

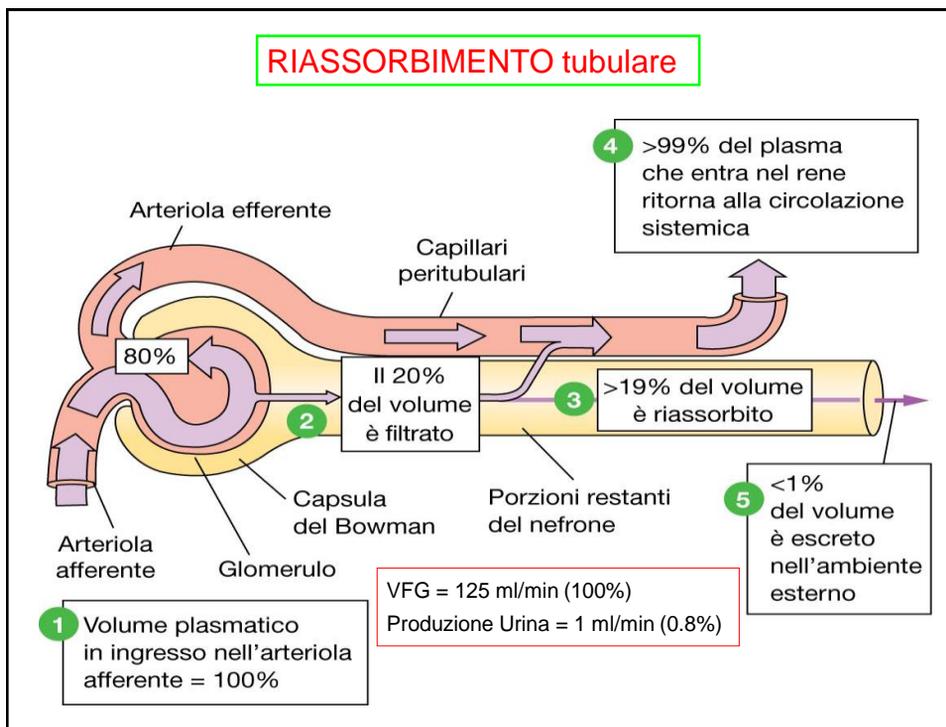
# DIURETICI

1

## 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

2



3

## Sistema renale

- Nei tubuli si riduce il volume dell'ultrafiltrato e si regola la composizione delle urine.
- Nei tubuli vengono riassorbiti sia H<sub>2</sub>O 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.

4

## Meccanismi implicati nel riassorbimento di ioni e H<sub>2</sub>O

- ❖ **Enzima anidrasi carbonica** (tubulo prossimale)  
→ riassorbimento Na<sup>+</sup> come bicarbonato
- ❖ **Pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi** (tubulo prossimale e distale)  
→ riassorbimento Na<sup>+</sup> con H<sub>2</sub>O e Cl<sup>-</sup>
- ❖ **Pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>** (tratto ascendente ansa di Henle)  
→ riassorbimento Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>
- ❖ **Aldosterone** (dotto collettore)  
→ riassorbimento Na<sup>+</sup> ed eliminazione K<sup>+</sup> a livello di canale del sodio
- ❖ **Ormone antidiuretico** (ADH) (dotto collettore)  
→ riassorbimento H<sub>2</sub>O

5

ATC I livello	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die
<b>Italia</b>	<b>165,49</b>	<b>987,7</b>
<b>C - Sistema cardiovascolare</b>	<b>47,58</b>	<b>474,3</b>
Inibitori della HMG CoA reduttasi	7,86	76,9
Bloccanti dei recettori angiotensina II, non associati	4,76	57,4
Betabloccanti, selettivi	4,50	38,7
Derivati diidropiridinici	4,20	49,7
Bloccanti dei recettori angiotensina II e diuretici	4,03	33,4
ACE inibitori non associati	3,87	84,3
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	3,10	8,7
ACE inibitori e diuretici	2,67	20,6
ACE inibitori e calcio antagonisti	1,71	11,9
Inibitori HMG CoA reduttasi c/altri modificatori dei lipidi	1,48	5,9
Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici	1,22	7,4
Bloccanti dei recettori angiotensina II e calcio antagonisti	1,05	7,0
Antiaritmici, classe Ic	1,02	4,6
Sulfonamidi, non associate	0,86	25,8
Nitrati organici	0,74	7,1
Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici	0,55	3,1
ACE inibitori, altre associazioni	0,54	3,3
Betabloccanti selettivi e tiazidi	0,54	5,5
Antagonisti dell'aldosterone	0,52	3,2
Fibrati	0,38	2,7
Antiaritmici, classe III	0,26	2,9
Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,21	1,5
Bloccanti dei recettori angiotensina II, altre associazioni	0,20	0,1
Altri preparati cardiaci	0,19	0,6
Derivati benzotiazepinici	0,19	1,1
Betabloccanti, non selettivi	0,14	1,6
Derivati fenilalchilaminici	0,14	1,2
Sulfonamidi, non associate	0,13	2,0
Betabloccanti selettivi ed altri diuretici	0,13	1,8
Diuret. ad azione diuret. maggiore ass. a farmaci risparmiatori di potassio	0,12	0,6

