

PROPRIÉTÉS ET INDICATIONS DES DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE

G. RORIVE⁽¹⁾, J. M. KRZESINSKI⁽²⁾

RÉSUMÉ

Les diurétiques d'épargne potassique se répartissent en deux groupes : les inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone représentés par la spironolactone et ses métabolites canrénone et acide canrénoïque, d'une part, et l'amiloride et le triamterène d'autre part. Agissant au niveau du tube distal, l'effet de ces diurétiques est caractérisé par un effet natriurétique faible, mais surtout une diminution de l'excrétion urinaire d'ions K⁺ et H⁺. De par leur mode d'action, le principal effet secondaire est représenté par le risque d'hyperkaliémie. Certains effets secondaires liés à la structure même de la molécule en limitent l'utilisation chronique tels les effets anti-androgènes de la spironolactone : gynécomastie, impuissance, troubles des règles, etc... En dehors de l'hyperaldostéronisme primaire et secondaire, leur principale indication réside dans le traitement et la prévention de l'hypokaliémie induite par l'utilisation des thiazides, en particulier dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les diurétiques d'épargne potassique se différencient des salidiurétiques par leur action au niveau du tube contourné distal, et la première partie du tube collecteur. A cet endroit, une fraction peu importante du sodium filtré (de l'ordre de 5 %), est échangée contre des ions potassium et hydrogène. Ces échanges sont influencés par l'aldostérone. Toute drogue agissant exclusivement à ce niveau se caractérisera donc par un effet natriurétique faible, associé à une diminution de l'excrétion urinaire d'ions potassium et hydrogène, la clairance de l'eau libre n'étant pas modifiée.

Les molécules dont nous disposons pour influencer les échanges ioniques à ce site d'échange sodium-potassium-hydrogène se répartissent en deux groupes pharmacologiques définis par des modes d'action différents au niveau moléculaire.

LES INHIBITEURS COMPÉTITIFS DE L'ALDOSTÉRONÉ : SPIRONOLACTONE ET DÉRIVÉS

Ces molécules dont la structure chimique est voisine de celle de l'aldostérone, agissent en inhibant de façon compétitive la liaison de l'aldostérone à un récepteur cytosolique spécifi-

que (Fanestil, 1968). La fixation des spironolactones sur le récepteur empêche le transfert vers le noyau et par conséquent la synthèse d'ARN messager spécifique ; de cette manière, elle inhibe toutes les étapes qui vont conduire à l'augmentation de la perméabilité au sodium de la face apicale de la cellule tubulaire.

Ce mode d'action, par inhibition compétitive de l'aldostérone, implique que l'effet thérapeutique de la spironolactone et de ses dérivés dépend de la présence de l'hormone et sera d'autant plus important que la sécrétion hormonale est élevée (Messerli et Frohlich, 1982). Chez l'insuffisant surrénalien, en l'absence de toute sécrétion d'aldostérone, les spironolactones n'ont pas d'effet natriurétique.

Cette classe thérapeutique comporte essentiellement la spironolactone et deux de ses métabolites, l'acide canrénoïque et la canrénone (fig. 1, tableaux I et II). La spironolactone rapidement absorbée par voie orale, surtout dans sa forme micronisée est déthioacétylée en quelques heures en canrénone, qui est elle-même en équilibre réversible avec sa forme non cyclique — l'acide canrénoïque (Thibonnier et coll., 1978). Etant donné la rapidité de la métabolisation de la spironolactone, on a pu se demander si l'essentiel de l'effet pharmacologique n'était pas dû à ses métabolites. La plupart des métabolites isolés de l'urine sont en effet biologiquement actifs et la canrénone, le prin-

(¹) Maître de Recherches FNRS, (²) Assistant, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge).

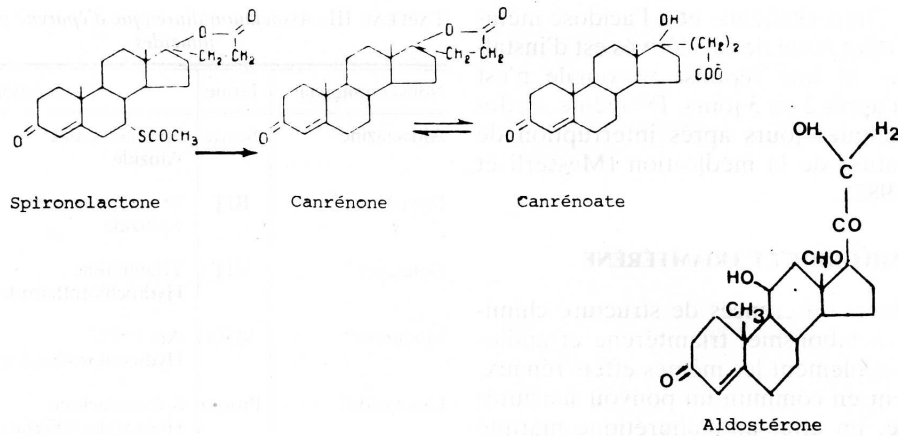


FIG. 1.

