

Romeo T. Cristina

www.veterinarypharmacon.com

București
20-21 Aprilie 2018

Forum
**Practica
Veterinară**
+ro

Ediția a II-a

**Farmaco-terapeutica
bolilor urinare la animale**

Obiectivele prezentării:

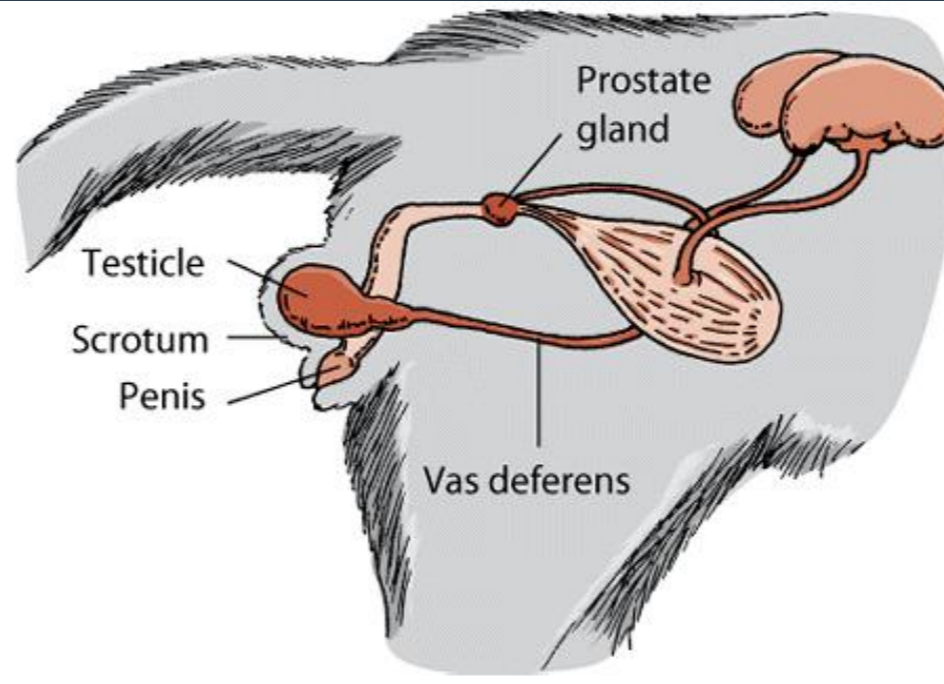
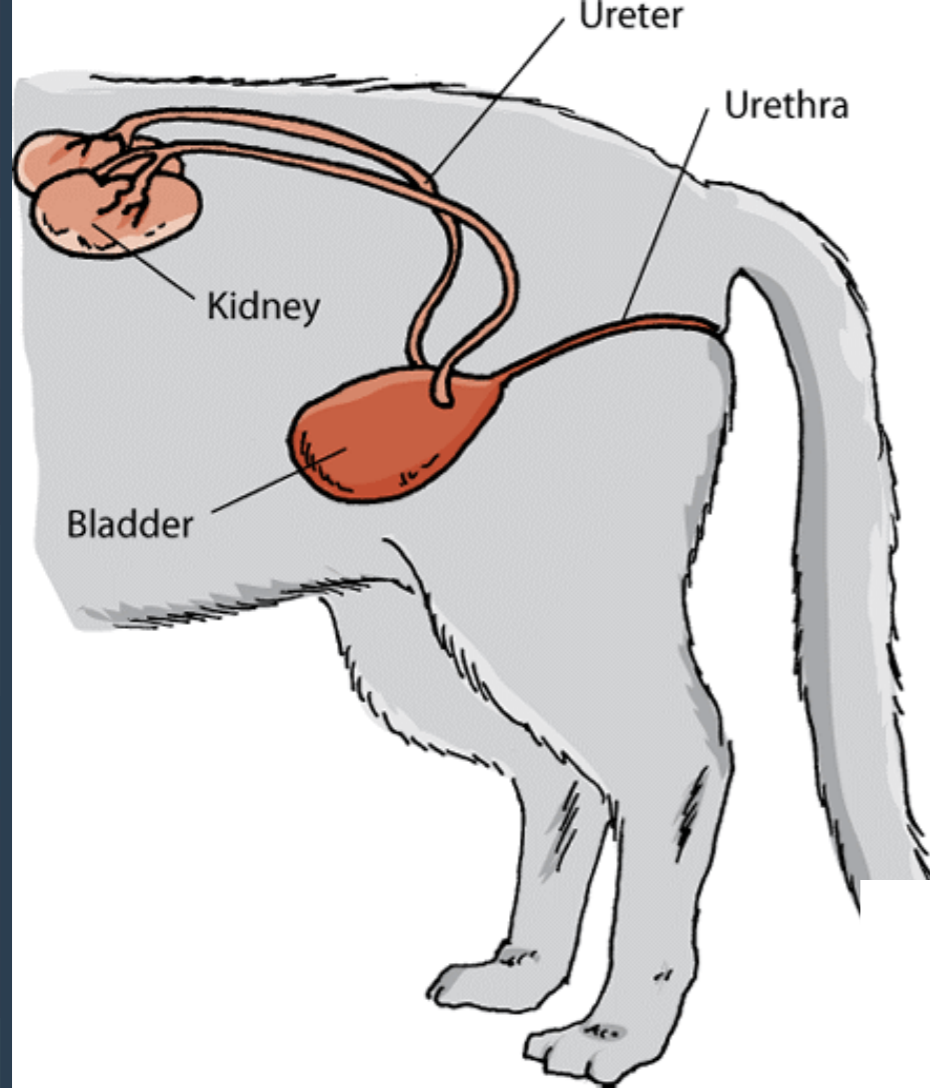
- rememorarea **structurii & funcției** renale,
- de a înțelege principalele **mecanisme adaptative**,
- de a înțelege principalele **aspecte patho-fiziologice**,
- rememorarea **farmaco-terapiei**

Premise:

1. **Farmaconii utilizați** în terapia afectului urinar intrate în practica medicală veterinară încă **nu sunt cunoscute!**
2. **Prin complexitatea** interrelațiilor terapia tractului urinar necesită **expertiza** medicului veterinar.
3. **În marea** lor majoritate, medicamentele utilizate sunt substanțe active provenite din medicina omului **extrapolate** în medicina animalelor.



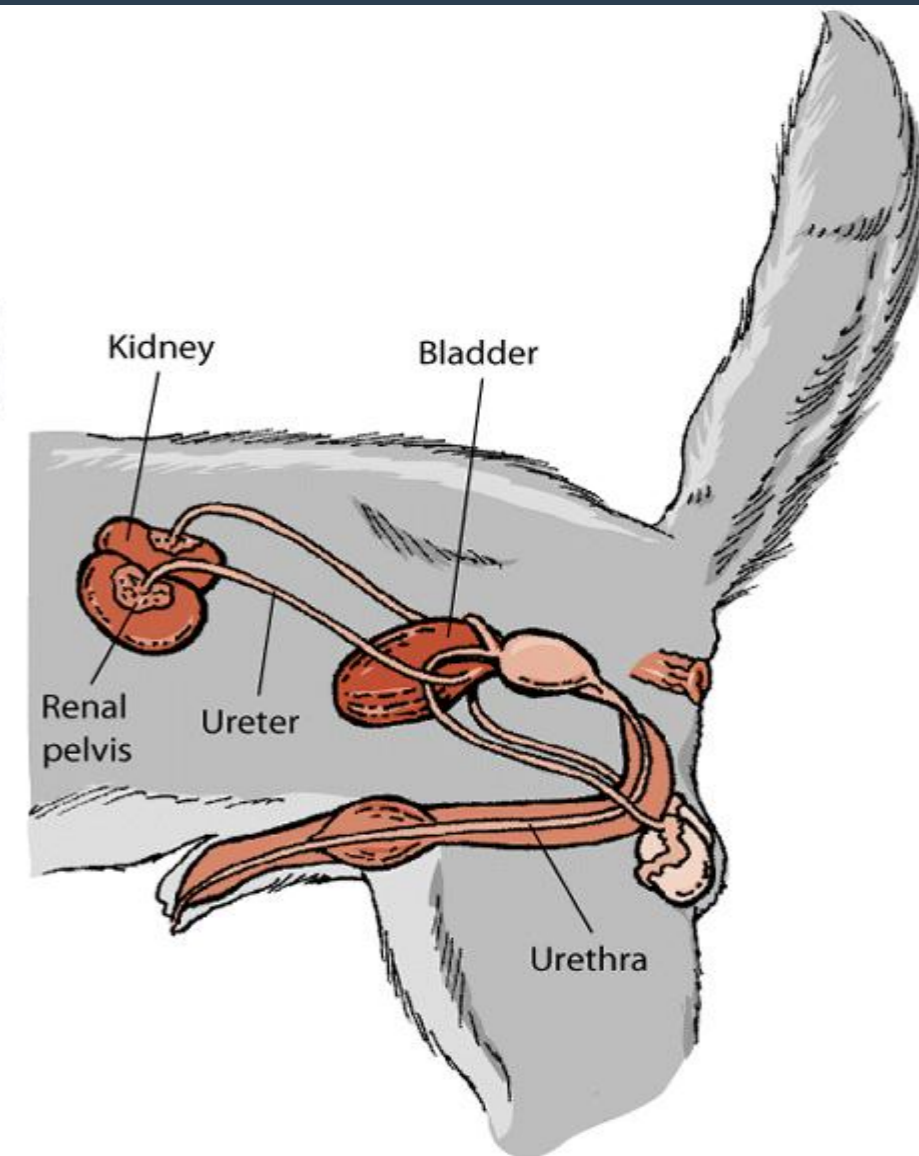
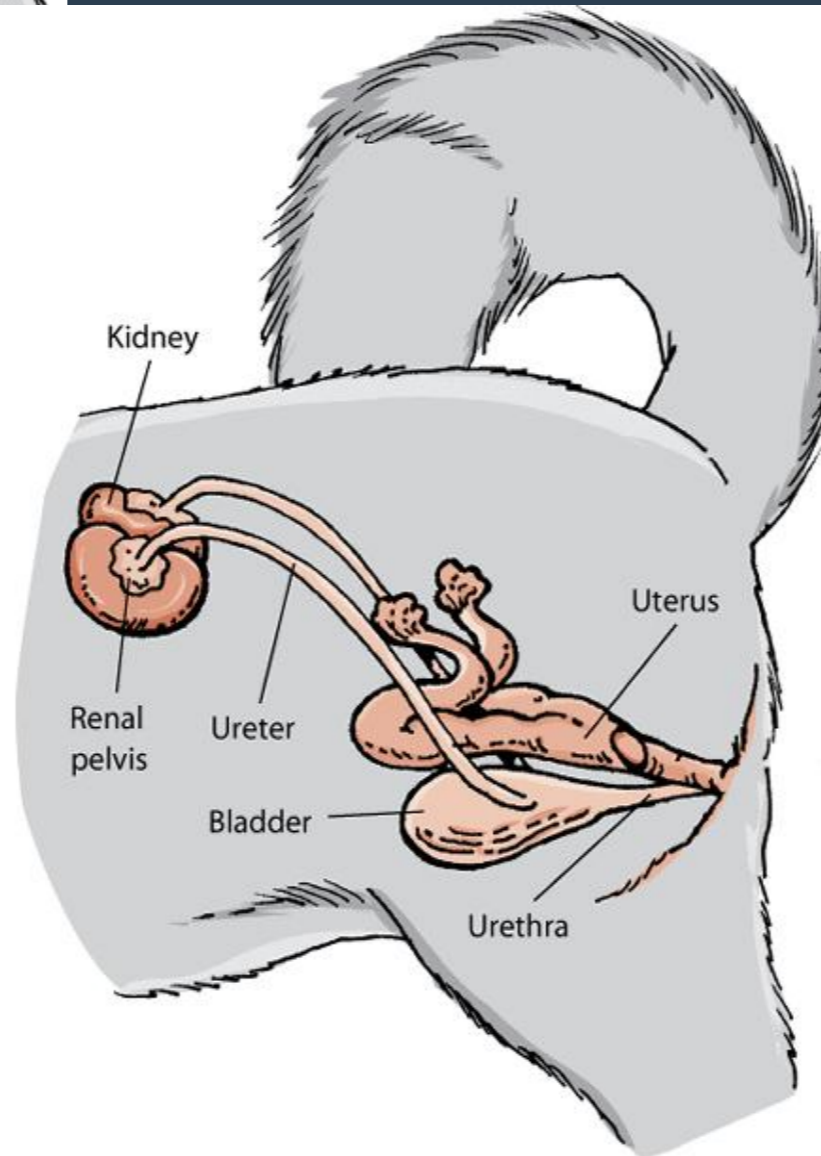
Structură - Funcție - Mecanisme