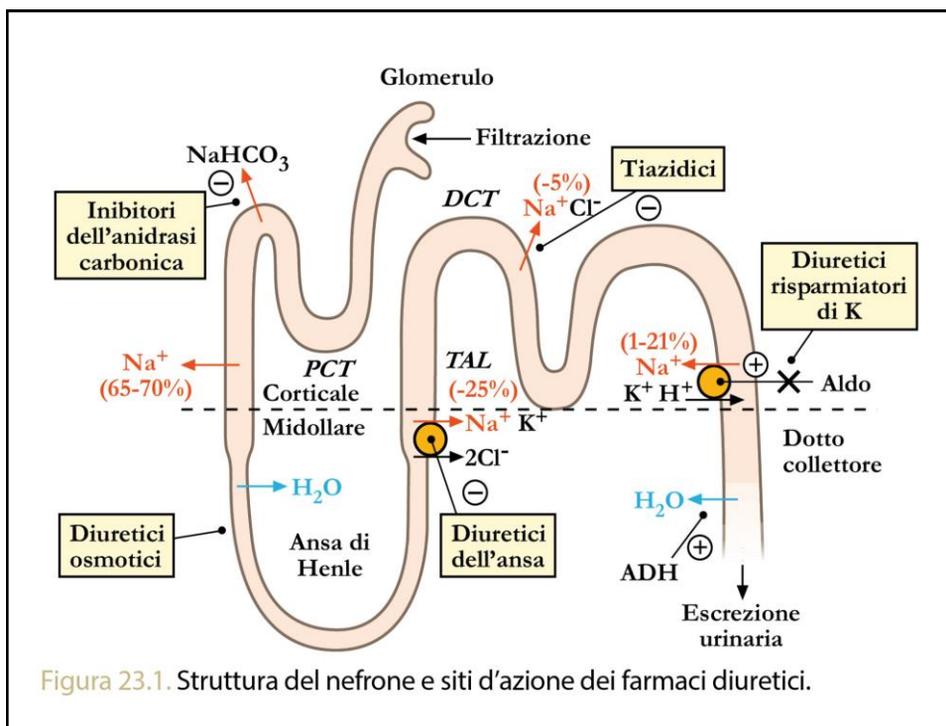
Rapporto  
Osmed 2019

6

## 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 anidrasi 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

7



8

## Diuretici a debole intensità

Inibitori dell'anidrasi 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

9

## Diuretici a debole intensità

- **Risparmiatori di potassio**

- **Antagonisti dell'aldosterone**

- Spironolattone** (Aldactone<sup>®</sup>, etc.)

- Canreonato di potassio** (generici, Kanrenol<sup>®</sup>, etc.)

- Canrenone** (Luvion<sup>®</sup>)

- **Bloccanti canali del sodio**

- Amiloride**

- Triamterene**

10

## 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®)

11

## 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

12

## Risparmiatori di potassio

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

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®)

13

## Diuretici a moderata intensità

- **Tiazidi**

**Idroclorotiazide** (Esidrex®)

**Idroclorotiazide + amiloride** (Moduretic®)

Butizide+ canreonato K (Kadiur®)

