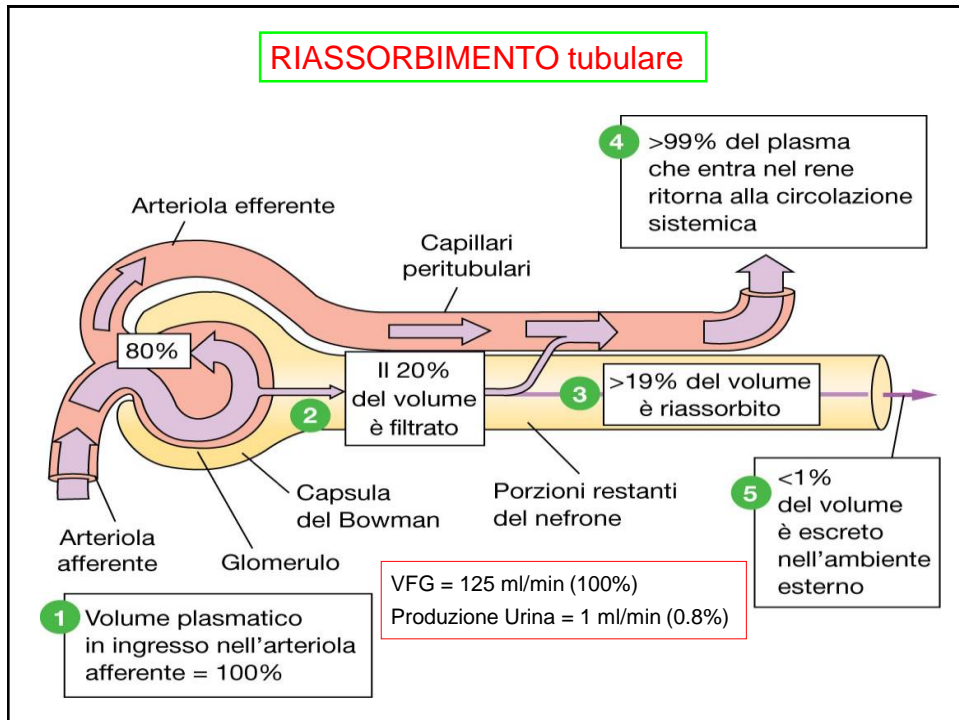


DIURETICI

Sistema renale

- I reni partecipano alla regolazione dell'equilibrio idrosalino e acido-base, eliminano scorie idrosolubili e riassorbono sostanze essenziali (aminoacidi, glucosio, etc.)
- Un adulto sano filtra giornalmente un volume di plasma pari circa a 125-130 ml/min (ultrafiltrato), che viene poi riassorbito al 99% lungo le differenti regioni del tubulo renale
- Il sodio è lo ione quantitativamente più importante per l'equilibrio idrosalino e viene estesamente riassorbito lungo tutto il tubulo con meccanismi di trasporto specifici, insieme all' H_2O e ad altri ioni



Sistema renale

- Nei tubuli si riduce il volume dell'ultrafiltrato e si regola la composizione delle urine.
- Nei tubuli vengono riassorbiti sia H₂O che soluti.
- I movimenti transepiteliali di queste sostanze sono differenti nei diversi segmenti del nefrone.
- Il riassorbimento è basato su sistemi di trasporto sia attivi che passivi.

