

DIURETICELE DE ANSĂ, TIAZIDICE ȘI ANTIALDOSTERONICE ÎN PRACTICA TERAPEUTICĂ

Maria Cristina Constantinescu*

REZUMAT

Majoritatea pacienților cu suferință renală, hepatică sau cardiacă pot avea o diureză eficientă dacă primesc terapia diuretică adecvată. Strategia diuretică diferă în funcție de afecțiune pentru că fiecare boală influențează diferit metabolismul și acțiunea diverselor diuretice. Pacientul cu insuficiență renală trebuie să primească un diuretic de ansă în doză progresiv mai mare, până la atingerea dozei eficiente, cu frecvența necesară pentru menținerea răspunsului diuretic. Dacă acesta este inadecvat chiar și după atingerea dozei maxime, se asociază un diuretic tiazidic. Spironolactona este piesa centrală a terapiei diuretice în ciroză, asociată cu un diuretic tiazidic și/sau cu unul de ansă. În tratamentul diuretic al insuficienței cardiace placa turnantă o reprezintă diureticele de ansă, în doze moderate, administrate cu frecvență mai mare decât normal. Asocierea unei tiazide sau a unui diuretic ce economisește potasiul poate amplifica diureza.

Cuvinte cheie: diuretice tiazidice, diuretice de ansă, diuretice antialdosteronice.

ABSTRACT

Loop diuretics, thiazides and antialdosteronic diuretics in clinical practice

In most patients with renal, hepatic or cardiac disease using the appropriate diuretic therapy can attain an effective diuresis. The diuretic strategy is different according to the type of disease, because each type affects the metabolism and action of different diuretics in different ways. A patient with renal insufficiency should be given increasing doses of a loop diuretic until an effective dose is identified, and should be given as often as necessary to maintain the response. If the response is inadequate, a thiazide should be given. Spironolactone is the mainstay of diuretic therapy in patients with cirrhosis, associated with a thiazide diuretic and/or a loop diuretic. For the patients with congestive heart failure the loop diuretics are the mainstay, in moderate doses, given more often than in other patients. The addition of a thiazide or of an antialdosteronic diuretic may increase diuresis.

Key words: thiazide diuretics, loop diuretics, antialdosteronic diuretics.

Diureticele sunt larg folosite pentru tratamentul pacienților cu edeme. Dintre acestea, diureticele de ansă precum furosemidul sunt probabil utilizate cel mai frecvent în clinică, poate și pentru că farmacologia clinică a lor este mai bine înțeleasă decât a celorlalte diuretice.

Farmacologia clinică a diureticelor

Farmacocinetică

Toate diureticele de ansă au proprietăți farmacocinetice asemănătoare - astfel încât lipsa de răspuns terapeutic după administrarea unor doze adecvate de medicament pledează împotriva asocierii unui al doilea diuretic din aceeași categorie și **pentru** adăugarea unuia cu mecanism diferit de acțiune.

Diureticele de ansă blochează transportul de sodiu, potasiu și clor; diureticele tiazidice blochează schimbul Na/Cl, iar amiloridul și triamterenul blochează canalele apicale pentru sodiu. Toate diureticele, cu excepția spironolactonei, ajung la locul de acțiune prin intermediul fluidului tubular; și toate, cu excepția diureticelor osmotice sunt secrete active în urină de către celulele tubului proximal. Filtrarea glomerulară este limitată de gradul înalt de legare de proteinele plasmatiche, chiar și în condiții de hipoalbuminemie. Practic - legarea de proteinele plasmatiche „ține” diureticul în patul vascular, astfel încât el să poată ajunge la nivelul situsurilor de secreție din tubul contort proximal.

Aproximativ jumătate dintr-o doză de furosemid este excretată în urină sub formă nemodificată, iar cealaltă jumătate este glucuroconjugată hepatic. Se explică astfel de ce la pacienții cu insuficiență renală timpul de înjumătățire plasmatic al furosemidului crește. Alte 2 diuretice de ansă, bumetanidul și torasemidul, sunt metabolizate extensiv la nivel hepatic (50% și, respectiv 80%), astfel încât insuficiența renală nu le prelungește timpul de înjumătățire, deși le afectează secreția tubulară. Pentru ele, însă, timpul de înjumătățire crește la pacienții cu suferință hepatică.