TABLEAU I. *Spironolactone et dérivés.*

Nom commercial	Firme	Présentation	Substance active
Aldactone®	Searle	25-100 mg	Spironolactone
Canrenol®	Prospa	100 mg	Canrénoate de K
Contaren®	Sintesa	20-40-120 mg	Canrénone
Sincomen®	Schering	25-100 mg	Spironolactone
Spiroctan®	Boehringer Pharma	25-100 mg	Spironolactone
Uractone®	Prospa	100 mg	Spironolactone

TABLEAU II. *Formes injectables de spironolactones.*

Nom commercial	Firme	Présentation	Substance active
Soldactone®	Searle	200 mg	Canrénoate de K
Spiroctan®	Boehringer Pharma	200 mg	Canrénoate de K

principal métabolite, est responsable, en administration chronique, de 75 % de l'effet observé (Morgan, 1984).

Des travaux récents ont cependant démontré que la spironolactone possède une action anti-minéralocorticoïde plus puissante que celle de la canrénone, du moins lorsque ces produits sont utilisés à doses équimolaires (Ramsay et coll., 1976). En fait, l'affinité des spironolactones pour les récepteurs de l'aldostérone est relativement faible. La spironolactone est 10 fois moins active que l'aldostérone et la canré-

none à son tour 10 fois moins active que la spironolactone. Le canrénoate ne démontre pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs. Ceci explique la nécessité d'utiliser des doses élevées de spironolactones pour inhiber *in vivo* l'action de l'aldostérone (Funder et coll., 1974 ; Thibonnier et coll., 1978 ; Corvol et coll., 1981).

De par leur site et leur mode d'action, l'effet des spironolactones est caractérisé par une réponse natriurétique modérée, accompagnée d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium et d'ions hydrogène impliquant une

tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose métabolique. L'effet rénal de ces dérivés est d'installation lente, et une réponse maximale n'est obtenue qu'après 2 ou 3 jours. De même, l'effet persiste quelques jours après interruption de l'administration de la médication (Messerli et Frohlich, 1982).

AMILORIDE ET TRIAMTÉRÈNE

Malgré leurs différences de structure chimique et de métabolisme, triamtérène et amiloride ont sensiblement les mêmes effets rénaux. Ils possèdent en commun un pouvoir natriurétique faible, un effet antikaliurétique marqué et ils provoquent une fuite urinaire d'ions bicarbonates. Ces deux dérivés ne démontrent aucune affinité pour les récepteurs de l'aldostérone, leurs effets sur les échanges sodium-potassium paraissent dus à une diminution de la perméabilité au sodium de la face luminale de la cellule tubulaire (Rorive, 1973 ; Rorive et Bovy, 1978).

Administré à des doses usuelles de 100 à 300 mg par jour, le triamtérène n'est que partiellement résorbé au niveau du tube digestif. Il est rapidement métabolisé. Vingt pour cent (20 %) seulement de la quantité administrée est excrétée dans l'urine sous une forme inchangée. Par contre, l'amiloride administré à la dose de 10 à 30 mg *per os* par jour, est complètement résorbé. Nonante pour cent (90 %) de la quantité absorbée est retrouvée sous une forme inchangée dans l'urine. Agissant directement sur la perméabilité au sodium, l'activité natriurétique et antikaliurétique de ces deux dérivés est décelable rapidement deux heures après la prise orale. Ces effets atteignent un maximum après 4 à 8 heures pour décroître ensuite progressivement et disparaître après 12 à 24 heures.

La réponse natriurétique à l'amiloride et au triamtérène est de faible amplitude, c'est pourquoi, ces dérivés sont presque essentiellement utilisés en association avec des salidiurétiques du groupe des thiazides (tableau III), dont ils potentialisent l'effet natriurétique, mais surtout en limitant considérablement l'effet kaliurétique. La diminution de l'excrétion urinaire d'ions H⁺ observée avec ces deux molécules s'oppose également à l'alcalose hypochlorémique induite par ces salidiurétiques.

