

DESPRE MECANISMUL DE ACȚIUNE ȘI APLICAREA TERAPEUTICĂ A NOILOR MEDICAMENTE DIURETICE*

György Feszt

Progresele uriașe pe care le-a obținut în cursul ultimului deceniu industria socialistă chimico-farmaceutică a patriei noastre, sînt marcate prin realizarea a numeroase preparate farmaceutice noi. Una din realizările mai recente este preparatul Diuramid, care sintetizat de cîțiva ani în Institutul de Cercetări Chimico-Farmaceutice din București se va da în curînd în consum. Informînd pe medici și farmaciști despre acest medicament diuretic indigen nou, dorim să prezentăm totodată o expunere succintă despre problema noilor medicamente diuretice în general.

Diureticele sînt medicamente a căror proprietate farmacodinamică comună este aceea de a mări eliminarea renală a ionilor și a apei. Deși efectul lor final este ușor de evaluat din punct de vedere farmacologic, mecanismele întime ale acțiunii multora din ele nu au fost elucidate decît în zilele noastre, datorită progreselor fiziologiei renale.

Spațiul limitat nu ne îngăduie să tratăm nici chiar pe scurt aceste progrese. Totuși socotim necesar să amintim cîteva noțiuni elementare. Unitatea funcțională a rinichilor o constituie nefronul care se compune din glomerul și tubul. Glomerulul produce un ultrafiltrat plastic în cantitate de aprox. 125 ml pe minut, condiție indispensabilă a uropoiezi care se reglează mai ales prin mecanisme hemodinamice de natură neuro-reflexă. 98—99% din filtratul glomerular este reabsorbit prin tubuli, ale căror celule dotate cu o amplă gamitură enzimatică îndeplinesc alît o funcție de reabsorbție selectivă cit și una de excreție. Activitatea tubulară este supusă unei reglări neuro-hormonale, al cărei arc reflex cu plecare din osmo și volum receptor cuprinde secreția adiuretinei și a hormonului de economisire a sodiului, a aldosteronei. Efectele diuretice remarcabile ale unor hormoni corticosteroizi ca delta-cortizonul (prednison) se explică tocmai prin reducerea secreției de aldosteron.

Medicamentele diuretice folosite în primul rînd pentru drenarea edemelor modifică echilibrul dinamic al funcției glomerulotubulare viciat care se instalează odată cu formarea edemelor. Mai ales diminuarea farmacodinamică a reabsorbției tubulare produce o diureză abundentă; astfel, scăderea cu 1% a reabsorbției, dublează cantitatea de urină eliminată.

În general diureticele măresc primordial excreția ionilor, iar ca efect secundar, prin ridicarea concentrației osmotice a filtratului glomerular, antrenează și eliminarea crescută de apă.

Diureticele sînt foarte numeroase. Omițînd dintre ele multe medicamente clasice, vom expune numai cîteva, rezultate din cercetările mai recente, grupîndu-le din punct de vedere al structurii chimice.

Diureticele noastre cele mai active sînt încă și astăzi cele mercuriale, printre care se numără preparatul indigen Mercurit. Ele exercită un efect extrarenal de mobilizare a lichidului interstițial, dar înlătură reținerea de electroliți în primul rînd prin blocarea sistemelor de fermenți sulfhidrici care efectuează reabsorbția tubulară a clorurii de sodiu. Eliminarea crescută de cloruri poate duce la o alcaloză hipocloremică, avînd drept consecință scăderea efectului diuretic. Acesta poate fi restabilit prin administrarea clorurii de amoniu pe care o conține preparatul indigen Diurocard.

Grupa clasică a derivaților purinici s-a îmbogățit în ultimii ani cu mai mulți derivați noi de teofilină. Aceștia nu prezintă însă avantaje prea importante și nu au reușit să înlocuiască medicamentele clasice ale aceleiași grupe, ca: Teosalul, Corfilina

* Comunicare ținută la Zilele farmaceutice ale R.A.M. 3-5 iulie 1959.

și Glucofilina indigenă. E adevărat că măresc filtrația glomerulară și scad reabsorbția tubulară a clorurii de sodiu, însă activitatea lor diuretică este mult mai slabă decât a compuşilor mercuriali.

