

Τα διουρητικά στην κλινική πράξη. Μέρος Α': Μηχανισμοί δράσης, φαρμακολογικές ιδιότητες και κλινικές ενδείξεις των διουρητικών

Π.Ι. Γεωργιανός
Π.Α. Σαραφίδης
Ν. Σαββίδης

Τμήμα Νεφρολογίας και
Υπέρτασης,
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διουρητικά είναι από τα πλέον σημαντικά φάρμακα στο θεραπευτικό οπλοστάσιο και χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και περίπου 50 χρόνια, παρέχοντας σημαντική βοήθεια στη θεραπεία πολλών παθήσεων. Παρότι όλα τα διουρητικά δρουν κυρίως παρεμποδίζοντας την επαναρρόφηση του νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς το μηχανισμό και το σημείο δράσης και επομένως τις ειδικές φαρμακολογικές ιδιότητες και τις κλινικές τους ενδείξεις. Τα διουρητικά της αγκύλης χρησιμοποιούνται κυρίως σε οιδηματικές διαταραχές (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο) και για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και του όγκου υγρών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι από τα πλέον ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα στη θεραπεία της υπέρτασης, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης χρησιμοποιούνται παραδοσιακά στη θεραπεία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και οι άλλες κατηγορίες διουρητικών έχουν πιο ειδικές κλινικές ενδείξεις. Επιπλέον, η συνεχής έρευνα πάνω στο αντικείμενο αναδεικνύει ευεργετικές δράσεις ορισμένων διουρητικών σε κλινικές καταστάσεις σαφώς διακριτές από τις κύριες θεραπευτικές ενδείξεις αυτών των φαρμάκων (π.χ. καρδιακή και νεφρική προστασία για τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης). Σε κάθε περίπτωση, η γνώση της φαρμακολογικών ιδιοτήτων των διουρητικών αποτελεί την απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή επιλογή και την επιτυχή χρήση των διουρητικών στην κλινική πράξη. Το άρθρο αυτό αποτελεί μια ανασκόπηση των μηχανισμών δράσης και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των διάφορων κατηγοριών διουρητικών έχοντας ως στόχο να παρέχει σε βάθος γνώσεις σχετικά με την αποτελεσματική χρήση των διουρητικών σε ασθενείς με διάφορες παθήσεις.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διουρητικά είναι θεραπευτικά εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία πολλών παθήσεων σε όλο τον κόσμο. Όλα τα διουρητικά δρουν κυρίως παρεμποδίζοντας την επαναρρόφηση Na^+ και κατά συνέπεια, την επαναρρόφηση ύδατος στα νεφρικά σωληνάκια. Ωστόσο, διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους στη χημική τους προέλευση και στο μηχανισμό δράσης, π.χ. στα ειδικά σωληναρικά συστήματα μεταφοράς ιόντων με τα οποία αλληλεπιδρούν. Το τελευταίο καθορίζει το σημείο κατά μήκος του νεφρώνα στο οποίο η κάθε κατηγορία διουρητικών ασκεί τη δράση της και, καθώς φυσιολογικά το ποσό του Na^+

που επαναρροφάται διαφέρει μεταξύ των διάφορων τμημάτων του νεφρικού σωληναρίου, το σημείο δράσης επιπλέον καθορίζει τη νατριουρητική αποτελεσματικότητα, τις φαρμακολογικές δράσεις και τις ειδικές κλινικές ενδείξεις κάθε διουρητικού^{1,2}. Κατά συνέπεια, η γνώση της φαρμακολογίας του κάθε διουρητικού παράγοντα από τη μία πλευρά και η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου του ασθενούς από την άλλη αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την επιτυχή επιλογή και την αποτελεσματική χρήση των διουρητικών στην κλινική πράξη.

Εξαιτίας των διαφορών στις φαρμακολογικές ιδιότητες, οι διάφορες κατηγορίες των διουρητικών έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά στη θεραπεία κοινών και λιγότερο κοινών παθήσεων. Τα διουρητικά της αγκύλης είναι συνήθως η πρώτη επιλογή σε οιδηματικές διαταραχές (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση ήπατος) όπως και στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και του όγκου υγρών σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN)¹⁻³. Τα θειαζιδικά διουρητικά αποτελούν για χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της υπέρτασης, ενώ τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διόρθωση της ανεπάρκειας καλίου σε ασθενείς με υπέρταση ή για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό^{2,4}. Οι άλλες κατηγορίες των διουρητικών χρησιμοποιούνται κυρίως σε πιο ειδικές κλινικές καταστάσεις, όπως π.χ. οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης στο γλαύκωμα και τα ωσμωτικά διουρητικά στο εγκεφαλικό οίδημα¹⁻³. Οι διαθέσιμες διουρητικές ενώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συγκεκριμένους συνδυασμούς παρέχοντας βοήθεια στον αποτελεσματικό έλεγχο του όγκου υγρών σε ασθενείς με αντοχή στη θεραπεία ή σε ασθενείς με πολλά υποκείμενα προβλήματα. Επιπλέον, η συνεχιζόμενη έρευνα φέρνει διαρκώς στο φως υποσχόμενα δεδομένα σχετικά με ευεργετικές δράσεις ορισμένων κατηγοριών διουρητικών σε κλινικές καταστάσεις διακριτές από τις κύριες κλινικές ενδείξεις αυτών των φαρμάκων, παρέχοντας τη δυνατότητα για νέες θεραπευτικές επιλογές σε πολλούς ασθενείς.

Αυτό το άρθρο αποτελεί το πρώτο μέρος μιας ανασκόπησης που αφορά την κλινική χρήση των διουρητικών, το οποίο αναλύει τους μηχανισμούς δράσης και τις φαρμακολογικές ιδιότητες των διάφορων κατηγοριών των διουρητικών ενώσεων με σκοπό να παράσχει βαθιά γνώση στην αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμάκων στις διάφορες

κλινικές καταστάσεις, που αντιπροσωπεύουν τις καθιερωμένες και τις αναδυόμενες κλινικές τους ενδείξεις.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ

Όλα τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη δρουν παρεμποδίζοντας την επαναρρόφιση του Na^+ στα νεφρικά σωληνάκια, και κατά συνέπεια, αυξάνοντας την κλασματική απέκκριση Na^+ (FENa). Γενικά, κάτω υπό συνθήκες φυσιολογικής πρόσληψης Na^+ , η κλασματική απέκκριση Na^+ παραμένει κάτω από 1%, δηλαδή πάνω από το 99% της διηθούμενης ποσότητας Na^+ επαναρροφάται στα νεφρικά σωληνάκια. Η «κινήτηριος δύναμη» για την επαναρρόφιση του NaCl προέρχεται από τη δράση του ενζύμου $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ της βασεοπλευρικής επιφάνειας των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, η οποία χρησιμοποιεί ενέργεια για να μεταφέρει Na^+ από το ενδοκύτταριο στο διαμεσοσωληναριακό και στη συνέχεια στον ενδαγγειακό χώρο και K^+ από το διαμεσοσωληναριακό χώρο εντός του κυττάρου. Αυτή η συνεχής δράση είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση χαμηλών συγκεντρώσεων Na^+ και υψηλών συγκεντρώσεων K^+ στον ενδοκυττάριο χώρο, όπως και για την επικράτηση αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό του κυττάρου σε σχέση με το εξωκυττάριο υγρό. Η τελευταία ηλεκτροχημική κλίση αποτελεί την οδηγό δύναμη για τη μεταφορά των θετικά φορτισμένων ιόντων Na^+ από την εξωτερική μεμβράνη στο εσωτερικό του κυττάρου. Αυτή η παθητική μεταφορά λαμβάνει χώρα μέσω ειδικών συστημάτων μεταφοράς της μεμβράνης του σωληναριακού αυλού, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ των τμημάτων του νεφρώνα, σε αντίθεση με το σύστημα της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ της βασεοπλευρικής επιφάνειας, το οποίο υπάρχει πρακτικά σε όλα τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Με εξαίρεση τα ωσμωτικά δρώντα διουρητικά, όλες οι υπόλοιπες κατηγορίες διουρητικών δρουν παρεμποδίζοντας το ειδικό σύστημα μεταφοράς της κορυφαίας μεμβράνης. Η μεταφορά Na^+ κατά τη φορά της ηλεκτροχημικής του βαθμίδωσης από τον σωληναριακό αυλό στα επιθηλιακά κύτταρα και το διαμεσοσωληναριακό χώρο συνοδεύεται και από μεταφορά ύδατος και άλλων διαλυτών ουσιών είτε αντίθετα είτε παράλληλα προς την ηλεκτροχημική τους κλίση².

Η πιο συχνή και κλινικά εύχρηστη ταξινόμηση των διουρητικών σχετίζεται με τους ειδικούς μηχανισμούς δράσης και συνεπώς με το κύριο σημείο άσκησης της δράσης τους κατά μήκος του νεφρώνα. Με βάση αυτό, τα διουρητικά μπορούν να διακριθούν σε αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, ωσμωτικώς δρώντα, διουρητικά της αγκύλης, θειαζίδες και συναφή παράγωγα της σουλφοναμίδης και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, στα οποία ανή-

κουν η αμιλοριδίη, η τριαμετερένη και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (Πίν. 1)^{2,4}. Καθώς το ποσό του επανααρροφώμενου Na^+ διαφέρει στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα, το σημείο δράσης καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη σχετική αποτελεσματικότητα των διουρητικών, όπως αυτή εκφράζεται από το μέγιστο ποσοστό του διηθημένου φορτίου NaCl που τελικά αποβάλλεται με τα ούρα. Επιπλέον, τα διαφορετικά σημεία δράσης των διάφορων κατηγο-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση, κύριο σημείο δράσης, κύριος μηχανισμός δράσης και κλινικές χρήσεις των διουρητικών.