Meccanismi implicati nel riassorbimento di ioni e H₂O

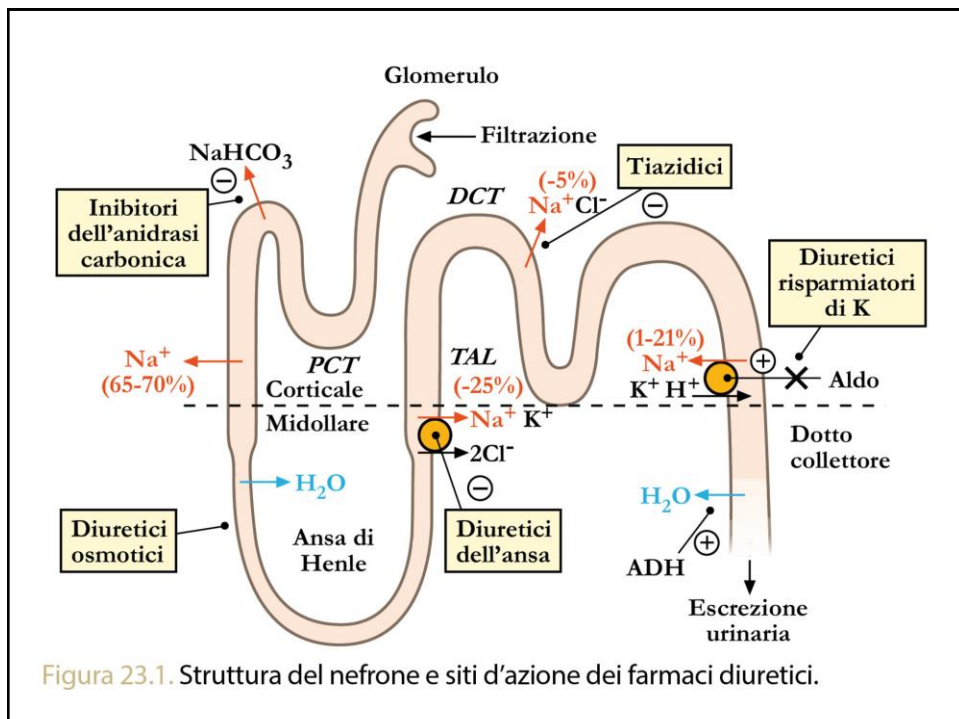
- ❖ **Enzima anidrasi carbonica** (tubulo prossimale)
→ riassorbimento Na⁺ come bicarbonato
- ❖ **Pompa Na⁺/K⁺-ATPasi** (tubulo prossimale e distale)
→ riassorbimento Na⁺ con H₂O e Cl⁻
- ❖ **Pompa Na⁺/K⁺/Cl⁻** (tratto ascendente ansa di Henle)
→ riassorbimento Na⁺ e Cl⁻
- ❖ **Aldosterone** (dotto collettore)
→ riassorbimento Na⁺ ed eliminazione K⁺ a livello di canale del sodio
- ❖ **Ormone antidiuretico** (ADH) (dotto collettore)
→ riassorbimento H₂O

ATC I livello	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die
Italia	166,46	978,8
C - Sistema cardiovascolare	48,98	470,5
Inibitori della HMG CoA reduttasi	7,89	75,1
Antagonisti dell'angiotensina II, non associati	4,54	56,2
Betabloccanti, selettivi	4,34	37,8
Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici	4,31	35,9
Derivati diidropiridinici	4,27	49,7
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati	3,90	84,3
Altri ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti	3,24	7,8
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici	2,75	21,3
Inibitori dell'HMG CoA reduttasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi	2,35	4,5
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti	1,64	11,1
Antagonisti dell'angiotensina II associati a calcio antagonisti	1,49	5,5
Bloccanti dei recettori alfa adrenergici	1,21	7,4
Antiarritmici, classe IC	0,99	4,6
Sulfonamidi, non associate	0,94	27,1
Nitrati organici	0,86	8,2
Bloccanti recettori alfa e beta adrenergici	0,58	3,3
Betabloccanti selettivi e tiazidi	0,55	5,5
Antagonisti dell'aldosterone	0,50	3,2
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), altre associazioni	0,45	2,7
Fibrati	0,38	2,7
Antiarritmici, classe III	0,27	2,9
Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,22	1,6
Derivati benzotiazepinici	0,20	1,2
Derivati fenilchilaminici	0,15	1,3
Betabloccanti, non selettivi	0,14	1,6
Altri preparati cardiaci	0,14	0,4
Betabloccanti selettivi e altri diuretici	0,14	2,0
Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio	0,13	2,4
Diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio	0,12	0,6
Antagonisti dell'angiotensina II in associazione	0,11	0,0

Rapporto
Osmed 2018

DIURETICI

- Tutti i diuretici interferiscono con i meccanismi di riassorbimento del sodio e dell'acqua, inducendo natriuresi e aumento del volume urinario
- Si distinguono diuretici a:
 - debole intensità (**inibitori anidraasi carbonica**, **risparmiatori di potassio**)
 - media intensità (**tiazidi**)
 - elevata intensità (**diuretici dell'ansa** o **drastici** e **diuretici osmotici**)
- Per quanto attiene l'azione antiipertensiva l'intensità dei diuretici si basa sulla natriuresi



Diuretici a debole intensità

Inibitori dell'anidraasi carbonica

-acetazolamide

Agiscono a livello del tubulo prossimale, inibendo la produzione di ioni idrogeno quindi il riassorbimento di sodio bicarbonato. L'effetto diuretico è modesto.