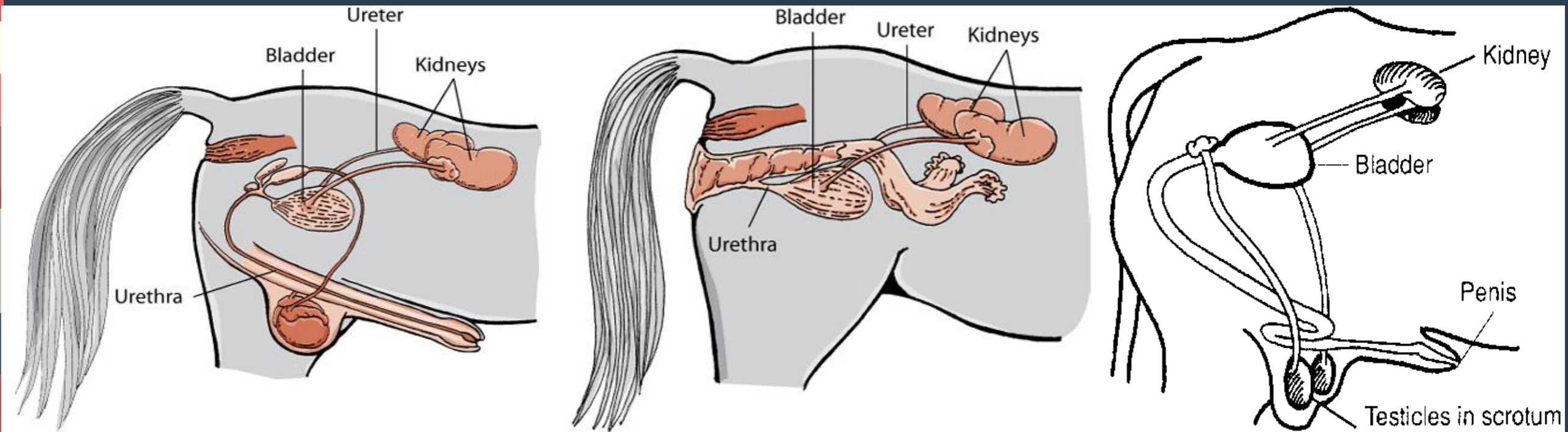


Aparatul urinar la animale

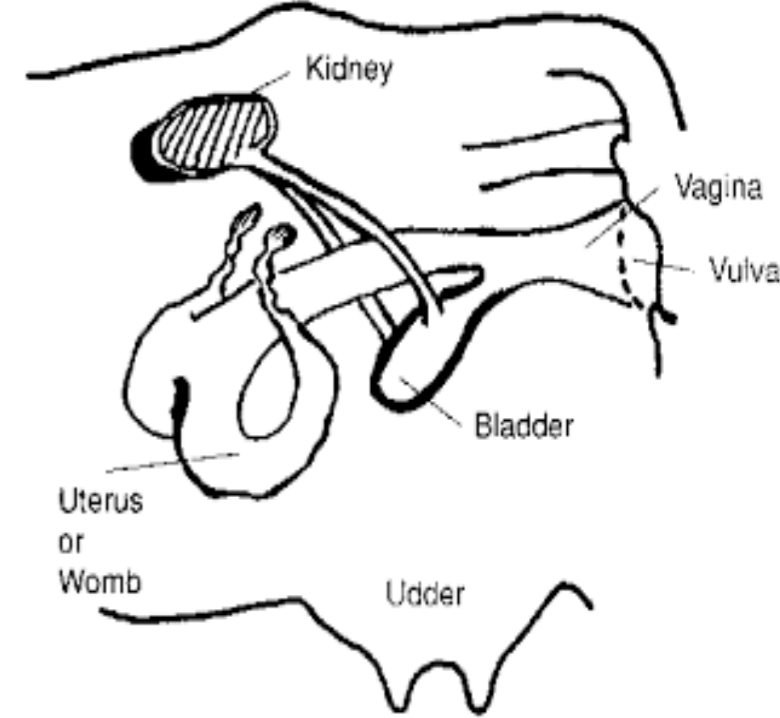
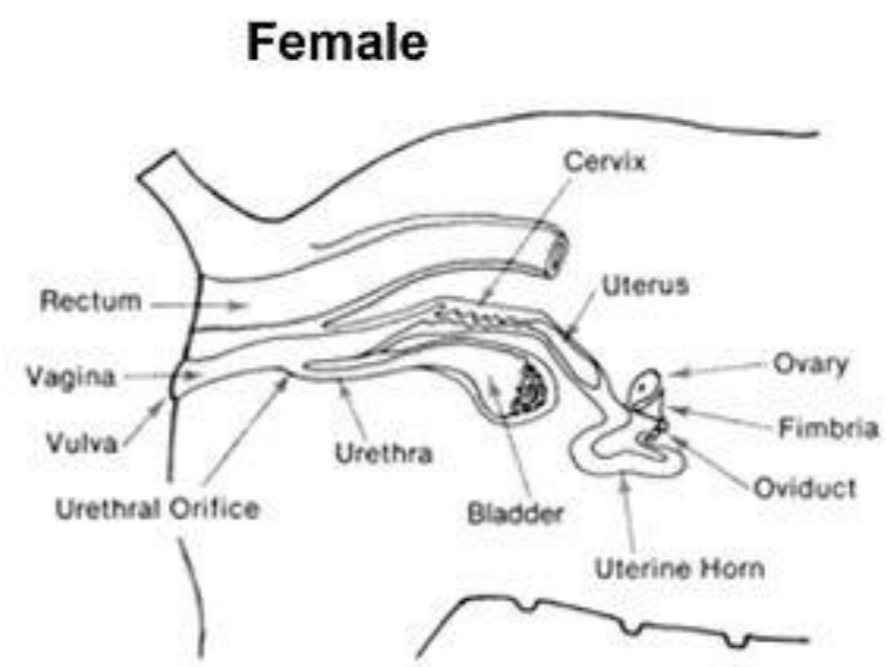
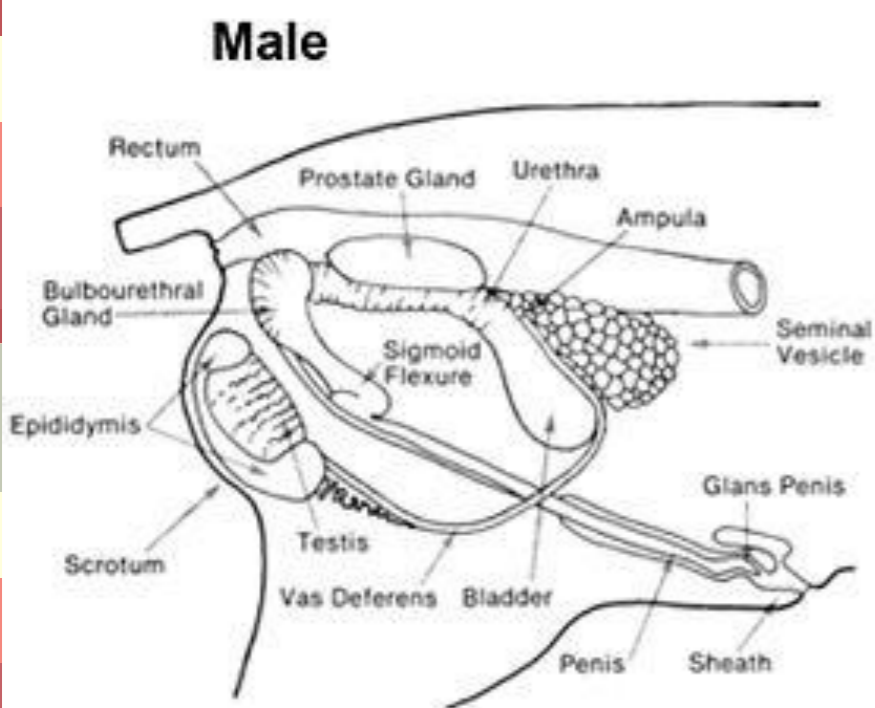
<https://www.msdivetmanual.com/cat-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-cats/the-urinary-system-of-cats>

<https://www.msdivetmanual.com/dog-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-dogs/the-urinary-system-of-dogs>



