

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΣΕ ΟΙΔΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

Δ.Κ. Μουντζούρης¹, Χ. Γ. Αντωνακούδης²
¹Νεφρολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας
²Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία ασθενών με οίδημα και σήμερα τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα διουρητικά της αγκύλης του Henle. Στόχος των διουρητικών είναι η νατριούρηση ή η αποβολή εξωκυττάριου νατρίου με αποκώλυση και την αποβολή ύδατος. Μόνο η νατριούρηση μπορεί να σπάσει τον κύκλο της κατακράτησης νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς μειώνοντας έτσι ή περιορίζοντας το οίδημα. Τα διουρητικά δρούν αποκλείοντας τα σημεία εισόδου νατρίου κατά μήκος του νεφρώνα αυξάνοντας έτσι την αποβολή νατρίου και ύδατος, μειώνοντας τον ενδοαγγειακό όγκο, μειώνοντας την υδροστατική πίεση, αναστρέφοντας τη κατεύθυνση ροής εντός των τριχοειδών και μειώνοντας τον διάμεσο όγκο σε σημείο που ο εναπομένον όγκος να διακινείται από το λεμφικό σύστημα και έτσι να μειώνεται ή να εξαφανίζεται το οίδημα.^{1,2,3}

Η φαρμακοκινητική και οι μηχανισμοί δράσης των διουρητικών είναι γνωστοί και η αναφορά στο θέμα αυτό ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσης ανασκόπησης. Ωστόσο θα αναφερθούμε στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία και αυτά είναι η βιοδιαθεσιμότητα και ο χρόνος ημίσειας ζωής. Κατά μέσο όρο σε από στόματος χορήγηση φουροσεμίδης η απορρόφηση υπολογίζεται στο 50% αλλά είναι σημαντικό ότι υπάρχει διακύμανση ανάλογη με τον ασθενή που κυμαίνεται από 10 έως 100%. Για το λόγο αυτό είναι δύσκολο να προβλεφθεί το ποσοστό φουροσεμίδης που θα απορροφηθεί σε κάθε ασθενή και επομένως πρέπει να δοκιμάζονται διαφορετικές τιτλοποιούμενες δοσολογίες πριν το φάρμακο κριθεί μη αποτελεσματικό. Πάντως νεότερα διουρητικά της αγκύλης (bumetanide, torsemide) έχουν σχεδόν πλήρη απορρόφηση από 80 – 100%. Το γεγονός έχει κλινική σημασία αφού μπορεί να μειώσει το ρυθμό εισαγωγών στα νοσοκομεία με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του κόστους θεραπείας. Η πο-

σότητα των διουρητικών της αγκύλης που απορροφάται σε ασθενείς με οίδημα είναι η φυσιολογική με εξαίρεση την περίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ) όπου η απορρόφηση είναι μικρότερη.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ενός διουρητικού είναι σημαντική παράμετρος αφού καθορίζει τη συχνότητα της χορήγησης. Τα θειαζιδικά διουρητικά ή τα διουρητικά με θειαζιδική δράση (Thiazide like diuretics) έχουν μακρό χρόνο και μπορεί να χορηγούνται άπαξ (ή δις) ημερησίως, είναι ηπιότερα διουρητικά αλλά είναι πιο αποτελεσματικά αντιπερτασικά επειδή μειώνουν και τις περιφερικές αντιστάσεις. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των διουρητικών της αγκύλης είναι μικρός και για τη φουροσεμίδα είναι 1.5 – 2 ώρες. Διουρητικό της αγκύλης μακράς δράσης δεν υπάρχει. Μετά τη χορήγηση διουρητικού της αγκύλης η δράση του παρέχεται συνήθως πλήρως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Στο διάστημα αυτό ο νεφρώνας επαναπορροφά νάτριο και προκαλείται έτσι η λεγόμενη rebound κατακράτηση νατρίου η οποία όμως μπορεί να είναι ικανή να ακυρώνει την προηγηθείσα νατριούρηση^{1,2,3}.