Διουρητικοί παράγοντες	Κύριο σημείο δράσης	Μηχανισμός δράσης	Κλινικές χρήσεις
Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης Ακεταζολαμίδη	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο	Αναστολή της καρβονικής ανυδράσης	Γλαύκωμα, μεταβολική αλκάλωση, νόσος των όρεων, αντίσταση στα διουρητικά
Ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά Μαννιτόλη	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο & παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle	Ωσμωτική δράση	Εγκεφαλικό οίδημα
Διουρητικά της αγκύλης Φουροσεμίδη Τορσεμίδη Βουμετανίδη Εθακρινικό οξύ	Παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle	Αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$	Οιδηματικές διαταραχές (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο), νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση σε νεφρική νόσο, υπερασβεστιαμία, υπονατριαιμία, σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, νεφρική σωληναριακή οξέωση
Θειαζίδες και θειαζιδικά ανάλογα			
Θειαζίδες Υδροχλωροθειαζίδη Χλωροθειαζίδη Βενδροφλουμεθειαζίδη Τριγλωρμεθειαζίδη	Άπω εσπειραμένο σωληνάριο	Αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$	Υπέρταση, υπερασβεστιουρία, άποιος διαβήτης, ήπιο οίδημα
Θειαζιδικά ανάλογα Χλωροθαλιδόνη Ινδαπαμίδη Μετοναζόλη Κουινεθαζόνη	Άπω εσπειραμένο σωληνάριο	Αναστολή του συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$	Υπέρταση, υπερασβεστιουρία, άποιος διαβήτης, ήπιο οίδημα
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά			
Παράγωγα της περειδίνης Αμιλοριδίη Τριαμετερένη	Φλοϊικό τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου	Αναστολή των επιθηλιακών διαύλων Na^+	Υπέρταση με απώλεια καλίου ή/και μαγνησίου, σύνδρομο Liddle
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης Σπιρονολακτόνη Επλερερόνη	Φλοϊικό τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου	Αποκλεισμός των υποδοχέων της αλδοστερόνης	Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, υπέρταση με απώλειες καλίου ή/και μαγνησίου, δευτεροπαθής αλδοστερονισμός (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο), καρδιακή ανεπάρκεια, ανθεκτική υπέρταση

ριών διουρητικών επιτρέπουν αθροιστικά αποτελέσματα όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό, κάτι που μπορεί να φανεί χρήσιμο σε ασθενείς που εμφανίζουν αντοχή στα διουρητικά¹.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης

Η ακεταζολαμίδη είναι παράγωγο του σουλφοναμιδικού αντιβιοτικού σουλφαναμιδίδη, η οποία είχε αναφερθεί ότι προκαλεί διούρηση με μεταβολική οξέωση εξαιτίας της αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Μεταξύ των αρκετών χημικών τροποποιήσεων του μορίου της σουλφαναμιδίδη που μελετήθηκαν, η ακεταζολαμίδη παρουσίασε τα πλέον επιθυμητά χαρακτηριστικά¹. Όπως τα περισσότερα διουρητικά (με εξαίρεση την σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη), η ακεταζολαμίδη πρέπει να φθάσει στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου για να ασκήσει τις δράσεις της. Έτσι, η ακεταζολαμίδη εκκρίνεται ενεργητικά στο εγγύς σωληνάριο μέσω της εκκριτικού συστήματος των οργανικών οξέων. Στο εγγύς σωληνάριο, σημαντική ποσότητα Na^+ διαπερνά την κορυφαία μεμβράνη σε ανταλλαγή με H^+ , μέσω μιας ειδικής μορφής του ανταλλάκτη Na^+/H^+ (Na^+-H^+ -exchanger, NHE), της NHE3 (σύμβολο γονιδίου SLC9A3). Το Na^+ διαπερνά την βασεοπλευρική επιφάνεια των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων μέσω της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ και ενός συστήματος μεταφοράς NaHCO_3 . Τα εκκρινόμενα στον αυλό H^+ τιτλοποιούν τα διττανθρακικά ιόντα (HCO_3^-) τα οποία έχουν διηθηθεί από το σπείραμα για να σχηματισθεί H_2CO_3 , το οποίο διασπάται σε H_2O και CO_2 με την καταλυτική δράση της καρβονικής ανυδράσης της ψηφτροειδούς παρυφής των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Παράλληλα, η καρβονική ανυδράση που βρίσκεται στο εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων καταλύει το σχηματισμό H^+ και HCO_3^- από το H_2CO_3 . Τα παραγόμενα H^+ μετακινούνται στον αυλό μέσω του NHE3 και τα (HCO_3^-) εξέρχονται μέσω της βασεοπλευρικής επιφάνειας στο διαμεσοσωληναριακό χώρο. Το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα όλων αυτών των δράσεων είναι η μεταφορά Na^+ και HCO_3^- από τον αυλό στο διαμεσοσωληναριακό χώρο^{2,3}. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης παρεμποδίζουν την ενεργότητα του ενζύμου τόσο στην ψηφτροειδή παρυφή όσο και στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων, εμποδίζοντας την επαναρόφηση Na^+ , HCO_3^- και νερού. Η απώλεια HCO_3^- προκαλεί μεταβολική οξέωση, η οποία χαρακτηρίζει αυτήν τη κατηγορία διουρητι-

κών. Η αυξημένη μεταφορά Na^+ στον άπω νεφρώνα και τα αθροιστικά σωληνάκια οδηγεί σε αυξημένη ανταλλαγή με K^+ , η οποία διευκολύνεται από το αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο που δημιουργούν τα HCO_3^- του αυλού. Κατά συνέπεια, το συνολικό αποτέλεσμα της δράσης της ακεταζολαμιδής είναι η αυξημένη απώλεια Na^+ , HCO_3^- , K^+ και νερού στα ούρα^{1,2}.

Καθώς στο εγγύς σωληνάριο λαμβάνει χώρα η επαναρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας του διηθούμενου Na^+ (60-70%), θα περιέμενε κανείς ένα διουρητικό που δρα στο εγγύς τμήμα του σωληναρίου να έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα. Αυτό δε συμβαίνει εξαιτίας ανάπτυξης αντιροπτικών μηχανισμών. Όταν η επαναρόφηση στο εγγύς σωληνάριο αναστέλλεται, το μεγαλύτερο μέρος του εναπομένου Na^+ και των διαλυτών ουσιών μπορούν να επαναρροφηθούν σε πιο απομακρυσμένα τμήματα του σωληναρίου (κυρίως στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle). Επιπλέον, η αναστολή της επαναρόφησης Na^+ στο εγγύς σωληνάριο αυξάνει την άφιξη Na^+ και διαλυτών ουσιών στην περιοχή της πυκνής κηλίδας ενεργοποιώντας τον σπειραματο-σωληναριακό μηχανισμό παλίνδρομης ανατροφοδότησης, ο οποίος καταστέλλει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και το ποσό των ουσιών που διηθούνται από το σπείραμα. Επιπλέον, η αλκαλική διούρηση προκαλεί μείωση των HCO_3^- του ορού, με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα HCO_3^- να διηθείται, καθιστώντας έτσι λιγότερο σημαντική την εξαρτώμενη από την καρβονική ανυδράση επαναρόφηση Na^+ ^{1,2}.

Εξαιτίας της ασθενούς δράσης και της αναπόφευκτης μεταβολικής οξέωσης που παρατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, η χρήση της ακεταζολαμιδής ως διουρητικού είναι περιορισμένη. Μια σπάνια ένδειξη της ακεταζολαμιδής είναι σε ασθενείς με αντίσταση στη δράση των διουρητικών της αγκύλης, ιδίως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η επαναρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο αυξάνεται, με αποτέλεσμα να φτάνει μικρότερη ποσότητα Na^+ στην αγκύλη του Henle⁵. Η προσθήκη ακεταζολαμιδής σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική αύξηση της διούρησης^{6,7}. Ωστόσο, καθώς η καρβονική ανυδράση παίρνει μέρος στο σχηματισμό του ενδοφθάλμιου υγρού (aqueous humor), η ακεταζολαμίδη και το παράγωγό της μεθαζολαμίδη (που αναπτύχθηκε ώστε να δρα στη καρβονική ανυδράση του οφθαλμού έχοντας ελάχιστες συστηματικές δράσεις) είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμα-

κα στη θεραπεία του γλαυκώματος^{3,8}. Επιπλέον, η συστηματική μεταβολική οξέωση που προκαλείται από την ακεταζολαμίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης. Αυτή η θεραπευτική ένδειξη μπορεί να είναι χρήσιμη όταν ο υποαερισμός που προκαλείται από τη μεταβολική αλκάλωση για τη διόρθωση του PH διαταράσσει την ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων και προκαλεί σημαντική υποξαιμία σε ασθενείς με προδιάθεση (π.χ. σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) και ιδίως σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αλατούχοι οροί εξαιτίας συνυπάρχουσας υπερφόρτωσης όγκου υγρών^{2,3,9}. Ακόμη, η ακεταζολαμίδα βρέθηκε να είναι χρήσιμη στη θεραπεία και την πρόληψη της οξείας νόσου των ορέων. Αυτό θα μπορούσε να έχει σχέση με την προκαλούμενη από το φάρμακο μεταβολική οξέωση, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι¹⁻³. Με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες, η χορήγηση ακεταζολαμίδης δύο φορές ημερησίως θεωρείται επαρκής, ενώ σταθερές συγκεντρώσεις του φαρμάκου επιτυγχάνονται μετά από δύο ημέρες θεραπείας^{1,3}. Ωστόσο, όπως όλα τα διουρητικά, η ακεταζολαμίδα αποβάλλεται με τα ούρα, και έτσι η νεφρική της κάθαρση υπολείπεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση^{8,10,11}.