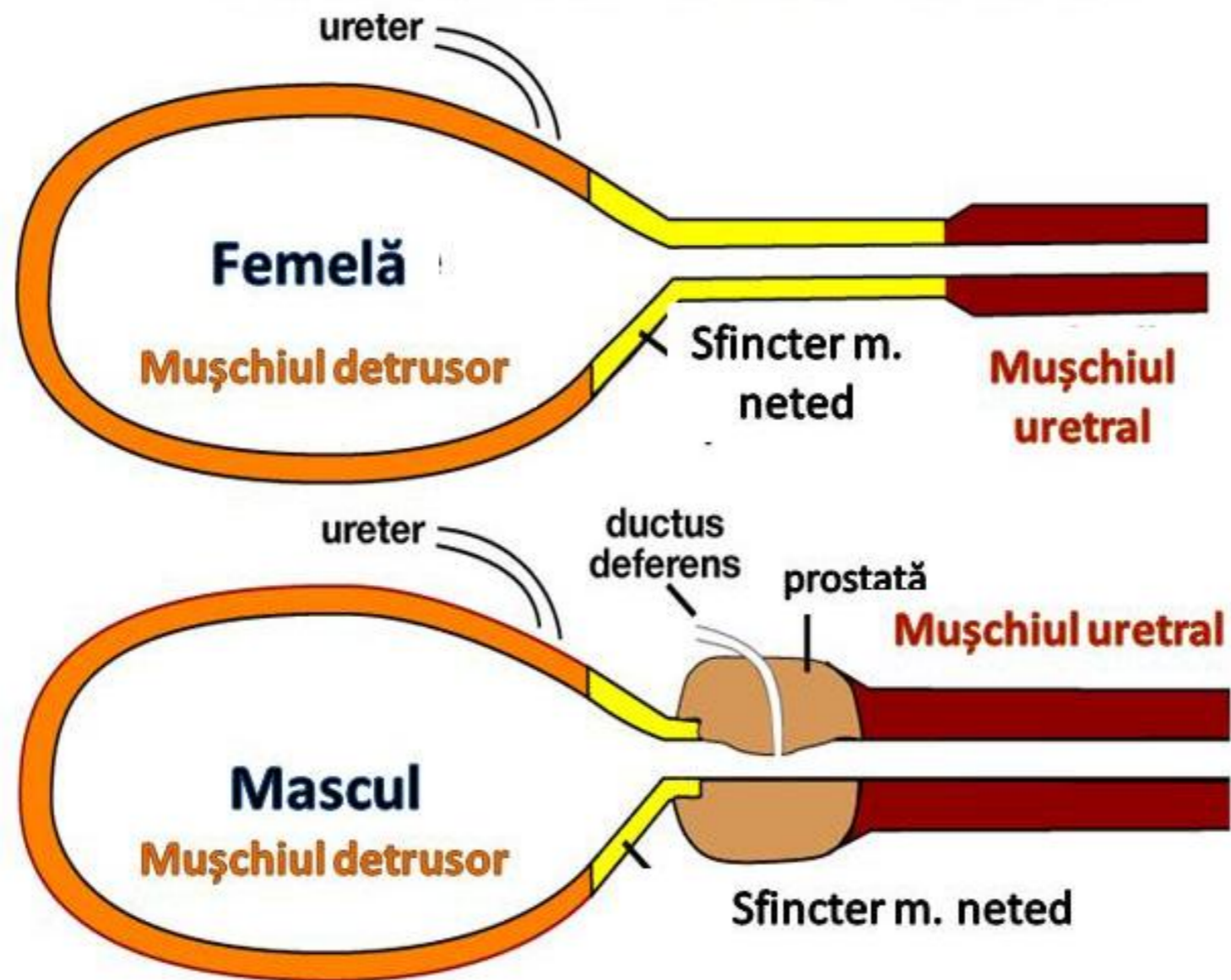


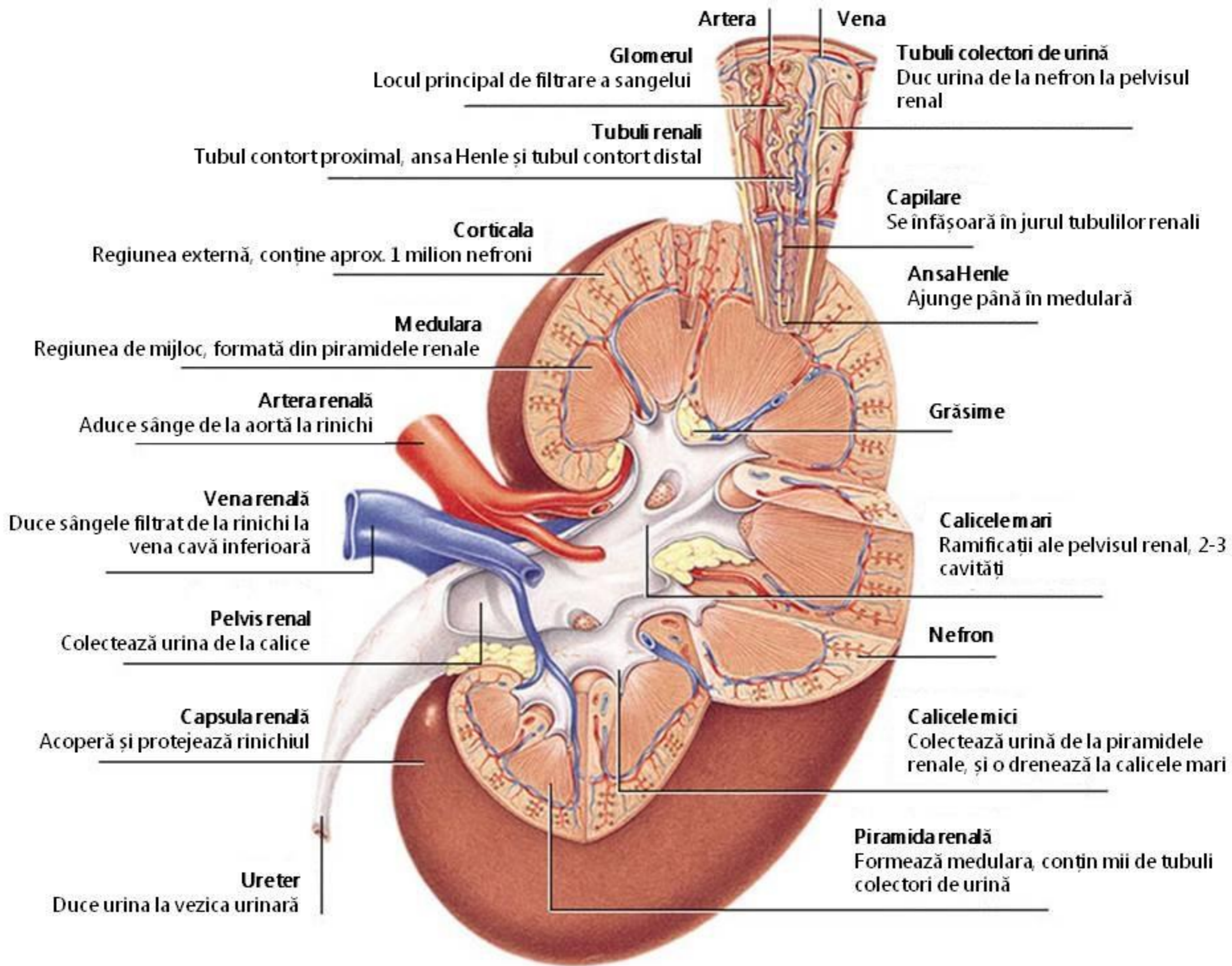
<https://www.merckvetmanual.com/horse-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-horses/the-urinary-system-of-horses>

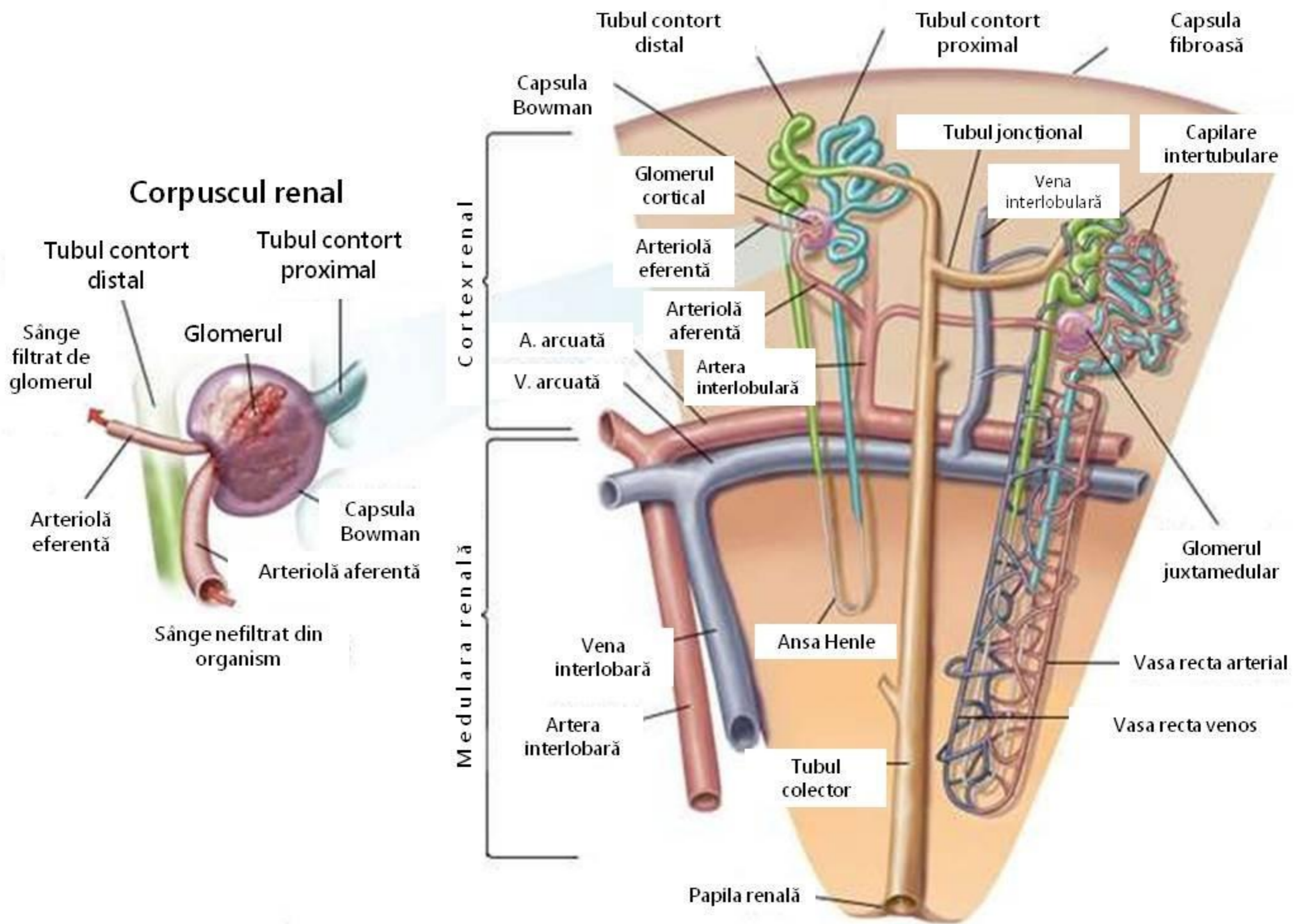


<https://openwetware.org/wiki/File:111F11PigReproductive.jpg>

Tractul urinar inferior la câine





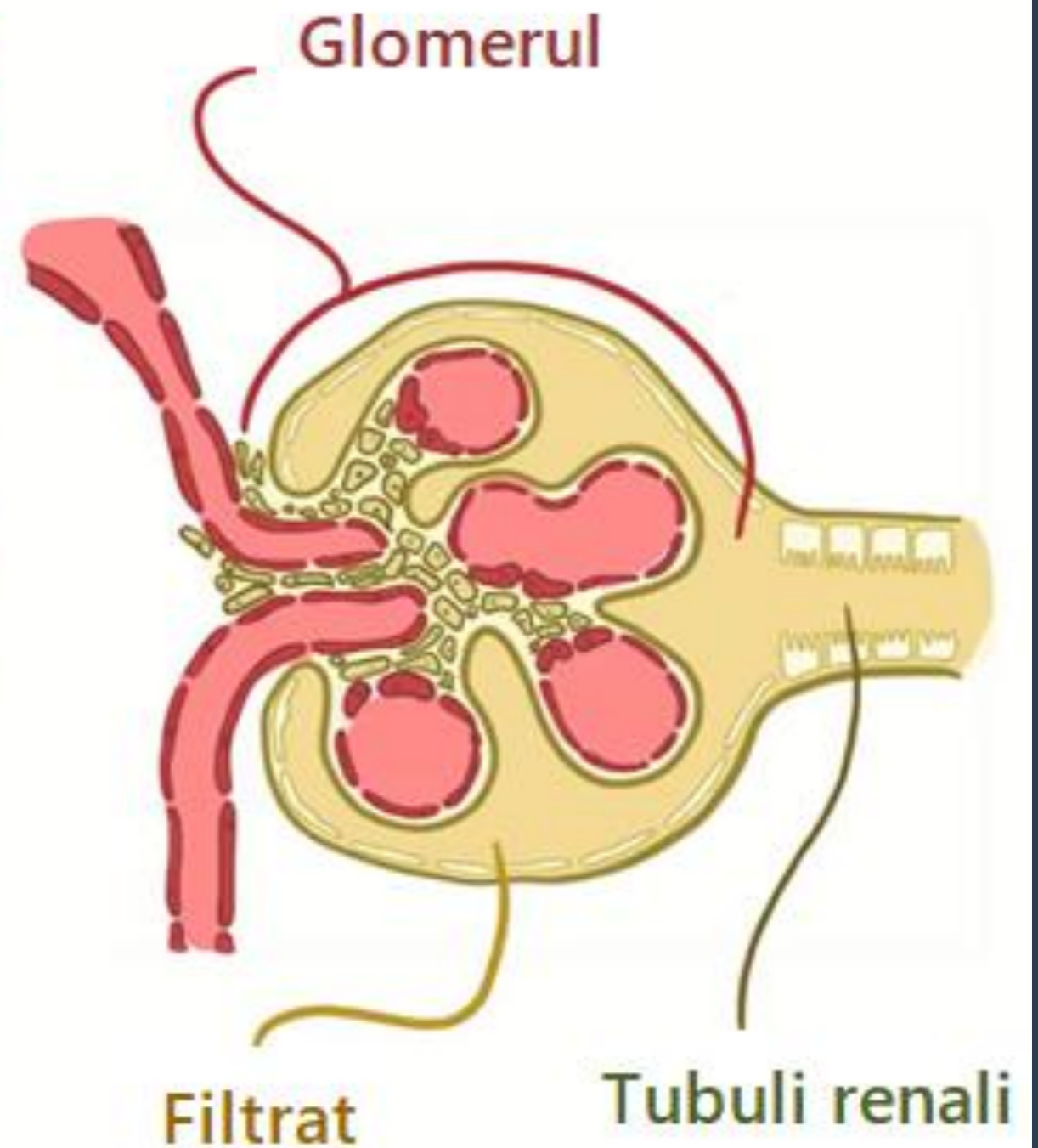


Dintre **funcțiile sistemul urinar** le enumerăm pe cele principale:

- ▶ **Excreția** produselor de metabolism.
- ▶ **Conservarea** sau **excreția** apei și a electroliților.
- ▶ Producția **eritropoetinei**, ce reglează hematocritul.
- ▶ Producția **reninei**, ce reglează presiunea sangvină și resorbția sodiului.
- ▶ Intervenția în **metabolizarea enzimelor** (ex. vitamina D, la forma activă: 1,25-dihidro-colecalciferol cu rol în balanța Ca/P).

Rata Filtrării Glomerulare (RFG)

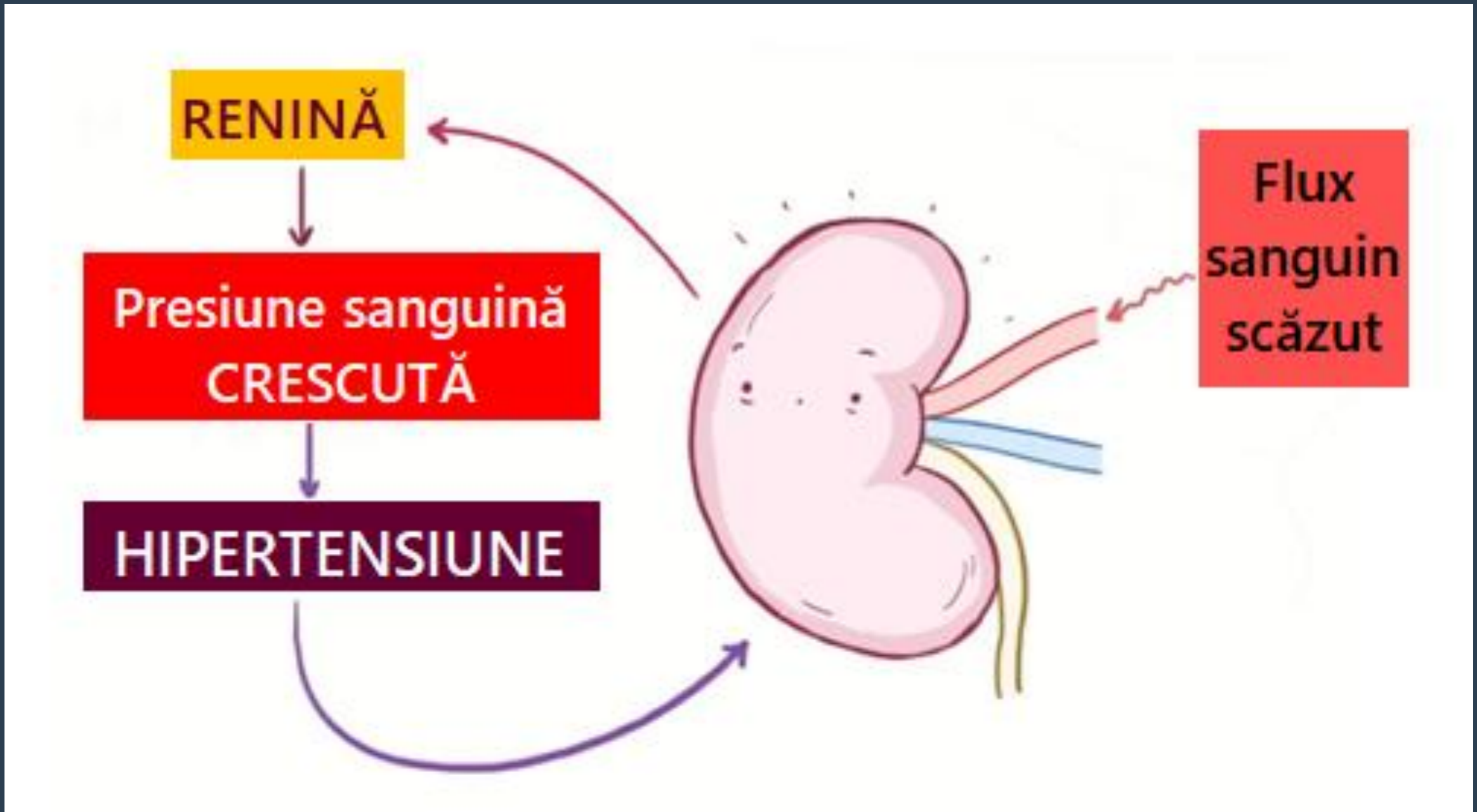
Rinichiul sănătos:
100-120 mL/min. / 1,73 m³
Mai scăzut la:
femele și bătrâni