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η φαρμακοδυναμική του διουρητικού που ως γνωστόν αφορά τη σχέση / χρόνο ανάμεσα στη στιγμή που το χορηγούμενο φάρμακο φθάνει στο σημείο δράσης και την επίτευξη νατριουρητικού αποτελέσματος. Υπάρχει μία ποσότητα /οδός του φαρμάκου που πρέπει να συγκεντρωθεί στο σημείο δράσης για να επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Τα διουρητικά πρέπει να τιτλοποιούνται σε κάθε ασθενή για να καθορισθεί η δόση με την οποίαν θα επιτευχθεί επιθυμητή συγκέντρωση στο σημείο δράσης (effective dose). Παράλληλα πρέπει να προσδιορίζεται και η χαμηλότερη δόση που επιτυγχάνει το μέγιστο αποτέλεσμα και την οποίαν δεν πρέπει να υπερβαίνουμε (maximal dose). Σε φυσιολογικά άτομα με καλή νεφρική λειτουργία ενδοφλέβια χορήγηση 40 mg φουροσεμίδης επιτυγχάνει το μέγιστο αποτέλεσμα που είναι η αποβολή 200-250 mmol νατρίου σε 3-4 λίτρα ούρων

σε διάστημα 3-4 ωρών³. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν τη νεφρική αιματική ροή, επηρεάζουν ελάχιστα τη σπειραματική διήθηση, μειώνουν την πίεση στο δεξιό κόλπο, πνευμονική αρτηρία και την πίεση ενσφήνωσης. Αυξάνουν τη διατασιμότητα των φλεβών, μειώνουν το προφορτίο και τη συστηματική αρτηριακή πίεση (σε ασθενείς που δεν μπορούν να αντισταθμίσουν με αύξηση συχνότητας και περιφερικών αντιστάσεων). Προκαλούν αύξηση ρενίνης και αλδοστερόνης, γεγονός που ευθύνεται μερικώς για την αντανάκλαστική κατακράτηση νατρίου και ύδατος 5-6 ώρες μετά τη χορήγησή τους.

Εκτός από τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά υπάρχουν και άλλες κατηγορίες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ειδικές περιπτώσεις όπως τα κालιοσυντηρητικά, τα ωσμωτικά διουρητικά (χρησιμοποιούνται σε εγκεφαλικό οίδημα, σημαντική ολιγουρία ή υπόταση κατά τη διάλυση...) και οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.

Η αντιμετώπιση οίδηματικών καταστάσεων είναι γενικού ενδιαφέροντος και δεν αφορά μόνο καρδιολόγους ή νεφρολόγους. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στο φαινόμενο της ανοχής στα διουρητικά και στη διουρητική θεραπεία σε οίδημα καρδιακής, ηπατικής ή νεφρικής αιτιολογίας.

ΑΝΟΧΗ ΣΤΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Υπάρχουν δύο τύποι ανοχής στα διουρητικά. Η βραχύχρονη αναφέρεται στη μείωση της απάντησης μετά την πρώτη δόση. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με αποκατάσταση του απολεσθέντος όγκου υγρών. Πρακτικά αυτή η απάντηση προφυλάσσει τον ενδοαγγειακό όγκο. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αν και μπορεί να καθορίζεται από την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης / αγγειοτενσίνης (ΣΡΑΑ) ή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ως γνωστόν το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κατά 60% από ύδωρ από το οποίο τα 2/3 είναι ενδοκυττάριο και το 1/3 εξωκυττάριο. Από το εξωκυττάριο τα 3/4 είναι διάμεσο και το 1/4 μόνο ενδοαγγειακό. Από το ενδοαγγειακό το 85% βρίσκεται ενδοφλέβια ή στα τριχοειδή και μόνο το 15% ενδοαρτηριακά. Αυτός ο ενδοαρτηριακός όγκος, που τελικά αποτελεί μόνο το 1.25% του συνολικού όγκου, καθορίζει την πίεση και κατευθύνει το όλο σύστημα κατακράτησης νατρίου /ύδατος και ρύθμισης του όγκου από τους νεφρούς.

Μετά από μακρόχρονη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, πάλι με άγνωστους μηχανισμούς, φαίνεται ότι το διαφεύγον νάτριο οδηγεί σε υπερτροφία τμημάτων του

άπω νεφρώνος με αποτέλεσμα αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και επομένως μείωση της νατριούρησης. Το νάτριο που δεν επαναπορροφείται στην αγκύλη του Henle επαναπορροφείται σε απώτερα σημεία με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του διουρητικού αποτελέσματος. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπλοκάρουν τα σημεία του νεφρώνα όπου συμβαίνει η υπερτροφία και έτσι εξηγείται η συνεργική δράση του συνδυασμού των δύο διουρητικών και η λογική της χρήσης του συνδυασμού τους σε περίπτωση μη ικανοποιητικής διούρησης από μόνο τα διουρητικά της αγκύλης.^{5,6,7,8,9}

