

Η χρήση των διουρητικών στην αντιμετώπιση των οιδηματικών καταστάσεων

Εισαγωγή

Τα ερωτήματα που πρέπει να απαντώνται σε κάθε οιδηματικό ασθενή είναι:

- πότε πρέπει να αντιμετωπίζεται ένα οίδημα;
- ποιες μπορεί να είναι οι συνέπειες της αφαίρεσης του ύδατος;
- πόσο γρήγορα πρέπει να αφαιρείται το πλεόνασμα του ύδατος;

Πότε πρέπει να αντιμετωπίζεται το οίδημα; Είναι γνωστό ότι μόνο το πνευμονικό οίδημα απειλεί τη ζωή και για το λόγο αυτό χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση. Αντίθετα σε άλλες οιδηματικές καταστάσεις το ύδωρ μπορεί να αφαιρεθεί σταδιακά, αφού δεν υπάρχει κανένας άμεσος κίνδυνος για τη ζωή του ασθενή. Αυτό είναι πολύ σημαντικό να το θυμόμαστε ιδιαίτερα μάλιστα σε κίρρωτικούς ασθενείς, όπου η υποκαλιαιμία, η μεταβολική αλκάλωση και η ταχεία αφαίρεση του ύδατος που επιτυγχάνονται με τα διουρητικά, μπορεί να οδηγήσουν στο ηπατικό κώμα ή και στο ηπατονεφρικό σύνδρομο.

Ποιες μπορεί να είναι οι συνέπειες της αφαίρεσης του ύδατος; Είναι γνωστό ότι σε κίρρωση του ήπατος ή σε καρδιακή ανεπάρκεια, η κατακράτηση του Na^+ και του ύδατος συμβαίνει αντιρροπιστικά για να αυξηθεί ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας, που μειώθηκε λ.χ. από τη δράση των διουρητικών. Έτσι ανάλογα με το ρυθμό απώλειας των υγρών, μειώνεται και η φλεβική επαναφορά αίματος στην καρδιά. Ειδικότερα η μείωση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας (μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης πληρώσεως), οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού, με πιθανή κατάληξη τη μείωση της καρδιακής παροχής και της άρδευσης των ιστών (συνήθως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια), οπότε μπορεί να οδηγηθεί ο ασθενής σε προνεφρική αζωθαιμία ή και οξεία νεφρική βλάβη (ONB), σε ισχαιμικά επεισόδια (από το ΚΝΣ ή την καρδιά) κ.ά. Κατόπιν όλων αυτών αυξάνεται

η έκκριση των «υπογκαιμικών ορμονών», δηλαδή της ρενίνης, της νορεπινεφρίνης και της ADH, στους περισσότερους από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση του ήπατος. Βέβαια δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι περισσότεροι από αυτούς ωφελούνται από τη σωστή και λογική χρήση των διουρητικών, αφού στην καρδιακή ανεπάρκεια βελτιώνεται η καρδιακή παροχή (αυξάνεται περίπου κατά 20%), όπως επίσης και οι κλινικές της εκδηλώσεις.