TABLEAU III. Association diurétique d'épargne potassique - thiazides

Nom commercial	Firme	Association	
Aldactazine®	Searle	Spironolactone	25 mg
		Altizide	15 mg
Dyta-Urese®	RIT	Triamtérène	50 mg
		Epitizide	4 mg
Dytenzide®	RIT	Triamtérène	50 mg
		Hydrochlorothiazide	25 mg
Moduretic®	MSD	Amiloride	5 mg
		Hydrochlorothiazide	50 mg
Uractazide®	Prospa	Spironolactone	25 mg
		Hydrochlorothiazide	25 mg

EFFETS SECONDAIRES DES DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE

Les effets secondaires sont peu fréquents. Ils sont dus soit au mode d'action même de ces dérivés soit, surtout pour la spironolactone, à la structure chimique propre du diurétique.

1. Effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques.

De par leurs effets sur l'excrétion urinaire de potassium, l'utilisation chronique de ces dérivés comporte un risque d'*hyperkaliémie* qui paraît particulièrement important chez les sujets âgés, les patients diabétiques, surtout ceux qui sont traités par insuline, les patients présentant une insuffisance rénale, même fonctionnelle, et enfin les patients susceptibles de présenter une acidose métabolique ou respiratoire. Dans ces populations à risque, l'utilisation des diurétiques d'épargne potassique implique des contrôles biologiques réguliers.

Afin de limiter le risque d'*hyperkaliémie*, ces diurétiques ne peuvent jamais être prescrits avec des suppléments de potassium, et ce y compris les sels diététiques. Il est également déconseillé d'associer deux de ces dérivés : l'effet d'épargne potassique peut en effet être cumulatif. Enfin, ces dérivés ne seront pas prescrits à des patients atteints d'insuffisance rénale, même fonctionnelle. En effet, chez ces patients, le risque d'*hyperkaliémie* est particulièrement élevé. L'effet pharmacologique de cette classe de diurétiques est peu modifié par

l'insuffisance rénale, alors que la capacité d'excrétion du potassium et le pouvoir tampon du compartiment tissulaire sont fortement diminués chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Inhibant de manière directe ou indirecte l'effet rénal de l'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique suppriment un de ces mécanismes d'adaptation de l'organisme à la déplétion sodée et à l'hypovolémie. Plus encore que lors de l'utilisation de diurétiques conventionnels, les risques d'hyponatrémie, d'hypovolémie et dès lors d'insuffisance rénale fonctionnelle, sont importants chez les patients traités par les diurétiques d'épargne potassique seuls ou en association avec les salidiurétiques.

L'hyperuricémie, qui est pratiquement la règle au cours du traitement par salidiurétiques ne s'observe pas chez les patients traités par spironolactone ou amiloride seul. Par contre, une augmentation du taux d'acide urique a été observée chez 17 % des patients traités par triamterène (Spickerman et coll., 1966).

Enfin, utilisés seuls, les diurétiques d'épargne potassique ne paraissent pas modifier la tolérance au glucose, pas plus que le taux des lipides plasmatiques, se différenciant en cela des salidiurétiques (Ames et Peacock, 1984).

2. Effets secondaires propres à la molécule.

Le triamterène est un dérivé de la ptéridine apparenté à l'acide folique, ce qui explique que son utilisation a été parfois compliquée d'anémie macrocytaire mégalo-blastique réversible (Mc Mahon, 1984). Cette complication paraît surtout fréquente chez les patients présentant une cirrhose éthylique. Plus exceptionnel encore, des lithiases associant triamterène et oxalate de calcium ont été rapportées (Ettinger et coll., 1980).

Les effets secondaires propres à la molécule sont plus particulièrement le fait de la spironolactone et de ses dérivés. Chez les patients de sexe masculin, on peut observer une gynécomastie, le plus souvent bilatérale ; sa fréquence paraît très variable d'une étude à l'autre, en fonction de la dose utilisée et de la durée du traitement, allant de 7 % à 100 % des patients traités. Cette gynécomastie, habituellement douloureuse, est spontanément réversible à l'arrêt du traitement et ne paraît pas accroître

le risque de néoplasie. La fréquence de cette gynécomastie serait moindre chez les patients traités par acide canrénoïque et canrénone (Marco et coll., 1978). Ce fait reste cependant controversé.

