

STRUMENTI DI MEDICINA PRATICA

Compendio di farmacologia generale e speciale

Matilde Amico-Roxas
Achille P. Caputi
Mario Del Tacca


UTET
SCIENZE MEDICHE

La medicina è una disciplina in costante evoluzione, dal momento che la ricerca scientifica comporta l'aggiornamento e il perfezionamento continuo delle conoscenze acquisite, sia per quanto riguarda i principi che guidano l'intervento terapeutico sia per quanto riguarda le opzioni farmacologiche. Pertanto, in riferimento a indicazioni di farmaci, gli Autori e la Casa Editrice hanno operato in funzione delle finalità dell'opera, preoccupandosi in particolare di garantire che tali informazioni siano conformi allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della sua pubblicazione; essi tuttavia invitano il lettore a consultare sempre le istruzioni allegate alla confezione di ciascun farmaco per controllarne indicazioni, dosi, effetti collaterali e applicazioni specifiche. Si ricorda infine che il processo decisionale in medicina e la scelta e l'uso dei farmaci sono sempre di esclusiva pertinenza del medico curante, che ne è anche l'unico responsabile.

© Copyright 2005 UTET S.p.A. Scienze Mediche
Sede legale: C.so Raffaello 28, 10125 Torino
Sede operativa: Via Montefeltro 6/A, 20156 Milano
e-mail: marketing@utetmed.it

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (microfilm e copie fotostatiche compresi), sono riservati per tutti i Paesi

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodo dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni a uso differente di quello personale potranno avvenire, per numero di pagine non superiore al 15% del presente volume/fascicolo, solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, via delle Erbe, n. 2 - 20121 Milano - Telefax 02/809596 - e-mail segreteria@aidro.org

Redazione e impaginazione: Rosy Bajetti

Stampa: Stamperia Artistica Nazionale, Torino

ISBN 88-02-07139-X

14 - FARMACI E SISTEMA RENALE

PAOLA FAILLI, ENRICA CECCHI

I reni partecipano alla regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base, eliminano scorie idrosolubili e riassorbono nutrienti essenziali.

Un individuo adulto sano filtra giornalmente un volume di plasma pari a circa 125 mL/min (180 L/die); questo volume di filtrato dipende dalla pressione di filtrazione glomerulare e dalla capacità di filtrazione della membrana glomerulare, influenzata dal suo spessore, dalla sua superficie e dalla dimensione dei pori.

Circa il 99% dell'ultrafiltrato è poi riassorbito a livello del tubulo renale. Le differenti regioni del tubulo renale hanno diverse capacità di riassorbimento di soluti e di acqua.

Le pareti del lume del tubulo renale sono formate da cellule epiteliali fortemente specializzate, la cui superficie luminale, interstiziale e basolaterale contiene proteine di trasporto specifiche per i soluti (scambiatori, cotrasportatori, canali, pompe) e per l'acqua ("water pore"). La continuità cellulare è mantenuta da giunzioni occludenti ("tight junctions"); seguendo il gradiente osmotico l'acqua attraversa le "tight junctions", diluisce il liquido interstiziale e passa quindi nel sangue.

Il sodio è lo ione quantitativamente più importante per l'equilibrio idrosalinico; è estesamente riassorbito lungo tutto il tubulo renale con meccanismi di trasporto specifici, molti dei quali sono bersagli dei farmaci diuretici.

• Nel **tubulo contorto prossimale** è riassorbito dall'ultrafiltrato circa il 65% degli ioni Na^+ con un'equivalente quantità di **acqua** e Cl^- , in modo che il liquido luminale mantiene la stessa osmolarità del plasma. Il gradiente elettrolitico per questo meccanismo di trasporto è garantito dalla pompa Na^+/K^+ -ATPasi. Sempre a questo livello il sodio è anche riassorbito attraverso lo scambiatore Na^+/H^+ , meccanismo elettrogenico la cui attività dipende dalla presenza, nella cellula epiteliale, di idrogenioni prodotti dall'enzima **anidrasi carbonica**, che regola la formazione dell'acido carbonico e la sua dissociazione ($\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$). Dopo intervento dello scambiatore Na^+/H^+ , il sodio è dunque riassorbito come bicarbonato (NaHCO_3), de-

putato al mantenimento di un'importante riserva alcalina dell'organismo. Nel tubulo prossimale, inoltre, sono riassorbiti **glucosio, acido urico e aminoacidi**, mentre sono attivamente secreti **acidi organici** (per es., acido urico, alcuni diuretici, penicilline ecc.), **basi organiche** e **ammoniaca**.