Πόσο γρήγορα πρέπει να αφαιρείται το ύδωρ του οιδήματος; Όταν χορηγούνται διουρητικά, το ύδωρ που χάνεται προέρχεται αρχικά από το πλάσμα. Αυτό προκαλεί μείωση της φλεβικής και συνεπώς και της υδραυλικής πίεσης στα τριχοειδή, γεγονός που βοηθά στην αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος, διαμέσου κινητοποίησης του ύδατος του διαμέσου χώρου (οιδήματος) προς τον αγγειακό (η ταχύτητα με την οποία συμβαίνει αυτό ποικίλλει). Σε ασθενείς με γενικευμένο οίδημα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρωσικού συνδρόμου, το ύδωρ μπορεί να μετακινηθεί γρήγορα (2-3 L μέσα σε 24 ώρες). Εξάριση αποτελούν οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη (όχι αυτοί με περιφερικό οίδημα), όπου το ύδωρ μπορεί να μετακινηθεί μόνο διαμέσου των περιτοναϊκών τριχοειδών. Έχει εκτιμηθεί ότι σε τέτοιες περιπτώσεις η μέγιστη ποσότητα που μπορεί να μετακινηθεί με ασφάλεια είναι 500-750 ml/24ωρο, οπότε είναι προφανές στις περιπτώσεις που η διούρηση είναι εντονότερη, το ασκίτικό υγρό αδυνατεί να αποκαταστήσει γρήγορα τη μείωση του πλάσματος, με αποτέλεσμα την αζωθαιμία και πιθανά την εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου. Για το λόγο αυτό σε τέτοιους ασθενείς πρέπει τα διουρητικά να χρησιμοποιούνται με προσοχή και να μη λησμονείται ότι αυτοί πρέπει καθημερινά να ζυγίζονται, να προσδιορίζεται η αρτηριακή τους πίεση και να εκτιμάται η νεφρική τους λειτουργία, έτσι ώστε να τροποποιείται η δόση τους και η πρόσληψη του άλατος, με στόχο έναν επιθυμητό ενδαγγειακό όγκο υγρών και μία επιθυμητή κατάσταση εξωκυττάριου χώρου.

Για την εκτίμηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου σημαντική βοήθεια παρέχουν και τα επίπεδα της ουρίας και κρεατινίνης του ορού. Αυτά αποτελούν δείκτες του βαθμού μείωσης των υγρών του οργανισμού (αφυδάτωσης), αφού παρέχουν πληροφορίες για την ιστική αιμάτωση και γενικά τον δραστικό όγκο

κυκλοφορίας. Όταν λοιπόν οι παράμετροι αυτές παραμένουν σταθερές μπορεί να υποθεθεί ότι τα διουρητικά δεν οδήγησαν σε σημαντική μείωση της αιμάτωσης των νεφρών και άρα και των άλλων οργάνων. Αντίθετα η σημαντική αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού υποδηλώνουν ότι δεν πρέπει να συνεχιστεί η παραπέρα μείωση του ύδατος του οργανισμού και ότι πρέπει να εφαρμοστούν άλλα θεραπευτικά μέτρα (λ.χ. αγγειοδιασταλτικά ή ινóτροπα σε καρδιακή ανεπάρκεια).

Όσο αφορά στην έναρξη της διουρητικής αγωγής σε οιδηματικούς ασθενείς, ενδείκνυται μόνο όταν τα συντηρητικά μέσα, όπως ο περιορισμός πρόσληψης Na^+ και η κατάκλιση, αδυνατούν να κινητοποιήσουν το οίδημα. Άλλες βέβαια ενδείξεις τους είναι η παρουσία διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας, η ανύψωση του διαφράγματος από το ασκитικό υγρό και η μείωση της καρδιακής παροχής λόγω της υπερογκαιμίας. Αναφερόμενοι στη δράση των διουρητικών, πρέπει να σημειωθεί ότι νατριούρηση μπορεί να συμβεί λόγω αναστολής της επαναρρόφησης του Na^+ σε κάθε τμήμα του σωληναρίου, ενώ νεφρική απώλεια ύδατος διαπιστώνεται, όταν κάποιος διουρητικός παράγοντας παρεμβαίνει στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στη βασική καρδιακή νόσο και στο μηχανισμό που ευθύνεται για τη δημιουργία του οιδήματος. Επί παρουσίας λοιπόν περιφερικού οιδήματος επιβάλλεται ο περιορισμός της πρόσληψης Na^+ (επιτρέπονται από 3-5 γραμμάρια άλατος την ημέρα). Βέβαια σε σοβαρή μείωση της πρόσληψης Na^+ επιβάλλεται και η μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας ύδατος, για να αποφεύγεται έτσι η πρόκληση υπονατρίαμίας. Η όρθια στάση του σώματος και η άσκηση μειώνουν την φλεβική επαναφορά αίματος και ενισχύουν την αγγειοσύσπαση και την κατακράτηση Na^+