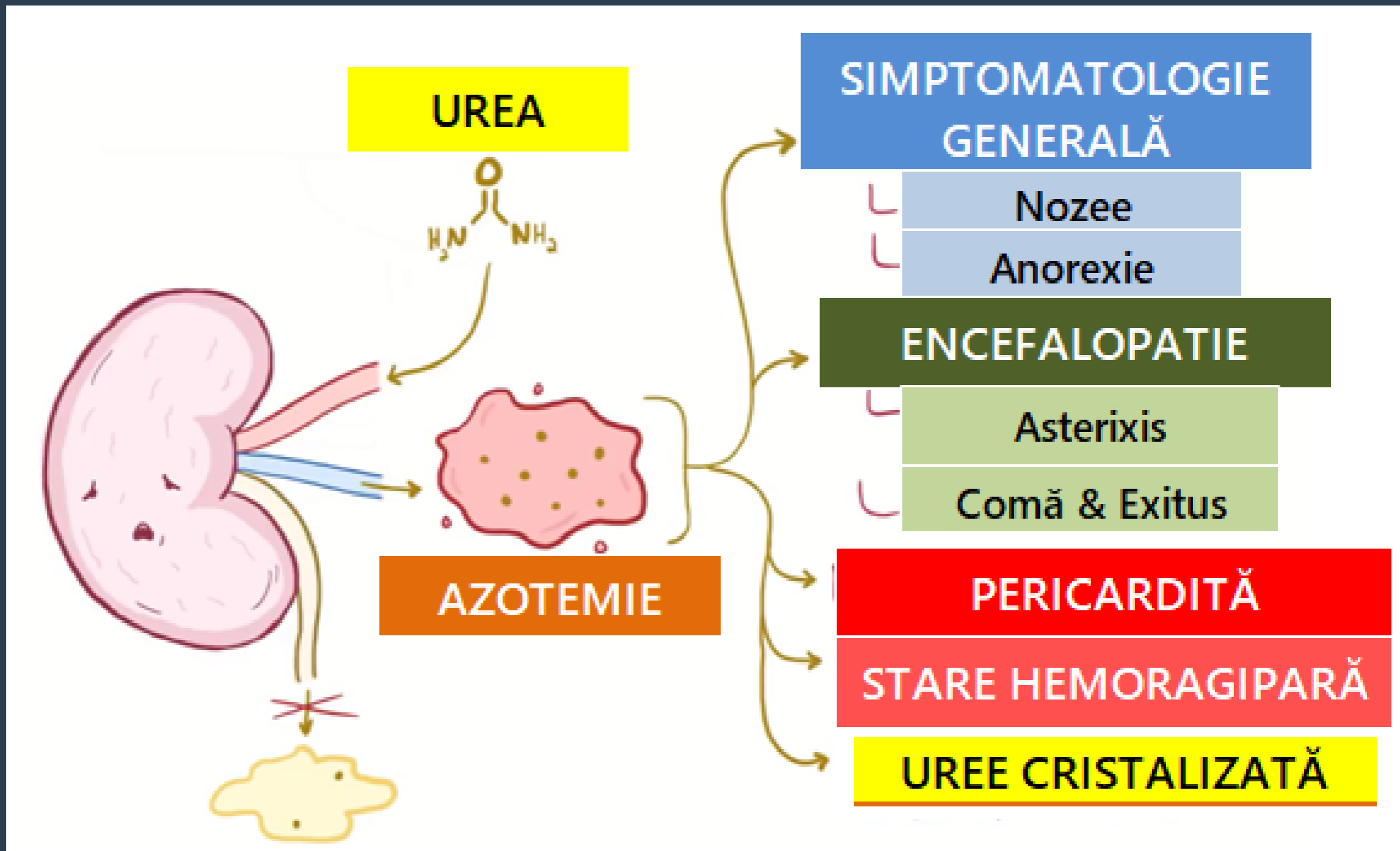
Principalele aspecte patho-fiziologice

Patho-mecanisme principale în instalarea afectului renal



1.

2.



Blocarea sintezei
vitaminei D

Potasiu în exces
(K⁺)

Scăderea absorbției
de (Ca²⁺)

Hipocalcemie

Relașarea Parathormonului

Pierdere Ca²⁺

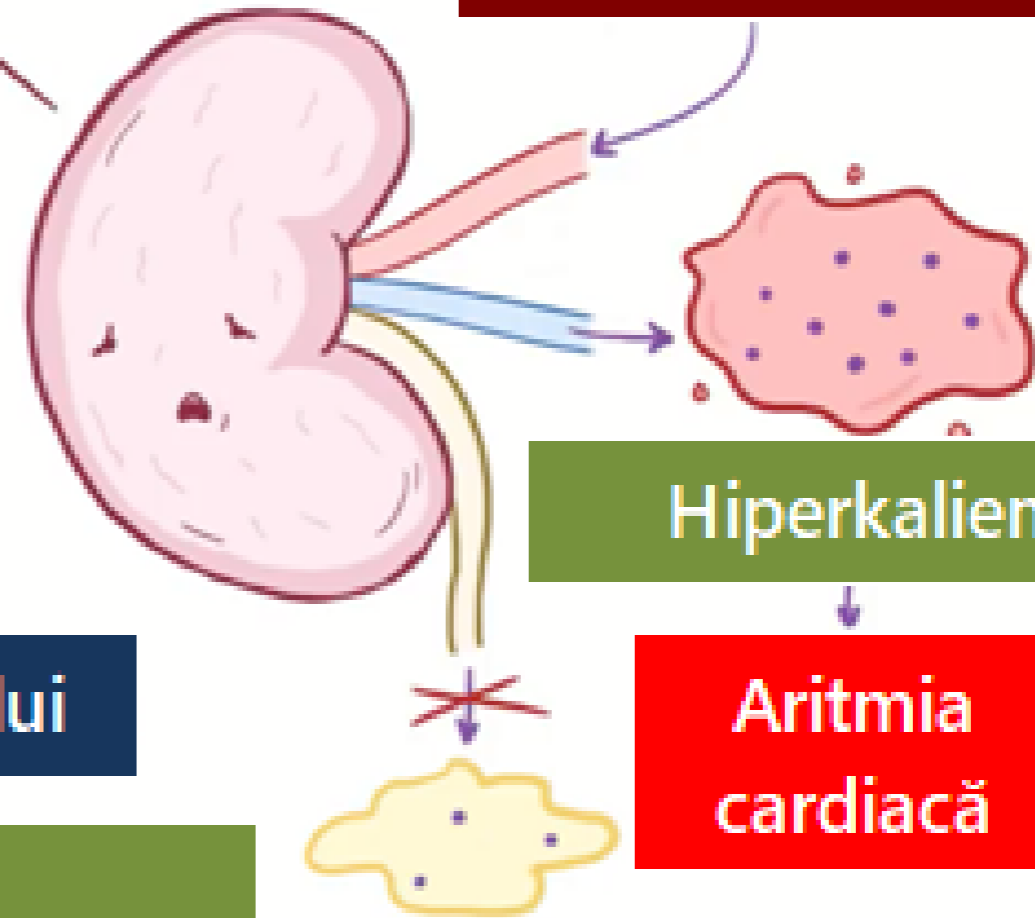
Oase slabe & fragile

OSTEODISTORFIE

Hiperkaliemie

Aritmia
cardiacă

3.



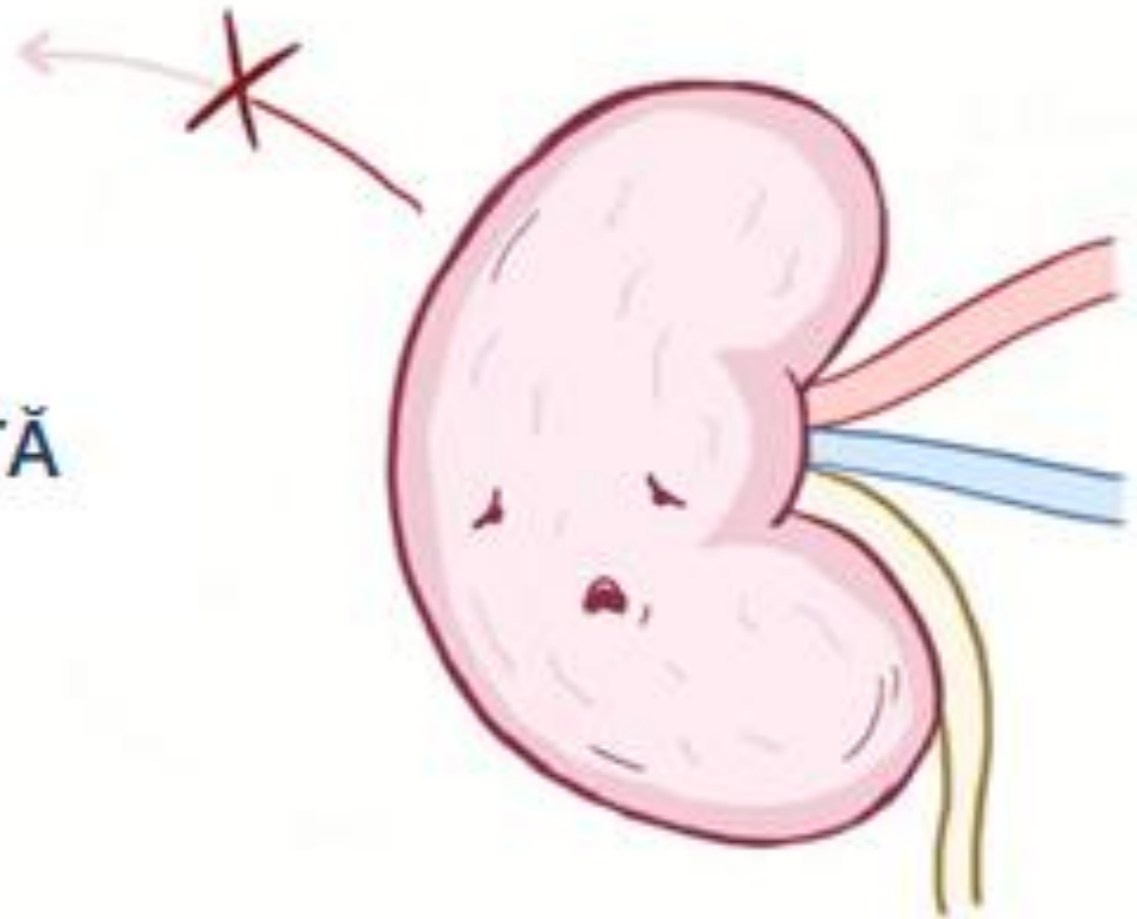
ERITROPOIETINĂ
blocaată



Eritrocite
PRODUCȚIE SCĂZUTĂ



ANEMIA



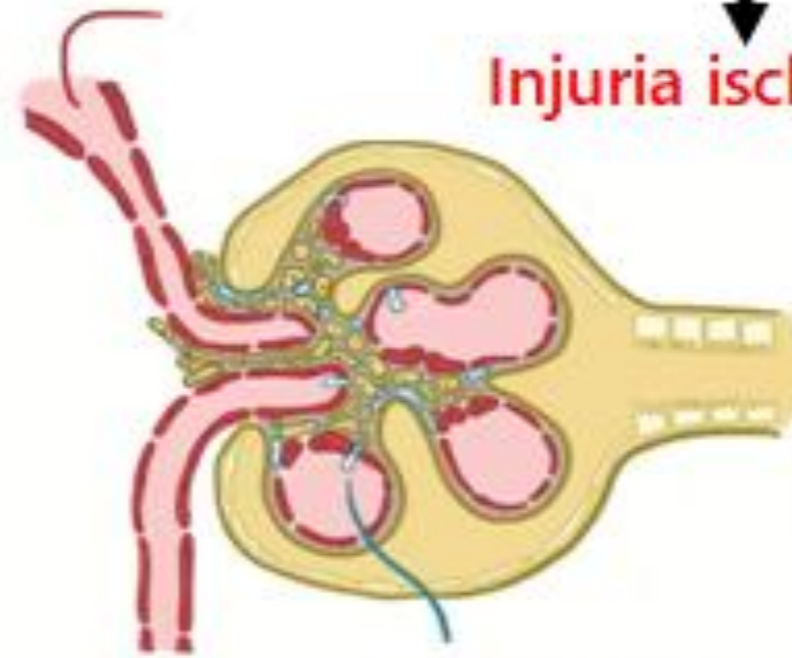
4.

