

Τα διουρητικά στην κλινική πράξη. Μέρος Β': Διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας που επιπλέκουν τη χρήση διουρητικών

Π.Ι. Γεωργιανός
Π.Α. Σαραφίδης
Α.Ν. Λαζαρίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Όπως με όλα τα ισχυρά φάρμακα, η χρήση των διουρητικών έχει συσχετισθεί με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ποιότητα ζωής και τη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία, ή και σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μεταξύ των διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας είναι πιθανόν οι πιο συχνές, ενώ κάποιες από αυτές μπορεί να αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες άλλων ανεπιθύμητων καταστάσεων (π.χ. η υποκαλιαιμία που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακές αρρυθμίες και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης). Καθώς τα διουρητικά διαφέρουν ως προς το μηχανισμό και το σημείο δράσης τους, η γνώση αυτών των παραμέτρων για κάθε χωριστή κατηγορία διουρητικών μας επιτρέπει σε μεγάλο βαθμό να προβλέψουμε τις ειδικές ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές που θα συνοδεύσουν τη χρήση αυτών των φαρμάκων στην κλινική πράξη, και συνεπώς, μας επιτρέπει την ανάπτυξη στρατηγικών με στόχο την πρόληψη της ανάπτυξής τους και των συνεπειών τους για τους ασθενείς μας. Το άρθρο αυτό αποτελεί μία ανασκόπηση των κύριων ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπονατρία, διαταραχές του ασβεστίου και του μαγνησίου), καθώς και των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας που επιπλέκουν τη χρήση των διουρητικών ενώσεων, παρέχοντας επίσης τις τρέχουσες απόψεις σχετικά με τη πρόληψη και τη θεραπεία τους.

Τα διουρητικά είναι σημαντικά θεραπευτικά εργαλεία που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία 50 χρόνια στη θεραπεία μειζόνων παθήσεων της εσωτερικής παθολογίας, όπως της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και άλλων συχνών οιδηματωδών διαταραχών (καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση ήπατος). Συγκεκριμένες κατηγορίες διουρητικών έχουν χρησιμοποιηθεί, επίσης, στη θεραπεία πιο ειδικών καταστάσεων, όπως το γλαύκωμα, το εγκεφαλικό οίδημα, η υπερασβεστιαμία, η υπερασβεστιουρία και ο άποιος διαβήτης. Παρότι έχουν προσφέρει σημαντική βοήθεια στη θεραπεία πολλών παθήσεων, όπως συμβαίνει και με όλα τα ισχυρά φάρμακα, η χρήση των διουρητικών στην κλινική πράξη είναι πιθανόν να προκαλέσει την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων επιδράσεων. Αυτές μπορεί να

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

μειώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συμμόρφωσή τους με τη θεραπεία, ή και σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μεταξύ των διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας είναι πιθανόν οι πιο συχνές, ενώ κάποιες από αυτές μπορεί να αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες άλλων ανεπιθύμητων καταστάσεων (π.χ. η υποκαλιαιμία που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακές αρρυθμίες και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης).

Στα νεφρικά σωληνάκια η επαναρρόφηση του NaCl οδηγείται από την κλίση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης του Na⁺, η οποία δημιουργείται από τη Na⁺-K⁺-ATPase της βασικοπλευρικής επιφάνειας που πρακτικά υπάρχει σε όλα τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, τα μονοπάτια μεταφοράς Na⁺ στην αυλική μεμβράνη του ουροφόρου σωληναρίου, καθώς και το ποσό του Na⁺ που επαναρροφάται διαφέρουν στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Με εξαίρεση τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά, όλες οι υπόλοιπες διουρητικές

ενώσεις δρουν αλληλεπιδρώντας με ένα συγκεκριμένο σύστημα μεταφοράς της αυλικής μεμβράνης του ουροφόρου σωληναρίου. Στην πράξη, η πιο κοινή ταξινόμηση των διουρητικών ενώσεων είναι σε: αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, ωσμωτικώς δρώντα, διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικά διουρητικά και καλιοσυντηρητικά διουρητικά και στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στο μηχανισμό δράσης. Το σημείο και ο μηχανισμός δράσης της κάθε κατηγορίας των διουρητικών φαρμάκων καθορίζει τις φαρμακολογικές τους επιδράσεις, τη νατριουρητική τους αποτελεσματικότητα και τις ειδικές κλινικές τους ενδείξεις, καθώς και πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Επομένως, όπως και στην περίπτωση των φαρμακολογικών δράσεων, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας για κάθε κατηγορία διουρητικών μπορούν σε μεγάλο βαθμό να ερμηνευθούν από το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης και το συγκεκριμένο τμήμα του νεφρώνα όπου η κάθε κατηγορία δρα (Πίν. 1). Με βάση αυτό, στρατηγικές που στοχεύουν στην επαρκή παρακολούθηση της διου-