Ωσμωτικά διουρητικά

Τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά δεν παρεμβαίνουν στα σωληναριακά συστήματα μεταφοράς ηλεκτρολυτών, αλλά δρουν ως ωσμωτικά μόρια εντός του σωληναριακού υγρού². Η μαννιτόλη είναι ένα σάκχαρο το οποίο παραμένει στο αγγειακό χώρο, διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα και επαναρροφάται σε πολύ μικρό βαθμό κατά μήκος του οθροφόρου σωληναρίου¹². Κατά συνέπεια, αφού διηθηθεί, η μαννιτόλη ασκεί ωσμωτική δράση κατά μήκος όλου του νεφρικού σωληναρίου, ανεξάρτητα από την κατάσταση ενυδάτωσης. Η αυξημένη ωσμωτικότητα του σωληναριακού υγρού διαταράσσει τη φυσιολογική επαναρρόφιση ύδατος κατά μήκος του σωληναρίου, η οποία καθορίζεται από τις ωσμωτικές κλίσεις που δημιουργούν τα συστήματα μεταφοράς ιόντων στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Τα ωσμωτικά διουρητικά καταστρέφουν την ωσμωτική βαθμίδωση των διαλυτών ουσιών στη μυελώδους μοίρας του νεφρού, διαταράσσοντας σε μεγάλο βαθμό τη συμπτωτική

ικανότητα του νεφρού^{3,7,12}. Αυτή η δράση είναι όμοια με την ωσμωτική διούρηση και την πολυουρία που προκαλεί η υψηλή γλυκόζη αίματος σε ασθενείς με αρρυθμικό σακχαρώδη διαβήτη. Η αναστολή της επαναρρόφισης ύδατος αραιώνει το ενδοσωληναριακό υγρό, και αυτό ακολούθως προδιαθέτει σε παλινδρόμηση NaCl, διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο την ικανότητα επαναρρόφισης Na⁺ και Cl⁻ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Η αυξημένη προσφορά Na⁺ στα απομακρυσμένα τμήματα του ουροφόρου σωληναρίου επιτρέπει την αυξημένη ανταλλαγή με K⁺, με αποτέλεσμα να χάνεται επίσης K⁺ στα ούρα. Επιπρόσθετα, η ωσμωτική δράση της μαννιτόλης στο εγγύς σωληνάριο αναστέλλει την επαναρρόφιση HCO₃⁻, αλλά αυτή η δράση είναι πολύ ασθενέστερη της απώλειας Na⁺ και Cl⁻¹⁻³.

Η μαννιτόλη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος (πρώτα με ωσμωτική μετακίνηση ύδατος από τον εγκέφαλο και έπειτα με ωσμωτική διούρηση) και χρησιμοποιείται σήμερα σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος και μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς του κρανίου¹⁻³. Η μαννιτόλη έχει χρησιμοποιηθεί ως προληπτικό μέτρο έναντι της ανάπτυξης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ONA) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως π.χ. μετά από καρδιοπνευμονικές χειρουργικές επεμβάσεις, μετά από έκθεση σε σκιαστικά ή σε ασθενείς με ραβδομυόλυση. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα ότι αυτή η στρατηγική είναι αποτελεσματικότερη από την απλή εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης με την επαρκή παρεντερική χορήγηση υγρών. Η μαννιτόλη έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη σε ασθενείς με ολιγουρική ONA σε μια προσπάθεια αύξησης της διούρησης. Ομοίως και στην περίπτωση αυτή, λόγω της απουσίας κλινικών δεδομένων που να επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, η εξασφάλιση ικανοποιητικής ενυδάτωσης φαίνεται ότι αποτελεί την καλύτερη επιλογή^{12,13}. Η μαννιτόλη αποβάλλεται γρήγορα έχοντας χρόνο ημίσειας ζωής περίπου μία ώρα σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία¹⁴ και για αυτό το λόγο πρέπει να χορηγείται σε τακτά χρονικά διαστήματα (συνήθως ανά 3-4 ώρες) ή υπό τη μορφή συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης. Είναι άξιο προσοχής ότι η αποβολή της μαννιτόλης είναι εμφανώς μειωμένη σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (χρόνος ημίσειας ζωής 36 ώρες). Η κατακράτηση μαννιτόλης σε

αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι επικίνδυνη, καθώς η ουσία παραμένει στον αγγειακό χώρο και με την ωσμωτική της δράση αυξάνει τον ενδαγγειακό όγκο, με κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων υπερφόρτωσης του κυκλοφορικού συστήματος¹⁵. Για αυτό το λόγο η μαννιτόλη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Διουρητικά της αγκύλης

Η φουροσεμίδη και το εθακρινικό οξύ αναπτύχθηκαν ανεξάρτητα και ουσιαστικά ταυτόχρονα τη δεκαετία του 1960, ενώ ακολούθως εμφανίσθηκαν και άλλα δραστικά σουλφαμουλανθρανιλικά οξέα, όπως η βουμετανίδη και η τορσεμίδη¹. Τα διουρητικά της αγκύλης ήταν μια σημαντική ανακάλυψη λόγω της ισχυρής τους δράσης, η οποία τα κατέστησε χρήσιμα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις άλλες κατηγορίες διουρητικών. Εξαιτίας του υψηλού ποσοστού σύνδεσης με την αλβουμίνη του ορού (95%), μόνο ένα μικρό ποσό αυτών των φαρμάκων φθάνει στο σωληναριακό αυλό με σπειραματική διήθηση και η μεταφορά τους στο εγγύς σωληνάριο γίνεται σχεδόν αποκλειστικά με ενεργητική έκκριση, μέσω του εκκριτικού συστήματος των οργανικών οξέων¹⁶. Τα διουρητικά της αγκύλης δρουν στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, όπου επαναροφάται περίπου το 20-30% του διηθούμενου NaCl¹⁷. Καθώς η μέγιστη δόση ενός διουρητικού της αγκύλης μπορεί να προκαλέσει αποβολή του 20-25% του διηθημένου Na⁺, πρακτικά τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας μπορούν να αναστείλουν σχεδόν πλήρως την επαναρόφηση Na⁺ που φυσιολογικά πραγματοποιείται στο συγκεκριμένο τμήμα του νεφρώνα¹.

Η πιο σημαντική οδός μεταφοράς ιόντων στην κορυφαία μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle είναι ο ηλεκτρικά ουδέτερος συμμεταφορέας Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (NKCC2, γονιδιακό σύμβολο SLC12A1)^{3,18}, ο οποίος μεταφέρει παθητικά 1 Na⁺, 1 K⁺ και 2 Cl⁻ στο εσωτερικό του κυττάρου βασιζόμενος στην ηλεκτροχημική κλίση του Na⁺ που δημιουργείται από τη δράση της Na⁺-K⁺-ATPase της βασηοπλευρικής μεμβράνης. Μια σημαντική ποσότητα K⁺ που μεταφέρεται με τον συμμεταφορέα Na⁺-K⁺-2Cl⁻ επιστρέφει στον αυλό μέσω των διαύλων K⁺ της κορυφαίας μεμβράνης. Κατά συνέπεια, τα τελικά αποτελέσματα αυτής της οδού είναι

η επαναρόφηση NaCl και η δημιουργία διαφοράς δυναμικού στο τοίχωμα του σωληναρίου, με τον αυλό φορτισμένο θετικά σε σχέση με το διαμεσοσωληναριακό χώρο^{2,19}. Τα διουρητικά της αγκύλης συνδέονται στον πρωτεϊνικό μεταφορέα Na⁺-K⁺-2Cl⁻^{18,20} και αναστέλλουν τη δράση του, παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την επαναρόφηση των ιόντων Na⁺, K⁺ και Cl⁻ στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Εκτός από την αναστολή της επαναρόφησης K⁺, τα διουρητικά της αγκύλης προάγουν την έκκριση K⁺ από τα απομακρυσμένα τμήματα του ουροφόρου σωληναρίου λόγω της αυξημένης προσφοράς Na⁺ εκεί. Επιπλέον, το θετικό ηλεκτρικό δυναμικό του αυλού στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle συμβάλλει στην επαναρόφηση των ιόντων Ca⁺⁺ και Mg⁺⁺ σε αυτό τμήμα του νεφρώνα. Κατά συνέπεια, τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν επίσης απώλεια Ca⁺⁺ και Mg⁺⁺ στα ούρα^{1-3,19,21}. Καθώς το παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους είναι αδιαπέραστο για το νερό, η απομάκρυνση των διαλυτών ουσιών από το συγκεκριμένο τμήμα του νεφρώνα είναι υπεύθυνη για τον μηχανισμό του αντίρροπου πολλαπλασιασμού και τη δημιουργία του υπέρτονου διάμεσου χώρου της μυελώδους μοίρας, ο οποίος στη συνέχεια λειτουργεί ως η ωσμωτική οδηγός δύναμη για την επαναρόφηση νερού στα αθροιστικά σωληνάκια υπό την επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Η αναστολή της δράσης του συμμεταφορέα Na⁺-K⁺-2Cl⁻ από τα διουρητικά της αγκύλης παρεμποδίζει την απομάκρυνση των διαλυτών ουσιών από το παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους και μειώνει την ωσμωτική οδηγό δύναμη επαναρόφησης νερού, διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο την συμπυκνωτική ικανότητα του νεφρού¹⁻³. Επίσης, στο φυσιολογικό νεφρό η απομάκρυνση των διαλυτών ουσιών από το παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους βοηθά στην αραίωση του σωληναριακού υγρού και προάγει την παραγωγή ελεύθερου ύδατος, όποτε αυτό είναι απαραίτητο. Κατά συνέπεια, τα διουρητικά της αγκύλης παραβιάζουν επίσης και την αραιωτική ικανότητα του νεφρού^{2,3}.

Παράλληλα με τα παραπάνω, τα διουρητικά της αγκύλης ασκούν αιμοδυναμικές δράσεις τόσο στη συστηματική όσο και στην ενδονεφρική μικροκυκλοφορία. Η ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών της αγκύλης έχει μια βραχυπρόθεσμη αγγειοδιασταλτική επίδραση, εξαιτίας της νεφρικής απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών^{3,22}. Αυτή η αγγειοδιαστολή μπορεί να προκαλέσει μεί-

ωση του καρδιακού προφορτίου, ερμηνεύοντας την άμεση βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα πριν την εμφάνιση της διουρητικής δράσης των ουσιών αυτών¹. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να προκαλέσουν τέτοια αντανακλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης αγγιοτενσίνης, ώστε να προκαλέσουν σημαντική αγγειοσύσπασση και αύξηση του μεταφορτίου της καρδιάς²³. Αναφορικά με την αιμοδυναμική στο επίπεδο του νεφρού, τα διουρητικά της αγκύλης τείνουν να διατηρήσουν ή να αυξήσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), ακόμη και σε περιπτώσεις υποογκαιμίας, εξαιτίας της μεσολαβούμενης από τις προσταγλανδίνες διαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου του νεφρού και του αποκλεισμού του σπειραματοσωληναριακού μηχανισμού παλίνδρομης ανατροφοδότησης².