στους νεφρούς, ενώ αντίθετα η κατάκλιση αυξάνει την επαναφορά αίματος στην καρδιά και ενισχύει έτσι τους νατριουρητικούς μηχανισμούς, όπως επίσης καταστέλλει και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Τα διουρητικά της αγκύλης έχουν το πλεονέκτημα ότι μειώνουν απ' ευθείας την περίσσεια ύδατος (δεν αποκαθιστούν την καρδιακή λειτουργία), ενώ συνοδεύεται η χρήση τους από πολλές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία), εκ των οποίων η πρώτη σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αιφνιδίων θανάτων, όπως επίσης και από μεταβολική αλκάλωση. Ακόμη δεν πρέπει να λησμονείται ότι αυτά μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή λειτουργία (όταν μειώσουν σημαντικά το προφορτίο), αν και συνήθως με την αφαίρεση ακόμη και δύο μόνο λίτρων υγρών, μειώνεται το μέγεθος της καρδιάς και βελτιώνεται η λειτουργία της, σύμφωνα με το νόμο του Franck Starling.

Όμως σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να διαπιστωθεί αντίσταση στη δράση των διουρητικών της αγκύλης, ακόμη κι όταν αυτά χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μετά τη δράση τους στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και την μη επαναρρόφηση σημαντική ποσότητας Na^+ , Cl^- και ύδατος, οι νεφροί αντιρροπιστικά (λόγω μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας) επαναρροφούν άπληστα Na^+ και ύδωρ, σε απώτερα σημεία των σωληναρίων, προφανώς λόγω της δράσεως των «υπογκαιμικών ορμονών», με αποτέλεσμα να χάνεται το διουρητικό αποτέλεσμα. Το φαινόμενο αυτό αντιμετωπίζεται με αύξηση των δόσεων του διουρητικού/χορήγηση ή με συνεχή έγχυσή του και όχι με αύξηση της συχνότητας χορήγησής τους ανά 24ωρο. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δοκιμαστεί επίσης συνδυασμός διουρητικών της αγκύλης με θειαζίδες, αφού αναστέλλεται έτσι η επαναρρόφηση του Na^+ σε περισσότερα σημεία. Όμως και πάλι μπορεί να μην επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (πιθανά λόγω έντονης δράσης της αλδοστερόνης που ασκείται σε απώτερο σημείο του σωληναρίου), εξαιτίας του δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμού που υπάρχει στις περιπτώσεις αυτές. Αυτό το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με ταυτόχρονη χορήγηση του διουρητικού της αγκύλης με σπιρονολακτόνη (12,5-25 mg/24ωρο). Η χρήση της τελευταίας σχετίζεται με

μείωση της θνησιμότητας των ασθενών αυτών, πιθανά λόγω βελτίωσης των επιπέδων του K^+ του ορού, τα οποία μειώνονται από τη δράση των διουρητικών της αγκύλης, γεγονός που πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη. Τέλος σε ορισμένες περιπτώσεις με έντονο περιφερικό οίδημα, τα διουρητικά της αγκύλης δεν απορροφώνται από τον βλεννογόνο του στομάχου (από τα 160-240 mg λιγότερο από το 50% απορροφάται και δρα), γι' αυτό και πρέπει να χορηγούνται σε μεγαλύτερες δόσεις ή καλύτερα πρέπει να δίδονται ενδοφλέβια.

Όσο αφορά στο οίδημα που διαπιστώνεται σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διαφέρει από αυτό άλλων μορφών καρδιακής ανεπάρκειας. Σ' αυτό η καρδιακή παροχή είναι φυσιολογική, όπως και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, τόσο σε ηρεμία, όσο και σε άσκηση. Επειδή όμως το οίδημα των ασθενών αυτών διαπιστώνεται σχεδόν αποκλειστικά σε όσους έχουν υπερκαπνία, φαίνεται ότι η υψηλή $PaCO_2$ μάλλον και όχι η καρδιακή δυσλειτουργία, ευθύνεται για την κατακράτηση του Na^+ . Η υπερκαπνία (αναπνευστική οξέωση) εξ άλλου συνοδεύεται από αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- (μεταβολική αλκάλωση) στα εγγύς σωληνάκια (που στοχεύουν στην αποκατάσταση του pH), η οποία συμβαίνει μαζί με αυξημένη ανταλλαγή H^+ με Na^+ (επαναρρόφηση Na^+), όπου το τελευταίο ευθύνεται για τη δημιουργία του οιδήματος. Η θεραπεία του οιδήματος αυτού συνίσταται στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αν υπάρχουν βέβαια τέτοια περιθώρια και στη χρήση διουρητικών (προσοχή στη μεταβολική αλκάλωση που προκαλούν, αφού η αύξηση του εξωκυττάριου pH καταστέλλει τον κυψελιδικό αερισμό). Αποτελεσματικοί είναι και οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (ακεταζολαμίδη), διότι αποβάλλουν Na^+ και HCO_3^- και με τον τρόπο αυτό αποκαθιστούν τόσο την αλκάλωση, όσο και την υπερυδάτωση.