Acidul etacrinic are proprietăți farmacologice caracterizate ca tipice pentru diureticele de ansă, dar deoarece potențialul lui ototoxic este mai mare decât al acestora, el nu se mai folosește, practic, decât la pacienții alergici la celelalte diuretice de ansă.

Despre farmacocinetica diureticelor tiazidice se știu ceva mai puține decât despre cea a diureticelor de ansă; este important însă de reținut că unele dintre ele (precum indapamidul și politiazida) sunt predominant metabolizate la nivel hepatic iar altele (cloro- și hidroclorotiazida și clortalidona) sunt predominant eliminate urinar sub formă nemodificată.

Timpul de înjumătățire al amiloridului este crescut la pacienții cu insuficiență renală și puțin afectat la cei cu insuficiență hepatică. Triamterenul este transformat la nivel hepatic într-un metabolit activ, care este apoi secretat tubular, proces influențat negativ de suferința renală. În insuficiența hepatică, datorită ratei mai scăzute de transformare, cantitatea

*Maria Cristina Constantinescu - asistent universitar, Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină, UMF „Carol Davila”, București

de metabolit activ care ajunge la nivelul tubului contort proximal este corespunzător mai mică. Sprionolactona are o cinetică mai complicată, ea fiind transformată într-un număr mare de metaboliti activi. Absorbția furosemidului după administrarea orală este de aproximativ 50%, dar poate varia în limite largi, ceea ce face greu de apreciat, pentru un anumit pacient, proporția din cantitatea administrată care va ajunge în circulație. Spre deosebire de furosemid, pentru bumetanid și torasemid absorbția după administrarea orală este, de regulă, de peste 80% din doza administrată, astfel încât este mai simplă calcularea dozelor eficiente, atunci când se trece de la terapia injectabilă la cea orală. Marile diferențe în absorbția furosemidului după administrarea orală pot avea importanță clinică; pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu un diuretic cu absorbție bună necesită mai rar spitalizare și au o calitate mai bună a vieții față de cei care primesc terapie diuretică cu furosemid. Cantitatea de diuretic de ansă absorbită este normală la pacienții cu edeme, deși procesul în sine este mai lent (mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată). Timpul de înjumătățire determină, și în cazul diureticelor, ritmul de administrare. Tiazidele și diureticele „distale” au timp de înjumătățire suficient de lung, astfel încât pot fi administrate odată sau de 2 ori pe zi. Pentru bumetanid timpul de înjumătățire este de aproximativ 1 oră, pentru torasemid aproximativ 3 - 4 ore, iar pentru furosemid de aproximativ 1,5 - 2 ore. Nu există, practic, un diuretic de ansă cu acțiune de lungă durată. După administrarea unei doze de diuretic, efectul se stinge până la următoarea administrare. În acest răstimp nefronul reabsorbe intens sodiul, determinând așa-numitul rebound al retenției de sodiu, care poate fi suficient de puternic încât să anuleze natriureza anterioară.

Farmacodinamie

Farmacodinamia diureticului se poate caracteriza prin relația care există între cantitatea de medicament care ajunge la nivelul locului său de acțiune (determinată pe baza ratei de excreție urinară) și răspunsul natriuretic pe care îl provoacă. Reprezentând variația răspunsului diuretic în funcție de concentrația medicamentului pe un grafic semilogaritm (fracția de sodiu excretat/log concentrație), se obține o curbă sigmoidă, care poate fi deplasată la dreapta sau la stânga, în funcție de concentrația la care diureticul determină efectul considerat (figura 1).

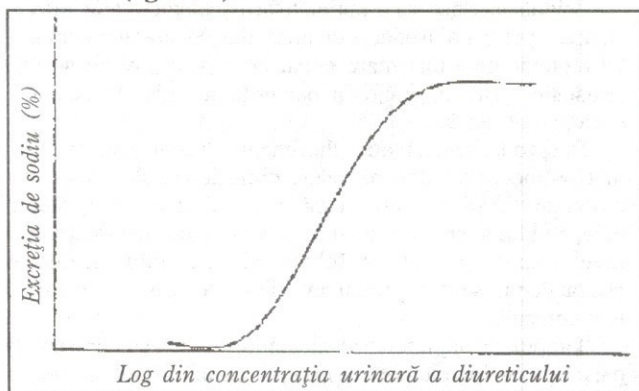


Figura 1: Variația eliminării urinare de sodiu în funcție de log din concentrația urinară a diureticului