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η πλειονότητα των ασθενών με ήπια ΣΚΑ χρειάζονται και αντιμετωπίζονται με διουρητικά της αγκύλης. Σε ασθενείς με καλή η ελαφρότητα επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ίσως δεν επηρεάζεται η φαρμακοδυναμική. Ο βαθμός της απορρόφησης όμως ίσως επιβραδύνεται σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ και επομένως η μέγιστη απάντηση αναμένεται 4 ή και περισσότερες ώρες μετά τη χορήγηση. Καθώς η μεταφορά των διουρητικών της αγκύλης στο σημείο δράσης είναι φυσιολογική δεν χρειάζονται μεγάλες δόσεις εκτός αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια αν και το αποτέλεσμα / απάντηση μπορεί να είναι μειωμένο. Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα ασθενείς με ΚΑ κατηγορίας NYHA II / III έχουν το 1/4 - 1/3 νατριουρητικής απάντησης στις μέγιστες δόσεις και η απάντηση είναι ακόμα μικρότερη σε ασθενείς με σοβαρότερη ΚΑ. Το αποτέλεσμα δεν βελτιώνεται χορηγώντας μεγάλες δόσεις αλλά μπορεί να βελτιωθεί με τη χορήγηση μέτριων δόσεων σε συχνότερα διαστήματα. Εάν παρ' όλα αυτά η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης και ο περιορισμός του νατρίου δεν επαρκούν επιβάλλεται η προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Συνεργική απάντηση μπορεί να οδηγήσει σε έντονη διούρηση με κίνδυνο πρόκλησης ακόμα και υπότασης ενώ ο αποκλεισμός με τα δύο διουρητικά των σημείων του νεφρώνα όπου επαναπορροφείται κάλιο μπορεί να προκαλέσει και σημαντική υποκαλιαιμία.

Σε μερικούς ασθενείς η προσθήκη ενός διουρητικού με δράση στα σωληνάρια μπορεί να προκαλέσει αυξημένη νατριούρηση. Η απάντηση αυτή μπορεί να προβλεφθεί αφού μπορεί να γίνει μόνο σε αυξημένα επίπεδα καλίου στα ούρα με χαμηλό νάτριο ενώ δεν αναμένεται αποτέλεσμα σε χαμηλά επίπεδα καλίου και νατρίου στα ούρα.

Η αξία των διουρητικών στη θεραπεία της ΚΑ είναι σημαντική και, όταν υπάρχει ένδειξη χορήγησής τους, καμία άλλη κατηγορία φαρμάκων δεν είναι τόσο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών. Χρήσιμες γνώσεις για το γενικό κυρίως γιατρό είναι οι ακόλουθες:

- Σήμερα τα διουρητικά της αγκύλης είναι τα διουρητικά πρώτης επιλογής:

- Όλοι οι ασθενείς που χρειάζονται διουρητικά πρέπει παράλληλα να λαμβάνουν και α – ΜΕΑ.

- Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αλληλεπίδρασή τους με άλλες κατηγορίες φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αγγειοδιασταλτικά, δακτυλίτιδα).

- Δεν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται συγκεκριμένη ώρα, αλλά ανάλογα με τις δραστηριότητες του ασθενούς.

- Μερικές φορές η αποτελεσματικότητά τους είναι μειωμένη και τότε χρειάζεται αύξηση της δοσολογίας ή συνδυασμός διουρητικών που δρουν σε διαφορετικά σημεία του νεφρώνα.

- Η συνήθης δόση των διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη) είναι 40 mg ημερησίως, που μπορεί να αυξηθεί σε 80 – 120 mg ημερησίως. Αν χρειάζεται μεγαλύτερη ημερήσια δόση, πρέπει να προτιμάται η συχνότερη χορήγηση σε πολλές διαιρεμένες δόσεις και όχι οι εφάπαξ μεγάλες δόσεις.

- Καλύτερη τακτική, όταν απαιτείται δόση άνω των 120 mg ημερησίως, είναι να προστίθεται ένα άλλο διουρητικό με δράση σε άλλο σημείο του νεφρώνα, όπως τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, αμιλοριδίη).

- Η ελαφρά υπονατρίαμια είναι σύνθητες φαινόμενο στην ΚΑ, ενώ η έντονη υπονατρίαμια, συνήθως με υποκαλιαιμία, δείχνει έντονη ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ. Στην κλινική πράξη, ο σωστός τρόπος αντιμετώπισης είναι ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών, ειδικά σε ασθενείς με οίδημα, αφού το ολικό Na⁺ είναι υψηλό, και δεν είναι απόλυτα δικαιολογημένη η αντιμετώπιση με ενδοφλέβια έγχυση Na⁺.

- Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο δακτυλιδισμού και αρρυθμιών. Υπερκαλιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί με τη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών και α – ΜΕΑ. Η από του στόματος χορήγηση K⁺ δεν είναι αποτελεσματική και δεν πρέπει να γίνεται, ενώ η συγχορήγηση α – ΜΕΑ και καλιοσυντηρητικού διουρητικού διορθώνει τη μικρού βαθμού υποκαλιαιμία.

- Υπεργλυκαιμία και υπερουριχαιμία είναι δυνατό να παρατηρηθούν. Η κρίση ουρικής αρθρίτιδας αντιμετωπίζεται με αντιφλεγμονώδη στην αρχή και αλλοπουρινόλη στη συνέχεια, αν δε μπορεί να μειωθεί η δοσολογία.

- Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούν το σωματικό τους βάρος καθημερινά και, αν σε 3 μετρήσεις υπάρχει αύξηση πάνω από 0,5 Kg, μπορούν να αυξάνουν από μόνοι τους τη δόση του διουρητικού.

- Τα διουρητικά είναι τα μόνα φάρμακα που ελέγχουν την κατακράτηση υγρών και τα συναφή συμπτώματα και μάλιστα ταχέως, αντίθετα με τα άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη θεραπεία της ΚΑ.

- Η χρήση πολύ χαμηλών δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών που μειώνει την αποτελεσματικότητα των α – ΜΕΑ και αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των β – αποκλειστών.

- Η χρήση πολύ υψηλών δόσεων, αντίθετα, ενέχει τον κίνδυνο υπότασης από α – ΜΕΑ, και νεφρικής ανεπάρκειας από α – ΜΕΑ ή AT 1 αποκλειστές.

- Η ανοχή στα διουρητικά πρέπει να αντιμετωπίζεται με: (α) ενδοφλέβια χορήγηση, (β) χρήση δύο διουρητικών και (γ) βραχεία χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν τη νεφρική αιματική ροή (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη, μιλιρινόνη) η οποία όμως προϋποθέτει εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Συμπερασματικά σε ασθενείς με ΣΚΑ δεν χρειάζονται μεγάλες δόσεις διουρητικών αλλά συχνότερες δόσεις. Τα διουρητικά της αγκύλης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος αλλά μερικές φορές η προσθήκη ενός θειαζιδικού ή καλιοσυντηρητικού διουρητικού ή αλδοστερόνης είναι απαραίτητη. 10,11,12,13,14 Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σε σοβαρές περιπτώσεις βελτιώνει τη διούρηση. Οι δόσεις κυμαίνονται από 1 έως 9 mg ανά ώρα σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία ή σε 0.75 mg/kg/hour σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ενώ δόση εφόδου είναι χρήσιμη.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Διουρητικό εκλογής στην κίρρωση είναι η σπιρονολακτόνη αφού στους ασθενείς αυτούς αιτία της κατακράτησης νατρίου και ύδατος είναι ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός. Η σπιρονολακτόνη προκαλεί ήπια διούρηση αλλά και αν ακόμη οι ασθενείς χρειάζονται εντονότερη διούρηση η σπιρονολακτόνη πρέπει να συνεχίζεται, ενώ συχνές και μεγάλες παρακεντήσεις μπορεί να γίνουν για να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη για ισχυρότερη διούρηση. Η αρχική δόση είναι 50mg, άπαξ ημερησίως (έχει μακρό χρόνο ημίσειας ζωής) και χρειάζονται όμως 3 – 4 ημέρες θεραπείας για την επίτευξη ικανοποιητικής δραστικής στάθμης. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 400mg αλλά δόσεις πάνω από 200mg σπάνια γίνονται ανεκτές. Αν η σπιρονολακτόνη δεν προκαλεί ικανοποιητική διούρηση μπορεί να προστεθεί ένα θειαζιδικό διουρητικό ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Εάν και πάλι το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό πρέπει να χορηγηθεί διουρητικό της αγκύλης αντί του θειαζιδικού αλλά η σπιρονολακτόνη και πάλι πρέπει να συνεχίζεται. Η φαρμακοκινητική των διου-

ρητικών δεν επηρεάζεται στην κίρρωση και επομένως δε χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις αν η νεφρική λειτουργία είναι καλή. Επηρεάζεται όμως η φαρμακοδυναμική αφού η νατριουρητική απάντηση είναι μειωμένη στη μέγιστη δόση για άγνωστους λόγους. Η μέγιστη απάντηση σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση είναι αποβολή 25 – 30mmol νατρίου ενώ φυσιολογικά αποβάλλονται 200 – 250mmol. Η απάντηση αυτή δε βελτιώνεται με αύξηση της δόσης αλλά με τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων ή συνδυασμού με θειαζιδικά διουρητικά.