Κίρρωση ήπατος

Η θεραπεία του οιδήματος σε κίρρωση του ήπατος ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Έτσι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική βλάβη, συνήθως αποβάλλουν τουλάχιστον 40 mEq Na⁺ το 24ωρο και διατηρούν φυσιολογικό το Na⁺ του ορού τους. Στην κατάσταση αυτή το ισοζύγιο του ύδατος μπορεί να επιτευχθεί με άναλο δίαιτα (<50 mEq Na⁺ το 24ωρο) και κατάκλιση (σε κίρρωτικούς όπως και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την κατάκλιση μεγιστοποιείται η ιστική αιμάτωση, οπότε αυξάνεται η ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αποβολή του Na⁺, με ή χωρίς χρήση διουρητικών).

Ωστόσο οι περισσότεροι κίρρωτικοί ασθενείς φαίνεται να χρειάζονται διουρητικά, από τη δράση των οποίων έχει ιδιαίτερη σημασία ο ρυθμός απώλειας των υγρών. Έτσι με τη χρήση τους και την επακόλουθη αποβολή ύδατος, κινητοποιείται το οίδημα (για να αποκατασταθεί ο όγκος του πλάσματος που μειώθηκε), όμως η αποβαλλόμενη ποσότητα δεν πρέπει να ξεπερνά τα 500-750 ml/24ωρο, επειδή η επιθετικότερη διούρηση μπορεί να οδηγήσει σε υπογκαϊμία και αζωθαιμία (τονίζεται ότι δε χρειάζεται έντονη διούρηση, όταν δεν υπάρχει ασκίτης υπό τάση).

Όμως συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς συμβαίνει να υπάρχει αντίσταση στη δράση της φουροσεμίδης, αφού περίπου μόνο οι μισοί απαντούν στις συνήθεις δόσεις της και το 90% στις μέγιστες. Ωστόσο πριν θεωρηθεί ότι υπάρχει αντίσταση στη δράση των διουρητικών αυτών, πρέπει να εκτιμάται αν υπάρχει συμμόρφωση του ασθενούς με τη δίαιτα χωρίς αλάτι, με μέτρηση του Na⁺ των ούρων 24ώρου (πρέπει να είναι κατώτερο από 100 mEq). Σ' αυτούς λοιπόν που έχουν πραγματική αντίσταση στη δράση των διουρητικών, η οποία οφείλεται σε αυξημένη επαναρόφηση Na⁺ στα εγγύς σωληνάκια (λόγω δράσης της αγγειοτενσίνης-II και της νορεπινεφρίνης) και στα αθροιστικά (λόγω έντονης δράσης της αλδοστερόνης), η εξήγηση του φαινομένου βρίσκεται μάλλον στο βραδύ ρυθμό αποβολής του φαρμάκου στα ούρα. Ειδικότερα σημειώνεται ότι τα περισσότερα διουρητικά έχουν υψηλό βαθμό σύνδεσης με τα λευκώματα του ορού και για το λόγο αυτό η είσοδός τους στα ουροφόρα σωληνάκια γίνεται με έκκριση και όχι με σπειραματική διήθηση. Η υπολευκωματιναιμία λοιπόν που οδηγεί σε μείωση της σύνδεσης του