- Nel **tratto discendente dell'ansa di Henle** viene riassorbita solo **acqua**, che passa nel liquido interstiziale ipertonico, mentre non si hanno meccanismi per il riassorbimento del sodio.
- Nel **tratto ascendente dell'ansa di Henle**, un cotrasportatore a simporto, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, riassume circa il 25% degli ioni Na^+ ultrafiltrati dal glomerulo. Questo tratto del tubulo renale è impermeabile all'acqua; pertanto, il continuo riassorbimento di NaCl senza accompagnamento di H_2O porta alla formazione del liquido interstiziale ipertonico nella midollare renale, responsabile del gradiente osmotico che forma urina ipertonica nel dotto collettore.
- Nel **tubulo distale** un simporto riassume attivamente ioni Na^+ e Cl^- . Il gradiente elettrolitico per questo meccanismo di trasporto è di nuovo garantito dalla pompa Na^+/K^+ -ATPasi; lo ione Cl^- è co-trasportato con il K^+ nel liquido interstiziale. Circa il 5% del Na^+ è attivamente riassorbito con questo meccanismo e la ricca vascularizzazione a questo livello permette una rapida diffusione del catione nel sangue. Qui è anche riassorbito lo ione Ca^{++} sotto regolazione di paratormone e calcitriolo.
- Nella **porzione terminale del tubulo distale e dotto collettore**, lo ione Na^+ (3-5%) è riassorbito attraverso un canale al sodio specifico in scambio con uno ione K^+ . La pompa Na^+/K^+ -ATPasi è responsabile del gradiente che forza questo meccanismo. La sintesi delle proteine che formano sia il canale per Na^+ , sia la pompa Na^+/K^+ -ATPasi è stimolata dall'**aldosterone**, liberato dalla corteccia surrenale in risposta a elevati livelli di angiotensina (vedi Cap. 10). In questo tratto del tubulo renale, inoltre, avviene l'acidificazione dell'urina, con un mecca-

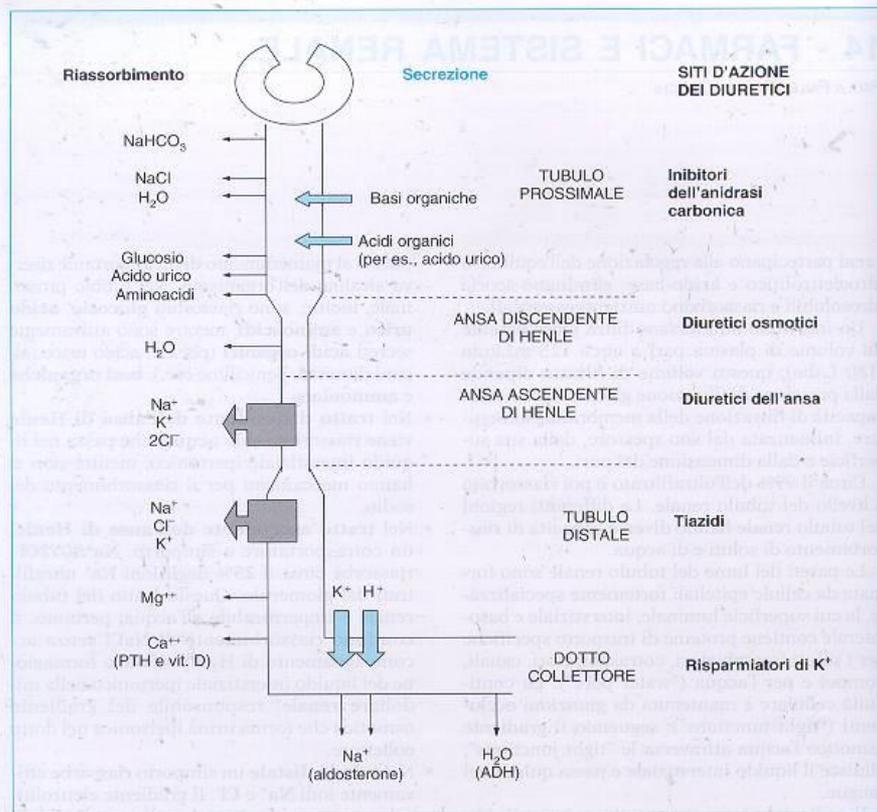


Figura 14.1 Trasporto di soluti e di acqua lungo il tubulo renale e sedi d'azione dei diuretici.

simo di scambio di un idrogenione (H^+) con uno ione Na^+ . Infine, il dotto collettore, nel tratto che attraversa la zona midollare, è la sede d'azione della vasopressina/adiuretina (**ADH**), che promuove un importante riassorbimento di H_2O , determinante ai fini della concentrazione dell'urina.