Πίνακας 1. Διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση των διουρητικών.

| Διουρητικά | Κύριες νεφρικές φαρμακολογικές δράσεις | Διαταραχές του ύδατος και των ηλεκτρολυτών | Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας | Άλλες ανεπιθύμητες δράσεις | Αντενδείξεις |
|-------------------------------------|---|--|---------------------------------------|--|---|
| Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης | Αναστολή της επαναρρόφησης Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ , και ύδατος στο εγγύς σωληνάριο. Αυξημένη ανταλλαγή Na ⁺ με K ⁺ στο άπω σωληνάριο. | Υπογκαιμία Υποκαλιαιμία | Υπερχλωραϊκή μεταβολική οξέωση | Ζάλη, περιτοματικές αιμοδιές, αδυναμία, σύγχυση | Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες, μεταβολική οξέωση, κύηση, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια |
| Ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά | Διαταραχή της επαναρρόφησης Na ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ και ύδατος. Αυξημένη ανταλλαγή Na ⁺ με K ⁺ στο άπω σωληνάριο. | Υπογκαιμία Υποκαλιαιμία | Υποχλωραϊκή μεταβολική αλκάλωση | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος, πυρετός, σύγχυση, λήθαργος | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπογκαιμία, μη αναστρέψιμη ανουρία |
| Διουρητικά της αγκύλης | Αναστολή της επαναρρόφησης Na ⁺ , K ⁺ , και Cl ⁻ στην αγκύλη του Henle. Αυξημένη ανταλλαγή Na ⁺ με K ⁺ στο άπω σωληνάριο. Αναστολή της επαναρρόφησης Ca ⁺⁺ και Mg ⁺⁺ . | Υπογκαιμία Υποκαλιαιμία Υπονατρηαιμία Υπομαγνησιαϊμία | Υποχλωραϊκή μεταβολική αλκάλωση | Υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία, ναυτία, ωπτοτοξικότητα, αλλεργική διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα | Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες, αρθρίτιδα, κύηση, μη αναστρέψιμη ανουρία |

| | | | | | |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|---|
| | Διαταραχή της μέγιστης συμπυκνωτικής και αραιωτικής ικανότητας του νεφρού | | | | |
| Θειαζίδες και θειαζιδικά ανάλογα | Αναστολή της επαναρρόφησης Na^+ και Cl^- στο άπω σωληνάριο. Αυξημένη ανταλλαγή Na^+ με K^+ στο άπω σωληνάριο. Αναστολή της επαναρρόφησης του Mg^{++} . Αύξηση της επαναρρόφησης Ca^{++} . Διαταραχή της μέγιστης αραιωτικής ικανότητας του νεφρού. Υποκαλιμία | Υποκαλιαιμία Υπονατριαιμία Υπομαγνησιαιμία Ήπια υπερασβεστιαιμία | Υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση | Υπερουριχαιμία, διαταραχή ανοχή γλυκόζης, (αντίσταση στην ινσουλίνη & μειωμένη έκκριση ινσουλίνης), αύξηση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης, αύξηση τριγλυκεριδίων, στυτική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση, συσσώρευση λιθίου | Υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες, αρθρίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια |
| Καλιοσυντηρητικά διουρητικά | Αναστολή της επαναρρόφησης Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια. Διαταραχή της έκκρισης K^+ (και H^+) στα αθροιστικά σωληνάρια. Αναστολή της σωληναριακής έκκρισης Mg^{++} | Υπερκαλιαιμία | Υποχλωραιμική μεταβολική οξέωση | Ναυτία & δερματικά εξανθήματα με την αμιλορίδη ή την τριαμετερένη, νεφρολιθίαση με την τριαμετερένη, γυναικομαστία & μείωση της libido στους άνδρες, γαλακτορροια με τη σπιρονολακτόνη | Υπερκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια ηπατική ανεπάρκεια Η τριαμετερένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης |

ρητικής θεραπείας, στην κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας και στην αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών, όποτε αυτό απαιτείται, μπορούν να προλάβουν την εμφάνιση των ανεπιθύμητων επιδράσεων και των συνεπειών τους, διασφαλίζοντας την ασφάλεια των ασθενών.