L'acetazolamide trova impiego soprattutto nel trattamento sistemico del glaucoma e negli edemi oculari, è anche indicato nell'edema da insufficienza cardiaca.

Reazioni avverse: allergie, sonnolenza, parestesie, mielodepressione

Diuretici a debole intensità

- **Risparmiatori di potassio**

- **Antagonisti dell'aldosterone**

- Spironolattone** (Aldactone[®], etc.)

- Canreonato di potassio** (generici, Kanrenol[®], etc.)

- Canrenone** (Luvion[®])

- **Bloccanti canali del sodio**

- Amiloride**

- Triamterene**

Risparmiatori di potassio

Gli antagonisti dell'aldosterone, favoriscono l'eliminazione del sodio e il risparmio di potassio nel tratto terminale del tubulo distale e nel dotto collettore.

Vengono utilizzati nell'iperaldosteronismo, nella cirrosi epatica e nello scompenso cardiaco. Lo spironolattone è un pro-farmaco che viene somministrato solo per via orale e trasformato nel fegato a canrenone.

Il canreonato può essere somministrato anche per via endovenosa.

La loro azione diuretica è debole, ma in commercio sono disponibili preparazioni per via orale contenenti associazioni di diuretici risparmiatori di potassio e altri diuretici:

spironolattone + idroclorotiazide (Aldactazide®, etc.)

spironolattone + furosemide (Lasitone®, Spirofur®)

canreonato di potassio + butizide (Kadiur®)

SPIRONOLATTONE

Reazioni avverse:

- iperpotassemia (potenzialmente fatale)
- interferenza con il metabolismo degli ormoni sessuali: menorragia e amenorrea nella donna, ginecomastia e impotenza nell'uomo
- diarrea, gastrite, ulcera; sonnolenza, letargia, confusione, cefalea

Risparmiatori di potassio

Amiloride e triamterene bloccano il canale del sodio a livello di dotto collettore inibendo lo scambio Na^+/K^+

Reazioni avverse: iperkaliemia, nausea, vomito, diarrea, crampi, cefalea (amiloride), vertigine (triamterene)
Sono disponibili solo in associazione con altri diuretici per il trattamento orale di edemi e ipertensione arteriosa:

amiloride + idroclorotiazide (Moduretic®)

triamterene + furosemide (Fluss®)

Diuretici a moderata intensità

- **Tiazidi**

Idroclorotiazide (Esidrex®)

Idroclorotiazide + amiloride (Moduretic®)

Butizide+ canreonato K (Kadiur®)