- **Tiazidi-simili**

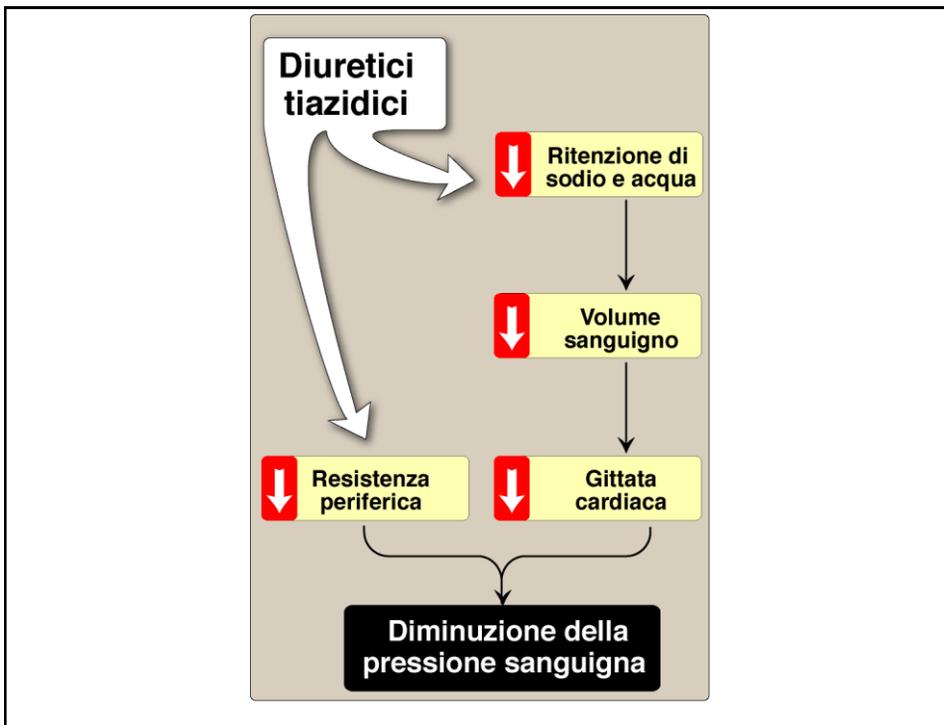
Clortalidone (Igroton®)

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.

14



15

## 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

16

## 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.

17

## 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)

18

## Diuretici ad elevata intensità

- **Diuretici osmotici**

**Mannitolo** (Isotol<sup>®</sup>)

**Glicerolo** (Verolax<sup>®</sup>)

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).

19

## 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)

20

## 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)

21

## 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 nterazione 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.

22

## 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

23

Tabella 3.5. Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata 2019 di classe A-SSN: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

Categoria terapeutica	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 19-18	DDD/1000 ab die	%*
<b>C - Cardiovascolare</b>	<b>47,58</b>		<b>-2,9</b>	<b>474,3</b>	
atorvastatina	4,26	9,0	3,8	46,1	9,7
bisoprololo	2,44	5,1	6,0	11,1	2,3
ramipril	2,03	4,3	-0,1	62,5	13,2
omega 3	1,90	4,0	1,7	4,3	0,9
amlodipina	1,57	3,3	1,2	27,0	5,7
simvastatina	1,57	3,3	-5,0	13,2	2,8
olmesartan	1,50	3,2	23,7	13,0	2,7
nebivololo	1,44	3,0	2,8	15,5	3,3
rosuvastatina	1,25	2,6	-2,4	12,9	2,7
doxazosin	1,22	2,6	0,9	7,4	1,6
ezetimibe	1,20	2,5	-12,3	4,4	0,9
ezetimibe/simvastatina	1,11	2,3	-51,6	4,5	1,0
olmesartan/idroclorotiazide	1,08	2,3	8,6	8,9	1,9
olmesartan/amlodipina	1,03	2,2	-30,8	6,8	1,4
barnidipina	0,86	1,8	0,3	4,7	1,0
perindopril/amlodipina	0,84	1,8	3,5	5,3	1,1
flecainide acetato	0,81	1,7	7,3	2,7	0,6
losartan	0,80	1,7	1,2	7,6	1,6
lercanidipina	0,77	1,6	1,1	9,4	2,0
valsartan/idroclorotiazide	0,75	1,6	-22,4	6,8	1,4
furosemide	0,73	1,5	0,3	24,5	5,2
irbesartan	0,71	1,5	5,7	8,7	1,8
valsartan	0,69	1,5	-18,8	10,0	2,1
zofenopril	0,66	1,4	8,0	4,5	0,9
zofenopril/idroclorotiazide	0,64	1,4	-1,1	4,1	0,9
irbesartan/idroclorotiazide	0,64	1,3	-5,4	5,5	1,2
nitroglicerina	0,61	1,3	-14,2	5,1	1,1
ramipril/idroclorotiazide	0,57	1,2	-7,1	6,6	1,4
telmisartan	0,55	1,2	5,9	9,1	1,9
carvedilolo	0,55	1,2	-5,9	3,1	0,6
telmisartan/idroclorotiazide	0,53	1,1	-4,1	4,2	0,9
enalapril/lercanidipina	0,51	1,1	2,3	3,5	0,7