Din punct de vedere clinic sunt importante mai multe aspecte de farmacodinamie a diureticului. Spre exemplu,

există o cantitate prag pe care diureticul trebuie să o atingă la nivelul situsului de acțiune pentru ca să poată determina efect. Cu alte cuvinte, pentru fiecare pacient în parte trebuie calculată cu atenție doza care, odată administrată, va permite realizarea unei concentrații urinare suficiente pentru care efectul diuretic să se situeze în porțiunea verticală a sigmoidei, practic în domeniul dozelor eficiente.

Pe de altă parte, pe baza acestei curbe se poate calcula cea mai mică doză care determină un răspuns maximal (doza maximă) și a cărei depășire nu aduce beneficii suplimentare.

Toleranța diuretică

Există două tipuri de toleranță diuretică: pe termen scurt și pe termen lung.

Toleranța diuretică pe termen scurt se referă la o scădere a răspunsului diuretic după administrarea primei doze, și poate fi prevenită prin corectarea pierderii volumice induse de diuretic. Mecanismul prin care apare acest tip de toleranță nu este clar. Este posibil să fie implicată o activare simpatică sau a sintezei de angiotensină II, dar nici blocarea farmacologică simpatică și nici administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie nu reușesc să prevină instalarea toleranței. Toleranța diuretică pe termen lung este descrisă în cazul terapiei diuretice îndelungate. Urina bogată în sodiu care depășește ansa Henle ajunge în porțiunile distale ale nefronului. Expunerea prelungită la acțiunea soluției saline concentrate determină, prin mecanisme necunoscute, hipertrofierea acestui segment al nefronului, ceea ce determină creșterea consecutivă a reabsorbției de sodiu, cu scăderea natriurezei globale și instalarea toleranței diuretice pe termen lung. Diureticele tiazidice acționează tocmai în segmentul hipertrofiat al nefronului, ceea ce explică efectul sinergic al asocierii celor două tipuri de diuretice la pacienții care nu au răspuns satisfăcător la administrarea unui singur diuretic de ansă.

Terapia diuretică a pacienților cu edeme

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală diureticul de ales este cel de ansă. Și diureticele tiazidice, administrate în cantitate mare pot determina răspuns satisfăcător la pacienții cu insuficiență renală ușoară, dar la cei cu un clearance la creatinină (Cl_{cr}) mai mic de 50 ml/min, efectul este foarte slab. După administrarea unei doze de diuretic de ansă unui pacient cu Cl_{cr} de aproximativ 15 ml/min, la nivelul tubului contort proximal se vor secreta cca 1/5 - 1/10 din cantitatea de diuretic secretată în condițiile administrării aceleiași doze, dar unui pacient cu funcție renală normală. Relația dintre rata la care diureticul este excretat și răspunsul terapeutic la el este același la pacientul cu funcție renală indemnă și la cel cu funcție renală afectată. Nefronii își păstrează capacitatea de reacție la medicația diuretică și în insuficiența renală; problema este doar a cantității de diuretic care ajunge la locul de acțiune.

Una dintre cele mai frecvente întrebări care se pun în practică este cea legată de doza maximă de diuretic care poate fi administrată unui pacient cu insuficiență renală severă. Probabil că răspunsul natriuretic maxim apare după administrarea intravenoasă a unui bolus de 160 - 200 mg de