Lors de l'administration de doses élevées de spironolactone, 300 à 400 mg/jour, on relève jusqu'à 30 % d'impuissance et une diminution de la libido. La fréquence est nettement moindre aux posologies habituelles.

Chez la femme, de l'hirsutisme, des modifications de la voix et de la fréquence des règles, avec aménorrhée ou au contraire polyménorrhée, ont été rapportés. Toutes ces anomalies sont habituellement réversibles à l'interruption du traitement.

La pathogénie de ces effets secondaires qui limitent l'utilisation chronique des spironolactones reste discutée. Ils pourraient être dus à une accélération de la métabolisation de la testostérone et de sa conversion en œstradiol (Rose et coll., 1977). Ces effets de type anti-androgène sont particulièrement fréquents chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique.

INDICATIONS DES DIURÉTIQUES D'ÉPARGNE POTASSIQUE

Les indications de ces dérivés découlent d'une part de leurs propriétés pharmacologiques et d'autre part de leurs effets secondaires.

Dotés d'un pouvoir natriurétique faible associé à une épargne potassique parfois très importante, inhibant directement ou indirectement les effets de l'aldostérone, ces dérivés sont avant tout indiqués, utilisés seuls ou en association avec les thiazides, dans les situations cliniques caractérisées par une hypersécrétion d'hormones minéralocorticoïdes.

1. Hyperaldostéronisme primaire.

La spironolactone s'est avérée le traitement de choix de l'hyperaldostéronisme primaire, soit durant la période préopératoire, soit lorsque la chirurgie n'est pas possible, en particulier chez les patients présentant une hyperplasie surrénalienne bilatérale. Ce traitement au long cours et à doses habituellement élevées, est cependant souvent compliqué d'effets secondaires, en particulier de diminution de la libido, d'impuissance et de gynécomastie douloureuse.

L'amiloride à des doses de 10 à 40 mg par jour s'est révélé aussi efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'hyperaldostéronisme primaire que la spironolactone à des doses de 50 à 400 mg par jour (Kremer et coll., 1973). Les effets secondaires de type anti-androgène sont moins fréquents avec l'amiloride qu'avec les inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone.

2. L'hyperaldostéronisme secondaire.

La spironolactone et ses dérivés se sont révélés utiles dans le traitement des œdèmes graves associés à une hypersécrétion de minéralocorticoïdes tels qu'on les décrit dans l'asystolie sévère, la cirrhose hépatique, le syndrome néphrotique.

En association avec les salidiurétiques et plus particulièrement les thiazides et leurs dérivés, les diurétiques d'épargne potassique permettent d'obtenir une réponse natriurétique accrue tout en limitant la déplétion en potassium particulièrement redoutée chez les patients atteints de pathologie cardiaque. Chez ces derniers, l'hypokaliémie induite par le traitement diurétique peut en effet potentialiser les effets toxiques des tonicardiaques et induire des troubles rythmiques parfois sévères (Holland et coll., 1981).

Chez le cirrhotique, le pool potassique est également réduit en dehors de tout traitement diurétique. Chez ces patients, le traitement par salidiurétiques se complique très fréquemment d'hypokaliémie sévère, qui peut participer à la genèse d'épisodes de coma hépatique. Cette hypokaliémie est mieux prévenue par la prescription de diurétiques d'épargne potassique que par l'administration de suppléments de potassium.

Il a par ailleurs été démontré que comme les spironolactones, l'amiloride et le triamtérène en administration parentérale, possèdent une action directe sur la fibre myocardique, en bloquant l'afflux du potassium myocardique (Schroder et coll., 1972 ; Sellar et coll., 1975). L'implication clinique de ces observations reste cependant discutée, quoique certaines observations privilégiées semblent bien confirmer l'existence de cet effet inotrope *in vivo* chez l'homme (Sabin et Klusner, 1981 ; Stefan et Widmann, 1981).

3. L'hypokaliémie.

Chez les patients présentant une hypokaliémie secondaire à une perte urinaire accrue, le plus souvent suite à la prise de salidiurétiques, les diurétiques d'épargne potassique se sont révélés plus efficaces que les suppléments de potassium pour corriger la kaliémie (Ramsey Hettiaracchi, 1980). L'effet sur la kaliémie est d'autant plus marqué que la déplétion en potassium est importante (Mc Mahon, 1984).