Le principali funzioni di trasporto dei tubuli renali e i siti d'azione dei farmaci diuretici sono schematicamente rappresentati nella Figura 14.1.

DIURETICI

I diuretici interferiscono con uno dei meccanismi di riassorbimento del sodio e dell'acqua pre-

cedentemente descritti e quindi inducono natriuresi e aumento del volume urinario.

A seconda del tipo di meccanismo d'azione si possono distinguere in farmaci ad azione diuretica maggiore (diuretici dell'ansa) e ad azione diuretica minore (tiazidici, risparmiatori di potassio).

Dal punto di vista terapeutico, l'effetto diuretico è sfruttato nel trattamento di molte condizioni patologiche che possono determinare edema (insufficienza cardiaca, cirrosi, sindrome nefrosica) e nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

La maggior parte degli effetti collaterali di questi farmaci dipende dalla loro interferenza con l'equilibrio idrosalinico e dalle modificazioni dell'emodinamica renale.

Tabella 14.1 Indicazioni terapeutiche delle diverse classi di diuretici

Diuretici	Principi attivi	Esempi di specialità	Indicazioni terapeutiche
INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA	Acetazolamide	<i>Diamox</i>	Glaucoma Sindrome da alta quota
DIURETICI OSMOTICI	Mannitolo Glicerolo	<i>Mannitolo 5-10-18-20%</i> <i>Glicerolo 10%</i>	Edema cerebrale Attacco di glaucoma acuto
DIURETICI DELL'ANSA	Furosemide Torasemide Acido etacrinico Piretanide Etozolina	<i>Lasix</i> <i>Diuremid, Diuresix, Toradiur</i> <i>Reomax</i> <i>Tauliz</i> <i>Elkapin</i>	Edemi di origine cardiaca Cirrosi epatica ascitogena Sindrome nefrosica Edema polmonare Edema cerebrale Ipertensione arteriosa
THIAZIDI	Idroclorotiazide Clortalidone Metolazone Indapamide	<i>Esidrex</i> <i>Igroton</i> <i>Zaroxolyn</i> <i>Damide, Indaflex, Indamol ecc.</i>	Ipertensione arteriosa Edemi di origine cardiaca
Diuretici risparmiatori di K⁺			
BLOCCANTI DEL CANALE DEL NA ⁺ (solo associati ad altri diuretici)	Amiloride + Idroclorotiazide Triamterene + Furosemide	<i>Moduretic</i> <i>Fluss</i>	Edemi di origine cardiaca Cirrosi epatica ascitogena Ipertensione arteriosa
ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE	Spironolattone* Canreonato di K Canrenone	<i>Aldactone, Spirolag, Uractone</i> <i>Kanrenol, Venactone ecc.</i> <i>Luvion</i>	Iperaldosteronismo Edemi di origine cardiaca Cirrosi epatica ascitogena Ascite da neoplasie Sindrome nefrosica

* Disponibile anche in associazione con idroclorotiazide o con furosemide.

Le diverse classi di diuretici e il loro impiego terapeutico sono riportati nella Tabella 14.1.

INIBITORI ANIDRASI CARBONICA

Agiscono a livello del tubulo prossimale dove inibiscono la produzione di idrogenioni e quindi il riassorbimento di sodio bicarbonato. L'effetto diuretico è modesto.

Unico rappresentante è l'acetazolamide, utilizzata prevalentemente per il trattamento orale del glaucoma e della sindrome da alta quota (mal di montagna con sintomatologia variabile dal rialzo pressorio fino all'edema polmonare acuto). Per terapie prolungate causa ipokaliemia.

DIURETICI OSMOTICI

Mannitolo e *glicerolo* aumentano la pressione osmotica all'interno del lume perché sono ultrafiltrati dal glomerulo, ma non sono riassorbiti

nel tubulo renale. Agiscono principalmente a livello dell'ansa discendente di Henle, dove, per effetto osmotico, impediscono il riassorbimento di acqua.

Si utilizzano per infusione endovenosa nell'edema cerebrale e nell'attacco di glaucoma acuto.