24

**Tabella 3.8.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2019-2018

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2019

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2019	Rango 2018	Costo medio DDD	Δ % 19-18
C	ramipril	62,5	6,3	1	1	0,09	-1,1
C	atorvastatina	46,1	4,7	2	2	0,25	-0,7
B	acido acetilsalicilico	43,8	4,4	3	3	0,07	-0,4
C	amlodipina	27,0	2,7	4	4	0,16	-0,5
C	furosemide	24,5	2,5	5	5	0,08	0,2
A	pantoprazolo	23,0	2,3	6	7	0,52	-8,9
A	metformina	22,0	2,2	7	6	0,19	-0,5
H	levotiroxina	20,8	2,1	8	8	0,14	4,6
A	omeprazolo	16,4	1,7	9	9	0,39	-5,8
C	nebivololo	15,5	1,6	10	10	0,26	-0,5
A	lansoprazolo	14,0	1,4	11	11	0,49	-3,9
A	esomeprazolo	13,5	1,4	12	14	0,46	-10,4
C	simvastatina	13,2	1,3	13	12	0,33	-0,1
A	colecalfifero	13,0	1,3	14	15	0,98	-2,7
C	olmesartan	13,0	1,3	15	18	0,32	-3,0
C	rosuvastatina	12,9	1,3	16	16	0,27	-7,5
C	bisoprololo	11,1	1,1	17	17	0,60	0,1
G	tamsulosina	10,2	1,0	18	19	0,29	-0,4
C	valsartan	10,0	1,0	19	13	0,19	7,5
B	cianocobalamina	9,5	1,0	20	25	0,02	-0,1
C	lercanidipina	9,4	0,9	21	21	0,22	-0,1
C	telmisartan	9,1	0,9	22	23	0,17	1,1
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,9	0,9	23	29	0,33	-0,6
C	enalapril	8,8	0,9	24	20	0,15	-1,4
C	candesartan	8,8	0,9	25	27	0,15	-1,1
C	irbesartan	8,7	0,9	26	28	0,22	-0,2
G	alfuzosina	8,6	0,9	27	26	0,26	-0,2
G	dutasteride	8,1	0,8	28	30	0,35	-2,2
C	atenololo	8,0	0,8	29	24	0,13	0,4
N	sertralina	7,9	0,8	30	32	0,25	-0,4

25

NICE National Institute for  
Health and Care Excellence



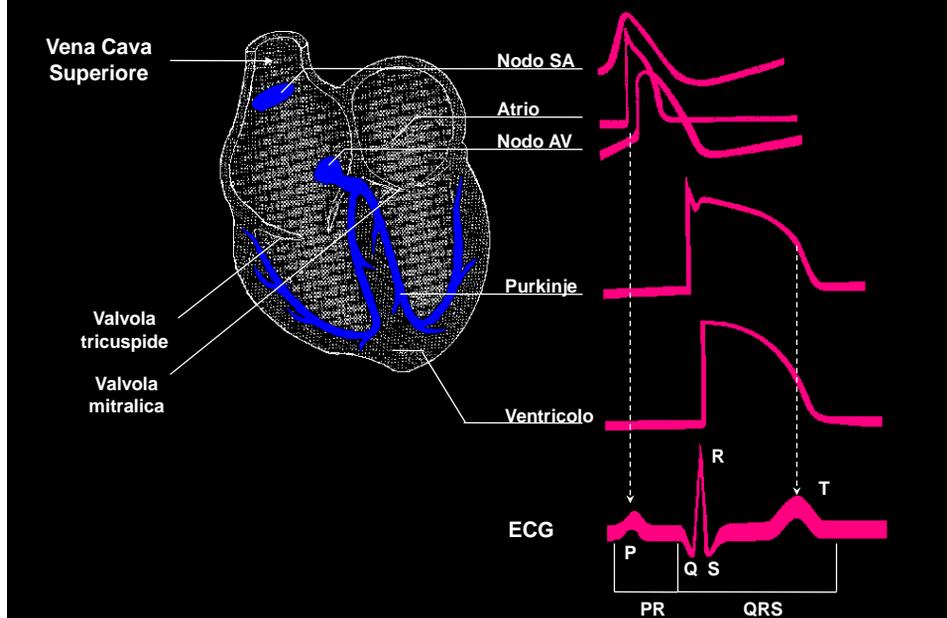
## LINEE GUIDA DEL NICE

### Trattamento farmacologico dell'ipertensione

- STEP 1: ACE-inibitore o inibitore del recettore angiotensina II
- STEP 2: farmaci dello step 1+ inibitore del canale del calcio o diuretico tiazidico
- STEP 3: combinazione di ACE-inibitore o inibitore del recettore angiotensina II + inibitore del canale del calcio + diuretico tiazidico
- STEP 4: aggiunta di un quarto farmaco, come basse dosi di spironolattone