Incontestablement, lorsqu'un patient traité par diurétiques développe de l'hypokaliémie, la solution de choix est représentée par l'introduction d'un diurétique d'épargne potassique dans le schéma thérapeutique plutôt que la prescription de suppléments de potassium. Il faut rappeler ici que diurétiques d'épargne potassique et suppléments de potassium sous n'importe quelle forme ne peuvent être associés, sauf si un contrôle régulier, si possible quotidien de la kaliémie, est assuré.

Associés aux thiazides, les diurétiques d'épargne potassique réduisent considérablement le risque d'hypokaliémie chez les patients traités de manière chronique, par exemple dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle, ainsi que l'a illustré pour l'amiloride le « Multicenter Diuretic Cooperative Study Group » (1981). Mais cette étude montre également qu'une hypokaliémie significative, inférieure à 3 mM, ne s'observe que chez environ 20 % des patients traités par hydrochlorothiazide. Ces données confirment des études antérieures démontrant que la déplétion potassique n'est pas nécessairement associée à la prescription de diurétiques, en particulier depuis l'utilisation systématique de posologies plus faibles (Harrington et coll., 1982). L'attitude pratique la plus logique consiste à contrôler la kaliémie après 1 et 3 mois de traitement par salidiurétiques et de n'associer les diurétiques d'épargne potassique qu'en cas d'hypokaliémie cliniquement significative.

Les associations à doses fixes (tableau III) ne mettent pas nécessairement le patient à l'abri d'une hypokaliémie parfois sévère, et par ailleurs comportent le risque grave d'hyperkaliémie. Leur usage ne supprime dès lors en aucune manière l'utilité des contrôles de l'évolution de la kaliémie.

Les spironolactones et, peut-être plus encore, l'amiloride, se sont également révélés utiles dans le traitement de cette cause rare d'hypokaliémie d'origine rénale que constitue le syndrome de Bartter (Griffing et coll., 1982).

4. L'hypertension artérielle.

En dehors de l'hypertension du syndrome de Conn et de l'éventuelle association avec les thiazides, dans le but de corriger ou de prévenir l'hypokaliémie, la place des diurétiques d'épargne potassique dans le traitement de l'hypertension artérielle nous paraît peu importante.

L'effet hypotenseur de la spironolactone et de ses dérivés est à déplétion sodée égale, probablement similaire à celui des thiazides, quoiqu'il subsiste des controverses à ce sujet. Certains auteurs ont en effet observé des réponses nettement plus modestes (Mc Mahon, 1984). Pour obtenir une réponse natriurétique équivalente à celle des thiazides, il est cependant nécessaire d'utiliser des posologies élevées de spironolactones, qui, en administration chronique, vont provoquer une incidence fort élevée d'effets secondaires, en particulier de type anti-androgène ou digestif. Les inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone peuvent cependant constituer une solution alternative chez les patients qui présentent une contre-indication à l'usage des salidiurétiques, tels les patients goutteux et les sujets diabétiques, en particulier ceux traités avec succès par les seuls moyens diététiques. L'effet hyperglycémiant des thiazides, peut en effet entraîner la prescription d'agents hypoglycémiant.

L'effet hypotenseur de l'amiloride et du triamterène administrés seuls paraît fort modeste. Dans l'hypertension essentielle, ces dérivés sont essentiellement utilisés en association avec les thiazides, dans le double but de peut-être potentialiser l'effet natriurétique, et dès lors l'effet hypotenseur, mais surtout de limiter la fuite urinaire de potassium et l'hypokaliémie qui en résulte (Rorive et Bovy, 1972 ; Messerli et Frohlich, 1982 ; Mc Mahon, 1984).

BIBLIOGRAPHIE

AMES, R. P., PEACOCK, P. B. — Serum cholesterol during treatment of hypertension with diuretic drugs. *Arch. intern. Med.*, 1984, **144**, 710-714.

