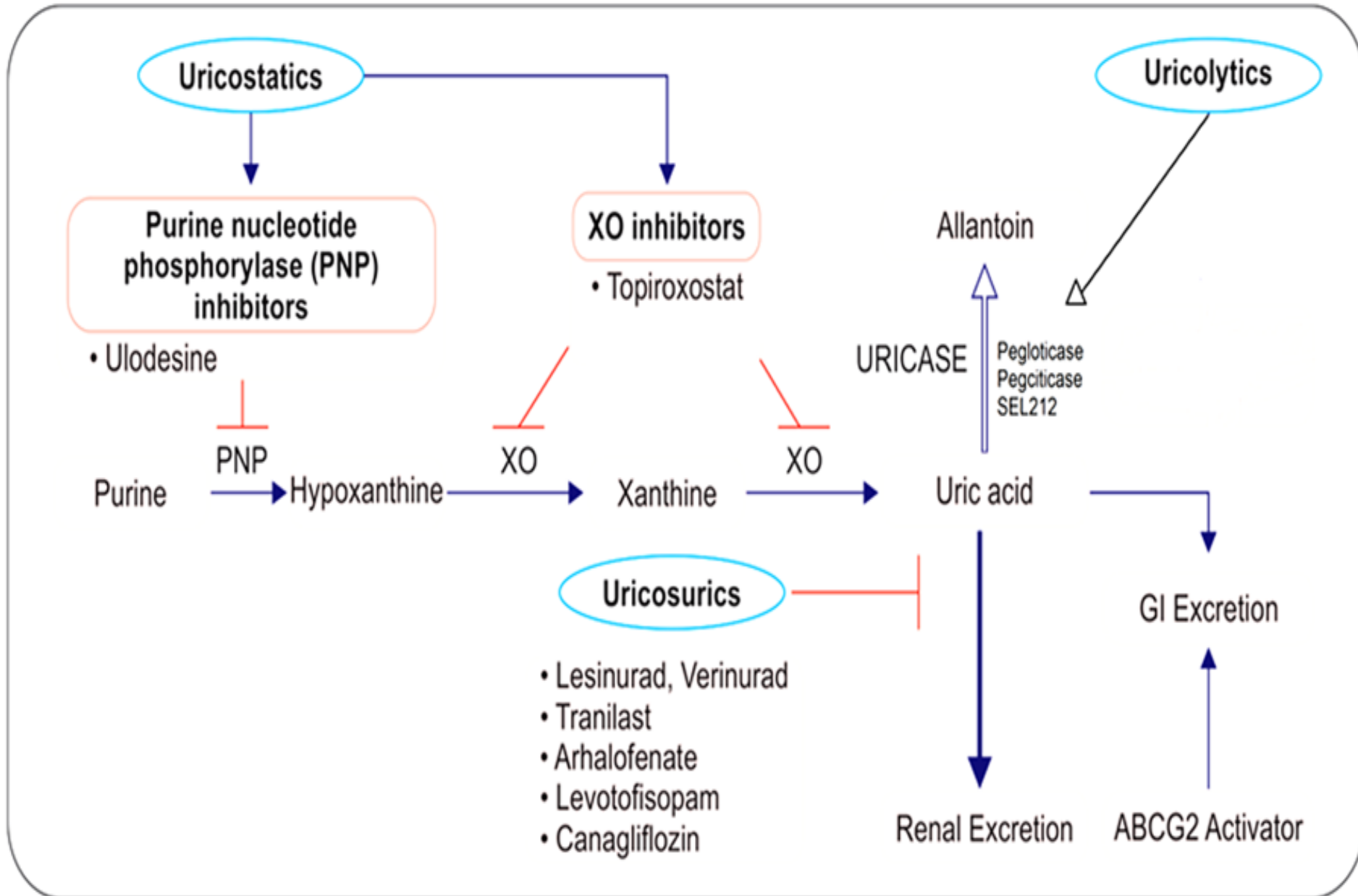
- criza acută de gută;
- sarcină și lactație;
- insuficiență hepatică și renală gravă;
- hipersensibilitate la preparat

Alopurinol

Reacțiile adverse:

- Dereglări digestive: greață, epigastralgi (îndeosebi pe stomac gol), diaree;
- Reacții alergice:
 - erupții cutanate papuloeritematoase, pruriginoase;
 - dermatită exfoliativă (cu fenomene de vasculită, febră),
 - sindromul Stevens–Johnson;
- Reacții de hipersensibilitate (febră, erupții cutanate, eozinofilie, adenopatii, artralgi);
- Rar: cefalee, vertij, depresie medulară, alopecie, ginecomastie;
- Creșterea tranzitorie a transaminazelor.