Gli effetti indesiderati comprendono brividi e febbre. I diuretici osmotici causano espansione del volume plasmatico per richiamo di liquidi dagli spazi interstiziali, che in determinate condizioni può precipitare lo scompenso cardiaco. Per questa ragione sono controindicati nello scompenso cardiaco congestizio e nell'edema polmonare.

DIURETICI DELL'ANSA

Agiscono nel tratto ascendente dell'ansa di Henle, dove inibiscono il cotrasporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, aumentando quindi la diuresi e l'escrezione di Na, K e Cl.

I diuretici dell'ansa (*furosemide*, *torasemide*, *acido etacrinico* ecc.) sono molto potenti e trovano specifica indicazione nel trattamento degli edemi di origine cardiaca, renale ed epatica. Qualche volta sono utilizzati nell'ipertensione arteriosa resistente ai diuretici tiazidici.

Si somministrano solitamente per via orale, mentre la via endovenosa è riservata alle emergenze (insufficienza ventricolare sinistra acuta, insufficienza renale acuta) o quando sia necessario assicurare un rapido avvio dell'azione. Sono caratterizzati da una durata d'azione relativamente lunga (4-8 h).

Gli effetti indesiderati comprendono:

- ipokaliemia (che deve essere corretta con integrazioni di K⁺ o mediante l'associazione con un diuretico risparmiatore di potassio);
- ipocalcemia e ipomagnesemia;
- iperuricemia (che può scatenare gotta);
- ipovolemia e ipotensione;
- iperaldosteronismo;
- minzione imperiosa;
- moderata alcalosi metabolica (ipocloremica);
- ototossicità (reversibile) e vertigini.

DIURETICI THIAZIDICI

Agiscono a livello del tubulo distale, dove inibiscono il cotrasportatore Na^+/Cl^- .

I farmaci di questo gruppo (*idroclorotiazide*, *clortalidone*, *metolazone*, *indapamide*) sono considerati di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e si possono utilizzare anche nello scompenso cardiaco congestizio. Si somministrano per os con un massimo d'effetto dopo 4-6 h e una durata fino a 12 h.

Idroclorotiazide e *clortalidone*, se utilizzati in trattamento cronico a basse dosi (12,5-25 mg/die) inducono vasodilatazione arteriolare, effetto senz'altro utile nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

I principali effetti indesiderati che accompagnano il loro impiego prolungato sono:

- ipokaliemia;
- ipomagnesemia;
- ipovolemia e ipotensione;
- alcalosi ipocloremica;
- ipercalcemia;
- iperuricemia;
- iperglicemia (effetto diabetogeno);
- aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi;
- impotenza.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

Questa classe comprende due gruppi di farmaci:

- i bloccanti del canale del Na⁺ (amiloride e triamterene);

- gli antagonisti dell'aldosterone (spironolattone, canreonato di K e canrenone).

Entrambi agiscono nell'ultimo tratto del tubulo distale e nel dotto collettore, dove i primi bloccano direttamente il canale del Na⁺, inibendo così lo scambio Na^+/K^+ che avviene in questa sede, mentre i secondi antagonizzano l'azione dell'aldosterone sulla sintesi delle proteine formanti il canale del Na⁺ e la pompa Na^+/K^+ -ATPasi. L'effetto finale consiste nell'aumento dell'eliminazione di Na⁺ e nella riduzione della secrezione di K⁺ e H⁺.

La loro azione diuretica è debole, ma sono spesso associati ai tiazidici o ai diuretici dell'ansa per contrastarne l'ipokaliemia (vedi Tab. 14.1). *Amiloride* e *triamterene* sono idroclorotiazide o con furosemide per il trattamento degli edemi e dell'ipertensione arteriosa. Sono somministrati per os e hanno un effetto massimo dopo 8-10 h e una durata di 12-24 h.

Lo spironolattone e i suoi derivati (canreonato di potassio e canrenone) sono utilizzati nell'iperaldosteronismo e nel trattamento della cirrosi epatica ascitogena e dello scompenso cardiaco congestizio. Lo spironolattone è un profarmaco e deve essere metabolizzato nel fegato (dove libera il metabolita attivo, canrenone). Si somministra solo per os. La sua azione è lenta a manifestarsi e può richiedere diversi giorni per evidenziarsi pienamente. Canreonato di potassio e canrenone possono essere somministrati sia per os sia per via endovenosa e hanno un'azione più rapida.