Το άρθρο αυτό αποτελεί το δεύτερο μέρος μιας δουλειάς πάνω στην κλινική χρήση των διουρητικών το οποίο συνοψίζει τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας που επιπλέκουν τη χρήση των διουρητικών και συζητά σύγχρονες στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία τους.

ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

Όπως εκτέθηκε παραπάνω, η έκκριση K^+ στον αυλό του σωληναρίου πραγματοποιείται κυρίως στη φλοιώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων και σε μικρότερο βαθμό στο τελικό τμήμα του

άπω εσπειραμένου και του συνδετικού σωληναρίου, ακολουθώντας την ηλεκτρική κλίση με τον αυλό αρνητικά φορτισμένο που δημιουργείται από την επαναρρόφηση Na^+ ^{1,2}. Ένας αριθμός διαφορετικών παραγόντων εμπλέκονται στην αυξημένη έκκριση K^+ και συνεπώς, στην έλλειψη K^+ και την υποκαλιαιμία που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με διουρητικά. Πρώτον, η εξαρτώμενη από τη ροή αυξημένη προσφορά Na^+ σε αυτά τα τμήματα του άπω νεφρώνα: οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, τα ωσμωτικά δρώντα διουρητικά, τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζίδες και τα συγγενή φάρμακα προάγουν την έκκριση K^+ , αναστέλλοντας την επαναρρόφηση Na^+ στα σημεία δράσης τους και αυξάνοντας την προσφορά Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια³⁻⁶. Δεύτερος παράγοντας είναι η προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια όγκου υγρών, η οποία διεγείρει το ΣΡΑ, οδηγώντας, μεταξύ άλλων, σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Η παραγόμενη αλδοστερόνη διεγείρει την επαναρρόφηση Na^+ και συνεπώς την

απέκκριση K^+ στα αθροιστικά σωληνάκια³⁻⁶. Με εξαίρεση τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, όλες οι υπόλοιπες κατηγορίες διουρητικών προκαλούν απώλεια Cl^- , η οποία προάγει ανεξάρτητα την απώλεια K^+ στα ούρα⁷, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά προκαλούν απώλεια Mg^{++} , η οποία προάγει επίσης την καλιούρηση, μέσω άγνωστων μηχανισμών^{1,8}. Επιπλέον, η απώλεια K^+ εξαρτάται και από τη διαιτητική πρόσληψη $NaCl$: όταν η πρόσληψη $NaCl$ είναι αυξημένη, παραμένει επίσης υψηλή η προσφορά Na^+ στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, με αποτέλεσμα να ευνοείται η αυξημένη έκκριση K^+ ⁴. Τέλος, ο κίνδυνος της υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με χαμηλό ολοσωματικό K^+ , όπως είναι πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς⁹.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα και η βαρύτητα της υποκαλιαιμίας εξαρτώνται αφενός από την κατηγορία του λαμβανόμενου διουρητικού και αφετέρου από τη δοσολογία του. Φαρμακευτικοί παράγοντες με μεγάλη διάρκεια δράσης, όπως η χλωροθαλιδόνη, προκαλούν μεγαλύτερες απώλειες K^+ , ενώ οι θειαζίδες με ενδιάμεση διάρκεια δράσης έχουν ενδιάμεση επίδραση^{4,6}. Σε μια προηγούμενη μελέτη σε 447 υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι έπαιρναν αγωγή με 50 mg χλωροθαλιδόνης ημερησίως, τα επίπεδα του K^+ ορού έπεσαν στα 3-3,5 mmol/L στο 56% των ασθενών και κάτω από τα 3 mmol/L μόνο στο 2,4% των ασθενών¹⁰. Σε μια άλλη μελέτη σε 193 ασθενείς που έπαιρναν 5 mg μπενδροφλουαζίδης, μία δόση ανάλογη με 100 mg υδροχλωροθειαζίδης, επίπεδα K^+ ορού 3,0-3,5 mmol/L παρατηρήθηκαν μόνο στο 19,1% του πληθυσμού της μελέτης¹¹. Τα διουρητικά της αγκύλης είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν υποκαλιαιμία, όταν χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης, από ότι οι θειαζίδες^{1,4,5}. Κατά τις πρώτες ημέρες θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά, τα επίπεδα του K^+ στο πλάσμα πέφτουν κατά μέσο όρο κατά 0,6 mmol/L (με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο) σε σύγκριση με μείωση της τάξης των 0,3 mmol/L σε ασθενείς που παίρνουν φουροσεμίδη¹². Το τελευταίο θα μπορούσε να οφείλεται στη μικρή διάρκεια δράσης και την υπολειπόμενη κατακράτηση $NaCl$ με τα διουρητικά της αγκύλης, ή απλά να σχετίζεται με τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης δε φαίνεται να ευθύνονται για πρόκληση σοβαρής υποκαλιαιμίας, παρότι προκαλούν απώλεια K^+ στα ούρα. Σε μια μελέτη σε 92 ασθενείς με γλαύκωμα που ήταν σε θεραπεία με