Uricostatice, uricosurice și uricolitice



URICOZURICELE

Mecanismul de acțiune

- Probenecidul, sulfinpirazona și benzbromarona inhibă reabsorbția acidului uric la nivelul tubilor proximali cu facilitarea eliminării lui și ↓uricemiei.

Efectele farmacodinamice:

- ↑ eliminarea urinară a acidului uric (uricozuria);
- ↓ nivelul acidului uric în sânge (uricemia);
- mobilizează urații din țesuturi, cu ↑concentrației acidului uric (ce poate acutiza guta până la accese);
- potența uricozurică și durata efectului, în funcție de preparat, descrește astfel: benzbromaronă (24-48 ore) >sulfinpirazonă (12 ore)>probenecid (12 ore);
- inhibă secreția tubulară a benzilpenicilinei (probenecid);
- acțiune antiagregantă (sulfinpirazonă);

URICOZURICELE

Indicațiile:

- tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală (probenecid, sulfinpirazonă);
- tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală și scăzută (benzbromaronă);
- tratamentul hiperuricemiei simptomatice (benzbromaronă, probenecid);
- endocardita streptococică (probenecidul ca adjuvant în tratamentul cu benzilpenicilină).

Contraindicațiile:

- criza de gută;
- sarcină (sulfinpirazonă, benzbromaronă);
- ulcer gastroduodenal evolutiv (probenecid, sulfinpirazonă);
- afecțiuni renale (probenecid, sulfinpirazonă);
- insuficiență hepatică (sulfinpirazonă);
- hiperuricemie în hemopatiile maligne (probenecid, benzbromaronă);
- deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (probenecid);
- hiperuricemie prin hiperproducție de acid uric (probenecid).

Reacțiile adverse

Probenicid:

- fenomene dispeptice: greață (8 – 10%);
- erupții cutanate și alte reacții alergice;
- disfuncție renală și hepatică;
- sindrom nefrotic (rareori);
- anemie aplastică;
- excitația sistemului nervos.

Sulfinpirazona:

- tulburări digestive (rar);
- ulcer, hemoragii gastro-intestinale (foarte rar);
- erupții cutanate, febră;
- anemie, leucopenie; trombocitopenie, agranulocitoză;
- afectare toxică a ficatului și rinichilor.

Uricoliticele

- ❖ Pegloticaza inhibă uricaza, enzimă ce transformă acidul uric în alantoină solubilă în apă, cu facilitarea excreției prin urină.
- ❖ Pegloticaza recombinantă, eficientă în gută, este foarte imunogenă cu formarea de anticorpi.
- ❖ Pegloticaza pegilată determină scăderea imunogenității, dar totuși duce la formarea de anticorpi antipegloticaze.
- ❖ SEL212 este uricază pegilată administrată concomitent cu ImmTOR7 pentru a reduce formarea de anticorpi față de pegloticază medicament (care sunt produsul răspunsului imun la medicamentele biologice). Se consideră o terapie de substituție a uricasei cu reacție imună îmbunătățită, concepută pentru utilizare în guta refractară.(fază 3 studii clinice).

Preparatele utilizate în urolitiază

I. Preparatele ce modifică pH-ul urinei:

❖ **Ce acidifică urina:** amoniu clorid și citrat, arginină și calciu clorid

❖ **Ce alcalinizează urina:** hidrocarbonat de sodiu, magurlit, blemaren, soluran, solimoc, uralit

II. Preparatele spasmolitice:

➤ **Miotrope:** drotaverina, papaverina, bendazol etc.

➤ **M-colinoblocante:** atropina, platifilina etc.

➤ **Vegetale:** cistenal, pinabina, avisan, urolesan, fitolizină etc

III. Preparatele antimicrobiene:

Antibioticele

Sulfamidele

Nitrofuranii

Chinolonele etc.

Preparatele utilizate în dereglările echilibrului hidro-electrolitic

Clasificarea A. *Soluțiile cristaloid*

1. Soluțiile saline:

- **izotone:**

- simple- soluția 0,9% clorură de sodiu;
- polielectrolitice - soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer–Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.