Όταν χρησιμοποιούνται τα διουρητικά της αγκύλης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένα σημαντικά θέματα σχετικά με τη φαρμακοκινητική τους, ώστε να εξασφαλίζεται η κλινική τους αποτελεσματικότητα. Η φουροσεμίδη και η βουμετανίδη έχουν ταχεία δράση και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, η δράση ξεκινάει σε λίγα λεπτά, ενώ μετά από χορήγηση από το στόμα η μέγιστη δράση εμφανίζεται σε 30-90 λεπτά. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις η δράση του φαρμάκου διαρκεί δύο με τρεις ώρες και, επομένως, σε πολλούς ασθενείς αυτά τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται πολλές φορές την ημέρα^{1,19}. Η τορσεμίδη έχει κάπως μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και έτσι μπορεί να χορηγηθεί με μικρότερη συχνότητα²⁴. Σε κάθε περίπτωση, το σύνθετο χρονικό διάστημα μεταξύ των χορηγούμενων δόσεων για όλα τα διουρητικά της αγκύλης υπερβαίνει τη χρονική διάρκεια κατά την οποία επαρκείς ποσότητες του φαρμάκου βρίσκονται στα σημεία δράσης του. Στο χρόνο κατά τον οποίο στα σημεία δράσης βρίσκονται ανεπαρκείς ποσότητες του διουρητικού, ο νεφρώνας επαναρροφά μαζικά Na^+ , προκαλώντας την αποκαλούμενη μεταδιουρητική (post-diuretic) ή αντανακλαστική (rebound) κατακράτηση Na^+ . Αυτή η κατακράτηση Na^+ μπορεί να είναι τόσο εκτενής, ώστε να ακυρώνει την όποια προηγηθείσα νατριούρηση, ειδικά όταν μικρής διάρκειας δράσης διουρητικά της αγκύλης χορηγούνται μία φορά ημερησίως και η πρόσληψη NaCl είναι με-

γάλη^{2,19,25,26}. Αυτό το πρόβλημα μεγεθύνεται όταν η διαιτητική πρόσληψη και η εντερική απορρόφηση NaCl δεν βρίσκεται σε αντιστοιχία με τη δράση του φαρμάκου²⁵. Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα φαρμακοκινητικής είναι η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων αυτών· η βουμετανίδη και η τορσεμίδη απορροφώνται πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα ($\geq 80\%$), ενώ κατά μέσο όρο απορροφάται μόνο το 50% της χορηγούμενης δόσης της φουροσεμίδης. Κατά συνέπεια, η δοσολογία της φουροσεμίδης όταν χορηγείται από το στόμα πρέπει να είναι σχεδόν διπλάσια από την ενδοφλέβια^{1,3,19}. Δυστυχώς, η απορρόφηση της φουροσεμίδης όταν χορηγηθεί από το στόμα παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών, αλλά και στον ίδιο ασθενή από ημέρα σε ημέρα (κυμαινόμενη από 10-100%)²⁷, ενώ η ταυτόχρονη λήψη φουροσεμίδης και βουμετανίδης με το φαγητό προκαλεί δραματική μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς τους²⁸. Η τορσεμίδη δεν έχει αυτά τα μειονεκτήματα²⁹ κάτι που μπορεί να έχει κλινική σημασία, όπως φάνηκε και σε μία πρόσφατη μελέτη η οποία ανέφερε λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομεία και καλύτερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό θεραπεία με τορσεμίδη σε σύγκριση με τη φουροσεμίδη³⁰.

Αναφορικά με το μεταβολισμό, το 50% της φουροσεμίδης αποβάλλεται χωρίς καμία μετατροπή στα ούρα και το υπόλοιπο συνδέεται με γλυκουρονικό οξύ στο νεφρό³¹. Η βουμετανίδη και η τορσεμίδη έχουν σημαντικό μεταβολισμό (50% και 80% αντίστοιχα) ο οποίος είναι κυρίως ηπατικός παρά νεφρικός^{24,32}. Κατά συνέπεια, ο χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος και η διάρκεια δράσης της φουροσεμίδης είναι παρατεταμένοι σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω αφενός της μειωμένης νεφρικής αποβολής και αφετέρου της μειωμένης νεφρικής σύνδεσης με γλυκουρονικό οξύ, ενώ οι χρόνοι ημίσειας ζωής της βουμετανίδης και της τορσεμίδης παραμένουν αμετάβλητοι, καθώς το ήπαρ παρέχει μία εναλλακτική οδό για την αποβολή αυτών των ουσιών από τον οργανισμό^{3,7,19}. Ωστόσο, η νεφρική νόσος διαταράσσει τη μεταφορά όλων των διουρητικών της αγκύλης στο σωληναριακό αυλό, καθώς η απέκκρισή τους στον αυλό μέσω του συστήματος των οργανικών οξέων υφίσταται ανταγωνισμό από ενδογενώς παραγόμενα οργανικά οξέα, τα οποία συσσωρεύονται προοδευτικά όσο μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Επομένως, αυτά τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε μεγαλύτερες δόσεις, ώστε να επιτευχθούν επαρκείς συγκεντρώσεις στα

σημεία δράσης^{3,7,19,33}. Σε ασθενείς με ηπατική νόσο, οι χρόνοι ημίσειας ζωής πλάσματος της βουμετανιδης και της τορσεμιδης είναι παρατεταμένοι, κάτι που μπορεί να ενισχύσει την ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά^{19,34}.

Τα διουρητικά της αγκύλης είναι τα πιο αποτελεσματικά διουρητικά που έχουμε στη διάθεσή μας και, κατά συνέπεια, αποτελούν φάρμακα εκλογής στη θεραπεία οιδηματικών διαταραχών, όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η βαριά ηπατική κίρρωση και το νεφρωσικό σύνδρομο, ιδίως εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από περίπου 40 mL/min/1,73 m², όπου τα θειαζιδικά διουρητικά ως μονοθεραπεία είναι λιγότερο πιθανό να έχουν κλινική αποτελεσματικότητα, όπως θα συζητηθεί αναλυτικά παρακάτω^{1,19}. Αυτά τα φάρμακα αποτελούν επίσης τα διουρητικά εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης ή για τον έλεγχο του όγκου υγρών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και κάθαρση κρεατινίνης κάτω από το προαναφερθέν όριο. Σε ασθενείς με XNN, η φαρμακοδυναμική των διουρητικών της αγκύλης δεν επηρεάζεται σημαντικά, καθώς οι υπολειπόμενοι νεφρώνες φαίνεται να ανταποκρίνονται «φυσιολογικά», (δηλαδή με κλασματική απέκκριση Na⁺ όμοια με αυτή των υγιών ατόμων³⁵), αλλά η συνολική (απόλυτη) αποβολή Na⁺ είναι χαμηλότερη εξαιτίας της μείωσης του συνολικού φορτίου Na⁺ που διηθείται στο σπείραμα^{1,3,19,33}. Επιπλέον, εξαιτίας της προαναφερθείσας διαταραγμένης μεταφοράς των φαρμάκων αυτών στα ούρα, η επίτευξη μέγιστης δράσης απαιτεί υψηλότερες δόσεις. Οι μέγιστες δόσεις για κάθε έναν από τους παράγοντες αυτούς έχουν προσδιορισθεί σε κλινικές μελέτες (Πίν. 2). Πρέπει να σημειωθεί ότι μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που απεικονίζονται στον πίνακα 2 δεν θα αυξήσουν την αποτελεσματικότητα, καθώς το plateau στην καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης έχει ήδη επιτευχθεί. Αντίθετα, οι υψηλότερες δόσεις θα αυξήσουν τον κίνδυνο της τοξικότητας. Κατά συνέπεια, ο μόνος τρόπος για να επιτευχθεί αθροιστικό αποτέλεσμα είναι η χορήγηση αποτελεσματικών δόσεων πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας^{1,7,19}. Επίσης, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς θα χρειασθούν μεγάλες δόσεις, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από χαμηλές δόσεις και να ακολουθείται από ανοδική τιτλοποίηση σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση και το στόχο της θεραπείας. Αυτό απαιτείται ιδιαίτερα στην περίπτωση της από του στόματος χορήγησης φουροσεμίδης, εξαιτίας της προαναφερθείσας προβληματικής φαρμα-

κοκινητικής.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ή νεφρωσικό σύνδρομο η φαρμακοδυναμική των διουρητικών της αγκύλης αλλάζει, με αποτέλεσμα και η μέγιστη δράση να είναι επίσης μικρότερη. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη επαναρρόφηση Na⁺ στο εγγύς ή/και στο άπω σωληνάριο, ή ακόμη και σε αλλαγή της δυναμικής της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων αυτών με το συμμεταφορέα Na⁺-K⁺-2Cl⁻, όπως προκύπτει από πειραματικές μελέτες³⁶. Όποια και αν είναι η αιτία, η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου είναι ότι αυτή η μειωμένη ανταπόκριση στα διουρητικά της αγκύλης δε βελτιώνεται με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων, και επομένως, οι μέγιστες επιτρεπτές δόσεις των διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση χωρίς νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι πολύ υψηλές^{1,19}. Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν προταθεί επιπρόσθετα προβλήματα φαρμακοκινητικής των διουρητικών της αγκύλης, τα οποία οδηγούν σε μείωση της ποσότητας του φαρμάκου στο σημείο δράσης, όπως η ανεπαρκής έκκριση του φαρμάκου από το αίμα στον αυλό του νεφρώνα λόγω της υπολευκωματιναιμίας και συνεπώς του μεγαλύτερου όγκου κατανομής του ή η σύνδεση του διουρητικού της αγκύλης με την λευκωματίνη εντός του σωληναριακού αυλού^{1,19,33}. Αμφότερες οι υποθέσεις αυτές υποστηρίζονται από ευρήματα πειραματικών μελετών^{37,38}, που οδήγησαν στην ανάπτυξη στρατηγικών έγχυσης του διουρητικού της αγκύλης μαζί με λευκωματίνη, με στόχο να αυξηθεί το ποσό του φαρμάκου που θα φθάσει στο σημείο δράσης. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και λευκωματίνη ορού >2 gr/ dL στους οποίους έγινε συγχορήγηση λευκωματίνης και φουροσεμίδης^{39,40} ή μελέτες που χρησιμοποίησαν έναν παράγοντα που μετατοπίζει τη φουροσεμίδα από τη λευκωματίνη των ούρων⁴¹ έδειξαν μηδενική ή ελάχιστη βελτίωση της δράσης του φαρμάκου. Επομένως, η επίτευξη ικανοποιητικής διούρησης σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί χορήγηση μέγιστων δόσεων των διουρητικών της αγκύλης πολλές φορές την ημέρα, αυστηρό περιορισμό της πρόσληψης NaCl και συνδυασμούς με άλλα διουρητικά¹⁹.