Consecința = hipovolemie + hipoxie

Îngroșarea corticalei renale = spațiu restrâns



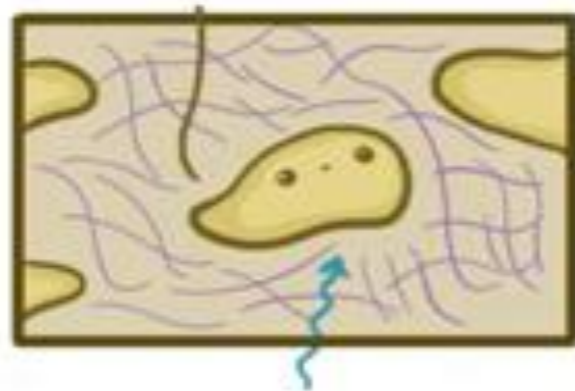
Injuria ischemică



Reacția imunitară =
Macrofage (M1 + M2)

Celule mesangiale =
Regresie = Mesangioblaste

Apariția matricei extracelulare

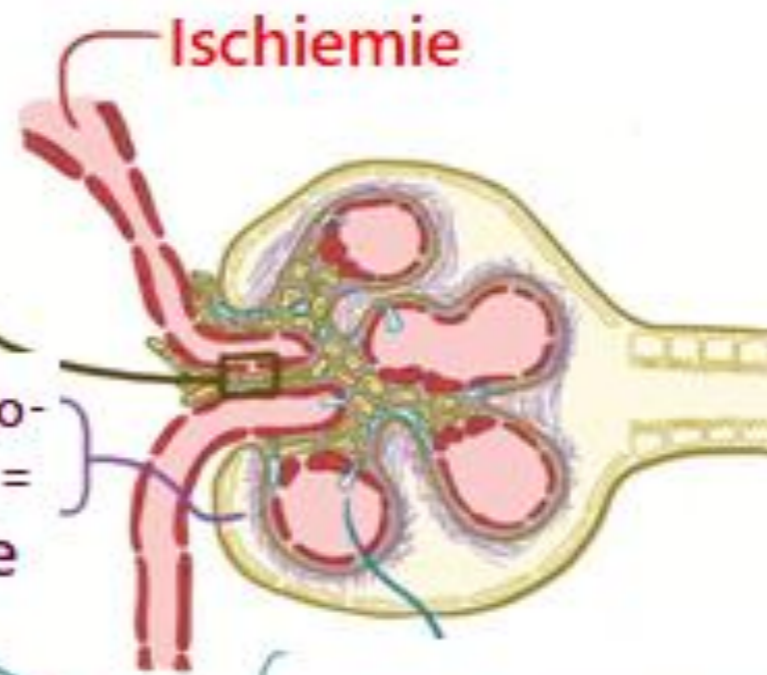


Glomerulo-
scleroză =
leziune

Factori de creștere

Citokine (TGF- β 1)

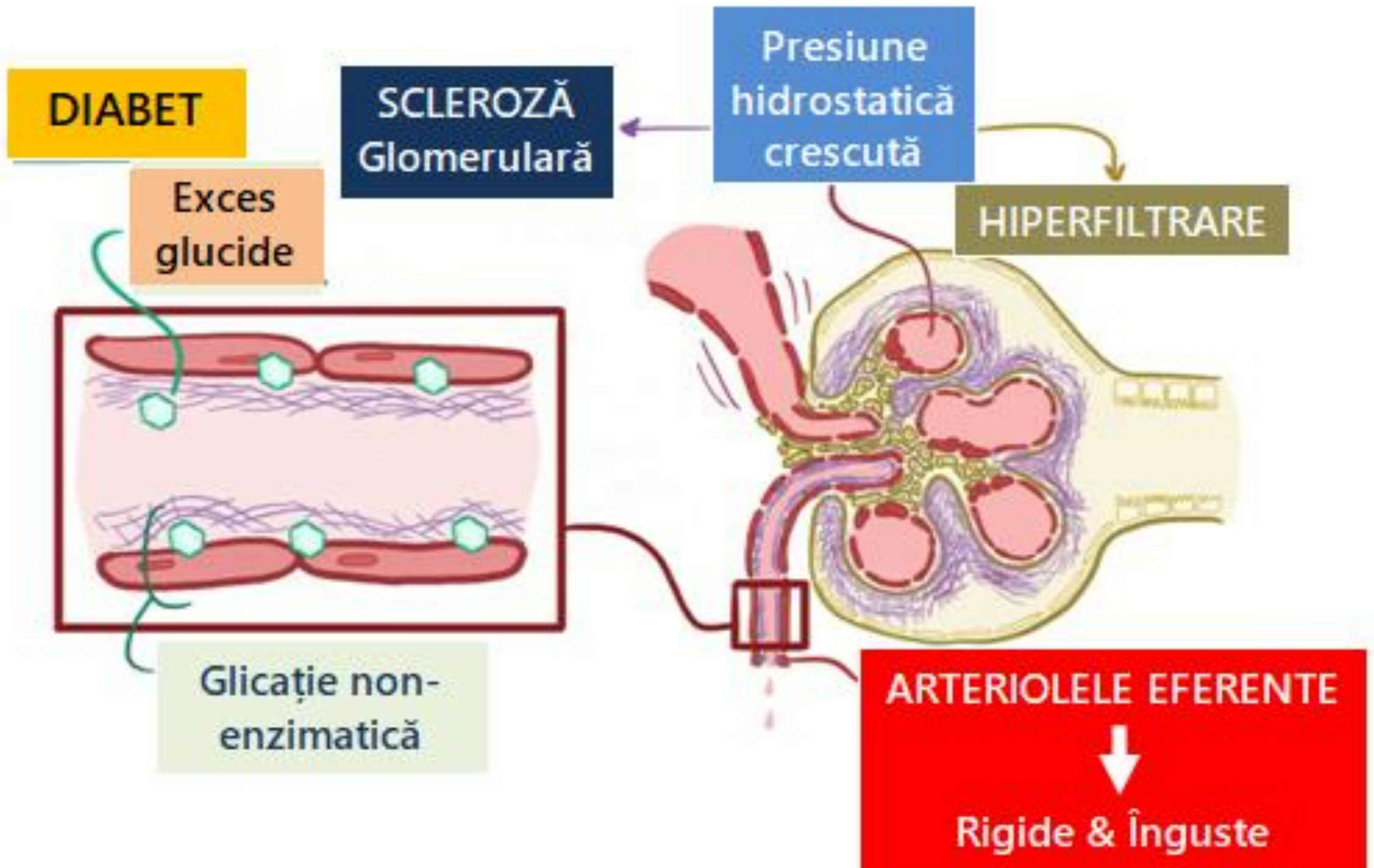
Ischiemie



Reacția imunitară continuă

5.

6.



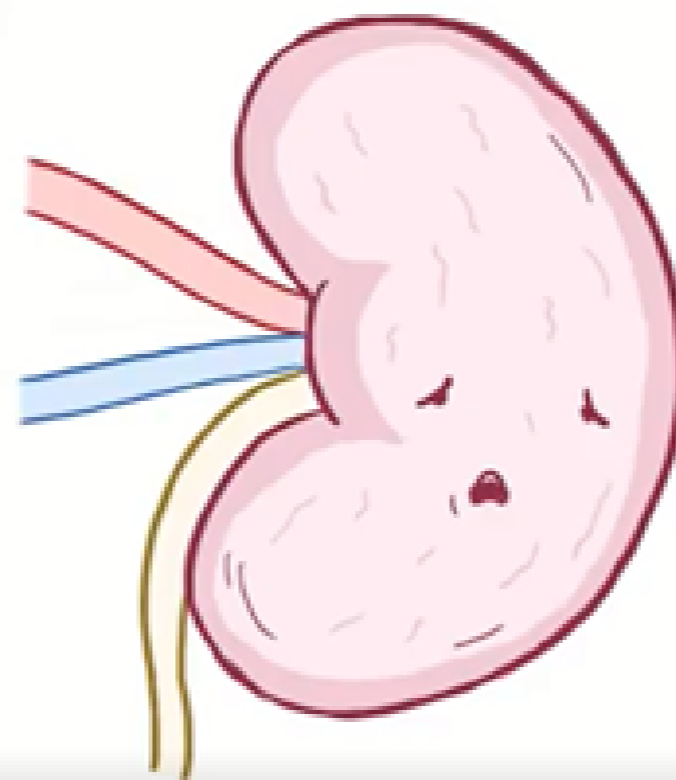
Metodologia semiotică veterinară clasifică afecțiunile aparatului urinar pe baza:

- istoricului
- semnelor clinice
- examenului fizic
- profilului biochimic
- analizei urinei
- uroculturii

Boala cronică a rinichiului (BCR)

Degradarea inaparentă a funcției renale

Perioada de instalare:
peste 3 luni



Boala acută a rinichiului (BAR)

Degradarea aparentă a funcției renale

Perioada de instalare:
sub 3 luni

Insuficiența renală acută - Cauze

Pre-renal	Hipoperfuzia tranzitorie a rinichiului		Hipotensiune
			Scăderea debitului cardiac
			Scăderea volumului sanguin arterial
			Insuficiență cardiacă
Renal	Nefrite	Glomerulonefrită acută	Inflamarea & afectarea mb. glomerulare
		Nefrită interstițială acută	Reacții alergice de orig. medicamentoasă (aminoglicozide, amfotericina B)
		Embolie	
		Leptospiroză	
	Nefroza	Necroza tubulară acută	Peste 50 % din cazuri
			Agenti nefrotoxici
Ischemie (hipoperfuzie prelungită)			
Post-renal	Obstrucții ale tractului urinar		
	Uro-abdomen		

Insuficiența renală cronică – Cauze

Glomerulopatie

Primară

Glomeruloscleroză focală sau segmentală
Glomerulopatie membranoproliferativă
Nefropatie IgA
Nefropatie membranară

Secundară

Nefropatie diabetică
Boli autoimune
Boli infecțioase
Boli colagen-vasculare
Anemie falciformă (siclemie)

Nefrite tubulo-interstițiale

Reacții alergice la medicamente
Metale grele
Analgice / antiinflamatoare
Pielonefrită cronică/reflux
Idiopatic