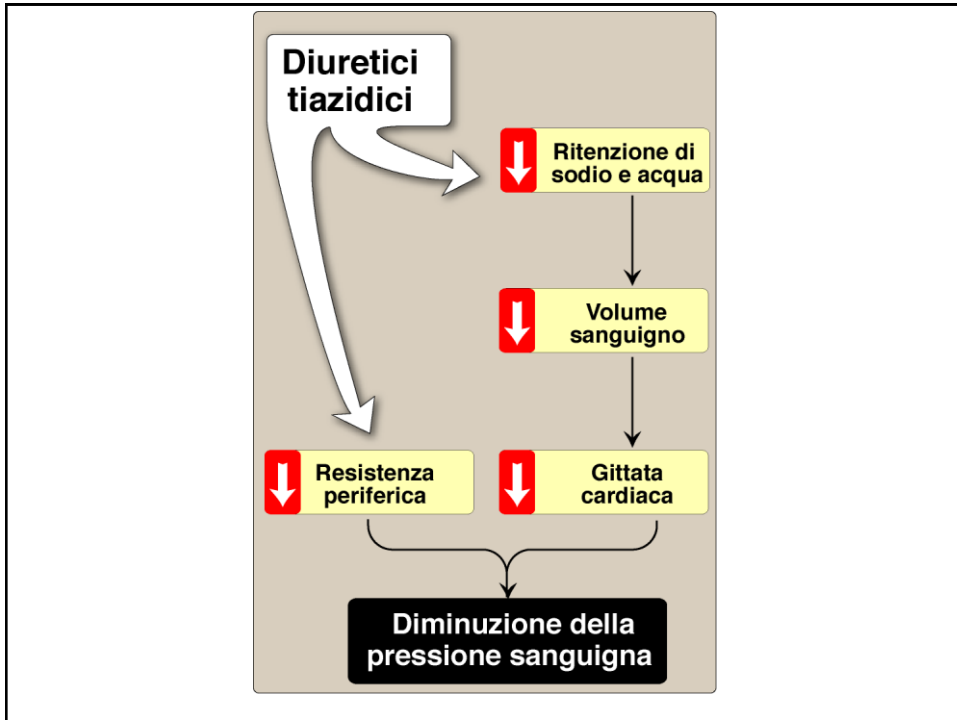
- **Tiazidi-simili**

Clortalidone (Igroton®)

Metolazone (Zaroxolyn®)

Indapamide (generici, Indamol®, Damide®, etc.)

Bloccano il riassorbimento di sodio, cloro e potassio nel tratto tubulare distale. Somministrati per via orale, sono utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco. Molte specialità medicinali contengono associazioni di tiazidi con altri farmaci usati nell'ipertensione.



DIURETICI TIAZIDICI

Indicazioni terapeutiche:

- ipertensione
- edemi cardiaci (insufficienza cardiaca congestizia), epatici (cirrosi), renali (insufficienza renale cronica, glomerulonefrite, sindrome nefrosica)

Reazioni avverse:

- iponatremia ed ipotensione
- ipopotassemia (possibili aritmie)
- ipercalcemia
- altri squilibri elettrolitici: iperuricemia, iperammoniemia, iperglicemia
- rari disturbi SNC (vertigini, cefalea, debolezza), GI (nausea, vomito, diarrea o stipsi), sessuali (impotenza), rash cutanei

Diuretici ad elevata intensità

- **Diuretici dell'ansa (o drastici)**
 - Furosemide** (generici, Lasix®)
 - Torasemide (generici, Diuresix®, etc.)

Bloccano il riassorbimento di sodio, cloro e potassio nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e all'inizio del tubulo distale. Molto potenti, trovano indicazione principalmente negli edemi di origine cardiaca, renale ed epatica. Di solito si somministrano per via orale, riservando la via endovenosa alle situazioni di emergenza. La furosemide è il diuretico di scelta in gravidanza.

DIURETICI DELL'ANSA

Indicazioni terapeutiche:

- edema polmonare acuto
- scompenso cardiaco cronico
- ipertensione resistente ad altri farmaci
- diuresi forzata
- edema da insufficienza renale cronica
- (ascite da cirrosi epatica)

Reazioni avverse:

- iponatremia ed ipotensione
- ipopotassemia e ipomagnesemia (pox. aritmie)
- ritenzione di acido urico (meccanismo?)
- trombosi venose (venodilatazione)
- ototossicità (inibizione del trasporto di elettroliti nell'orecchio interno → alterazione della composizione dell'endolinfa)

Diuretici ad elevata intensità

- **Diuretici osmotici**

Mannitolo (Isotol[®])

Glicerolo (Verolax[®])

Farmacologicamente inerti, filtrati a livello glomerulare e non riassorbiti a livello tubulare aumentano la pressione osmotica all'interno del lume impedendo il riassorbimento passivo di acqua a livello di ansa di Henle (tratto discendente).

Si utilizzano per infusione endovenosa nell'edema cerebrale e negli attacchi di glaucoma acuto. In determinate condizioni (es. insufficienza renale acuta) possono provocare sovraccarico idrico con conseguente scompenso cardiaco. Il glicerolo va somministrato lentamente (effetto emolitico).