Η χρήση των διουρητικών της αγκύλης στη θεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης συστήνεται σε μικρότερο βαθμό, κυρίως εξαιτίας της μικρής διάρκειας δράσης τους σε σχέση με τις θειαζίδες. Προηγούμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι χορήγηση φουροσεμίδης ακόμη και δύο φορές ημερη-

Πίνακας 2. Φαρμακολογικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των διουρητικών (Τροποποιημένος από Brater et al.1, Kaplan NM 4 και Shah et al.⁶²)

Διουρητικοί παράγοντες	Χημική κατηγορία	Μέγιστη δράση (% ποσοστό του διηθημένου φορτίου νατρίου)	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)	Ημερήσια δοσολογία (δοσολογικό σχήμα)	Εμπορική ονομασία – Σκεύασμα(τα) στην Ελλάδα
Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης						
Ακεταζολαμίδη	Σουλφοναμιδικό παράγωγο	3-5	13 (παρατεταμένος στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	16	250-1000 mg (δύο φορές ημερησίως)	-Acetazolamide tab 250 mg -Diamox 500 mg/vial
Ωσμωτικός δρώντα διουρητικά						
Μαννιτόλη	Σάκχαρο	20-25	1 (έως & 36 ώρες στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	2	50-200 g (συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ή ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος 20% κάθε 3-4 ώρες)	-Mannitol 20% solution
Διουρητικά της αγκύλης						
Παράγωγα σουλφοναμιδης		20-25				
Φουροσεμίδη			1,5-2 (παρατεταμένος στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	4-6	20-480 mg (δύο ή τρεις φορές ημερησίως)	Lasix, Hydroflux tab 40 mg, inj. sol 20 mg/2 ml Lasix tab 500 mg
Τορσεμίδη			3-4 (Αμετάβλητος στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	12	5-40 mg (μία ή δύο φορές ημερησίως)	
Βουμετανίδη			0,3-1,5 Αμετάβλητος στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	4-6	0,5-5 mg (δύο ή τρεις φορές ημερησίως)	
Εθακρινικό οξύ			—	12	25-100 (μία φορά ημερησίως)	
Θειαζίδες και θειαζιδικά ανάλογα						
Παράγωγα σουλφοναμιδης		5-8				
Θειαζίδες						
Υδροχλωροθειαζίδη			3-10	12-18	12,5-50 mg (μία φορά ημερησίως)	Μόνο σε διάφορους συνδυασμούς με αΜΕΑ, ΑΤ1 αποκλειστές (12,5 και 25 mg) και συνδυασμό με αμιλοριδίδη (Moduretic, Tiaden tab 50+5 mg)

Πίνακας 2 (συνέχεια)

Διουρητικοί παράγοντες	Χημική κατηγορία	Μέγιστη δράση (% ποσοστό του διηθημένου φορτίου νατρίου)	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)	Ημερήσια δοσολογία (δοσολογικό σχήμα)	Εμπορική ονομασία – Σκεύασμα(τα) στην Ελλάδα
Χλωροθειαζίδη			15-25	6-12	125-500 mg (μία ή δύο φορές ημερησίως)	
βενδροφλουμεθιαζίδη			2.5-5	18	2.5-5 mg (μία φορά ημερησίως)	
Τριχλωρμεθιαζίδη			1-4	24	1-4 mg (μία φορά ημερησίως)	
<i>Θειαζιδικά ανάλογα</i>						
Χλωροθαλιδόνη			24-55	24-72	12.5-50 mg (μία φορά ημερησίως ή κάθε δεύτερη ημέρα)	Hygroton tab 50 mg
Ινδαπαμίδη			6-15	24-36	1.25-2.5 mg (μία φορά ημερησίως)	Fludex tab 2.5 mg
Μετοναζόνη			—	24	0.25-2.5 mg (μία φορά ημερησίως)	
Κουινεθαζόνη			10	18-24	25-100 mg (μία φορά ημερησίως)	
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά						
<i>Παράγωγα της περιδίνης</i>	Παράγωγα της περιδίνης	2-3				
Αμιλοριδίη			17 (παρατεταμένος στο τελικό	24	5-10 mg (μία φορά ημερησίως)	Μόνο σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη (Moduretic, Tíaden tab 5+50 mg) και φουροσεμίδη (Frumil 5+40 mg)
Τριαμετερένη			3 (ενεργός μεταβολίτης=3) (παρατεταμένος στο τελικό στάδιο ΧΝΑ)	12	50-150 mg (μία φορά ημερησίως)	
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης	Ανάλογα αλατοκορτικοειδών	2-3				
Σπιρονολακτόνη			1,5 (ενεργός μεταβολίτης=15)	8-12	25-100 mg (μία φορά ημερησίως)	Aldactone tab 25, 100 mg
Επλερενόνη			3-4	12	25-100 mg (μία φορά ημερησίως)	Inspra tab 25, 50 mg

Συντομογραφίες: ΧΝΑ= Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, α-MEA= αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης,

σίως είναι λιγότερο αποτελεσματική από την υδροχλωροθειαζίδη^{42,43}, ενώ προκαλεί σε όμοιο βαθμό υπερούριχαιμία και υποκαλιαιμία. Η τορσεμίδη, έχοντας μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, ίσως είναι πιο αποτελεσματική σαν αντιυπερτασικό φάρμακο⁴⁴. Καθώς τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν αποβολή ασβεστίου στα ούρα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας, αλλά μόνο αφότου διορθωθεί η υποογκαιμία που σχετίζεται με την υπερασβεστιαϊμία, καθώς η αποκατάσταση του όγκου μπορεί να επαρκεί για την διόρθωση της διαταραχής^{45,46}. Ακόμη, τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να φανούν χρήσιμα στη θεραπεία της υπονατριαϊμίας, καθώς προκαλούν αποβολή νερού σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι νατρίου. Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει οι προκαλούμενες από τα διουρητικά απώλειες υγρών να αντικαθίστανται με ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα, ανάλογα με την επιθυμητή ταχύτητα διόρθωσης της υπονατριαϊμίας⁴⁷. Τέλος, σε ορισμένους ασθενείς με νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I που δεν μπορούν να διατηρήσουν ένα επαρκές συστηματικό PH με τη συντηρητική θεραπεία, τα διουρητικά της αγκύλης θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, επιτρέποντας την αποβολή όξινων ούρων¹, μέσω αυξημένης έκκρισης H⁺ στον άπω νεφρώνα⁴⁸.

Θειαζιδικά διουρητικά

Οι θειαζίδες αναπτύχθηκαν από χημικές τροποποιήσεις του σουλφοναμιδικού πυρήνα της ακεταζολαμίδης σε μια προσπάθεια για την δημιουργία ενός διουρητικού που προκαλεί απώλεια NaCl και όχι NaHCO₃ στα ούρα⁴⁹. Η χλωροθειαζίδη ήταν η πρώτη θειαζιδική ένωση που ανακαλύφθηκε, και ακολούθησαν άλλα φάρμακα με όμοια φαρμακολογία, αλλά με διαφορετική φαρμακοκινητική. Άλλες τροποποιήσεις του σουλφοναμιδικού πυρήνα οδήγησαν στην κούνεθαζόνη, τη μετολαζόνη, τη χλωροθαλιδόνη και την ινδαπαμίδη, οι οποίες έχουν όμοιες φαρμακολογικές δράσεις με την ομάδα των θειαζιδών, αλλά αντιπροσωπεύουν μια διαφορετική χημική κατηγορία¹. Όπως και τα διουρητικά της αγκύλης, τα παραπάνω φάρμακα κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένα σε μεγάλο ποσοστό με τη λευκωματίνη και εκκρίνονται ενεργητικά στο εγγύς σωληνάριο μέσω του συστήματος των οργανικών ανιόντων^{1,2}. Οι θειαζίδες και τα συγγενή σουλφοναμιδικά παράγωγα δρουν κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, όπου επαναρροφάται πε-

ρίπου το 5-10% του διηθημένου NaCl¹⁷. Σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα, τα ιόντα Na⁺ και Cl⁻ εισέρχονται στο κύτταρο μέσω της αυλικής μεμβράνης μέσω μια ηλεκτρικά ουδέτερης οδού συμμεταφοράς NaCl (NCC, γονιδιακό σύμβολο SLC12A3)^{2,18}. Αυτή η οδός συμμεταφοράς αποκλείεται από τις θειαζίδες και τα θειαζιδικά ανάλογα, προκαλώντας διαταραχή στην επαναρρόφηση Na⁺ και Cl⁻. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συμμεταφορά αυτή είναι γενετικά ανενεργός στο σύνδρομο Gitelman, ο φαινότυπος του οποίου μοιάζει πολύ με το αποτέλεσμα της δράσης των θειαζιδών^{50,51}. Εξαιτίας της αυξημένης προσφοράς Na⁺ στα αθροιστικά σωληνάρια, αυξάνεται η εκεί ανταλλαγή Na⁺ με K⁺, με αποτέλεσμα απώλεια K⁺ στα ούρα. Καθώς το άπω σωληνάριο είναι σχετικά αδιαπέραστο για το νερό και η φυσιολογική επαναρρόφηση NaCl εκεί συνεισφέρει στην αραιώση του σωληναριακού υγρού, οι θειαζίδες διαταράσσουν την αραιωτική ικανότητα του νεφρού, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στη συμπτωτική του ικανότητα¹⁻³. Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα διαταράσσουν την επαναρρόφηση Mg⁺⁺, αλλά σε αντίθεση με τα διουρητικά της αγκύλης διεγείρουν την επαναρρόφηση Ca⁺⁺. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια είτε της αυξημένης επαναρρόφησης Na⁺ και Ca⁺⁺ στο εγγύς σωληνάριο εξαιτίας της προκαλούμενης από τη θειαζίδη μείωσης του εξωκυττάρου όγκου, είτε της αυξημένης επαναρρόφησης Ca⁺⁺ στο άπω σωληνάριο εξαιτίας διαφόρων παραγόντων (όπως η διάνοξη εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων κατιόντων λόγω αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων προκαλούμενο από την επανείσοδο Cl⁻ από το διαμεσοσωληναριακό χώρο ή η αυξημένη ανταλλαγή 3Na⁺-Ca⁺⁺ στη βασεοπλευρική μεμβράνη που είναι αποτέλεσμα της προκαλούμενης από τη θειαζίδη μείωσης του ενδοκυττάρου Na⁺^{2,52}).