- CORVOL, P., CLAIRE, M., OBLIN, M. E., GEERING, K., ROSSIER, B. — Mechanism of the antiminerlocorticoid effects of spironolactones. *Kidney Int.*, 1981, **20**, 1-6.
- ETTINGER, B., NORMAN, O. O., SORGEL, F. — Triamterene nephrolithiasis. *J. amer. med. Ass.*, 1980, **244**, 2443-2445.
- FANESTIL, D. D. — Mode of spironolactone action : competitive inhibition of aldosterone binding to kidney mineralocorticoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1968, **17**, 2240.
- FUNDER, J. W., FELDMAN, D., HIGHLAND, E., EDELMAN, I. S. — Molecular modifications of anti-aldosterone compounds : effects on affinity of spiro lactones for renal aldosterone receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1974, **23**, 1493-1501.
- GRIFFING, G. T., KOMANICKY, P., AURECCHIA, S. A., SINDLER, B. H., MELBY, J. C. — Amiloride in Bartter's syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, **316**, 713-718.
- HARRINGTON, J. T., ISNER, J. M., KASSIRER, J. P. — Our national obsession with potassium. *Amer. J. Med.*, 1982, **73**, 155-159.
- HOLLAND, O. B., NIXON, J. V., KUHNERT, L. — Diuretic induced ventricular ectopic activity. *Amer. J. Med.*, 1981, **70**, 762.
- KREMER, D., BEEVERS, D. G., BROWN, J. J., DAVIES, D. L., FERRISS, J. B., FRASER, R., LEVER, A. F., ROBERTSON, J. I. S. — Spironolactone and amiloride in the treatment of low renin hyperaldosteronism and related syndromes. *Clin. Sci. Mol. med.*, 1973, **45**, 213s.
- MC MAHON, F. C. — *Management of essential hypertension. The new low-dose era.* Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, New York, 1984.
- MARCO, J., CONSTANS, R., ALIBELLI, J. J., BARADAT, G., DARDENNE, P. — Effets sexuels secondaires de la spironolactone ; intérêt d'une thérapeutique substitutive par la canrénone. *Nouv. Presse méd.*, 1978, **7**, 3668.
- MESSERLI, F. H., FROHLICH, E. D. — Diuretics as antihypertensive agents, in AMERY, A., Ed., *Hypertensive cardiovascular disease ; pathophysiology and treatment.* Martinus Nijhoff Publ., The Hague, 1982, 708-742.
- MORGAN, T. — The use of diuretic drugs and aldosterone antagonists in hypertension, in *Handbook of hypertension, vol. 5. Clinical pharmacology of antihypertensive drugs*, A. DOYLE, Ed. Elsevier Publ., Amsterdam, 1984, 67-91.
- MULTICENTER DIURETIC COOPERATIVE STUDY GROUP. — Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. *Arch. intern. Med.*, 1981, **141**, 482.
- RAMSEY, L., SHELTON, J., HARRISON, I., TIDD, M. — Spironolactone and potassium canrenoate in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, **20**, 167-177.
- RAMSAY, L. E., HETTIARACCHI, . — Amiloride, spironolactone and potassium chloride in thiazide treated hypertensive patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, **27**, 553.
- RORIVE, G. L. — Mécanisme d'action des diurétiques de type anti-aldostérone. *Acta cardiol.*, 1973, Suppl. 17, 291-300.
- RORIVE, G. L., BOVY, P. — Pharmacologie des diurétiques d'épargne potassique : amiloride et triamterène. *Cœur Med. intern.*, 1978, **15**, 207-215.

ROSE, L. I., UNDERWOOD, R. H., NEWMARK, S. R., KISCH, E. S., WILLIAM, G. H. — Pathophysiology of spironolactone induced gynecomastia. *Ann. intern. Med.*, 1977, **87**, 398-403.

SABIN, G., KLUSNER, W. — Spironolactone in digitalis requiring heart failure after pace-maker implantation. *Med. Klin.*, 1981, **76**, 20-23.

SCHRÖDER, R., BIAMINO, G., MEYER, V., RAMDOHR, B., SADEE, W., SCHÜREN, K. P. — Positive inotropic effect of canrenoat-K in man, in *Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.

SELLER, R., GRECO, J., BANOCK, S., SETH, R. — Increasing the inotropic effect and toxic dose of digitalis by the administration of antikaliuretic drugs ; further evidence for a cardiac effect of diuretic agents. *Amer. Heart J.*, 1975, **90**, 56.

SPICKERMAN, R. E., BERGE, K. G., THURBER, D. L., GEDGE, S. W., GUCKIN, W. P. — Potassium sparing effects of triamterene in the treatment of hypertension. *Circulation*, 1966, **34**, 524.

STEFAN, G., WIDMANN, L. — Echocardiographic study of the effect of oral spironolactone on the heart. *Herz Kreislauf*, 1981, **13**, 555-563.

THIBONNIER, M., CORVOL, P., MILLIEZ, P. — Spironolactones et diurétiques épargnant le potassium. *Rev. Prat.*, 1978, **28**, 4021.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Rorive, CHU, Bâtiment B33, 4000 Sart Tilman.