Συμπερασματικά στην κίρρωση ακρογωνιαίος λίθος είναι η σπιρονολακτόνη. Προσθήκη θειαζιδικού ή διουρητικού της αγκύλης ή και των δύο μπορεί να γίνει, ποτέ όμως χωρίς σπιρονολακτόνη. Μέτριες δόσεις χορηγούμενες πολλές φορές την ημέρα έχουν καλύτερο αποτέλεσμα.^{15,16}

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Συχνά είναι δύσκολο να πετύχουμε ικανοποιητική διούρηση σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο αφού είναι μειωμένο το διουρητικό αποτέλεσμα. Τα επίπεδα αλβουμίνης είναι συνήθως χαμηλά και η διάχυση των διουρητικών στον εξωκυττάριο χώρο αυξάνεται και αυτό μειώνει τη συγκέντρωση στα σημεία δράσης του νεφρώνα. Το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με τη συγχορήγηση διουρητικού της αγκύλης και αλβουμίνης (συγχορήγηση 30mg φουροσεμίδης και 25g αλβουμίνης αυξάνει τη διούρηση). Σε πειραματόζωα, αλλά φαίνεται και στον άνθρωπο, τα διουρητικά συνδέονται με αλβουμίνη στα σωληνάκια με αποτέλεσμα μειωμένη ποσότητα ελεύθερου μη συνδεδεμένου δραστικού διουρητικού και επομένως μειωμένο αποτέλεσμα. Όταν η συγκέντρωση αλβουμίνης στα ούρα ξεπερνά τα 4g ανά λίτρο σχεδόν το 1/2 ή 2/3 της φουροσεμίδης συνδέεται με αλβουμίνη και επομένως χρειάζεται διπλάσιες έως τριπλάσιες δόσεις. Ακόμη μειώνεται και η δράση του διουρητικού στα κύτταρα εντός της αγκύλης Henle ενώ αυξάνεται και η εγγύς ή άπω επαναρόφηση νατρίου. Πολλοί μηχανισμοί συμμετέχουν στη μειωμένη διουρητική απάντηση όπως η σύνδεση του διουρητικού με αλβουμίνη και η συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας. Η μειωμένη αυτή απάντηση στην αγκύλη του Henle αντιμετωπίζεται καλύτερα με συχνές δόσεις συχνά μαζί με θειαζιδικό και συγχορήγηση αλβουμίνης καθώς και επιθετική αιτιολογική θεραπεία του συνδρόμου^{17,18,19,20,21}.

Η κατακράτηση υγρών και η αντίσταση στα διουρητικά της αγκύλης γίνονται όλο και πιο συνήθη καθώς το νεφρωσικό σύνδρομο εξελίσσεται. Μια λογική πρώτη προσέγγιση σε ένα ασθενή με νεφρωσικό σύνδρομο και αντί-