Η πιο συχνή θεραπευτική χρήση των θειαζιδικών διουρητικών αφορά στην ιδιοπαθή υπέρταση. Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές έδειξαν την κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στην πτώση της αρτηριακής πίεσης, όπως και στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας ως αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής τους δράσης. Κατά συνέπεια, οι θειαζίδες συστήνονται σήμερα ως πρώτης γραμμής επιλογή στη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα^{53,54}. Οι αρχικές δόσεις μιας θειαζίδης προκαλούν μείωση του εξωκυττάρου όγκου και συνεπώς πτώση της αρτηριακής πίεσης. Συστηματικοί και ενδονε-

Πίνακας 3. Καταστάσεις μειωμένης ανταπόκρισης στα διουρητικά της αγκύλης και αντίστοιχες μέγιστες δόσεις (Τροποποιημένος από Brater et al.1, Wilcox et al.34, και Shankar et al.20).

Κλινική κατάσταση	Νεφρική Ανεπάρκεια		Νεφρωσικό σύνδρομο*	Ηπατική Κίρρωση*	Καρδιακή Ανεπάρκεια*
	Μέτρια (CrCl 20-50 ml/min)	Βαριά (CrCl <20 ml/min)			
Μηχανισμός της μειωμένης ανταπόκρισης στα διουρητικά	Μειωμένη μεταφορά στο σημείο δράσης		Μειωμένη νεφρική ανταπόκριση Σύνδεση του διουρητικού με τη λευκοματίνη των ούρων	Μειωμένη νεφρική ανταπόκριση	Μειωμένη νεφρική ανταπόκριση
Θεραπευτικοί χειρισμοί για επίτευξη ανταπόκρισης	Αυξημένη συχνότητα χορήγησης αποτελεσματικών δόσεων Δόση ικανή για την επίτευξη αποτελεσματικού ποσού διουρητικού στο σημείο δράσης		Αυξημένη συχνότητα χορήγησης αποτελεσματικών δόσεων Δόση ικανή για την επίτευξη αποτελεσματικού ποσού διουρητικού στο σημείο δράσης	Αυξημένη συχνότητα χορήγησης αποτελεσματικών δόσεων	Αυξημένη συχνότητα χορήγησης αποτελεσματικών δόσεων
Μέγιστες δόσεις (mg)					
Φουροσεμίδα IV	80-160	200	120	40	40-80
Φουροσεμίδα PO	160	400	240	80	80-160
Βουμετανίδα IV+PO	6	10	3	1	1-2
Εθακρινικό οξύ					
IV+PO	100	250	150	50	50-100
Τορσεμίδα IV+PO	50	100	50	20	20-40

*με διατηρημένη νεφρική λειτουργία

Συντομογραφίες: CrCl: κάθαρση κρεατινίνης, IV: ενδοφλεβίως, PO: per os

φρικοί ομοιοστατικοί μηχανισμοί, όπως η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο και επαναφέρουν την ισορροπία ανάμεσα στην πρόσληψη και την αποβολή νατρίου εντός 3-9 ημερών, ενώ σε χρόνια χορήγηση θειαζιδίων ο εξωκυττάριος όγκος επιστρέφει μερικώς στο φυσιολογικό⁵⁵. Ωστόσο, η αντιυπερτασική δράση διατηρείται εξαιτίας χρόνιας μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων^{56,57}. Η σχετιζόμενη με τις θειαζίδες αυξημένη επαναρρόφηση Ca^{++} είναι μια χρήσιμη ιδιότητα σε ασθενείς με νεφρολιθίαση και ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία, καθώς μειώνει την αποβολή Ca^{++} στα ούρα κατά 40-50% και συνεπώς μειώνει το σχηματισμό νεφρικών λίθων⁵⁸, με μόνο κόστος μια μικρή αύξηση στα επίπεδα του Ca^{++} του ορού⁵. Επιπλέον, η διαταραχή της μέγιστης νεφρικής αραιωτικής ικανότητας από

τις θειαζίδες είναι χρήσιμη σε ασθενείς με κεντρικό άπαιο διαβήτη, στον οποίο οι θειαζίδες μπορούν να μειώσουν την παραγωγή ούρων έως και 50%. Παρότι η νατριουρητική αποτελεσματικότητα των θειαζιδίων είναι περιορισμένη σε σχέση με τα διουρητικά της αγκύλης, μπορεί να είναι επαρκής σε ήπιες οιδηματικές διαταραχές, εκτός αν ο ασθενής έχει και χαμηλό GFR^{1,2}. Οι θειαζίδες μπορεί να είναι επίσης χρήσιμες σε ασθενείς υπό αγωγή με διουρητικά της αγκύλης οι οποίοι αναπτύσσουν σοβαρή αντοχή. Σε αυτούς τους ασθενείς η μεταφορά NaCl στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, το τμήμα του νεφρώνα που είναι ευαίσθητο στις θειαζίδες, είναι αυξημένη. Επιπλέον, σε χρόνια θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης, η αυξημένη μεταφορά διαλυτών ουσιών στο άπω σωληνάριο προκαλεί υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων και αυξάνει την έκφραση πρωτεϊνών μεταφοράς και άρα την ικανότητα μεταφοράς Na^+ σε αυτό το τμήμα του νε-

φρώνα. Συνεπώς, σε αυτές τις περιπτώσεις η νατριουρητική αποτελεσματικότητα των θειαζιδών είναι αυξημένη και η προσθήκη τους στο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να παρέχει σημαντική αύξηση στη διούρηση^{2,59,60}.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων θειαζιδών και συγγενών ουσιών (υδροχλωροθειαζίδη, γλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη) είναι η μεγάλη διάρκεια δράσης. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διάρκεια της αντιυπερτασικής τους δράσης είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια της διουρητικής δράσης⁶¹, που παρουσιάζεται στον πίνακα 2, κάτι που καθιστά δυνατή τη χορήγησή τους μία φορά την ημέρα. Τα θειαζιδικά διουρητικά εμφανίζουν πολύ «ρηχή» καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, κάτι που σημαίνει ότι υπάρχει πολύ μικρή διαφορά μεταξύ της χαμηλότερης και της μέγιστης αποτελεσματικής δόσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 3^{1,62}. Κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν σχεδόν παρόμοια αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα μεταξύ μικρών και μεγάλων δόσεων (π.χ. 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έναντι 25 mg ή 50 mg), με χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών στις μικρότερες δόσεις^{4,63}. Έτσι, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια στροφή προς χρησιμοποίηση μικρότερων δόσεων αυτών των φαρμάκων στη θεραπεία της υπέρτασης. Όταν οι θειαζίδες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμένη θεραπεία, ακόμη και χαμηλότερες δόσεις (π.χ. υδροχλωροθειαζίδη 6,25 mg) μπορεί να είναι αρκετά αποτελεσματικές, λόγω συνεργικής δράσης με τις άλλες κατηγορίες των αντιυπερτασικών^{53,54}. Το πιο σημαντικό πρόβλημα στην κλινική χρήση αυτών των φαρμάκων είναι ότι η νατριουρητική τους επίδραση καταργείται όταν ο GFR μειώνεται κάτω από τα 40 ml/min/1.73 m²^{1,62,64}, με εξαίρεση την μετολαζόνη η οποία είναι δραστική έως και τα 20 ml/min/1.73 m²⁶⁵. Αυτό οφείλεται στο ότι στη ΧΝΝ μειώνεται προοδευτικά η ενεργητική έκκριση των θειαζιδικών διουρητικών στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου μέσω του συστήματος των οργανικών οξέων, εξαιτίας της συσσώρευσης ενδογενώς παραγόμενων οργανικών οξέων τα οποία ανταγωνίζονται τις θειαζίδες για αυτή τη μεταφορά^{4,66}. Εάν οι θειαζίδες δοθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ σε επαρκώς υψηλές δόσεις, πιθανόν να είναι δραστικές, η στρατηγική αυτή όμως δε συστήνεται, δεδομένης της μικρότερης αποτελεσματικότητας των θειαζιδών σε σύγκριση με τα διουρητικά της αγκύλης και του αυξημένου κινδύνου για μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τις υψηλές δόσεις⁶⁶. Η μόνη πιθανή ένδειξη των θειαζιδών και των συναφών διουρητικών