- **hipotone:**

- simple - soluție clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;
- polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.

- **hipertone** – clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%

2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%

Preparatele utilizate în dereglările echilibrului hidro-electrolitic

B. Sărurile minerale

- **Preparatele kaliului** – kaliu clorid, kaliu hidrocarbonat, kaliu actat, asparcam, panangină;
- **Preparatele natriului** – natriu clorid, natriu hidrocarbonat, natriu acetat, natriu lactat, natriu citrat
- **Preparatele calciului** – calciu clorid, calciu gluconat, calciu carbonat, calciu levulinat etc.
- **Preparatele magneziului** – magneziu sulfat, magneziu clorid, magneziu oxid, magneziu hidroxid, asparcam, panangină

Preparatele utilizate în deshidratarea izotonă

Soluția 0,9% clorură de sodiu (soluția salină izotonă, serul fiziologic).

Proprietățile farmacologice.

- conține 154 mmol Na și 154 mmol Cl în 1000 ml soluție,
- constituenți normali ai lichidului extracelular
- esențiali pentru menținerea echilibrului electrolitic.
- menține presiunea osmotică a plasmei și lichidului extracelular.

Indicațiile:

- în hipovolemie ca substituent al volumului sângelui circulant;
- în deshidratarea izotonă;
- ca solvent (dizolvarea și/sau diluarea) al preparatelor
- în alcaloză hipocloremică.

Contraindicațiile

- stări de acidoză;
- deshidratarea hipertonă;
- hipernatriemie, hipoproteinemie,
- hipokaliemie; hipoglicemie;
- predispoziție la dem pulmonar, cerebral;
- insuficiența cardiacă congestivă;
- insuficiența renală.

Reacțiile adverse.

- febră,
- tahicardie, hipertensiune arterială;
- edeme,
- dispnee;
- cefalee, amețeli, neliniște, slăbiciune;
- dureri locale, abcese;
- acidoză la utilizarea îndelungată;
- reacții anafilactoide la infuzia preparatelor cu temperaturi joase, necalitative (prezența impurităților)

Preparatele utilizate în deshidratările hipotone

Soluțiile hipertone clorură de natriu (5%;5,85%;10%;20%)

Proprietățile farmacologice.

- Soluția 5,85% NaCl reprezintă un substituent al ionilor de sodiu.
- Poate fi folosit ca substituent plasmatic.
- Preparatul manifestă efect deshidratant și antimicrobian

Indicațiile:

- hiponatriemie marcată (hipocloremie);
- deshidratare hipotonă;
- gargarisme în anginele catarale;
- tratamentul local al plăgilor în chirurgie.

Soluțiile hipertone

Contraindicațiile:

- hipervolemie; hipertensiunea arterială,
- insuficiența cardiacă; insuficiența renală;
- edeme periferice și edem pulmonar;
- toxicoza gravidelor.

Reacțiile adverse.

- Reacția adverse principală este hipernatriemia, care se manifestă prin sete, neliniște, slăbiciune, tahipnoe, iar la depășirea nivelului sodiului de 170 mmol/l (mEq/l) se instalează coma

Preparatele utilizate în deshidratările hipertone

Soluția hipotonă (0,45%) NaCl pe glucoză

- la 1000 ml - 31 mmol Na⁺ și Cl, 33,8 g glucoză.
- Se utilizează preponderent pentru restabilirea apei pierdute în deshidratările hipertone (deshidratarea intracelulară),
- glucoza este utilizată în metabolism ca resursă energetică

Preparatele utilizate în tratamentul dereglărilor acido-bazice

Medicația acidifinantă

- amoniu clorid,
- natriu clorid,
- kaliu clorid,
- acid clorhidric,
- L-arginină, L-lizină,
- acid ascorbic,
- spironolactona.

Medicația alcalizantă:

hidrocarbont de Na,
acetat de natriu,
citrat de natriu,
lactat de natriu,
trometamol.

Preparatele utilizate în stările de acidoză.

Hidrocarbonatul de natriu.

Proprietățile farmacologice.

- NaHCO_3 intră în reacții cu valențele acide (H^+):
$$\text{NaHCO}_3 + \text{H}^+ = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{Na}^+$$
- acționează rapid, preponderent în spațiul intravascular și extracelular.
- NaHCO_3 de natriu se folosește în acidoza metabolică.
- Intravenos se recomandă
 - 200-500 ml/zi 1,4%;
 - 200 ml/zi 4%
 - 75-100 ml 8,4%.
- Oral se indică câte 8-10 g/zi.