Sintesi indicazioni terapeutiche dei Diuretici

- L'effetto diuretico è utile per riportare alla norma il volume e/o la composizione dei liquidi corporei nel trattamento dell'**ipertensione** e di molte condizioni patologiche che determinano edema:
 - **Scompenso cardiaco**
 - **Riduzione pressione endocranica** (mannitolo)
 - **Edema cerebrale e polmonare acuto** (diuretici dell'ansa)
 - **Sindrome nefrosica, cirrosi** (risparmiatori di K)
 - **Glaucoma** (acetazolamide)
 - **Trattamento intossicazioni** (mannitolo)

Sintesi reazioni avverse

- La maggior parte degli effetti osservati dipende dalla loro interferenza con l'equilibrio idrosalino e dalle modificazioni dell'emodinamica renale:
 - **Alterazioni equilibrio acido-base** (alcalosi metabolica)
 - **Ipopotassiemia** (tutti eccetto i risparmiatori di K)
 - **Iperglicemia, ipercolesterolemia** (tiazidi)
 - **Iperuricemia** (diuretici dell'ansa e tiazidi)
 - **Ipercalcemia** (tiazidi)
 - **Ipovolemia e ipotensione** (tutti)
 - **Disidratazione** (nei soggetti anziani)
 - **Ototossicità** (diuretici dell'ansa)
 - **Ginecomastia, amenorrea** (antialdosteronici)

Interventi dell'infermiere: monitoraggio della terapia con diuretici - 1

- E' necessario controllare regolarmente gli elettroliti. L'ipopotassiemia è un effetto collaterale per molti diuretici (attenzione interazione con digossina). La diminuzione di K può determinare ipotonia, parestesie, crampi addominali, confusione mentale, alterazioni elettrocardiografiche. Per ristabilire l'equilibrio elettrolitico è necessario somministrare cloruro di K dal momento che spesso all'ipopotassiemia è associata anche ipocloremia.
- Con i risparmiatori di K è possibile iperpotassiemia i cui segni clinici premonitori sono: confusione, parestesie, difficoltà del respiro, ansietà, stanchezza, facile affaticabilità. Verificare se il paziente assume cibi ricchi di K o farmaci che possono aumentarlo (se $K > 6-6.5$ mEq/L è bene avvertire il medico).
- Controllare il peso giornalmente. Perdite di peso causano ipotensione. I pazienti anziani sono particolarmente sensibili ad una diuresi eccessiva.

Consigli da dare al paziente in terapia diuretica 1

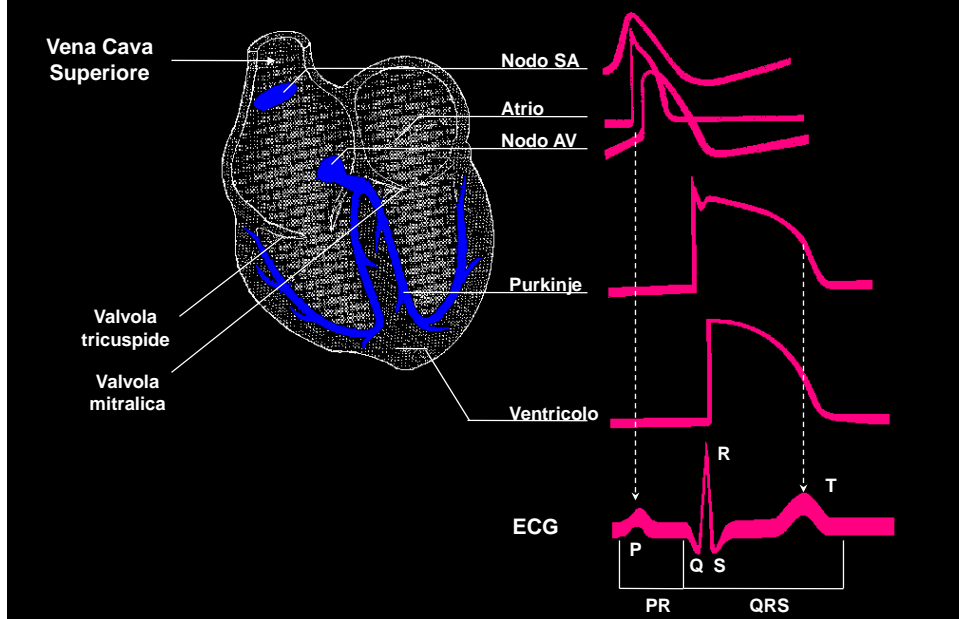
- Avvisare il paziente che lo stimolo ad urinare e l'aumento di urina è proprio l'effetto che si vuole ottenere dal farmaco.
- Se il paziente assume diuretici risparmiatori di K, sconsigliare l'uso di sostituti del sale perché contengono K.
- Informare il paziente che potendo avere una perdita di K deve assumere cibi quali: arance, banane, uva, prugne, melone, pomodori, cavolini, manzo, tacchino ricchi di K
- Crampi muscolari, debolezza, bocca secca, sono effetti collaterali del farmaco. Se persistono o si aggravano è bene consultare il medico curante.
- Controllare il peso