φαρμάκου με τα λευκώματα, συμβάλλει ώστε μεγαλύτερη ποσότητά του να διαχέεται στο διάμεσο χώρο, οπότε στους νεφρούς φτάνει τελικά μικρότερη. Όμως στην κίρρωση του ήπατος η μείωση της έκκρισης των διουρητικών στα σωληνάρια οφείλεται και στην κατακράτηση των χολικών αλάτων, τα οποία δρουν ανταγωνιστικά με τα διουρητικά κατά τη διαδικασία έκκρισής τους ή και τοξικά. Αντίθετα η σπιρονολακτόνη είναι το μόνο διουρητικό που δεν χρειάζεται να περάσει στο σωληναριακό αυλό για να δράσει (διέρχεται από το πλάσμα στα σωληναριακά κύτταρα, όπου ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης), αν και σε πολλούς κίρρωτικούς ασθενείς δεν πετυχαίνεται επαρκής διούρηση, ακόμη και με 400 mg του φαρμάκου αυτού.

Η λευκωματίνη χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και οιδήματα, με στόχο την αύξηση του όγκου του πλάσματος και κατ' επέκταση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (είναι το μόριο με την ισχυρότερη ογκωτική δύναμη και τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, σε σύγκριση με όλα τα τεχνητά μέσα που μπορούν να αυξήσουν τον όγκο του πλάσματος) και βρέθηκε αποτελεσματική. Παρόλα όμως αυτά η χορήγησή της δεν πετυχαίνει πάντοτε την αναμενόμενη βελτίωση στην κυκλοφορία και στη νεφρική αιμάτωση, πιθανότατα λόγω της πολύ μεγάλης αγγειοδιαστολής που υπάρχει στη σπλαχνική κυκλοφορία των ασθενών αυτών. Έτσι αφού οι ωφέλειες από την εφαρμογή της λευκωματίνης στην κίρρωση του ήπατος είναι πολύ μικρές, σήμερα δεν υποστηρίζεται η χρήση της σε τέτοιες περιπτώσεις. Αντίθετα αυτή βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματική στην προστασία της νεφρικής λειτουργίας, όταν εκτελείται παρακέντηση της κοιλιάς και παροχέτευση μεγάλων όγκων υγρών (ακόμη και του συνόλου του ασκίτικου υγρού).

Έχει ιδιαίτερη σημασία σε κίρρωτικούς ασθενείς να αποφεύγεται η πρόκληση υποκαλιαϊμικής αλκάλωσης, αφού πολλοί από αυτούς εμφανίζουν τότε ηπατικό κώμα και βέβαια ανανήπτουν με χορήγηση KCl. Ειδικότερα η υποκαλιαϊμία προκαλεί ηπατικό κώμα επειδή επιτείνει την παραγωγή αμμωνίας από τα νεφροσωληναριακά κύτταρα, με αποτέλεσμα οι ποσότητες αυτές να προστίθενται στα ήδη υψηλά επίπεδα που υπάρχουν στο αίμα, λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτή η δράση της υποκαλιαϊμίας φαίνεται να συμβαίνει εξαιτίας του ότι η

ανταλλαγή (απομάκρυνση) στα σωληναριακά κύτταρα των K^+ γίνεται με H^+ , οπότε η ενδοκυττάρια οξέωση που προκαλείται αποτελεί πλέον τον ισχυρό διεγέρτη παραγωγής αμμωνίας.