ακεταζολαμίδη ή μεθαζολαμίδη, μόνο οι 8 ανέπτυξαν υποκαλιαιμία, εκ των οποίων όλοι ελάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά για υπέρταση¹³. Ευνόητο είναι ότι ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία οίδημα οι οποίοι λαμβάνουν συνεργικό συνδυασμό (π.χ. διουρητικό της αγκύλης και μετολαζόνη) είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη υποκαλιαιμίας⁴.

Ο βαθμός της υποκαλιαιμίας είναι αυστηρά δόσο-εξαρτώμενος. Ευτυχώς, εξαιτίας της ρηχής καμπύλης δόσης-ανταπόκρισης των θειαζιδικών διουρητικών η αντιυπερτασική τους αποτελεσματικότητα δεν αυξάνει σημαντικά με την αύξηση της δόσης. Αυτό επέτρεψε τη χρήση χαμηλότερων δόσεων αυτών των φαρμάκων τα τελευταία χρόνια, κάτι που βοήθησε στη μείωση της συχνότητας της υποκαλιαιμίας. Με τις υψηλότερες δόσεις που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα στη θεραπεία της υπέρτασης (όπως π.χ. υδροχλωροθειαζίδη 50-100 mg) η μείωση στο κάλιο του ορού κυμαινόταν από 0,1 έως 1,4 mmol/L (μέσος όρος 0,7 mmol/L)¹⁴ με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg, η πτώση κυμαινόταν από 0,2 έως 0,7 mmol/L, ενώ με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg αναφέρονται μειώσεις μικρότερες από 0,3 mmol/L¹⁵. Αντίστοιχες μεταβολές στα επίπεδα καλίου ορού με αυξανόμενες δόσεις έχουν αναφερθεί και για άλλες θειαζίδες, όπως π.χ. με την μπενδροφλουαζίδη¹⁶. Οι παραπάνω μειώσεις αντιστοιχούν αδρά σε συχνότητα υποκαλιαιμίας (επίπεδα καλίου ορού κάτω από 3,5 mmol/L) της τάξης του 20% ή και μεγαλύτερη με υψηλές δόσεις και περίπου 5-10% με υδροχλωροθειαζίδη ή χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg^{17,18}. Στη μελέτη SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) με χρήση χλωροθαλιδόνης έως και 25 mg, το 7,2% των ασθενών ανέπτυξε υποκαλιαιμία τον πρώτο χρόνο¹⁹. Στη μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) η χρήση χλωροθαλιδόνης (12,5-25 mg/ημέρα) προκάλεσε υποκαλιαιμία στο 12,7% των ασθενών στα 2 χρόνια και στο 8,7% στα 4 χρόνια²⁰. Η χρήση των διουρητικών σε συνδυασμό με αΜΕΑ, ΑΤ-1 αποκλειστές, β-αποκλειστές ελαχιστοποιεί τη συχνότητα της υποκαλιαιμίας, καθώς αυτά τα φάρμακα τείνουν να μειώσουν τη νεφρική αποβολή K^+ . Στην πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν το συνδυασμό του αΜΕΑ μεναζεπρίλη με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 ή 25 mg, μόνο το 0,3%

παρουσίασε υποκαλιαιμία κατά τη διάρκεια των τριών χρόνων παρακολούθησης²¹.