Boli ereditare

Rinichi polichistic

Obstrucții

Boli ale prostatei
Nefrolitiază
Fibroză / tumori
Congenital

Boli vasculare

Nefroscleroză hipertensivă
Stenoza arterei renale

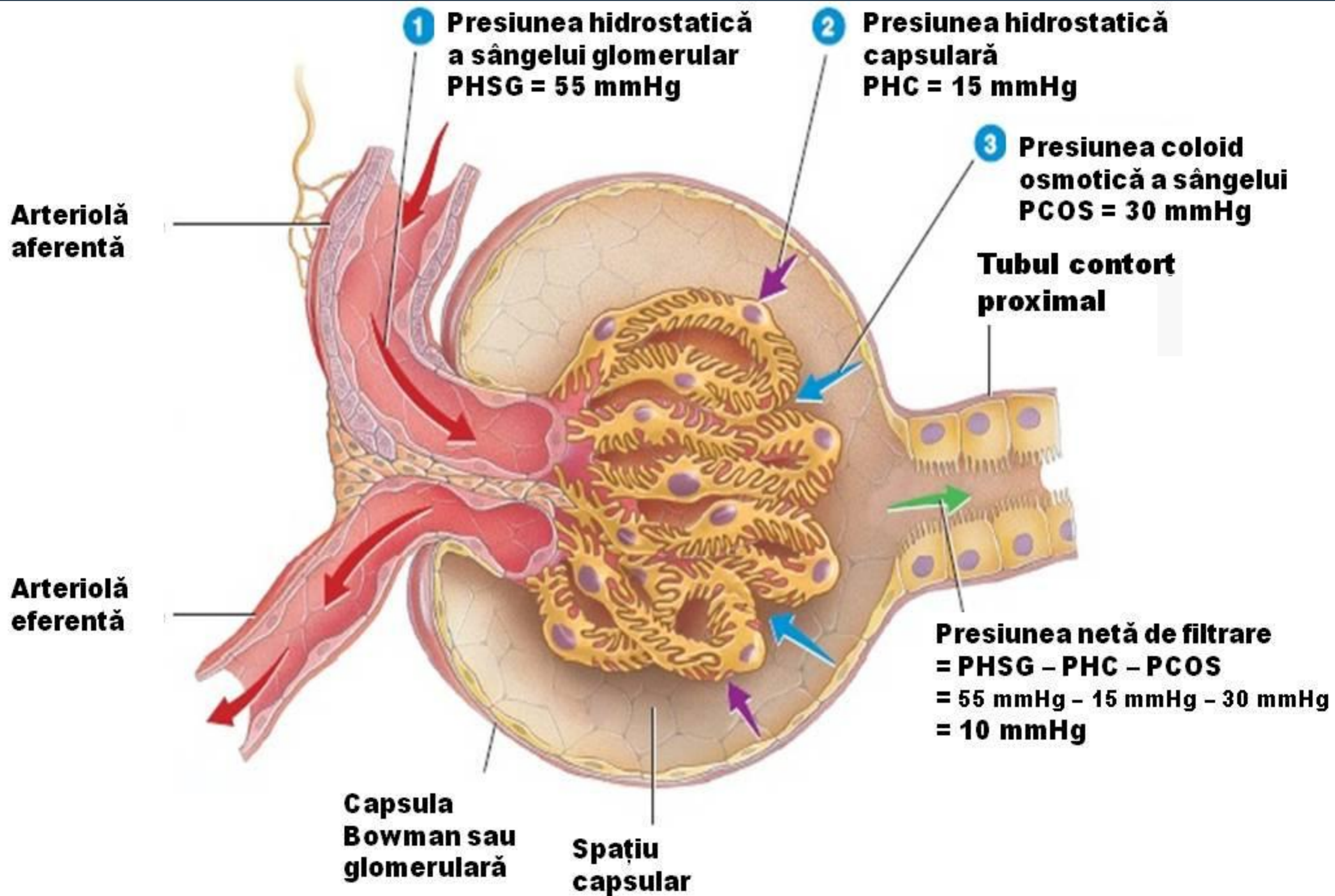
Estimarea funcției renale

Examenul clinic

- paloarea mucoaselor, volum, status,

Teste paraclinice uzuale

- hemoglobina
- electroliți: Na, K, Ca, PO₄
- uree
- creatinina (**normal 70 -140 μmol/L**)



DIAGNOSTICUL

Urmărirea valorilor Ratei Filtrării Glomerulare (RFG)

Bolile cronice ale rinichiului

Valori sub 90 mL / min. / 1,73 m²

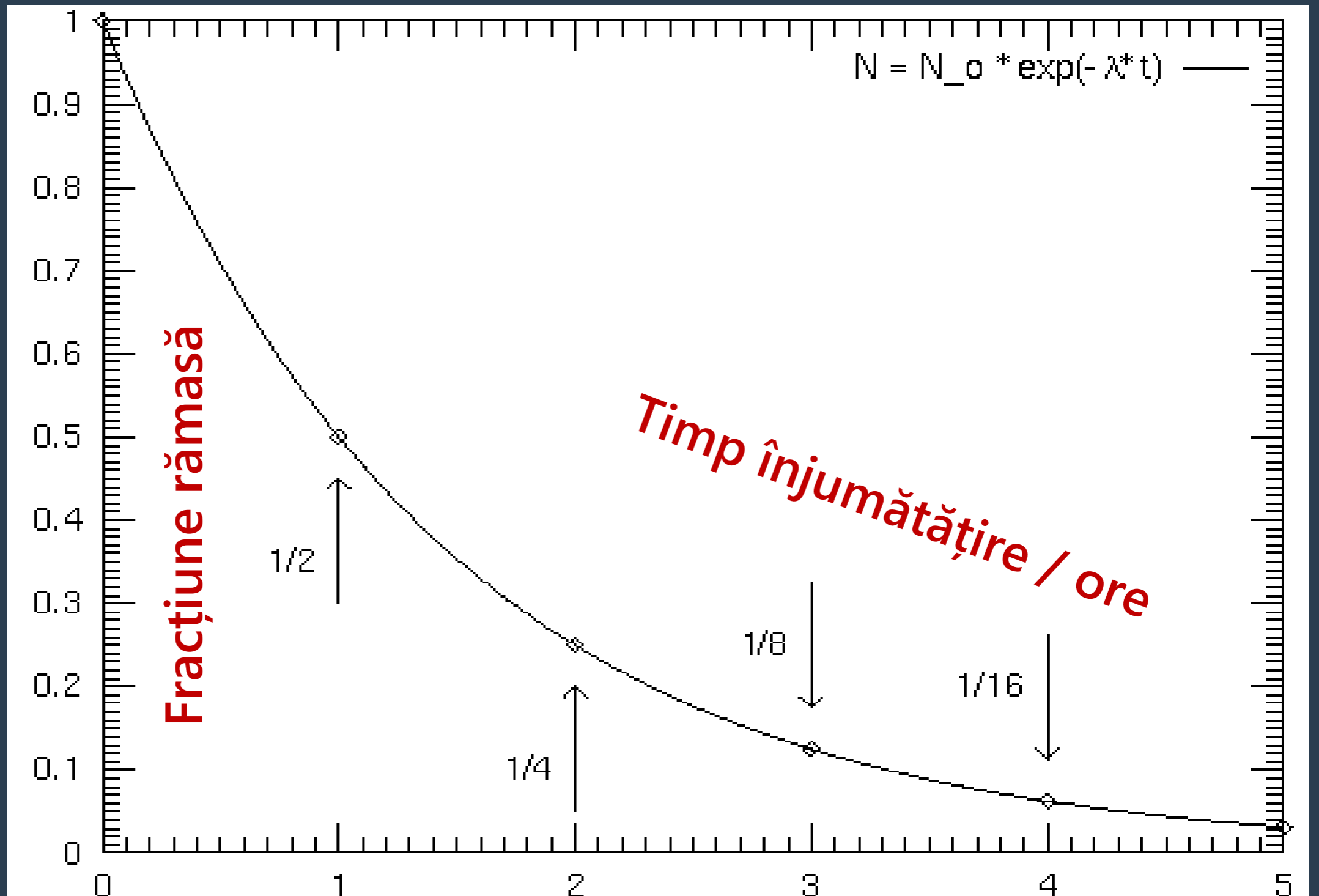
Leziuni ireversibile ale rinichiului

Valori sub 60 mL / min. / 1,73 m²

BIOPSIE

Identificarea glomerulo-sclerozei

Creatinina serică



Rata Filtrării Glomerulare (RFG)



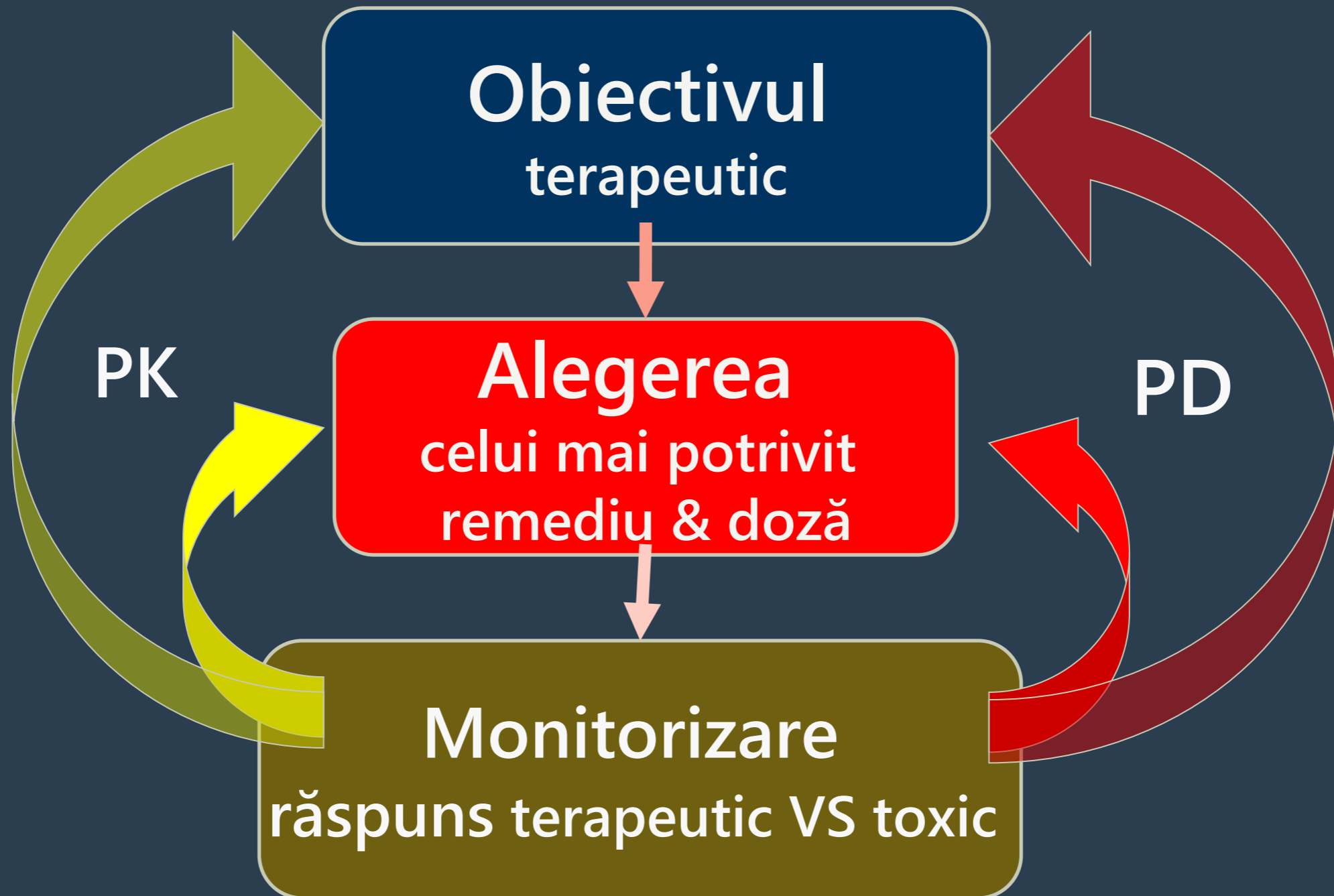
Tratamentul medicamentos al afectului renal

Terapeutica

afectului renal include **trei** mari paliere:

- 1) Farmaco-terapeutica cauzelor primare
- 2) Dializa
- 3) Transplantul renal

Initierea & managementul terapiei medicamentoase



Farmaco-terapeutica medicamentosă

Cele mai importante mijloace din arsenalul de luptă împotriva afecțiunilor asociate tractului urinar sunt:

- diureticele
- antiinfecțioasele (antibacteriene și antimicotice)
- medicația retenției / incontinenței urinară
- alcalinizarea / acidifierea urinei
- urolitianții (acizii, sărurile, alte substanțe)
- alte substanțe cu activitate specifică

Substanțe cu acțiune asupra aparatului urinar

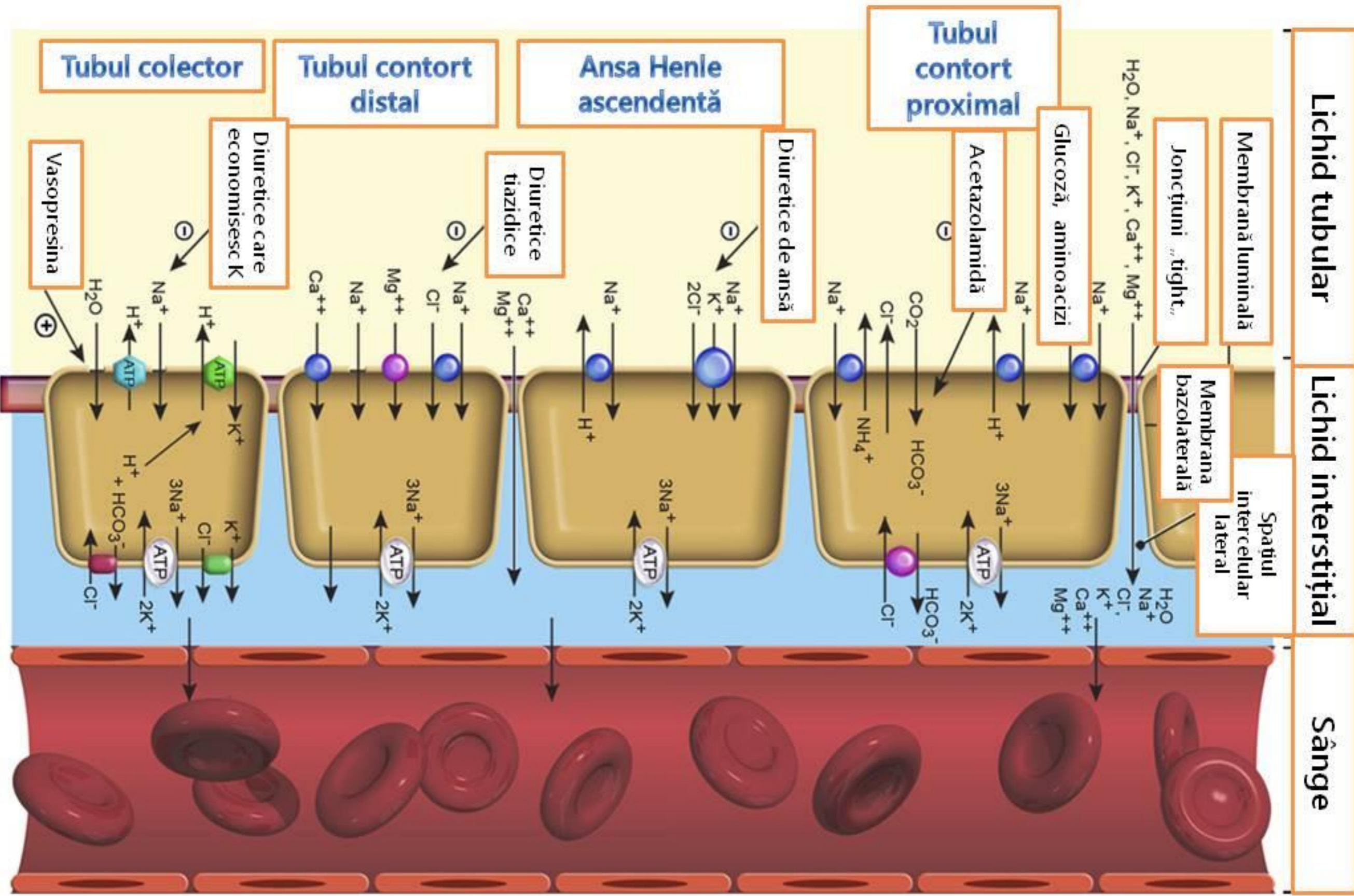
Antisepsie urinară	Metenamină & Albastrul de metilen	
Incontinență urinară	Estriol Fenilpropanolamină Propantilin	Imipramin Oxibutinin Fenoxibenzamin
Retenție urinară	Betanecol Baclofen Flavoxat	
Urolitiază	Alopurinol Penicilamină Citrato de potasiu	Metionină Tiopronin Clorură de amoniu
Acidifiante	Metionină Clorură de amoniu	
Alcalinizante	Citrato de potasiu Bicarbonat de sodiu	
Alți agenți	Amitriptilin Pentosan Probenecid	
Antibiotice	Amoxicilina Ampicilina Cefalosporine Cloramfenicol Doxiciclină	Enrofloxacină Gentamicină Nitrofurantoină Sulfamide
Fibrinolitice	Colchicina	