Gli effetti indesiderati dei diuretici risparmiatori di potassio comprendono:

- iponatriemia;
- acidosi metabolica (per la ritenzione di H⁺);
- iperkaliemia (soprattutto in presenza di insufficienza renale o in corso di terapia con farmaci che possono causare ritenzione di K⁺, come gli ACE-inibitori o i FANS);
- ipermagnesemia;
- effetto estrogenico (solo gli inibitori dell'aldosterone) con ginecomastia e impotenza nell'uomo, amenorrea nella donna.

TERAPIA DELL'IPERURICEMIA

L'acido urico si forma, per azione dell'enzima xantinosidasi, da xantina e ipoxantina prodotti dal catabolismo degli acidi nucleici e delle purine derivanti dall'alimentazione (carni) e dalla rigenerazione cellulare.

In condizioni normali, l'acido urico viene filtrato dai glomeruli e quasi totalmente riassorbito nel tubulo prossimale, mentre solo una piccola quantità viene simultaneamente secreta nel

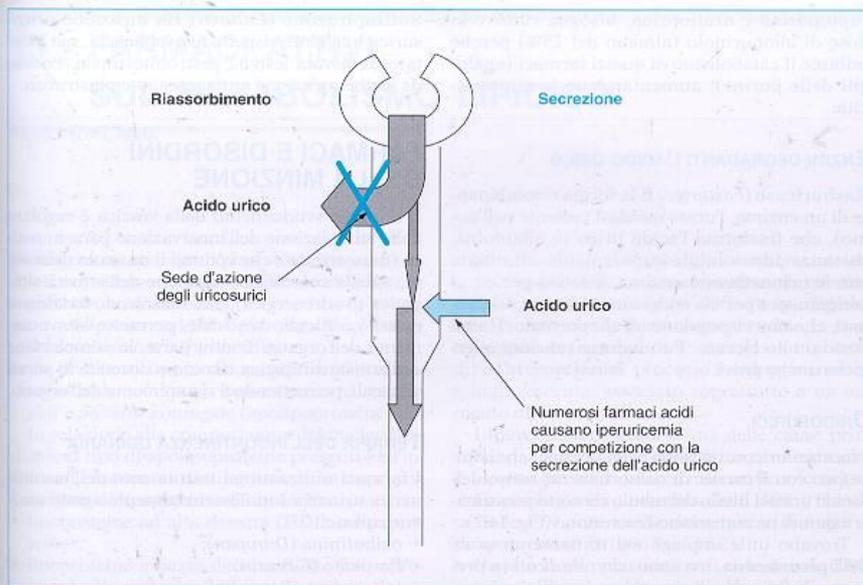


Figura 14.2 Meccanismo d'azione degli uricosurici. A livello del tubulo prossimale l'acido urico filtrato è quasi totalmente riassorbito e solo in parte secreto. Entrambi i meccanismi, riassorbimento e secrezione, avvengono mediante trasportatori per gli anioni. I farmaci uricosurici inibiscono, per competizione, il riassorbimento dell'acido urico, favorendone l'eliminazione. Viceversa, acidi organici che competono con il carrier di secrezione degli anioni ostacolano l'eliminazione dell'acido urico; ciò spiega l'iperuricemia indotta da alcuni farmaci, per esempio i diuretici tiazidici e dell'ansa, i FANS, le sulfaniluree.

tubulo (Fig. 14-2). Entrambi i processi, riassorbimento e secrezione, dipendono da proteine ("carriers") deputate al trasporto di acidi organici. Il risultato netto di questo processo è l'escrezione di circa il 10% dell'urato filtrato e il mantenimento delle normali concentrazioni plasmatiche di urato.

In alcune condizioni (gota, insufficienza renale, radioterapia, chemioterapia antitumorale), l'uricemia è eccessivamente elevata e i cristalli di urato tendono a precipitare nei tessuti (tofi), nelle articolazioni e nei reni, causando artrite gottoosa e calcolosi renale.

La terapia dell'attacco acuto di artrite gottoosa si avvale di alcuni FANS (indometacina, tolmetina) o di colchicina (inibitore della chemiotassi leucocitaria e quindi della loro migrazione all'interno dell'articolazione). Nei casi resistenti si somministrano cortisonici, preferibilmente per via intrarticolare.

La terapia dell'iperuricemia può essere attuata attraverso i farmaci seguenti:

- *inibitori dell'uricogenesi* (allopurinolo);
- *enzimi degradanti l'acido urico* (rasburicase);
- *uricosurici* (probenecid, sulfinpirazone).