26

## Potenziali d'azione nel miocardio



27

### 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.

28

## FARMACI ANTIARITMICI

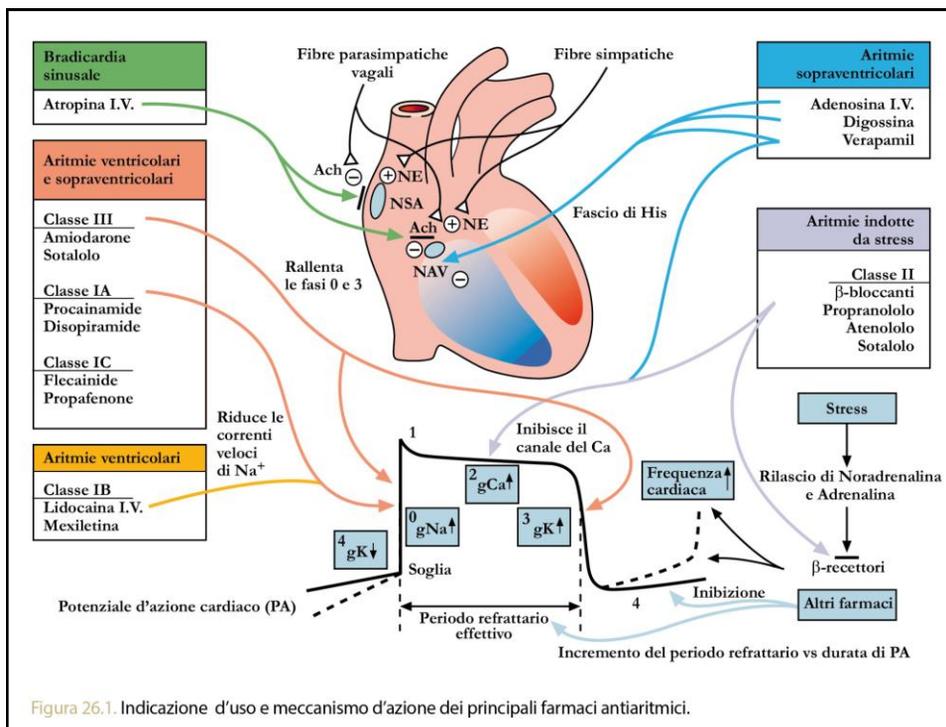
- I farmaci antiaritmici sono utilizzati per ripristinare e/o mantenere un ritmo cardiaco o una frequenza regolari, ma possono indurre o aggravare un'aritmia preesistente (effetto pro-aritmico nel 5-10% dei pazienti). Le possibilità terapeutiche sono molteplici e la scelta dell'antiaritmico più idoneo (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

29

## CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI AZIONE DEGLI ANTIARITMICI

CLASSIFICAZIONE DEL FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	COMMENTO
IA	Bloccante del canale del Na <sup>+</sup>	Rallenta la depolarizzazione della Fase 0
IB	Bloccante del canale del Na <sup>+</sup>	Abbrevia la ripolarizzazione della Fase 3
IC	Bloccante del canale del Na <sup>+</sup>	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 <sup>+</sup>	Prolunga la ripolarizzazione della Fase 3
IV	Bloccante del canale del Ca <sup>2+</sup>	Abbrevia il potenziale d'azione

30



31

## 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**,  $\beta$ -bloccante non selettivo, l'**amiodarone** (Amiodar<sup>®</sup>, Cordarone<sup>®</sup>), l'**ibutilide** (Corvert<sup>®</sup>) e il **dronedarone** (Multaq<sup>®</sup>)
- 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)

32

- L'**amiodarone** è un analogo strutturale dell'ormone tiroideo con un profilo farmacologico complesso (blocco anche dei canali  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , dei recettori adrenergici  $\alpha$  e  $\beta$ ).
- Essendo altamente liposolubile, tende ad accumularsi in molti tessuti: la sua concentrazione a livello cardiaco puo' 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.

33

## 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

34