În ultimul deceniu s-au descoperit mai multe diuretice nemercuriale cu o structură heterociclică. Mai întâi au apărut derivații triazinici din grupa cărora cel mai avantajos este 2-p-cloranilino-4-amino-1,3,5-triazina. (Neo-urofort, Orpidan etc.) Acest preparat este lipsit de efectele secundare nedorite ale altor derivați triazinici, dar acțiunea lui în edemul cardiac este destul de limitată. O grupă mai nouă a derivaților heterociclici o formează derivații de aminouracil, de exemplu 1-alil-3-etil-6-aminouracilul. Mecanismul acțiunii lor pare a fi identic cu acela al diureticelor purinice, dar și aceste medicamente prezintă anumite inconveniente: tulburări gastro-intestinale și instalarea rezistenței în cursul unei administrări prelungite.

Eficacitatea diureticelor mercuriale nu a fost depășită decât de cel mai nou diuretic nemercurial, descoperit în anul trecut: dihidroclorotiazidul, a cărui structură chimică e următoarea: 6-clor-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiaziazin-1,1-dioxid, fiind un derivat mult mai eficient ca clorotiazidul descoperit cu un an în urmă. Această substanță prezintă o toxicitate extrem de redusă, este activă peroral, acțiunea ei constind în inhibiția reabsorbției clorurii de sodiu și a apei la nivelul celulelor tubulare distale. Primele investigații clinice sînt foarte promițătoare.

O grupă farmacodinamică specială a noilor diuretice o constituie substanțele inhibitoare ale fermentului carbo-anhidrază (prescurtat CAH). Numeroase cercetări relativ recente au conturat clar problema acțiunii multilaterale a acestor medicamente.

Medicamentele moderne inhibitoare specifice ale CAH sînt derivații sulfonamidici printre care cele mai însemnate sînt: diureticul indigen nou, Diuramid, conținind 2-acetilamino-1,3,4-tiohidiazol-5-sulfonamidă, sau acetazolamidă, identică cu preparatele Diamox, Fonurit, de peste hotare, (în continuare prescurtat: DA), precum și 4,4-disulfonamido-difenilmetanul sau nrexonul.

CAH catalizează hidratarea dioxidului de carbon și deshidratarea acidului carbonic. CAH are un rol important în transportul sanguin și în eliminarea pulmonară a CO_2 , precum și în funcțiunea celulelor care produc o secreție acidă sau alcalină.

În ceea ce privește relația dintre structura chimică și activitatea biologică a derivaților inhibitori de CAH, s-a dovedit că efectul inhibitor al CAH necesită integritatea radicalului SO_2NH_2 nesubstituit, iar grupul NH_2 liber, de care țin proprietățile bacteriostatice ale sulfonamidelor, este în această privință, fără importanță. Din această cauză, principalele preparate sulfonamidice bacteriostatice nu posedă un efect diuretic, iar derivații diuretici utilizați, în lipsa radicalului NH_2 în poziție para, sînt lipsiți de activitate bacteriostatică.

DA administrat peroral se resoarbe bine din tubul digestiv, concentrația ajungind în sînge la punctul maxim după 2 ore. În organism nu se metabolizează, ci se elimină rapid cu urina, aproximativ 90% în 24 ore. Efectul dozei unice durează circa 8 ore.

Efectele principale ale DA, anume acțiunea diuretică și modificarea echilibrului electrolic și acido-bazic, sînt strîns legate între ele, ambele provenind din inhibiția CAH-ei celulelor tubulare renale. DA nu influențează activitatea altor enzime, a ATP-azei sau a succindehidrazei, inhibitate de diureticele mercuriale. De asemenea nu produce nici modificări hemodinamice ca derivații purinici, iar efectul pe care-l produce este independent de prezența hormonilor mineralocorticoizi.

Se știe că una dintre funcțiunile cele mai importante ale celulelor tubulare o constituie excreția ionilor de H, rezultați din disocierea acidului carbonic, care, la rîndul lui, se formează sub acțiunea catalitică a CAH-ei din apă și a CO_2 . Ionii de H secretați se combină cu radicalii anionici ai sărurilor de sodiu aflate în filtratul glomerular, iar în locul lor, celula tubulară reabsoarbe din filtrat o cantitate echivalentă de ioni de Na, constituind NaHCO_3 care trece în sînge. Acest schimb de cationi condiționat de activitatea CAH servește deci în primul rînd la reabsorbția de NaHCO_3 din filtrat. Tot prin schimbul de H-Na, fosfatul disodic din filtrat devine monosodic, ceea ce face ca aciditatea urinei să crească. Dacă urina este acidă și celula tubulară secretă amoniac, ionii de H formează cu acesta ioni de amoniu, care înlocuind sodiul

în sărurile neutre (cloruri) filtrate, face posibilă reabsorbția unei noi cantități de Na. Dat fiind că ionii de K excretați de celulele tubulare distale își schimbă locul tot cu ionii Na din filtrat, ionii H scad prin competiție eliminarea de K. Acest mecanism realizează prin urmare o economisire de baze, care contribuie la conservarea rezervei alcaline a organismului.