στη ΧΝΝ είναι η συνδυασμένη χορήγησή τους με διουρητικά της αγκύλης σε ασθενείς με σοβαρή αντίσταση στα διουρητικά της αγκύλης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορούν να διακριθούν σε δύο υπο-κατηγορίες: αυτά που αναστέλλουν τον επιθηλιακό διάυλο Na⁺ του αθροιστικού σωληναρίου (αμιλοριδία, τριαμετερένη), που είναι ανάλογα της περιδίνης, και αυτά που αποκλείουν τους υποδοχείς της αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη και επλερενόνη). Τα φάρμακα και των δύο κατηγοριών δρουν κυρίως στο φλοιώδες τμήμα των αθροιστικών σωληναρίων (και σε μικρότερο βαθμό στο τελικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και του συνδετικού σωληναρίου) όπου επαναροφάται μόνο περί το 3% του διηθημένου φορτίου Na⁺¹⁻³. Για να εκδηλώσουν τις δράσεις τους, η αμιλοριδία και η τριαμετερένη εκκρίνονται ενεργητικά στον αυλό του εγγύς σωληναρίου μέσω του συστήματος των οργανικών βάσεων. Αντίθετα, η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη είναι τα μόνα διουρητικά που δεν εισέρχονται στον σωληναριακό αυλό, καθώς δρουν στο κυτόπλασμα των θημιλιων κύτταρων των αθροιστικών σωληναρίων. Σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα, το Na⁺ μετακινείται εντός των κυρίων (principal) κυττάρων από την κορυφαία μεμβράνη μέσω ενός επιθηλιακού διαύλου Na⁺ (epithelial Na⁺ channel, ENaC) ακολουθώντας την ηλεκτροχημική βαθμίδωση που δημιουργείται από τη λειτουργία της Na⁺-K⁺-ATPάσης της βασεοπλευρικής επιφάνειας^{1,2,67}. Η μετακίνηση Na⁺ μέσω της κορυφαίας μεμβράνης είναι ηλεκτρο-γεννητική, δημιουργώντας μια διαφορά δυναμικού κατά μήκος του τοιχώματος του σωληναρίου, με τον αυλό να είναι αρνητικά φορτισμένος σε σχέση με το διαμεσοσωληναριακό χώρο. Αυτή η διαφορά δυναμικού είναι υπεύθυνη για τη μετακίνηση του K⁺ από τα επιθηλιακά κύτταρα στο αυλό, μέσω ιοντικών διαύλων, οι οποίοι δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως^{1,2}. Επιπρόσθετα, αυτή η διαφορά δυναμικού προάγει την έκκριση H⁺ στον σωληναριακό αυλό. Συνεπώς, παράγοντες που διεγείρουν την επαναρόφηση Na⁺ έμμεσα προάγουν την παραγωγή οξίνων ούρων. Μέσω αυτής της διαδικασίας τα κύρια κύτταρα κατέχουν έναν έμμεσο ρόλο στη μεταφορά οξέων-βάσεων στο άπω νεφρώνα, η οποία ελέγχεται από τα γειτονικά «παρεμβαλλόμενα» (intercalated) κύτταρα του αθροιστικού σω-

ληναρίου μέσω περίπλοκων μηχανισμών^{48,68}. Η αμιλοριδίδη και η τριαμετερένη αποκλείουν εκλεκτικά την είσοδο Na^+ μέσω των ENaC. Η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη αποκλείουν ανταγωνιστικά τους αλατοκορτικοειδικούς υποδοχείς της αλδοστερόνης στο κυτταρόπλασμα των κυρίων κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τη δράση της αλδοστερόνης^{1,2}. Φυσιολογικά, μετά από τη σύνδεση της αλδοστερόνης με τον υποδοχέα της, το σύμπλοκο ορμόνη-υποδοχέα μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και την παραγωγή πρωτεϊνικών τμημάτων των κυτταρικών συστημάτων μεταφοράς Na^+ (π.χ. υπομονάδων του μορίου της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ και του ENaC)⁶⁹. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης αμφοτέρων αυτών των ομάδων φαρμάκων είναι η διαταραχή της επαναρρόφησης Na^+ σε συνδυασμό με αύξηση της έκκρισης K^+ και H^+ στο αθροιστικό σωληνάριο.

Καθώς μόνο μια μικρή ποσότητα Na^+ επαναρροφάται στο αθροιστικό σωληνάριο, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά δεν είναι πολύ ισχυροί διουρητικοί παράγοντες. Κατά συνέπεια, η αμιλοριδίδη και η τριαμετερένη χρησιμοποιούνται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στη θεραπεία της υπέρτασης, για να διορθώσουν την απώλεια καλίου σε ασθενείς χωρίς περίσσεια αλατοκορτικοειδών. Τα φάρμακα αυτά έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διόρθωση της απώλειας μαγνησίου κατά τη θεραπεία της υπέρτασης παρά το ότι οι ακριβείς μηχανισμοί για αυτήν τη δράση παραμένουν άγνωστοι^{1,4}. Οι σταθεροί συνδυασμοί αμιλοριδίνης ή τριαμετερένης με θειαζιδικά διουρητικά χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλές χώρες. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυτοί οι συνδυασμοί δε συστήνονται για την έναρξη της θεραπείας στην υπέρταση, καθώς μόνο ένα 5% των ασθενών που κάνουν χρήση των θειαζιδικών διουρητικών αναπτύσσουν έλλειμμα καλίου που απαιτεί προσθήκη ενός καλιοσυντηρητικού φαρμάκου. Η συνταγογράφηση τέτοιων συνδυασμών ως προφύλαξη έναντι της υποκαλιμίας εκθέτει τους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς στον κίνδυνο της υπερκαλιμίας, η οποία είναι πιο απειλητική για τη ζωή από την υποκαλιμία^{1,70}. Η αμιλοριδίδη και η τριαμετερένη είναι τα φάρμακα εκλογής σε ασθενείς με πλήρες σύνδρομο Liddle, καθώς ο μηχανισμός δράσης τους αντισταθμίζει επακριβώς το γενετικό έλλειμμα της νόσου. Αντίθετα, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης δεν είναι χρήσιμοι στο σύνδρομο Liddle, καθώς το ΣΡΑ σε αυτούς τους ασθενείς είναι κατε-

σταλμένο^{4,71}. Για να ασκήσει τη δράση της, η τριαμετερένη πρέπει να μετατραπεί από το ήπαρ στον ενεργό της μεταβολίτη, έναν θειικό εστέρα, μια διεργασία που μπορεί να είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με ηπατική νόσο, καθιστώντας το φάρμακο μη δραστικό. Επομένως, σε ασθενείς με ηπατική νόσο θα πρέπει να προτιμάται η αμιλοριδίδη. Επιπλέον, η αμιλοριδίδη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με την τριαμετερένη¹.

Η σπιρονολακτόνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης για πολλά χρόνια⁷² και η επλερενόνη έχει φανεί ότι έχει όμοια αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα με αυτή των συνηθών αντιυπερτασικών φαρμάκων⁷³. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης κυρίως σε συνδυασμό με άλλα διουρητικά για την αποφυγή της υποκαλιμίας⁴. Αντίθετα, ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αλδοστερόνης καθιστά τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη φάρμακα εκλογής σε ασθενείς με περίσσεια αλατοκορτικοειδών. Η σπιρονολακτόνη είναι η κύρια θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό που οφείλεται σε αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, και σε ασθενείς με επινεφριδικά αδενώματα που υπερπαράγουν αλδοστερόνη (σύνδρομο Cohn) έως τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου, σε αυτούς που είναι απρόθυμοι ή έχουν αντενδείξεις για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και σε όσους παραμένουν υπερτασικοί μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου⁷⁴. Η επλερενόνη είναι πιο ειδικός αποκλειστής των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, χωρίς τις οιστρογονικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τις υψηλές δόσεις σπιρονολακτόνης εξαιτίας της διέγερσης των οιστρογονικών υποδοχέων⁷⁵. Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι η σπιρονολακτόνη είναι κλινικά επωφελής σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Η πιο κοινή κλινική κατάσταση αυτής της κατηγορίας είναι ασθενείς με ηπατική κίρρωση και ασκίτη, όπου η σπιρονολακτόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης, ή και ως μονοθεραπεία, καθώς πρόσφατες στοιχεία συνηγορούν στο ότι η σπιρονολακτόνη είναι πιο αποτελεσματική από τα διουρητικά της αγκύλης σε αυτούς τους ασθενείς². Παρά το ότι η σπιρονολακτόνη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, φαίνεται ότι η δραστικότητά της αποδίδεται σε αρκετούς ενεργούς μεταβολίτες της, οι οποίοι έχουν χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Έτσι, η συνολική διάρκεια δράσης της σπιρονολακτόνης είναι μεγα-

λύτερη από μία ημέρα και μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ημερησίως^{1,2}.