Το διουρητικό πρώτης εκλογής στη θεραπεία της υπερυδάτωσης (οιδήματα-ασκίτης) της κίρρωσης του ήπατος είναι η σπιρονολακτόνη. Αυτή είναι αποτελεσματικότερη της φουροσεμίδης και δεν προκαλεί υποκαλιαιμία, αν και έχει το μειονέκτημα ότι προκαλεί επώδυνη γυναικομαστία. Η καλύτερη απάντηση διαπιστώνεται με δόση 100 mg σπιρονολακτόνης μία φορά την ημέρα, αν και μπορεί αυτή να αυξηθεί μέχρι και τα 400 mg/24ωρα. Συχνά σε ασθενείς με βαριά ηπατική βλάβη και σ' αυτούς με αυξημένη εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση Na^+ , όπου μειώνεται η προσφορά Na^+ στα σημεία δράσης της αλδοστερόνης, διαπιστώθηκε αντίσταση των σωληναριακών κυττάρων στη δράση της. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυασμός της σπιρονολακτόνης με φουροσεμίδα, οπότε η τελευταία μπορεί να δοθεί από το στόμα (40-240 mg/24ωρο) σε διαιρημένες δόσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Κύριος στόχος της θεραπείας στο νεφρωσικό σύνδρομο με οιδήματα είναι η αντιμετώπιση της βασικής νεφρικής νόσου με κορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπου αυτό είναι εφικτό. Όμως ο περιορισμός του Na^+ της τροφής, η περιοδική ανύψωση των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της ημέρας και η σφικτή περιδεσή τους με ελαστικό επίδεσμο επίσης αυξάνει τη διούρηση, αφού έτσι αυξάνεται η φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά, όπως επίσης αυξάνεται και ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας. Τονίζεται ωστόσο ότι στο νεφρωσικό σύνδρομο όταν τα οιδήματα δεν είναι έντονα και δεν προκαλούν δυσφορία στον ασθενή, δεν χρειάζονται αντιμετώπιση με διουρητικά και ίσως ο περιορισμός μόνο του Na^+ της τροφής (50-70 mEq/24ωρο) είναι ικανός να τα περιορίσει.

Όταν αναμένονται τα αποτελέσματα της θεραπείας της βασικής νεφρικής νόσου, σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού οιδήματα, μπορεί παράλληλα να χορηγούνται και διουρητικά της αγκύλης. Έτσι το γεγονός ότι συνήθως δεν υπάρχει στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπογκαιμία ευθύνεται για το ότι πολλοί από αυτούς απαντούν ικανοποιητικά στα διουρητικά αν και με μικρότερη νατριούρηση από την αναμενόμενη, παρά το ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Επισημαίνεται βέβαια ότι μπορεί να διαπιστωθεί αντίσταση στη δράση των διουρητικών, κυρίως σε ασθενείς με βαριά υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη ορού <2 gr/dl) ή σε προχωρημένου βαθμού χρόνιας νεφρικής ανεπάρκεια (XNN), με τρεις πιθανούς μηχανισμούς. Πρώτον εξαιτίας της μειωμένης ποσότητας διουρητικού που φτάνει στον αυλό των σωληναρίων, όπου και δρουν, εξαιτίας της υπολευκωματιναιμίας, δεύτερον εξαιτίας του ότι πάνω από το 70% του φαρμάκου που φτάνει στα σωληνάρια για να δράσει, συνδέεται με τα λευκώματα που υπάρχουν εκεί και αδρανοποιείται, αν και νεότερα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την αιτία αυτή και τρίτον εξαιτίας μείωσης της ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στη δράση των διουρητικών. Για την αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού επιβάλλεται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων διουρητικών (80-120 mg φουροσεμίδης ενδοφλεβίως) και μάλιστα σε διαιρημένες δόσεις (είναι προτιμότερες επειδή η ποσότητά τους που είναι συνδεδεμένη με τα λευκώματα, έχει μικρότερη διάρκεια δράσης στους ασθενείς αυτούς έναντι των φυσιολογικών ατόμων, όπως επίσης προτιμότερη είναι και η χορήγησή τους από το στόμα, έναντι της ενδοφλέβιας οδού, επειδή η δράση της είναι ανάλογη με το εύρος της περιοχής που σχηματίζει η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και δεν επηρεάζεται από τις αιχμές συγκέντρωσής του). Σ' όσους δεν απαντούν και στις δόσεις αυτές είναι απαραίτητο να προστίθεται και θειαζιδικό διουρητικό, έτσι ώστε να αναστέλλεται η επαναρρόφηση του Na⁺ σε περισσότερα σημεία των σωληναρίων, γεγονός που επιτυγχάνεται και με συνδυασμό της φουροσεμίδης με σπιρονολακτόνη (έως και 400 mg/24ωρο). Όμως υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς με σοβαρή υπολευκωματιναιμία που αντιστέκονται στην παραπάνω διουρητική αγωγή, οπότε στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να παρασκευαστεί μίγμα διουρητικού της αγκύλης (40-80 mg φουροσεμίδης) μαζί με λευκωματίνη (100 ml διαλύματος 20%) και να γίνει ενδοφλέβια έγχυσή του στον