Inhibind CAH tubulară, DA reduce producția și excreția ionilor H, deci scade absorbția de Na, HCO_3 , mărește eliminarea de K, micșorând în același timp eliminarea de cloruri și de amoniu. Eliminarea crescută în primul rând a bicarbonatului sodic antrenează și o mare cantitate de apă, producându-se deci o diureză abundentă odată cu alcalinizarea urinei. Acest mecanism caracteristic condiționează și o modificare a echilibrului acido-bazic al mediului intern, scade nivelul de bicarbonat în plasmă, rezerva alcalină, și se produce o ușoară acidoză de tip metabolic cu o ușoară creștere a cloreimiei.

Din aceste date farmacodinamice rezultă că efectul diuretic al DA va fi pregnant atunci cind plasma sanguină și filtratul glomerular conțin în abundență bicarbonat de sodiu, adică atunci cind hiperhidratarea extracelulară se asociază cu retenția pulmonară a CO_2 . Rezultatele clinice au verificat faptul că DA, care nu atinge eficacitatea diureticelor mercuriale în drenarea edemelor cardiace, este diureticul de elecție în insuficiența cardio-pulmonară. Majoritatea autorilor confirmă că în sindroamele de retenție de CO_2 (în emfizem, fibroză pulmonară, cord pulmonar) DA produce o ameliorare subiectivă foarte însemnată. La acești bolnavi scade dispneea, crește capacitatea vitală. Aceasta se poate explica prin faptul că eliminarea renală de HCO_3 crescută, compensează parțial retenția pulmonară de CO_2 prin insuficiența respiratorie. Este foarte caracteristic acest efect paradoxal la prima vedere, al DA, că deși produce o acidoză metabolică, influențează favorabil acidoza respiratorie.

În urma efectului acidotic al DA, în edemele hepatice sau renale trebuie administrat cu foarte mare prudență, deoarece poate favoriza apariția stării de comă. Efectul acidotic al DA poate fi folosit în schimb în combaterea stărilor de tetanie. În urma aceluiași mecanism, DA este tot atât de eficace ca și clorura de amoniu în potențarea acțiunii diureticilor mercuriali. DA este un diuretic foarte eficace în edemele cauzate de cortizon sau ACTH și în edemele gravidice.

O proprietate caracteristică a acțiunii DA este că efectul inițial scade după câteva zile de tratament. Din această cauză în cursul administrării medicamentului nici nu se produce o acidoză periculoasă. Mecanismul acestui fenomen de autolimitare a efectului nu este perfect lămurit. Pare verosimilă ipoteza potrivit căreia ar fi vorba de pierderea bicarbonatului din organism. Efectul diuretic al DA ar putea fi susținut administrând concomitent bicarbonat de potasiu în doze zilnice de 10 g. Din cauza fenomenului de limitare se recomandă ca DA să fie administrat intermitent, câte 250—750 mg zilnic, timp de 3—4 zile, după care se intercalează o pauză de 2—3 zile.

Acțiunea puternic inhibitorie a DA asupra CAH se exercită nu numai la nivelul tuburilor renale ci și în alte organe, însă DA nu reduce uniform funcțiunile prestate de acest ferment. Astfel dozele diuretice uzuale nu alterează în mod semnificativ fixarea și transportul bioxidului de carbon în sânge și nici eliminarea lui prin plămâni, procese care depind de activitatea CAH eritrocitară.

În schimb efectul inhibitor al DA asupra CAH din epiteliul corpului ciliar al ochiului, acțiune care produce scăderea tensiunii intraoculare prezintă o mare importanță teoretică și practică. Studiul mecanismului acestei acțiuni, ce se utilizează în tratamentul glaucomului, a contribuit la elucidarea problemei controversate a formării umorii apoase a ochiului.