σταση στα διουρητικά είναι μια στρατηγική για περιορισμό της πρωτεϊνουρίας. Αυτή η στρατηγική μπορεί να αντιμετωπίσει και άλλες επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου, όπως τις διαταραχές πήξης, τη δυσλιπιδαιμία, το οίδημα και την προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Οι βασικές αρχές της θεραπείας περιλαμβάνουν τη χρήση προοδευτικών αυξανόμενων δόσεων α-MEA ή AT 1 αποκλειστών με συχνές μετρήσεις της 24ωρης αποβολής αλβουμίνης. Αυτό μπορεί να συνδυαστεί με προσπάθειες, όπου είναι εφικτό, περιορισμού της πρόσληψης πρωτεΐνης, επειδή αυτό μειώνει την αποβολή πρωτεΐνης. Ένας λογικός στόχος είναι καθημερινή πρόσληψη πρωτεΐνης ισοδύναμη με την καθημερινή αποβολή 0.8 ως 1.0g·kg⁻¹. Αυστηρότερος περιορισμός στα 0.6 g·kg⁻¹ μπορεί να επιτευχθεί, αλλά περαιτέρω περιορισμός μπορεί να οδηγήσει σε υποθρεψία. Αυτή η στρατηγική προτιμάται από τη χρήση μεγάλων όγκων ενδοφλέβιας ανθρώπινης αλβουμίνης, η οποία εκτός από το πολύ υψηλό κόστος είναι μάλλον και αναποτελεσματική στην αύξηση της συγκέντρωσης αλβουμίνης ή στη βελτίωση της απόκρισης στα διουρητικά λόγω της ταχείας απώλειας της χορηγούμενης αλβουμίνης στο διάμεσο ιστό και την αποβολή του στα ούρα, ενώ παράλληλα αποτελεί ένα σημαντικό φορτίο νατρίου²⁰. Η καθημερινή αλβουμίνη φυσιολογικά χορηγείται ως ισοογκωτική έγχυση με φυσιολογικό ορό. Έτσι, κάθε λίτρο κατανέμει 150 mEq νατρίου και χλωρίου, που είναι δύο φορές η καθημερινή πρόσληψη νατρίου που συνιστάται σε ασθενείς με αντίσταση στα διουρητικά. Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα είναι ότι η έγχυση αλβουμίνης αυξάνει την νεφρική αποβολή αλβουμίνης, πιθανώς συμβάλλοντας σε μια μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα δεδομένα αυτά αφήνουν μικρή αμφιβολία για το αν μια τέτοια θεραπεία θα πρέπει να εγκαταλειφθεί εκτός αν επιδιώκεται ένας λογικός κυκλοφορούμενος όγκος αίματος και μια λογική αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σοβαρή υποογκαιμία και υπόταση.²¹

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η απάντηση του νεφρού στα διουρητικά όταν η κλάση κρεατινίνης είναι < 50ml είναι φτωχή. Τα διουρητικά της αγκύλης είναι το διουρητικό επιλογής στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) αλλά ασφαλώς χρειάζονται μεγάλες δόσεις για την επίτευξη αποτελέσματος. Στη ΧΝΑ οι υπάρχοντες εν λειτουργία νεφρώνες διατηρούν ικανοποιητική απάντηση στα διουρητικά αλλά το πρόβλημα είναι να φθάσει ικανοποιητική δόση του φαρμάκου στο σημείο δράσης. Το σημαντικότερο ερώτημα στην περίπτωση αυτή είναι ποια είναι η μεγαλύτερη δόση που μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με ΧΝΑ. Η μέγιστη νατριουρητική από-

ντηση φαίνεται ότι συμβαίνει μετά από ενδοφλέβια δόση 160-200 mg φουροσεμίδης και δεν αναμένεται επιπλέον όφελος με μεγαλύτερη δοσολογία ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειάζονται αυτή τη δόση πολλές φορές την ημέρα. Η μέγιστη απάντηση είναι η αποβολή του 20% του διηθηόμενου νατρίου. Επομένως σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης 15 ml/min, ο οποίος αποβάλλει 25 mmol νατρίου ενώ καταναλώνει 75 mmol νατρίου ημερησίως η δόση που θα προκαλέσει 25 mmol νατριούρηση θα πρέπει να χορηγηθεί τρεις φορές ημερησίως. Εάν ο ασθενής καταναλώνει περισσότερο θα έχουμε κατακράτηση νατρίου. Η μεγάλη δοσολογία των 160-200 mg μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, όπως υπόταση, που μπορεί όμως να προληφθούν με τη μέθοδο της βραδείας χορήγησης σε 30 λεπτά. Στην από του στόματος χορήγηση η συνήθης μέγιστη δόση φουροσεμίδης είναι διπλάσια της ενδοφλέβιας (160-320 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, 320-400 mg σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια). Πάντως πριν αποφανθούμε ότι ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη φουροσεμίδα και οδηγηθεί σε αιμοκάθαρση πρέπει να χορηγούνται οι μεγαλύτερες δόσεις από του στόματος φουροσεμίδης (ή η μέγιστη δόση bumetanide ή torsemide) ενώ πρέπει να δοκιμάζεται και η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση, οπότε μπορεί να επιτευχθεί μικρή αλλά ενδεχομένως κλινικά σημαντική αύξηση της διούρησης αν επιτευχθεί και διατηρηθεί σημαντική ποσότητα του φαρμάκου στα σημεία δράσης. Μάλιστα η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση έχει και άλλα πλεονεκτήματα αφού διευκολύνει το νοσηλευτικό προσωπικό και διευκολύνει την απόφαση για προσθήκη και άλλου διουρητικού. Πριν τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση πάντοτε επιβάλλεται μία δόση εφόδου για τη μείωση του απαιτούμενου χρόνου για την επίτευξη θεραπευτικής στάθμης (απαιτούνται συνήθως 6-20 ώρες). Αν δεν επιτυγχάνεται αποτέλεσμα σε 1 ώρα μπορεί να γίνεται δεύτερη δόση εφόδου και μετά μπορεί να αυξάνεται ο ρυθμός έγχυσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Άλλη στρατηγική αύξησης της απάντησης είναι η προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού (50-100 mg υδροχλωροθειαζιδικής μέχρι 100-200 mg ημερησίως ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας). Σε ασθενείς με ΧΝΑ και οίδημα πρέπει να χορηγούνται αυξανόμενες δόσεις διουρητικών της αγκύλης μέχρι την επίτευξη αποτελέσματος. Η δραστική δοσολογία μπορεί να χορηγείται τόσο συχνά όσο χρειάζεται ανάλογα με τη δυνατότητα του ασθενούς να περιορίσει το προσλαμβανόμενο νάτριο ,ενώ μπορεί να προστεθούν και θειαζιδικά διουρητικά.^{23,24,25,26,27}