furosemid, iar unii pacienți pot avea nevoie de aceste doze mari chiar de mai multe ori pe zi. Răspuns maxim înseamnă excreția a aproximativ 20% din sodiul filtrat glomerular. La un pacient cu Cl_{cr} de aproximativ 15 ml/min înseamnă eliminarea a aproximativ 25 mmoli de sodiu. Dacă pacientul are un aport zilnic de sodiu în jur de 75 mmoli, va avea nevoie de 3 doze de diuretic pentru a-l putea elimina. După administrarea rapidă a acestor doze mari de diuretic este posibilă apariția tinitusului. Fenomenul este trecător și poate fi evitat dacă administrarea este lentă, pe parcursul a 20 - 30 de minute. Biodisponibilitatea diureticelor de ansă este aceeași la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu funcție renală îndemnă, ceea ce înseamnă că pentru bumetanid și torasemid dozele orale sunt similare, practic, cu cele intravenoase (vezi farmacocinetica). Pentru furosemid doza orală este de obicei dublul celei intravenoase (până la 160 - 320 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată și 320 - 400 mg la cei cu insuficiență renală severă). Nu trebuie însă uitată marea variabilitate de absorbție a furosemidului de la un pacient la altul, astfel încât înainte de a concluziona că pacientul nu răspunde la furosemid, ar trebui încercată administrarea unor doze orale mai mari, sau a unor doze maxime fie de bumetanid, fie de torasemid. Pentru pacienții care răspund slab la administrarea intermitentă a diureticului poate fi încercată administrarea lui continuă, sub forma unei perfuzii intravenoase, care poate ameliora sensibil efectul. Necesitatea măsurării atente a diurezei este evidentă. Pentru scăderea timpului în care se atinge concentrația plasmatică constantă (de platou), la începutul perfuziei trebuie administrată o doză de încărcare. Altfel, în funcție și de diureticul administrat, timpul până la atingerea platoului poate varia între 6 - 20 de ore. Ritmul perfuziei este determinat de funcția renală a pacientului. Dacă după o oră de administrare continuă nu se constată un răspuns diuretic adecvat, ritmul perfuziei se poate crește, dar după administrarea unei noi doze de încărcare (vezi tabelul I).

Tabelul I Dozele de diuretic de ansă pentru administrarea în perfuzie intravenoasă (după Brater)

Diuretic	Doza de încărcare (mg)	Viteza perfuziei (mg/oră)		
		$Cl_{cr} < 25$ ml/min	$Cl_{cr} 25 - 75$ ml/min	$Cl_{cr} > 75$ ml/min
Furosemid	40	20 apoi 40	10 apoi 20	10
Bumetanid	1	1 apoi 2	0,5 apoi 1	0,5
Torasemid	20	10 apoi 20	5 apoi 10	5

O altă metodă pentru creșterea răspunsului la diureticul de ansă o reprezintă, așa cum am mai arătat, asocierea unui diuretic tiazidic. Dozele necesare la pacienții cu insuficiență renală sunt mai mari decât la cei cu funcție renală normală deoarece pentru a fi eficiente, tiazidele trebuie să ajungă în lumenul nefronului. Dozele zilnice recomandate pentru hidroclorotiazidă sunt 50 - 100 mg/zi în insuficiență renală ușoară și moderată și 100 - 200 mg/zi în cea severă, în administrare în una sau două prize.

Sindromul nefrotic

Este bine cunoscut faptul că în sindromul nefrotic este greu de obținut un răspuns adecvat la terapia diuretică. Nivelul scăzut al albuminelor serice (cu care se însoțește cel mai frecvent sindromul nefrotic) determină „răspândirea“

diureticelor în spațiul extracelular și, ca o consecință, cantitatea de medicament care ajunge la nivelul situsurilor renale de acțiune scade simțitor. În astfel de situații eficacitatea tratamentului diuretic poate fi crescută prin administrarea asociată a unui diuretic de ansă cu albumină umană (de exemplu perfuzie intravenoasă cu 30 mg de furosemid și 25 g albumină). În sindromul nefrotic rata de excreție a diureticului în fluidul tubular este normală, și cu toate acestea răspunsul terapeutic este scăzut. S-a dovedit la animale (și este probabil ca fenomenul să fie prezent și la oameni) că diureticul se leagă de albumine în lichidul tubular, ceea ce scade proporția medicamentului liber, activ terapeutic, și duce la scăderea răspunsului diuretic. Când proteinuria este mai mare de 4 g/l, jumătate până la 2/3 din diureticul care ajunge la nivelul tubular este legat de proteine. În consecință, sunt necesare doze de 2 - 3 ori mai mari decât obișnuit pentru ca o cantitate suficientă de diuretic să ajungă la locul de acțiune.