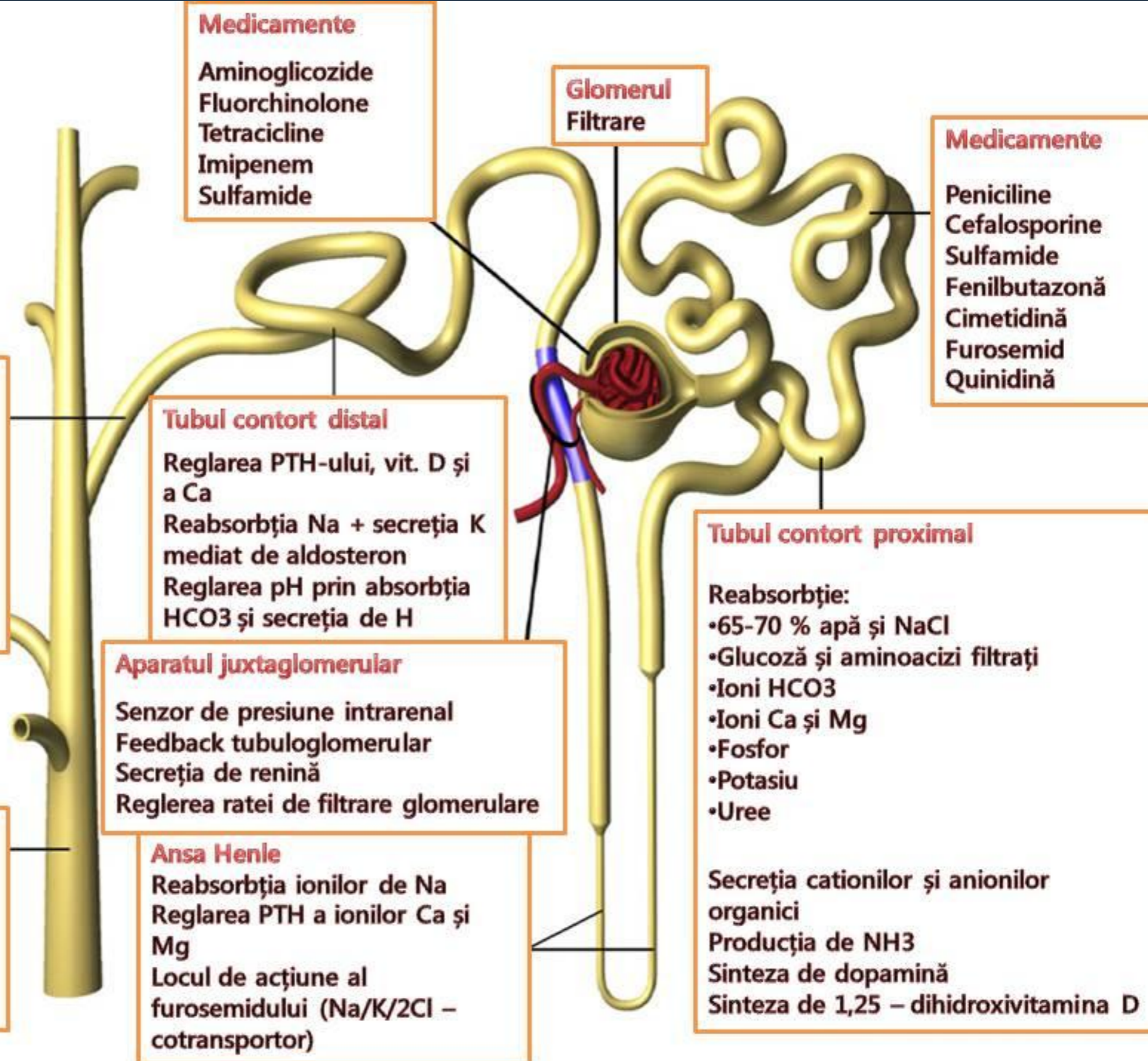
Substanțe cu acțiune asupra aparatului urinar

Diuretice	Inhibitori de anhidrază carbonică	Acetazolamidă (sulfamidă) Diclorfenamidă Metazolamidă (sulfamidă) Diacarb
	Diuretice de ansă	Furosemid Acid etacrinic Bumetamina Torsemid
	Diuretice tiazidice	Hidroclorotiazidă Butizidă Diclortiazidă Meticlotiazida
	„Economisitoare” de K	Spironolactona Amilorid & Triamteren
	Diuretice osmotice	Manitol Uree Sol. concentrată de glucoză
	Diuretice purinice	Teobromina Teofilina Cafeina & Miofilina
	Diuretice saline	Clorura de calciu Clorura de amoniu Azotatul de potasiu
Antidiuretice	Vasopresina; Barbituricele; Opiaceele	

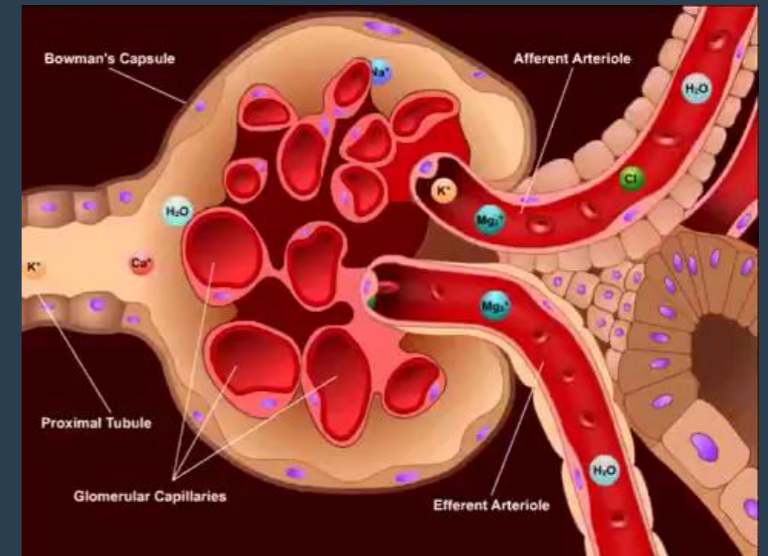




Sediile de acțiune pentru antibiotice



Diureticele



Unde merge sodiul, apa îl urmează!

Sunt medicamente care accelerează rata de formare a urinei

Rezultat: eliminarea sodiului și a apei

- **20 până la 25%** din totalul sodiului e resorbit în fluxul sanguin prin ansa Henle
- **5 la 10%** prin tubii contorți distali și
- **3%** în vasele colectoare.
- **Când** nu este absorbit, acesta va fi **excretat prin urină.**

Principalele grupe de diuretice cu utilizare în MV:

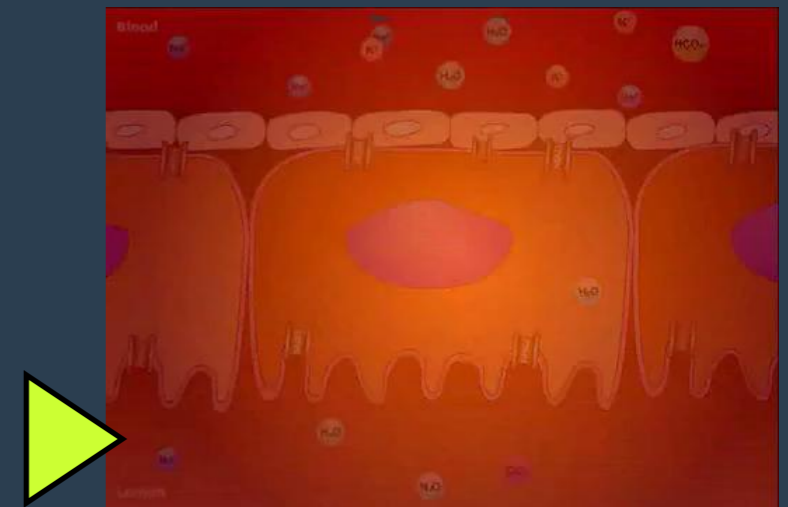
1. inhibitorii de anhidrază carbonică
2. diureticele de ansă
3. diureticele osmotice
4. diureticele tiazidice și benzamidice (tiazide-like)
5. diureticele ce mențin potasiul (antialdosteronice)

Diureticele se recomandă în toate cazurile de retenție a apei din țesuturi:

- nefroze,
- nefrite cronice,
- ascite,
- hidropizii,
- edeme

1. Inhibitorii de anhidrază carbonică (IAC)

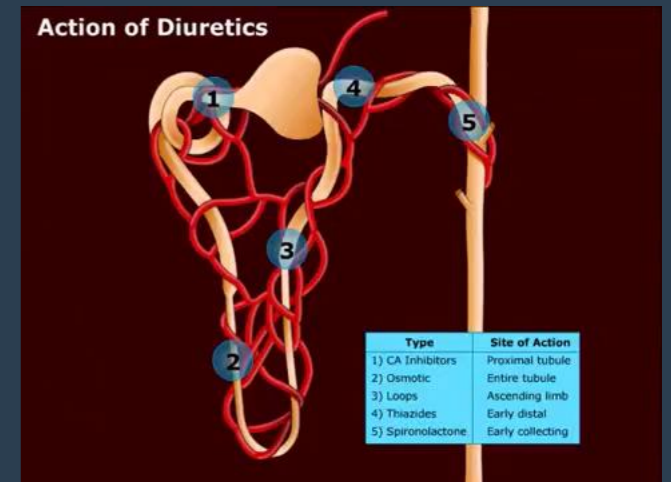
- **Anhidraza carbonică (AC)** = enzimă ce disponibilizează ionii de H^+ pt. schimbul cu sodiul și apa în **tubii proximali**.
- **Inhibiția AC** va **reduce** concentrația ionilor de H^+ in tubulii renali
- **Rezultat** = **excreția crescută** a bicarbonatului, sodiului, apei, și potasiului.
- **Rezorbția apei** = scăzută
- **Volumul urinei** = crescut
- **Utilizare** = indicații **non-diuretice** (glacom / chirurgia ochiului, edeme, epilepsie).