Τα διουρητικά της αγκύλης χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΧΝΑ για την αντιμετώπιση του οιδήματος, την θεραπεία της υπέρτασης και τη διόρθωση μεταβολικής

οξέωσης και υπερκαλιαιμίας. Ασθενείς με ΧΝΑ έχουν μια αύξηση 10 ως 30% στον εξωκυττάριο όγκο και στον όγκο αίματος, ακόμα και απουσία προφανούς οιδήματος²⁷ . Μείωση των υγρών και του άλατος με περιορισμό της πρόσληψης νατρίου και χρήση διουρητικών απαιτείται αν το οίδημα συμβάλλει στην πνευμονική ή στην καρδιακή δυσλειτουργία και στη μειωμένη ικανότητα για άσκηση ή προκαλεί συμπτώματα. Ωστόσο, θεραπεία αποβολής νατρίου στη ΧΝΑ χρησιμοποιείται πρωταρχικά για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Καθώς η νεφρική ανεπάρκεια εξελίσσεται, υπάρχει μια συνοδός αύξηση στην αναλογία των ασθενών με νατριοεξαρτώμενη υπέρταση,^{28,29} όπου ο περιορισμός του άλατος και τα διουρητικά είναι η πρωταρχική θεραπεία. Τα διουρητικά της αγκύλης αποτελούν το θεμέλιο λίθο στην αντιμετώπιση του οιδήματος, της υπέρτασης, της οξέωσης και της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΑ. Οι μέγιστες δόσεις των διουρητικών της αγκύλης έχουν υπολογιστεί. Λόγω της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας και του μη νεφρικού μεταβολισμού, ενδοφλέβια και per os bumetanide και torsemide είναι ισοδύναμες. Οι μέγιστες δόσεις είναι αυτές που παράγουν τη μέγιστη αύξηση στην κλασματική απέκκριση Na⁺. Περαιτέρω αύξηση της δόσης μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μέτρια αύξηση στην αποβολή νατρίου παρατείνοντας τη διάρκεια της νατριούρησης, αλλά είναι προτιμότερη η επανάληψη της μέγιστης δόσης. Αυξάνοντας την δόση της φουροσεμίδης πάνω από τη μέγιστη αυξάνει τα επίπεδα του πλάσματος με τον κίνδυνο ωτοτοξικότητας.^{30,31,32} Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την περιορισμένη απόκριση του νεφρού στα διουρητικά της αγκύλης σε ΧΝΑ ,που οδηγεί στη χρήση αυξημένων δόσεων. Η συνεχής έγχυση bumetanide σε ασθενείς με ΧΝΑ προκαλεί μεγαλύτερη καθαρή απώλεια Na⁺ από την ίδια δόση αν χορηγηθεί σε διαμερένες δόσεις ενδοφλέβια, αν και η διαφορά είναι σχετικά μέτρια.³² Ορισμένα φάρμακα ανταγωνίζονται με τα διουρητικά της αγκύλης για εγγύς έκκριση και έτσι ίσως μειώνουν την επάρκεια των διουρητικών.³³ Bumetanide και torsemide μεταβολίζονται στο ήπαρ, ενώ η φουροσεμίδα μεταβολίζεται από τους νεφρούς. Η torsemide έχει δράση ανταγωνιστή της αλδοστερόνης σε πειραματόζωα³⁴ που πιθανώς συμβάλλει στην υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με ΧΝΑ. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί στις κλινικές μελέτες.^{35,36} Μια στρατηγική σε ασθενείς με αντοχή στα διουρητικά και ήπια ΧΝΑ είναι ο συνδυασμός ενός διουρητικού της αγκύλης με ένα διουρητικό που δρα άπω, όπως η θειαζιδη, για την πρόληψη της επαναρόφησης NaCl και υγρών . Συνδυασμένη θεραπεία με διουρητικό της αγκύλης και θειαζιδη, όταν δίνεται σε υψηλές δόσεις σε ασθενείς με ΧΝΑ, αν και αποτελεσματική, απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση

ώστε να περιοριστεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Μια περαιτέρω βραχυπρόθεσμη μείωση του GFR ίσως είναι το τίμημα για την ομαλοποίηση της ΑΠ.

Πιν 1. Δοσολογικό σχήμα συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης φουροσεμίδης

		Ρυθμός έγχυσης mg / hr		
			Κάθαρση κρεατινίνης	
ΔιουρητικόΔόση εφόδου	mg <25 ml/min	25 – 75	>75	
Φουροσεμίδα	40	20 → 40	10 → 20	10

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical Pharmacology of torsemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:187-92
2. Brater DC. Diuretic pharmacokinetics and pharmacodynamics. The in vivo study of drug action: principles and applications of kinetic-dynamic modelling. Amsterdam: Elsevier Science, 1992:253-75
3. Beerman B. Aspects of pharmacokinetics of some diuretics. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1984;54:Suppl 1:17-29
4. Brater DC, Chennavasin P, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:90-7
5. Hammarlund MM, Odland B, Paalzow LK. Acute tolerance to furosemide diuresis in humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:447-53
6. Wakelkamp M, Alvan G, Gabrielsson J, Paindaud G. Pharmacodynamic modelling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:75-88
7. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989;36:682-9
8. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886-94
9. Sica DA, Gehr TWB. Diuretic combination in refractory oedema states: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:229-49
10. Andreasen F, Mikkelsen E. Distribution, elimination and effect of furosemide in normal subjects and in patients

- with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:15-22
11. Greither A, Goldman S, Edelen JS, Benet LZ, Cohn K. Pharmacokinetics of furosemide in patients with congestive heart failure. *Pharmacology* 1979;19:121-131
12. Van Vliet AA, Donker AJM, Nauta JJP, Verheugr Fwa,. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:21A-28A
13. Van Meyel JJM, Gerlag PGG, Smits P. Absorption of high dose furosemide in congestive heart failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:308-18
14. Gerlag PGG, van Meijel JJM. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988;148:286-91
15. Traeger A, Hantze R, Penzlin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of furosemide in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:129-33
16. Overdieck HW, Hermens WA, Merkus FW,. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:469-74
17. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in albuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987 ;32: 198 – 203
18. Rane A, Villeneuve Jp, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GRm Branch RA. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 199 – 207
19. Keller E, Hoppe – Seyler G, Schollmeyer P. Disposition and diuretic effect of furosemide in the nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 442 – 9
20. Mees EJD: Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplant* 1999;11: 1224–1226
21. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ: Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: Is it potentiated by intravenous albumin? [see comments]. *Br Med J* 1995; 310: 162–163
22. Christopher S. Wilcox New Insights into Diuretic Use in Patients with Chronic Renal Disease *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:798-805
23. Voelker JR, Carwright – Brown D, Anderson S, et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic

- renal insufficiency. *Kidney Int* 1987; 32: 572 – 8
24. Rudy DW, Gehr TWB, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 39 – 47
 25. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 360 – 6
 26. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretic even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 482 – 8
 27. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 394 – 400
 28. Mitch WE, Wilcox CS: Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982;72: 536–550
 29. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertens* 1982; 4: 190–197
 30. Satlin LM, Sheng S, Woda CB, Kleyman TR: Epithelial Na⁺ channels are regulated by flow. *Am J Physiol* 2001;280: F1010–F1018
 31. Humes HD: Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1999;884: 15–18
 32. Ellison D, Wilcox, CS: Diuretic resistance. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension*, edited by Brady HR and Wilcox CS, Philadelphia, W.B. Saunders, 1998, pp 665–674
 33. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC: Loop diuretics for chronic renal insufficiency: A continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991;115: 360–366
 34. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA: Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42: 187–192
 35. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M: Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991;205: 145–150
 36. Blose JS, Adams Jr KF, Patterson JH: Torsemide: A pyridine-sulfonylurea loop diuretic. *Ann Pharmacother* 1995;29: 396–402