Tabella 4.10. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2018-2017

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2018	Rango 2017
C	ramipril	61,8	6,3	1	1
C	atorvastatina	44,1	4,5	2	3
B	acido acetilsalilico	43,6	4,5	3	2
C	amlodipina	26,5	2,7	4	4
C	furosemide	24,5	2,5	5	5
A	metformina	21,6	2,2	6	6
A	pantoprazolo	21,5	2,2	7	7
H	levotiroxina	20,3	2,1	8	8
A	omeprazolo	16,5	1,7	9	9
C	nebulololo	15,0	1,5	10	11
A	lansoprazolo	14,5	1,5	11	10
C	simvastatina	13,8	1,4	12	13
C	valsartan	13,3	1,4	13	12
A	esomeprazolo	12,7	1,3	14	14
A	colecalfiferolo	12,3	1,3	15	16
C	rosuvastatina	12,2	1,2	16	15
C	bisoprololo	10,5	1,1	17	18
C	olmesartan	10,2	1,0	18	24
G	tamsulosina	10,0	1,0	19	20
C	enalapril	9,3	0,9	20	19
C	lercanidipina	9,3	0,9	21	21
C	valsartan/idroclorotiazide	9,0	0,9	22	17
C	telmisartan	8,7	0,9	23	23
C	atenololo	8,4	0,9	24	22
B	cianocobalamina	8,3	0,9	25	30
G	alfuzosina	8,3	0,8	26	27
C	candesartan	8,2	0,8	27	26
C	irbesartan	8,2	0,8	28	25
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,1	0,8	29	35
G	dutasteride	7,8	0,8	30	34
Totale		498,4	50,9		
Totale DDD classe A-SSN		978,8			

Potenziali d'azione nel miocardio



Meccanismi aritmogeni

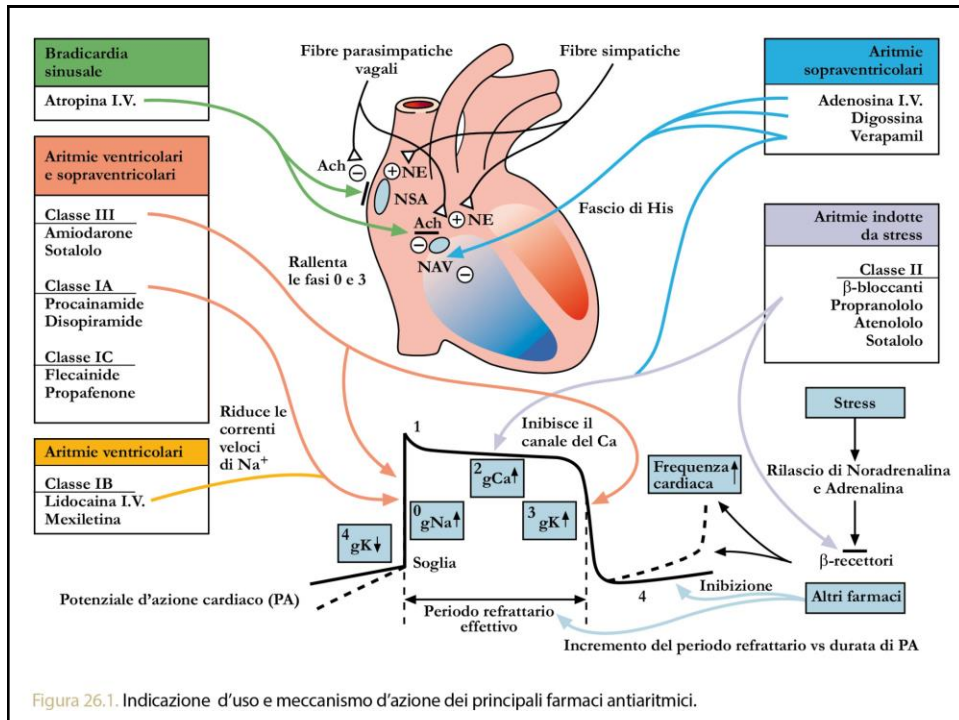
- L'impulso elettrico che produce una contrazione cardiaca normale origina spontaneamente a livello di nodo seno-atriale (SA), si propaga velocemente attraverso gli atri e arriva al nodo atrio-ventricolare (AV), da qui tramite il sistema di His-Purkinje raggiunge i ventricoli
- Le aritmie sono una conseguenza di alterazioni nella generazione (automaticità anormale) e/o nella conduzione dell'impulso e si classificano in base al sito di origine o alle modificazioni della frequenza
- Ischemia, ipertrofia cardiaca, anomalie elettrolitiche e sindromi dismetaboliche sono tutte condizioni che possono portare alla comparsa di aritmie
- In corso di aritmie, l'efficienza meccanica del cuore può venire compromessa fino ad essere pericolosa per la vita.