INIBITORI DELL'URICOGENESI

Sono particolarmente indicati nei casi di insufficienza renale o di calcolosi renale e nei pazienti in terapia antitumorale.

Allopurinolo (*Allurit, Uricemil, Zyloric*) Riduce la sintesi dell'acido urico attraverso l'inibizione della xantina ossidasi. È un farmaco di scelta per il trattamento a lungo termine dell'iperuricemia; si somministra per os in unica dose al mattino. È complessivamente ben tollerato, ma può causare reazioni allergiche cutanee, che richiedono l'immediata sospensione del farmaco in quanto, anche se raramente, possono essere gravi e potenzialmente fatali (dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica).

Se utilizzato in pazienti in terapia con mer-

captopurina e azatioprina, bisogna ridurre le dosi di allopurinolo (almeno del 25%) perché inibisce il catabolismo di questi farmaci (analoghi delle purine), aumentandone la citotossicità.

ENZIMI DEGRADANTI L'ACIDO URICO

Rasburicase (*Fasturtec*) È la forma ricombinante di un enzima, l'urato ossidasi (assente nell'uomo), che trasforma l'acido urico in allantoina, sostanza idrosolubile rapidamente eliminata con le urine. Questo enzima, inattivo per os, si somministra per via endovenosa, in casi selezionati, che non rispondono all'allopurinolo. Ha un costo molto elevato. Può indurre reazioni allergiche anche gravi.

URICOSURICI

I farmaci uricosurici sono acidi organici che competono con il carrier di riassorbimento attivo dell'acido urico a livello del tubulo contorto prossimale e quindi ne aumentano l'escrezione (Fig. 14.2).

Trovano utile impiego nel trattamento orale dell'iperuricemia, ma sono *controindicati* in presenza di tofi, calcolosi renale o insufficienza renale, perché favoriscono la precipitazione dei cristalli di urato nel rene. In corso di terapia, occorre prevenire questo fenomeno aumentando l'ingestione di liquidi (almeno 1,5-2 L/die) ed eventualmente alcalinizzando le urine (per es., tramite somministrazione orale di citrato sodico e potassico).

Probenecid (solo galenico) È l'uricosurico di prima scelta perché è ben tollerato e presenta il minore rischio di cristalluria da urati.

Nel tubulo prossimale, il probenecid, oltre a bloccare il riassorbimento dell'acido urico, blocca anche i carrier per la secrezione degli acidi organici (come penicilline, cefalosporine, FANS, sulfoniluree, diuretici tiazidici e dell'ansa ecc.) inibendone l'eliminazione con l'urina. Per questo effetto è stato utilizzato in passato per aumentare i livelli plasmatici di penicillina G.

Sulfinpirazone (*Enturen*) Ha un'azione uricosurica maggiore rispetto al probenecid, ma è dotato di elevata lesività gastrointestinale. Possiede anche un'azione antiaggregante piastrinica.

FARMACI E DISORDINI DELLA MINZIONE

Il normale svuotamento della vescica è regolato dalla stimolazione dell'innervazione parasimpatica (muscarinica), che contrae il muscolo detrusore, e dalla coordinata inibizione dell'attività simpatica (β -adrenergica) che, rilasciando lo sfintere esterno e il collo vescicale, permette lo svuotamento dell'organo. D'altra parte, la stimolazione dell'attività simpatica rilassa e distende le pareti vescicali, permettendo il riempimento dell'organo.

TERAPIA DELL'INCONTINENZA URINARIA

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'incontinenza urinaria sono essenzialmente agenti *antimuscarinici*:

- *oxibutinina* (*Ditropan*);
- *flavoxato* (*Genurin*);
- *tolterodina* (*Detrusitol*).

Gli effetti collaterali sono tipici del blocco del parasimpatico (tachicardia, stipsi, diminuzione delle secrezioni salivari). Da segnalare che tutti gli antagonisti muscarinici, anche non impiegati per questo scopo, possono causare come effetto collaterale ritenzione urinaria (vedi Cap. 8).

TERAPIA DELLA RITENZIONE URINARIA

La ritenzione urinaria dovuta a ipertrofia prostatica benigna si avvale del trattamento con *antagonisti del recettore α_1 -adrenergico* (prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina). L'effetto collaterale più frequente è l'ipotensione ortostatica (vedi Cap. 8).

Viceversa, farmaci che possono aggravare i sintomi dell'ipertrofia prostatica, provocando ritenzione urinaria acuta, sono gli *antimuscarinici*, gli *antistaminici* e gli *antipsicotici*.