Efecte secundare principale

- acidoza metabolică
- anorexia
- parestezia
- hematuria
- urticaria
- fotosensibilitatea
- melena
- somnolența

2. Diureticele osmotice



- **Acțiune** asupra tubului proximal, neresorbabil **efect osmotic**
- **Pompează apa** în vasele de sânge și nefroni
- **Reduce** edemul celular
- **Crește** producția urinară = **diureză**
- **Excreția rapidă** a apei, sodiului și a altor electroliți,
- **Excreția substanțelor toxice** din rinichi
- **Reduce presiunea intra-oculară și intra-craniană**

Utilizare

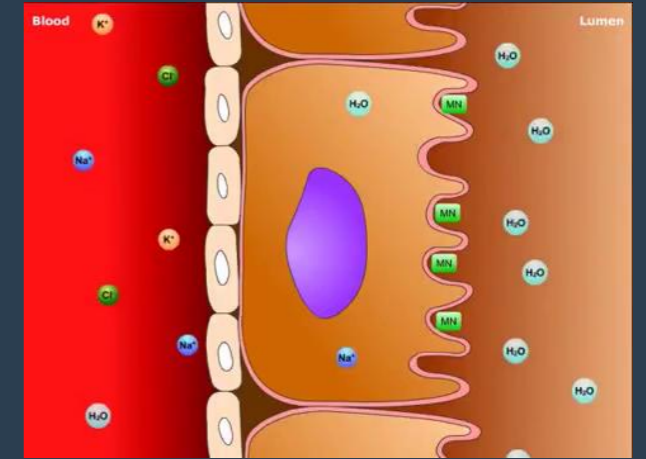
- tratamentul insuficienței renale acute - faza timpurie **oligurică**
- excreția substanțelor toxice
- reducerea presiunii intracraniene în edemul cerebral

Efecte secundare principale

- congestie pulmonară
- convulsii
- tromboflebită
- dureri de cap
- tahicardie
- vedere încețoșată
- frisoane
- febră

3. Diureticele de ansă

- **Acționează** direct pe **bucla Henle** = **inhibă** resorbția sodiului și a clorului - **cresc** prostaglandinele renale = **dilatarea vaselor** de sânge + **scăderea rezistenței vasculare periferice**.
- **Diuretice foarte puternice** - cauzele pierderii volumului de fluid sunt:
 - Presiunea vasculară redusă
 - Rezistență vasculară pulmonară redusă
 - Rezistență vasculară sistemică
 - Presiune venoasă centrală redusă
 - Presiune diastolică ventriculară redusă
 - Depleție potasică



Indicat în:

- Edemul asociat bolii renale sau hepatice
- Controlul hipertensiunii

Efecte secundare principale:

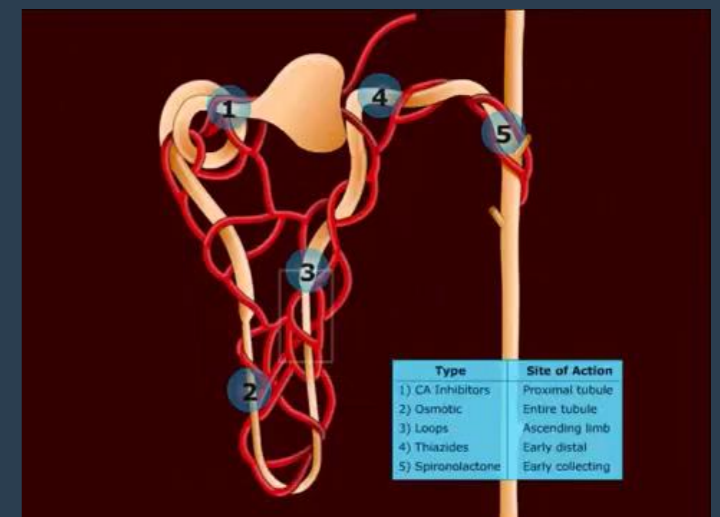
- **SNC** - Amețeli, dureri de cap, tinitus, vedere încețoșată
- **GI** - nosee, vomă, diaree
- **Hematologic** - agranulocitoză, neutropenie, trombocitopenie
- **Metabolic** - hipokalemie, hiperglicemie, hiperuricemie

4. Diureticele tiazidice & benzamidice (tiazid-like)

- **Acțiune:** asupra buclei ascendente Henle și a tubilor distali
- **Inhibă:** resorbția tubulară a ionilor de sodiu și clor
- **Rezultat:** excreția, apei, sodiului, clorului (potasiul într-o măsură mai mică).
- **dilată** arteriolele prin relaxare directă și astfel scade rezistența vasculară.

Indicat în:

- hipertensiunea arterială (cel mai prescrise)
- stări edematoase
- hipercalciuria idiopatica
- diabet insipid
- adjuvant in tratamentul cirozei hepatice



Efecte secundare principale

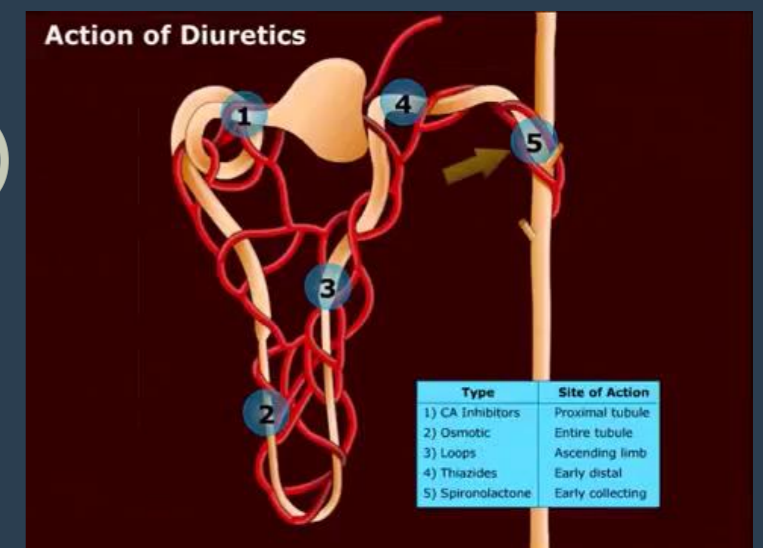
- **SNV:** amețeli, dureri de cap, vedere încețoșată, parestezii
- **GI:** anorexie, nosee, vomă, diaree
- **TG:** scăderea libidoului, impotență
- **Tegumentar:** urticarie, foto-senzitivitate
- **Metabolic:** hipokaliemie, glicozurie, hiperglicemie

5. Diuretice antialdosteronice (care mențin potasiul)

- **Acțiune:** asupra tubilor colector și tubulilor contorți distali
- **Interferează** schimburile sodiu - potasiu
- **Leagă competitiv** receptorii pentru aldosteron
- **Blochează resorbția** sodiului și a apei indusă de aldosteron
- Împiedică pomparea potasiului în tubuli, împiedicând secreția

Indicații:

- hiperaldosteronism
- hipertensiune
- reversia pierderii potasiului (medicamentos)

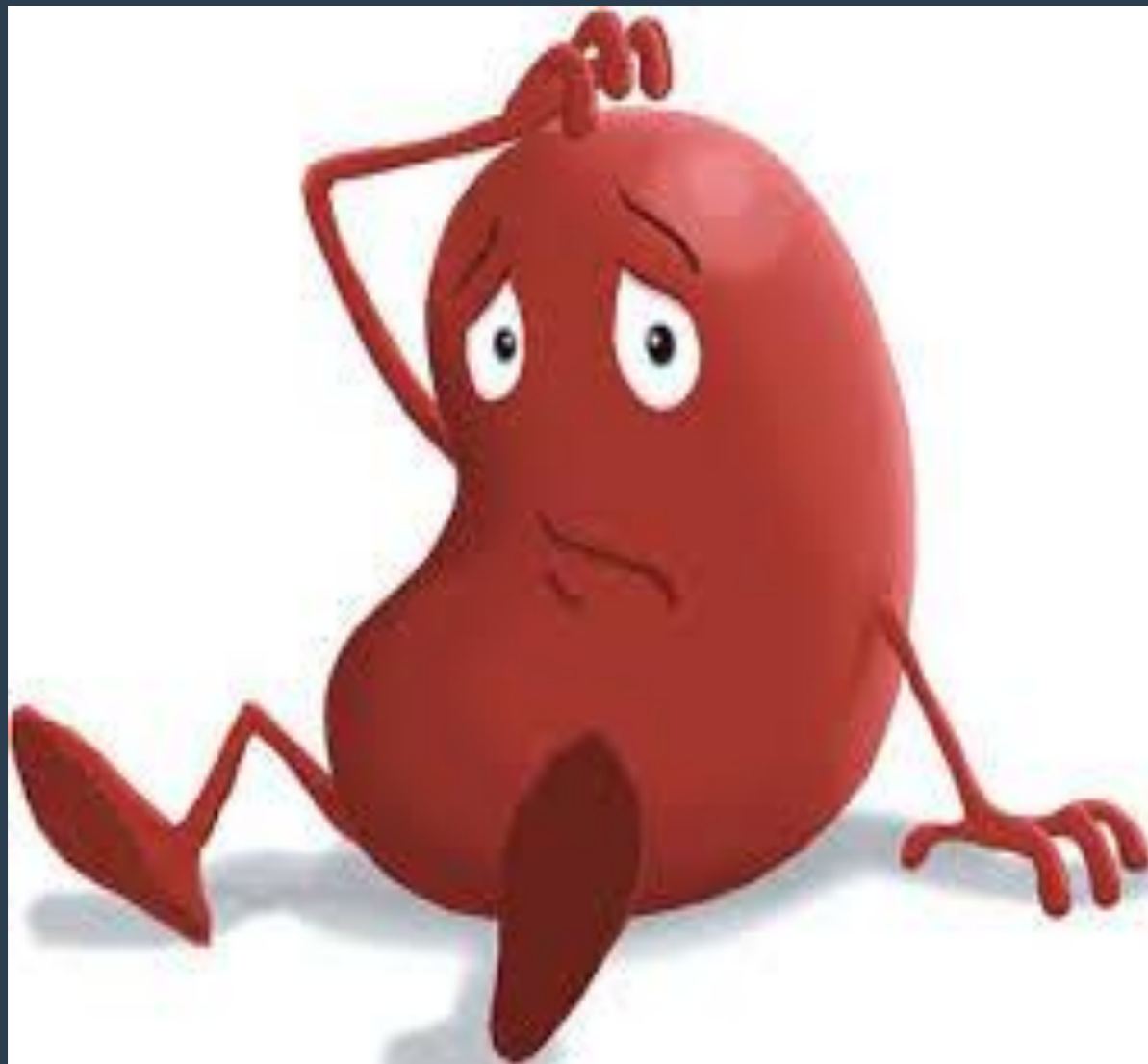


Efecte secundare principale

- **SNC:** amețeli, dureri de cap
- **GI:** crampe musculare, greață, vărsături, diaree

Altele:

- polakiurie, hiperkaliemie la doze mari
- ginecomastie, amenorrhea, ciclul neregulat (spironolactona)



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR4neEZpFoUzla54BlhH5z-qQ4-uWw4bFF5z76XutIE6TcXpqO5Lw>



<https://dotcom1857.files.wordpress.com/2013/08/kidney-stone.jpg?w=640>

Vă mulțumesc pentru atenție!

Surse bibliografice

1. **Cristina T. Romeo** (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Cap. 11, Substanțe cu acțiune diuretică.,pp: 653-672. Ed. Solness Timisoara.
2. **Merck Veterinary Manual** (2005). Urinary system, pp:1250-1287; 9th Ed. USA.
3. **Cristina RT, Teușdea V** (2008). Ghid de farmacie și terapeutică veterinară. Ed. Brumar Timișoara.
4. **Hesse A, Neiger R** (2010) – Urinary Stones in Small Animal Medicine, A Colour Handbook, Manson Publishing, USA.
5. **Knottenbelt D** (2006) – Equine Formulary, Saunders, USA.
6. **Lüllmann H, Ziegler A, Mohr K, Bieger D** (2000) - Color Atlas of Pharmacology, 2nd edition, Thieme, Germany.
7. **Maddison J, Page S, Church D** (2008) - Small Animal Clinical Pharmacology, Saunders Elsevier. USA
8. **Morgan RV** (2000) – Small animal drug handbook, Saunders, USA.
9. National Veterinary Drug Formulary. Second Edition 2013 *Department of Livestock* Ministry of Agriculture & Forests, *Compiled by:* Drugs Vaccine & Equipment Unit National Centre for Animal Health Serbithang, Thimphu.
10. **Plumb DC** (2008) - Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition, Blackwell Publishing USA.
11. **Rozanski EA, Rush JE** (2007) – A Color Handbook of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine, Manson Publishing / The Veterinary Press. USA
12. **Toribio RE** (2007) - Essentials of Equine Renal and Urinary Tract Physiology, *Vet Clin Equine* 23 (2007) 533–561

Surse Web:

1. <https://www.msdivetmanual.com/dog-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-dogs/the-urinary-system-of-cats>
2. <https://www.msdivetmanual.com/dog-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-dogs/the-urinary-system-of-dogs>
3. <https://www.merckvetmanual.com/horse-owners/kidney-and-urinary-tract-disorders-of-horses/the-urinary-system-of-horses>
4. <http://www.fao.org/docrep/t0690e/t0690e04.htm>
5. <https://openwetware.org/wiki/File:111F11PigReproductive.jpg>
6. <https://www.aviva.co.uk/health-insurance/home-of-health/medical-centre/medical-encyclopedia/entry/structure-the-kidney/>
7. <http://vanat.cvm.umn.edu/lut/Anatomy.html>
8. https://www.youtube.com/watch?v=C_SG017I3nQ
9. <http://www.merckvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-urinary-system/diuretics>
10. <http://www.merckvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-urinary-system/fungal-urinary-tract-infections>
11. <http://www.merckvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-urinary-system/bacterial-urinary-tract-infections#v4696850>