FARMACI ANTIARITMICI

- I farmaci antiaritmici sono utilizzati per ripristinare e/o mantenere un ritmo cardiaco o una frequenza regolari, ma possono indurre o aggravare un'aritmia preesistente (effetto pro-aritmico nel 5-10% dei pazienti). Le possibilità terapeutiche sono molteplici e la scelta dell'antiaritmico più idoneo (a volte associato ad altri farmaci come la digossina o gli anticoagulanti) va fatta sulla base di una corretta diagnosi
- Da un punto di vista pratico e sulla base dei loro effetti elettrofisiologici i farmaci antiaritmici vengono suddivisi in quattro classi

CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI AZIONE DEGLI ANTIARITMICI

CLASSIFICAZIONE DEL FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	COMMENTO
IA	Bloccante del canale del Na ⁺	Rallenta la depolarizzazione della Fase 0
IB	Bloccante del canale del Na ⁺	Abbrevia la ripolarizzazione della Fase 3
IC	Bloccante del canale del Na ⁺	Rallenta notevolmente la depolarizzazione della Fase 0
II	Bloccante del recettore β-adrenergico	Sopprime la depolarizzazione della Fase 4
III	Bloccante del canale del K ⁺	Prolunga la ripolarizzazione della Fase 3
IV	Bloccante del canale del Ca ²⁺	Abbrevia il potenziale d'azione



ANTIARITMICI DI CLASSE III

- Agiscono principalmente sui canali del potassio, prolungando la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario
- A questa classe appartengono il **sotalolo**, β -bloccante non selettivo, l'**amiodarone** (Amiodar[®], Cordarone[®]), l'**ibutilide** (Corvert[®]) e il **dronedarone** (Multaq[®])
- Vengono utilizzati: nel trattamento di gravi disturbi del ritmo, resistenti alle altre terapie specifiche, quali tachicardie sopraventricolari, extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale (sotalolo, amiodarone); nella conversione della fibrillazione atriale e dei flutter (ibutilide); mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione (dronedarone)

- L'**amiodarone** è un analogo strutturale dell'ormone tiroideo con un profilo farmacologico complesso (blocco anche dei canali Na^+ e Ca^{++} , dei recettori adrenergici α e β).
- Essendo altamente liposolubile, tende ad accumularsi in molti tessuti: la sua concentrazione a livello cardiaco può risultare anche 20 volte superiore a quella plasmatica.
- Dotato di emivita molto lunga (diverse settimane), le sue concentrazioni nel sangue si riducono nell'arco di alcuni mesi in caso di sospensione dopo terapia cronica.

AMIODARONE

EFFETTI COLLATERALI

- **tossicità polmonare** ed **epatica** da accumulo
- **cefalea**
- **alterazioni** della **funzione tiroidea**
- **fotosensibilizzazione**
- **stipsi**
- **microdepositi corneali**
- **neuropatie periferiche**

INTERAZIONI RILEVANTI

- amiodarone + beta-bloccanti → ipotensione, bradicardia, arresto cardiaco
- amiodarone + chinidina → aumento tossicità chinidina
- amiodarone + lidocaina → convulsioni, aritmie, coma