Hidrocarbonatul de natriu

Contraindicațiile

- alcaloza metabolică;
- hipokaliemie, hiponatriemie;
- stări ce nu necesită supliment de natriu (insuficiența cardiacă, edem pulmonar, edeme generalizate, eclampsie etc.)

Reacțiile adverse:

- alcaloză metabolică; edem pulmonar;
- încărcare hidrosodică și osmotică;
- agravarea insuficienței circulatorii;
- risc de aritmie în alcaloză; acidoză intracelulară.

Trometamol (trisamina, tris, THAM)

- acționează ca bază aminată care după reacția cu apa:
$$\text{THAM} + \text{H}_2\text{O} = \text{THAMH}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-.$$
- Hidroliza preparatului depinde de pH-ul mediului. Astfel, la un pH=6,9 1 litru THAM 0,3M corespunde la 270 mEq HCO₃; și numai la 210 mEq la pH = 7,40.
- Trometamolul difuzează mai bine (55% din greutatea corporală) față de NaHCO₃ (33%) cu o alcalinizare mai mare a spațiului intracelular.
- La molaritate egală puterea de alcalinizare e mai mică ca a NaHCO₃.
- avantaj - conținutul mic de natriu (29 mEq/l),
- dezavantajele: inhibiția respirației, inducerea unei hiperosmolarități prin THAMH⁺.
- Preparatul se administrează intravenos în general 250-750 ml/zi

L-arginina clorhidrat.

- **Se livrează în fiole soluție molară (21,07%) 20 ml ce conține câte 1 mmol/ml clor și L-arginină.**
- **utilizată în tratamentul alcalozei metabolice grave care nu e posibilă prin NaCl sau KCl din cauza limitării introducerii cationilor.**
- **L-arginina conține H⁺ și Cl fără alți cationi de aceea este utilă în tratamentul alcalozei grave.**
- **Se indică în alcaloză, insuficiență hepatică cu hiperamonemie.**
- **este contraindicată în acidoze.**

Soluția KCl 4%.

- **Indicațiile:** hipokaliemie, alcaloză hipokaliemică, supliment la soluțiile infuzabile fără kaliu.
- **Contraindicațiile:** hiperkaliemia, hipercloremia, oliguria, anuria, prudență în insuficiența cardiacă.
- Se preferă administrarea soluției molare (7,4% 1ml = 1mmol KCl). Dacă nu sunt indicații se recomandă câte 20-30 mmol K⁺/oră sau 100-150 mmol K⁺/zi.

Substituienții de volum plasmatic

Clasificarea A. Soluțiile cristaloides

1. Soluțiile saline:

a) izotone:

- simple - soluția 0,9% clorură de sodiu;
- polielectrolitice - soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer – Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan

b) hipotone :

- simple - soluția clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;
- polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.;

c) hipertone :

- soluția clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%.

2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.

Substituenții de volum plasmatic

B. Soluții coloidale

1. Dextranii:

- cu masă moleculară mică - neopolividon, manitol, sorbitol;
- cu masă moleculară medie - dextran 40;
- cu masă moleculară mare - dextran 70.

2. Amidonuri – hidroxietilamidon (volecam, poliver, venofundin, longasteril, refortan, stabizol etc.);.

3. Polimerii polipeptidici - poligelina, oxipoligelatina, gelatin-polisuccinat.

4. Preparatele sângelui – albumina umană, plasma.

Dextranii 40 și 70

- *efect de volum* – restabilesc VSC prin volumul de dextran administrat și lichidul atras din țesuturi;
- *efect hipertensiv* – ↑ presarcina, debitul cardiac, PA;
- *efect antitrombotic* – ↓ vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;
- *efect diuretic* – ↑ VSC și intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;
- *efect detoxicant* – ↑ VSC → produce hemodiluție cu ↓ concentrației relative a toxicului și ↑eliminarea lui prin acțiunea diuretică).

Dextran 40 și 70

Indicațiile

- **tratamentul și profilaxia șocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.);**
- **maladii cauzate de dereglări ale microcirculației;**
- **profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynoud, chirurgia vasculară și plastică, cardiochirurgie;**
- **tratamentul intoxicațiilor în combustii, peritonite etc.;**
- **hipotensiuni arteriale acute.**

Dextranii 40 și 70

Contraindicațiile.