În plus, răspunsul terapeutic scăzut poate fi explicat și printr-o scădere a acțiunii diureticului la nivelul celulelor ansei Henle și printr-o creștere a reabsorbției de sodiu în afara ansei Henle (la nivelul tubului contort proximal și/sau al celui distal). În concluzie, mai multe fenomene sunt responsabile de răspunsul scăzut la terapia diuretică întâlnit în sindromul nefrotic. Pentru contracararea legării diureticului de albuminele eliminate urinar este necesară administrarea unor doze suficient de mari de medicament pentru a realiza concentrația normală de diuretic liber (nelegat), activ terapeutic. O eventuală scădere concomitentă a Cl_{cr} impune creșterea suplimentară a dozelor. Răspunsul scăzut al celulelor ansei Henle la acțiunea diureticului de ansă impune administrarea mai frecventă a lui și, de obicei, asocierea unui diuretic tiazidic, a cărui doză este determinată de nivelul funcției renale (vezi tabelul II).

Dacă această terapie eșuează și pacientul are hipoalbuminemie severă, se poate obține un beneficiu terapeutic în urma administrării combinate de diuretic de ansă și albumină.

Tabelul II Dozele de hidroclorotiazidă în funcție de clearance-ul la creatinină (după Brater)

Clearance la creatinină	< 20 ml/min	20 - 50 ml/min	> 50 ml/min
Doza de hidroclorotiazidă	100 - 200 mg/zi	50 - 100 mg/zi	25 - 50 mg/zi

Ciroza hepatică

Placa turnantă a terapiei diuretice la pacienții cu ciroză hepatică și edeme este spironolactona, deoarece la aceștia cauza principală a retenției hidrosaline este reprezentată de hiperaldosteronismul secundar. Spironolactona determină doar o diureză moderată, care este preferabilă (în aceste cazuri), deoarece diureza mare poate produce depleție volemică importantă. Chiar dacă este necesară asocierea unui alt diuretic, spironolactona nu trebuie întreruptă.

Doza inițială de spironolactonă este de obicei de 50 mg/zi, în priză unică, deoarece timpul de înjumătățire al ei și al metabolizilor ei este suficient de lung pentru a permite acest ritm de administrare. Până la obținerea efectului sunt necesare, de obicei, 3 - 4 zile de tratament, după care doza poate fi crescută până la 400 mg/zi, deși la peste 200 mg/zi

spironolactona este mai greu tolerată.

Dacă dozele adecvate de spironolactonă nu determină diureza așteptată, se asociază un diuretic tiazidic, a cărui doză este administrată ținând cont de funcția renală (vezi **tabelul II**). Dacă și cu această asociere nu se obține efectul scontat, diureticul tiazidic se poate înlocui cu unul de ansă, fără a întrerupe, însă, spironolactona.

La pacientul cirotic cu funcție renală normală concentrația diureticului de ansă în lichidul tubular este normală. Cu alte cuvinte, răspunsul scăzut la un diuretic de ansă al unui pacient cu ciroză nu este datorat unui aport scăzut al medicamentului la locul său de acțiune și nu impune creșterea dozelor (cu excepția situațiilor când este afectată și funcția renală). Răspunsul la diureticul de ansă este scăzut în cazul pacientului cu ciroză hepatică datorită deplasării la dreapta și în jos a curbei răspunsului natriuretic, astfel încât răspunsul la doza maximă eficientă este mai mic (25 - 30 mmoli de sodiu) decât cel normal (200 - 250 mmoli) (vezi **figura 1**). Cauza acestei deplasări este necunoscută. Răspunsul diuretic nu crește cu creșterea dozei, dar poate fi mai bun în cazul creșterii frecvenței de administrare a diureticului de ansă, eventual asociat și cu o tiazidă.

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Pacienții cu ICC ușoară sau medie pot primi inițial un diuretic tiazidic, dar marea majoritate răspund mai bine la diureticele de ansă.

La acești bolnavi absorbția diureticelor de ansă este încetinită, astfel încât și răspunsul maximal apare mai târziu, cam la 3 - 4 ore de la administrare.