Λαμβάνοντας υπόψη την πληθώρα των δεδομένων που υποστηρίζουν ότι η αλδοστερόνη δραματίζει βασικό ρόλο στη βλάβη των οργάνων-στόχων και το γεγονός ότι τα επίπεδα της αλδοστερόνης διαφεύγουν της καταστολής κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αποκλειστές των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης^{76,77}, αρκετές πρόσφατες μελέτες εξέτασαν το ρόλο των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης στην προστασία της καρδιάς, του εγκεφάλου, των νεφρών και των αγγείων. Δύο πρόσφατες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η προσθήκη σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁸ ή επλερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου⁷⁹ επιπρόσθετα της προϋπάρχουσας αγωγής που περιλάμβανε αΜΕΑ ή AT-1 αποκλειστές και διουρητικά μείωσε τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυτό οδήγησε σε συστάσεις να περιλαμβάνονται οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III-IV κατά την ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA). Ωστόσο, οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου όταν χορηγούν αυτά τα φάρμακα, καθώς η αύξηση της χρήσης τους τα τελευταία χρόνια σχετίστηκε με σημαντική αύξηση των εισαγωγών σε νοσοκομεία λόγω υπερκαλιαιμίας⁸⁰. Ακόμη, μικρότερες μελέτες έδειξαν ότι τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και η επλερενόνη μείωσαν την αποβολή λευκωματίνης στα ούρα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια οι οποίοι ήδη ελάμβαναν θεραπεία με αΜΕΑ ή AT-1 αποκλειστές⁸¹⁻⁸³, αλλά μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι απαραίτητα για να συμπεριληφθούν τα φάρμακα αυτά στις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας. Τέλος, με βάση πρόσφατες αναφορές σχετικά με αυξημένο επιπολασμό πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση⁸⁴, πρόσφατες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της προσθήκης ανταγωνιστών της αλδοστερόνης στην προϋπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, δείχνοντας σημαντικό αντιυπερτασικό όφελος^{85,86}. Επομένως, η προσθήκη αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς που πραγματικά εμπύπουν στον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης μπορεί να αποτελέσει σημαντικό βοήθημα^{84,87}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα διουρητικά αποτελούν ισχυρά θεραπευτικά εργαλεία και είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως και με μεγάλη επιτυχία για πάνω από 50 χρόνια στη θεραπεία βασικών νοσημάτων της εσωτερικής παθολογίας, όπως η υπέρταση και οι μείζονες οίδηματικές καταστάσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση του ήπατος). Ορισμένα διουρητικά χρησιμοποιούνται επίσης για χρόνια στη θεραπεία πιο ειδικών καταστάσεων, όπως το γλαύκωμα, το εγκεφαλικό οίδημα, η υπεραβεστιαμία, η υπερασβεστιουρία και ο άποιος διαβήτης. Η συνεχιζόμενη έρευνα πάνω στο αντικείμενο αναδεικνύει νέες πιθανές θεραπευτικές ενδείξεις για ορισμένες κατηγορίες διουρητικών (π.χ. καρδιακή και νεφρική προστασία για τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης). Ωστόσο, τόσο για τις καθιερωμένες όσο και για τις αναδυόμενες θεραπευτικές ενδείξεις αυτών των φαρμάκων, η βαθιά γνώση της φαρμακολογικών ιδιοτήτων της κάθε κατηγορίας διουρητικών αποτελεί το κλειδί για την αποτελεσματική κλινική τους χρήση προς όφελος των ασθενών μας.

SUMMARY

Georgianos PI, Sarafidis PA, Savidis N. Diuretics in clinical practice. Part A': Mechanisms of action, pharmacologic effects and clinical indications of diuretic compounds. *Arterial Hypertension* 2009; 18: 146-163.

Diuretics are among the most important drugs of our therapeutic armamentarium and have been broadly used for more than 50 years, providing important help towards the treatment of several diseases. Although all diuretics act primarily by impairing sodium reabsorption in the renal tubules, they differ in their mechanism and site of action and, therefore, in their specific pharmacological properties and clinical indications. Loop diuretics are mainly used for oedematous disorders (i.e. cardiac failure, nephrotic syndrome) and for blood pressure and volume control in renal disease, thiazides and related agents are among the most prescribed drugs for hypertension treatment, aldosterone-blockers are traditionally used for primary or secondary aldosteronism, and other diuretic classes have more specific indications. Moreover, continuous research on the field reveals beneficial effects of certain diuretics on clinical conditions distinct from the traditional indications of these drugs (i.e. heart and renal protection for aldosterone

blockers). In every case, knowledge of the pharmacology of diuretic agents is the main prerequisite for successful choice and effective clinical use of a diuretic compound. This article discusses the mechanisms of action and pharmacological effects of the various diuretic classes aiming to provide insights on the effective use of these agents in patients with various medical conditions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319: 38-50.
2. Ellison DH. Edema and the clinical use of diuretics. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM et al, eds. *Primer on kidney diseases*, 4th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005: 136-48.
3. Wilcox CS. Diuretics. In: Brenner and Rector's. *The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 2345-79.
4. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan NM, *Clinical Hypertension*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 217-310.
5. Portilla D, Andreoli TE. Disorders of extracellular volume. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 77-91.
6. Gibson DG, Marshall JC, Lockey E. Assessment of proximal tubular sodium reabsorption during water diuresis in patients with heart disease. *Br Heart J* 1970; 32: 399-405.
7. Brater DC, Kaojarem S, Chennavasin P. Pharmacodynamics of the diuretic effects of aminophylline and acetazolamide alone and combined with furosemide in normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 227: 92-7.
8. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-95.
9. Yano I, Takayama A, Takano M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetazolamide in patients with transient intraocular pressure elevation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 63-8.
10. Mazur JE, Devlin JW, Peters MJ, et al. Single versus multiple doses of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 1257-61.
11. Chapron DJ, Gomolin IH, Sweeney KR. Acetazolamide blood concentrations are excessive in the elderly: propensity for acidosis and relationship to renal function. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 348-53.
12. Schwenk MH, St Peter WL, Meese MG, Singhal PC. Acetazolamide toxicity and pharmacokinetics in patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 522-7.
13. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 52: 886-94.
14. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-60.
15. Cloyd JC, Snyder BD, Cleeremans B, et al. Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236: 301-6.
16. Borges HF, Hocks J, Kjellstrand CM. Mannitol intoxication in patients with renal failure. *Arch Intern Med* 1982; 142: 63-6.
17. Hammarlund-Udenaes M, Benet LZ. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease—an update. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1989; 17: 1-46.
18. Seely JF, Dirks JH. Site of action of diuretic drugs. *Kidney Int* 1977; 11: 1-8.
19. Kim GH. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol* 2004; 24: 595-605.
20. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F11-F21.
21. Isenring P, Forbush B, III. Ion and bumetanide binding by the Na-K-Cl cotransporter. Importance of transmembrane domains. *J Biol Chem* 1997; 272: 24556-62.
22. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319: 10-24.
23. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997; 96: 1847-52.
24. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
25. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187-92.
26. Ferguson JA, Sundblad KJ, Becker PK, et al. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 203-8.
27. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 450-8.
28. Murray MD, Haag KM, Black PK, et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 98-106.
29. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 743-6.
30. Kramer WG. Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torsemide. *Am J Ther* 1995; 2: 499-503.
31. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513-20.
32. Pichette V, du SP. Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 345-9.
33. Holazo AA, Colburn WA, Gustafson JH, et al. Pharmacokinetics of bumetanide following intravenous, intramuscular, and oral administrations to normal subjects.

- J Pharm Sci 1984; 73: 1108-13.
34. *Wilcox CS*. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798-805.
 35. *Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al*. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1987; 32: 572-8.
 36. *Marumo R, Kaizuma S, Nogae S, et al*. Differential upregulation of rat Na-K-Cl cotransporter, rBSC1, mRNA in the thick ascending limb of Henle in different pathological conditions. *Kidney Int* 1998; 54: 877-88.
 37. *Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al*. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198-203.
 38. *Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC*. Intratubular albumin blunts the response to furosemide-A mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 1097-101.
 39. *Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al*. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 629-34.
 40. *Chalasan N, Gorski JC, Horlander JC, et al*. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1010-6.
 41. *Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC*. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1100-5.
 42. *Holland OB, Gomez-Sanchez CE, Kuhnert LV, et al*. Antihypertensive comparison of furosemide with hydrochlorothiazide for black patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1015-21.
 43. *Araoye MA, Chang MY, Khatri IM, Freis ED*. Furosemide compared with hydrochlorothiazide. Long-term treatment of hypertension. *JAMA* 1978; 240: 1863-6.
 44. *Baumgart P*. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 63-8.
 45. *Mundy GR, Guise TA*. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997; 103: 134-45.
 46. *Carroll MF, Schade DS*. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1959-66.
 47. *Schrier RW, Lehman D, Zacherle B, Earley LE*. Effect of furosemide on free water excretion in edematous patients with hyponatremia. *Kidney Int* 1973; 3: 30-4.
 48. *Wagner CA, Geibel JP*. Acid-base transport in the collecting duct. *J Nephrol* 2002; 15: S112-S127.
 49. *Beyer KH, Jr., Baer JE*. The site and mode of action of some sulfonamide-derived diuretics. *Med Clin North Am* 1975; 59: 735-50.
 50. *Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al*. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.
 51. *Lemmink HH, Knoers NV, Karolyi L, et al*. Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54: 720-30.
 52. *Lajeunesse D, Brunette MG*. The hypocalciuric effect of thiazides: subcellular localization of the action. *Pflügers Arch* 1991; 417: 454-62.
 53. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al*. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
 54. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al*. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
 55. *Sica DA*. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 661-4.
 56. *van Brummelen P, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA*. Hemodynamic changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension in responders and nonresponders. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 328-36.
 57. *Zhu Z, Zhu S, Liu D, et al*. Thiazide-like diuretics attenuate agonist-induced vasoconstriction by calcium desensitization linked to Rho kinase. *Hypertension* 2005; 45: 233-9.
 58. *Friedman PA, Bushinsky DA*. Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol* 1999; 19: 551-6.
 59. *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.
 60. *Sica DA, Gehr TW*. Diuretic combinations in refractory oedema states: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 229-49.
 61. *Uzu T, Kimura G*. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-8.
 62. *Shah SU, Anjum S, Littler WA*. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J* 2004; 80: 271-6.
 63. *Flack JM, Cushman WC*. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996; 101: 53S-60S.
 64. *Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL*. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12-26.
 65. *Paton RR, Kane RE*. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 243-51.
 66. *Brater DC*. Use of diuretics in chronic renal insufficiency and nephrotic syndrome. *Semin Nephrol* 1988; 8: 333-41.
 67. *Snyder PM*. The epithelial Na⁺ channel: cell surface insertion and retrieval in Na⁺ homeostasis and hypertension. *Endocr Rev* 2002; 23: 258-75.
 68. *Palmer BF, Alpern RJ*. Normal acid-base balance. In:

- Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 141-57.
69. Verrey F, Summa V, Heitzmann D, et al. Short-term aldosterone action on Na,K-ATPase surface expression: role of aldosterone-induced SGK1? *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 554-61.
70. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-8.
71. Gross P, Heduschka P. Inherited disorders of sodium and water handling. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 549-59.
72. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1988; 26: S14-S17.
73. Weinberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 342-5.
74. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 353-61.
75. Baxter JD, Funder JW, Apriletti JW, Webb P. Towards selectively modulating mineralocorticoid receptor function: lessons from other systems. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 151-65.
76. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-70.
77. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66: 1-9.
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
79. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
80. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
81. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-62.
82. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536-42.
83. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-8.
84. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
85. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-30.
86. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.
87. Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 130-9.