- insuficiența cardiacă avansată;
- insuficiența renală cu oligurie sau anurie;
- traumele cerebrale cu hipertensiune intracraniană;
- ictus hemoragic;
- diateze hemoragice,
- trombocitopenie;
- reacții alergice la preparat.

Reacțiile adverse.

- reacții alergice sau anafilactoide (prurit, urticarie, artralгии până la șoc anafilactic);
- micșorarea coagulabilității la doze mari;
- supraîncărcarea circulației sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficiență cardiacă;
- acidoză la administrarea de volume mari (îndeosebi pentru dextran 70);
- reacția de pseudoaglutinare

Dextranii cu masă moleculară mică.

Efectele

- **efect detoxicant** – prin adsorbția toxinelor și \uparrow VSC \rightarrow produce hemodiluție cu \downarrow concentrației relative a toxicului și \uparrow eliminarea lui prin acțiunea diuretică);
- **efect diuretic marcat** – \uparrow VSC și intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;
- **efect de volum-** restabilesc VSC prin volumul de dextran administrat și lichidul atras din țesuturi;
- **efect hipertensiv** – \uparrow PA, debitul cardiac, presarcina
- **efect antitrombotic** – \downarrow vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;

Dextranii cu masă moleculară mică.

Indicațiile :

- intoxicații în peritonite, combustii, boala actinică, postoperatorii, infecțiile gastrointestinale, septicemie, boala hemolitică și toxemiile nou-născuților;
- intoxicații cu medicamente și toxine dializabile;
- toxicoza gravidelor.

Eficacitatea este comparativ mai mică în:

- tratamentul și profilaxia șocul hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.):
- maladii cauzate de dereglări ale microcirculației;
- profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynoud, chirurgia vasculară și plastică, cardiochirurgie.
- Enteral se indică: în infecțiile gastrointestinale acute, toxico-infecțiile alimentare; insuficiența hepatică sau renală acută; toxicoza gravidelor etc.

Dextranii cu masă moleculară mică.

Contraindicațiile:

- insuficiența cardiacă avansată congestivă;
- alergii grave;
- hemoragii intracraniene;
- astmul bronșic;
- nefrita acută.

Reacțiile adverse.

- **La administrarea rapidă:** hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee,
- la administrarea internă greață, vomă.
- Sunt descrise cazuri de dermatoză papuloasă difuză, hepatosplenomegalie

Hidroxietilamidon (refortan etc.)

Farmacodinamia.

- Este o amilopectină hidroxilată cu masa moleculară de 40000; 130000; 200000 și 450000
- Are proprietăți coloidale asemănătoare celor ale albuminei umane cu \uparrow VSC mai mult decât cantitatea introdusă.
- Efectul se menține 36 ore.

Indicațiile.

- tratamentul și profilaxia stărilor de hipovolemie și șoc: hemoragic, traumatic, septic, combustional;
- hemodiluție izovolemică.

Polimerii polipeptidici.

Indicațiile

- în șoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional etc.).

Contraindicațiile.

- sensibilitate la preparat;
- insuficiența cardiacă avansată;
- asocierea cu sângele citrat.

Reacțiile adverse.

- reacții alergice cu erupții urticariene, dispnee, hipotensiune, foarte rar șoc anafilactic;
- suprasolicitarea circulatorie cu insuficiență cardiacă etc.

Albumina umană.

- Soluția izotonă de 5% - ca substituent de plasmă în condiții de hipovolemie.
- Soluția hipertona de 10 și 20% - aport de proteină și reface volemia.

Indicațiile

- ↑ VSC în șocul hemoragic, traumatic etc.;
- Hipoproteinemie – în combustii, după intervenții chirurgicale sau când se produc pierderi acute de sânge, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, pancreatita acută, procese supurative cornice, afecțiuni gastro-intestinale

Albumina umană

Contraindicațiile:

anemia gravă, insuficiența cardiacă severă, hipersensibilitate la preparat.

Precauțiile.

- Bolnavii traumatizați (↑ PA cu hemoragii).
- În caz de deficit de pompă cardiacă sau hipertensiune arterială - risc de supraîncărcare circulatorie și edem pulmonar).

Reacții adverse.

- Rareori provoacă salivație, greață, vomă, dureri lombare, urticarie, reacții febrile, șoc anafilactic.

Mulțumesc pentru atenție