La pacienții cu ICC și cu funcție renală păstrată eliberarea diureticului de ansă în lichidul tubular nu este alterată, astfel încât ei nu au nevoie de doze mai mari de diuretic. Poate apărea, însă, scăderea responsivității renale la acțiunea diureticului de ansă - spre exemplu, pacienții cu ICC de clasă II sau III NYHA au 1/4 - 2/3 din răspunsul natriuretic (la aceeași doză de diuretic) al pacienților fără ICC. Natriureza nu este crescută prin creșterea dozei de diuretic, ci mai degrabă prin creșterea frecvenței de administrare a unor doze moderate. Dacă restricția aportului exogen de sodiu + diureticul de ansă nu determină răspuns satisfăcător, se asociază un diuretic tiazidic, a cărui doză se ajustează ținând cont de funcția renală a pacientului. În acest caz trebuie avut în vedere că acțiunea sinergică a celor două tipuri de diuretice poate determina:

- diureză masivă și hipovolemie consecutivă;
- kaliureză masivă și hipokaliemie consecutivă.

Asocierea unui diuretic care economisește potasiul poate fi benefică pentru unii pacienți, crescând (moderat) eliminarea sodiului. Viitorul răspuns la o astfel de asociere poate fi apreciat prin măsurarea electroliților urinari: dacă atât sodiul cât și potasiul urinar sunt scăzute, efectul diureticului cu acțiune distală va fi minim sau nul; nivelul scăzut al sodiului urinar, dar crescut al potasiului urinar arată că la nivelul nefronului distal sodiul este schimbat „contra” potasiu - deci asocierea diureticului antialdosteronic va avea efectul scontat.

Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase

Tiazidele și diureticele de ansă pot determina reacții adverse tegumentare și nefrită interstițială. Diureticele de ansă pot determina surditate pasageră. Ototoxicitatea devine

manifestă în cazul dozelor mari și al asocierii diureticelor de ansă cu alte medicamente ototoxice, mai ales cu antibioticele aminoglicozidice. Dozele mari de spironolactonă pot genera ginecomastie.

Reacțiile adverse cele mai importante ale diureticelor sunt reprezentate de tulburările electrolitice. Atât diureticele de ansă, cât și cele diazidice determină creșterea eliminărilor urinare de potasiu și magneziu, iar administrarea lor concomitentă poate produce hipokaliemie și hipomagneziemie severe. De obicei acestea pot fi prevenite prin suplimentarea aportului oral al acestor cationi. Diureticele de ansă cresc eliminarea urinară de calciu și pot fi utilizate pentru tratarea hipercalemiilor; diureticele tiazidice inhibă eliminarea urinară a calciului, putând determina hipercalemie, dar pot fi utile în tratamentul hipercalemiilor.

Antiinflamatoarele nesteroidiene reduc răspunsul la diureticele tiazidice și de ansă deoarece cresc resortția electroliților la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henle. Pot crește kaliemia grație scăderii secreției de renină și aldosteron. Ele cresc riscul de hiperkaliemie dacă sunt asociate diureticelor de tipul spironolactonei, la fel ca inhibitorii enzimei de conversie și trimetoprimul, care reduc excreția urinară de potasiu.

Acizii organici precum probenecidul administrați concomitent cu diureticele tiazidice și de ansă le reduc acestora secreția la nivelul tubului contort proximal, iar bazele organice precum trimetoprimul și antagoniștii histaminergici H_2 intră în competiție cu amiloridul și triamterenul pentru secreția tubulară. Spironolactona poate scădea eliminarea urinară a digoxinului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Brater D.C.:** Diuretic therapy, *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 387 - 95
2. **Edwin J.:** Diuretics in Goodman and Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics, *Mc Graw Hill*, 1988: 685 - 714
3. **Ferguson J.A., Sundblad K.J., Becker P.K. și al.:** Role of diuretic effect in preventing sodium retention, *Clin. Pharmacol Ther.* 1997; 62: 203 - 8
4. **Gehr TWB, Rudy DW, Matyke G.R. și al.:** The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency, *Clin. Pharmacol Ther.* 1994; 56: 31 - 8
5. **Ives HE:** Diuretics agents in Bertram G. Katzung: Basic and Clinical Pharmacology, *Appleton and Lange*, 1998: 246 - 60
6. **Schwartz S., Brater D.C., Pound D. și al.:** Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 90 - 7
7. **Stroescu V.:** Bazele farmacologice ale practicii medicale, *Ediția a VI-a, Editura Medicală, București*, 1998
8. **Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. și al.:** Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 57: 601 - 9
9. **Wakelkamp M., Alvan G., Gabrielson J., Paintaud G.:** Pharmacodynamic modelling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 75 - 88.