ασθενή, γεγονός που διαπιστώθηκε ότι οδηγεί σε αύξηση της αποβολής Na^+ και ύδατος δια των νεφρών, αν και άλλοι θεωρούν ότι η λευκωματίνη δεν έχει καμία επίδραση. Τέλος μπορεί να εφαρμοστεί και η χορήγηση μίγματος διουρητικών της αγκύλης με δεξτράνη (δεν δεσμεύει το διουρητικό στο σωληνάριο), που έχει επίσης καλά αποτελέσματα. Σημειώνεται ότι η έντονη διούρηση μπορεί να οδηγήσει σε αιμοσυμπύκνωση και επίταση της συχνότητας των θρομβωτικών επεισοδίων που είναι ήδη αυξημένα, όπως και να προκαλέσει ONB λόγω υπογκαιμίας.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι παρά την ύπαρξη προβλημάτων στην αντιμετώπιση των οιδηματικών καταστάσεων, υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις που οδηγούν σε αύξηση της διούρησης και σε αποκατάσταση του ισοζυγίου του ύδατος και του Na^+ .

Βιβλιογραφία

Agarwal R, Gorski CJ, Sundbalk K, Brater CD. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1100-1105.

Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJD. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995; 310: 162-163.

Boyer TD. Removal of ascites: What's the rush. *Gastroenterology* 1986; 90: 2022-2023.

Bulow HH, Ladefoged SD. Loop diuretics. *Rational pharmacotherapy. Ugeskr Laeger* 1993; 155: 3563-3566.

Capasso G, Pica A, Saviano C, Rizzo M, Mascolo N, DeSanto NG. Clinical complications of diuretic therapy. *Kidney Int* 1997; 51(Suppl 59): S16-S20.

Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-1315.

Dormans TP, Garlag PG, Russel FG, Smits P. Combination diuretic therapy in severe congestive heart failure. *Drugs* 1998; 55: 165-172.

Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al. Co-administration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 629-634.

Garin EH. A comparison of combination of diuretics in nephrotic edema. *Am J Dis Child* 1987; 141: 769-771.

Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-645.

Gerbes AL. Medical treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 17 (Suppl 2): S4-S9.

Gines P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusion to treat patients with liver disease? *Gut* 2000; 46: 588-590.

Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.

Haller C, Salbach P, Katus H, Kubler W. Refractory oedema in congestive heart failure : a contributory role of loop diuretics? *J Intern Med* 1995; 237: 211-214.

Hensen J, Abraham W, Durr J, Schrier R. Aldosterone in congestive heart failure : Analysis of determinants and role in sodium retention. *Am J Nephrol* 1991; 11: 441-446.

Inone M, Okajima K, Itoh K et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198-203.

Keller E, Hoppe-Seyler G, Schollmeyer P. Disposition and diuresis effect of furosemide in the nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 442-449.

Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991; 40: 418-424.

Kramer BK, Schweda F, Rieger GA. Diuretic treatment and renal diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90-96.

Mollar S, Bendtson F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1917-1925.

Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomised comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968.

Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998; 55: 621-630.

Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 4th eds, McGraw-Hill, New York, 1994, pp 466-475.

Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 320: 337-342.

Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 343-351.

Scorecki K, Meyer TK, Friedman PA, Souney PF, Wilcox CS, Mitch WE, Kelly TK. Response of kidney to furosemide. Effect of salt intake and renal complications. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 450-458.

Sjostrom PA, Kron BG, Odland B. Determinants of furosemide delivery to its site of action. *Clin Nephrol* 1995; 43(Suppl 1): S38-S41.

Sjostrom PA, Odling BG, Beerman BA, Karlberg BE. Pharmacokinetics and effects of frusemide in patients with nephrotic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 173-180.

Taylor SH. Diuretics in heart failure : some knowns and unknowns. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S40-S50.

Valde Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, et al. Volume regulation in children with early release of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995; 346: 148-152.