Chiar primele cercetări au dovedit că în opoziție cu mioticele, DA nu acționează prin intensificarea evacuării umorii apoase, ci prin scăderea afluxului ei. Acest efect nu poate fi privit ca o consecință a acțiunii renale a medicamentului, deoarece apare și la animalele nefrectomizate. Corpul ciliar prezintă o activitate carbo-anhidrazică intensă, care este inhibată atât în vitro cât și în vivo prin DA. Conținutul în bicarbonat al umorii apoase este mai înalt decât al singelui și, paralel cu scăderea tensiunii intraoculare, concentrația acestui ion scade și la animalul nefrectomizat la care nivelul

bicarbonatului plasmatic nu este influențat prin DA. În celulele epitelului ciliar DA produce modificări ultrastructurale detectate cu microscopul electronic. Aceste date demonstrează că umoarea apoasă nu se formează printr-un mecanism fizic de filtrare, ci celulele epiteliale ciliare o produc ca o secreție activă în care CAH joacă un rol important.

DA se folosește cu succes mai ales în tratamentul glaucomului acut; în forma cronică a bolii medicamentul trebuie combinat cu miotice.

Menționăm și o altă acțiune terapeutică interesantă a DA, anume eficacitatea lui în tratamentul bolii Menière. Patomecanismul acestei boli, care se manifestă în crize grave de vertij, nu este încă clarificat. Se presupune că creșterea cantității de endomiă în urechea internă ar tulbura organul vestibular și auditiv. După ce s-a demonstrat că urechea internă prezintă o activitate carboanhidrazică intensă, se poate presupune că efectul terapeutic al DA se datorește și la acest nivel inhibiției CAH-ei. Administrarea timp de 10 zile a DA este considerată drept cel mai eficace tratament al acestei afecțiuni.

Se știe că formarea secreției acide a stomacului și a sucului alcalin al pancreasului necesită prezența activității CAH-ei.

Experiențele pe animale au dovedit în mod concordant că doze masive de DA injectate intravenos inhibă secreția gastrică posthistaminică. Dozele orale necesare sînt însă prea mari pentru a putea fi folosite în practică. Astfel, în doze terapeutice, acțiunea diuretică a DA nu se complică prin influențarea funcțiunii secretoare a stomacului. DA scade cantitatea și conținutul în bicarbonați al sucului pancreatic, a cărui secreție e stimulată de secretină. Unii autori s-au străduit să folosească acest efect al DA în necroza pancreasului, în scopul de a-i micșora activitatea secretorică.

Trebuie să menționăm în fine că DA s-a aplicat uneori obținindu-se un anumit succes în tratamentul epilepsiei și al altor stări convulsive, fiind eficace mai ales în combaterea acceselor epileptice minore, a fenomenelor de absență. În experiențe pe șoareci s-a arătat că DA are un efect protector față de convulsile pentazolice. Mecanismul acestui efect antiepileptic nu este încă clarificat. Se poate accepta că deshidratarea tisulară și acidoza metabolică consecințe ale acțiunii renale a DA participă în mecanismul lui. În schimb, cercetările efectuate în legătură cu modificarea presiunii intracraniene sub efectul DA, au dat rezultate contradictorii. Pe de altă parte, prin faptul că DA injectat intravenos suprimă rapid sincronismul paroxistic în electroencefalograma caracteristică acceselor epileptice minore, se poate admite că acest medicament are un efect direct asupra sistemului nervos central. Pentru acest fapt ar pleda și bogata activitate carboanhidrazică a creierului, însă rolul fiziologic al CAH-ei în sistemul nervos central nu este încă bine clarificat.

DA este un medicament foarte puțin toxic. În terapeutică se suportă bine chiar în cursul unei administrări îndelungate. Totuși, poate produce uneori efecte secundare nedorite, care însă nu sînt serioase și cedează odată cu întreruperea tratamentului. Astfel s-au semnalat parestezii, stări de oboseală trecătoare, tulburări gastro-intestinale, foarte rar s-au ivit stări de confuzie pasajeră, s-a descris și un caz de agranulocitoză. DA este contraindicat în insuficiența suprarenală, acidoza renală și nu se va aplica nici în cazurile cu pierderi mari de sodiu și potasiu. Trebuie administrat cu foarte mare prudență la bolnavii cirofici.

Din cele expuse reiese că sintetizarea și punerea în circulație a DA a fost o realizare valoroasă a industriei noastre de medicamente. Prin acest preparat arsenalul nostru terapeutic s-a îmbogățit cu un medicament modern, avînd acțiuni terapeutice multilaterale.

Sosit la redacție: 11 iulie 1959