Η προκαλούμενη από τα διουρητικά υποκαλιαιμία έχει πολλές ανεπιθύμητες συνέπειες. Αρκετές προηγούμενες κλινικές δοκιμές που χρησιμοποίησαν μεγάλες δόσεις θειαζιδικών διουρητικών έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ υποκαλιαιμίας και κοιλιακών αρρυθμιών, ειδικότερα έκτακτων κοιλιακών συστολών^{22,23}, ενώ άλλες μελέτες συνηγορούν υπέρ αυξημένων περιστατικών αιφνιδίου καρδιακού θανάτου με τη χρήση των μη καλιοσυντηρητικών διουρητικών^{24,25}. Στη μελέτη SHEP, το 7,2% των ασθενών που ελάμβανε χλωροθαλιδόνη και ανέπτυξε υποκαλιαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν παρουσίασε τα θεραπευτικά οφέλη στα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά επεισόδια που εμφανίστηκαν στους θεραπευόμενους με χλωροθαλιδόνη ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα καλίου¹⁹. Αυτές οι καρδιακές συνέπειες της προκαλούμενης από τα διουρητικά υποκαλιαιμίας παραμένουν αμφισβητούμενες, καθώς το θέμα περιπλέκεται από πολλούς παράγοντες, όπως η μη σταθερή συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων K^+ στον ορό και του συνολικού σωματικού ελλείμματος K^+ κατά τη διάρκεια θεραπείας με διουρητικά, και το ότι στις περισσότερες μελέτες τα επίπεδα του K^+ στον ορό δεν μετρήθηκαν αρκετά συχνά ή κάτω από προκαθορισμένες σταθερές συνθήκες, ώστε να επιτρέπουν την επαρκή γνώση της «μέσης» τιμής K^+ τη στιγμή που εκδηλωνόταν ένα επεισόδιο⁵. Σε κάθε περίπτωση, οι συνέπειες της σχετιζόμενης με τα διουρητικά υποκαλιαιμίας είναι πιο έντονες σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιακή ισχαιμία ή σε ασθενείς υπό θεραπεία με δακτυλίτιδα (καθώς η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο του τοξικού δακτυλισμού)²⁶, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς νοσούν οξέως και χρειάζονται εισαγωγή σε νοσοκομείο, όταν και η αναπλήρωση του ελλείμματος K^+ πρέπει να αποτελεί τον πρώτο θεραπευτικό στόχο^{5,27}. Παράλληλα, η προκαλούμενη από τις θειαζίδες υποκαλιαιμία μπορεί να συμμετέχει στη διαταραχή ανοχής γλυκόζης που χαρακτηρίζει αυτήν την κατηγορία διουρητικών, καθώς μειώνει και την έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη^{28,29}. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση προγενέστερων μελετών, που περιλάμβανε 83 ομάδες ασθενών που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μετα-

ξύ επιπέδων καλίου ορού και επιπέδων γλυκόζης, αλλά η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης κατά τη θεραπεία με διουρητικά δεν μπορούσε να αποδοθεί πλήρως στην υποκαλιαιμία³⁰. Τέλος, η υποκαλιαιμία μπορεί να παρεμποδίζει την πτώση της αρτηριακής πίεσης μέσω ποικίλων μηχανισμών³¹. Η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη καλίου έχει συσχετισθεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης³², ενώ σε μία μικρή μελέτη η προσθήκη K^+ για να διορθωθεί η υποκαλιαιμία σε ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία με διουρητικά (μέση αύξηση του καλίου στον ορό κατά 0,56 mmol/L) ακολουθήθηκε από μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 5,5 mmHg, κατά μέσο όρο³³.

Η πρόληψη της υποκαλιαιμίας πρέπει να είναι ένας επιπρόσθετος στόχος σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με τα παραπάνω διουρητικά. Τα επίπεδα του Na^+ και του K^+ θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση των χαμηλότερων αποτελεσματικών δόσεων (ιδιαίτερα στην υπέρταση), η πρόσληψη δίαιτας χαμηλής σε νάτριο και πλούσιας σε κάλιο και ο συνδυασμός με φάρμακα που έχουν καλιοσυντηρητικές ιδιότητες (όπως αΜΕΑ, ΑΤ-1 αποκλειστές, β-αποκλειστές) όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, αποτελούν κάποια μέτρα πιθανώς αποτελεσματικά στην πρόληψη ή τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας^{1,17}. Εάν τα παραπάνω μέτρα δεν είναι ικανά να διορθώσουν τα επίπεδα καλίου σε ασθενείς με βαριά υποκαλιαιμία (<3 mmol/L) ή σε ασθενείς με ήπια υποκαλιαιμία (3-3,5 mmol/L) και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θεραπεία με δακτυλίτιδα, κίρρωση) τότε μπορεί να απαιτηθεί επανπροσδιορισμός του θεραπευτικού σχήματος με προσθήκη ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού, ή με τη χορήγηση συμπληρωμάτων K^+ από το στόμα^{1,17}. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά πρέπει να συνταγογραφούνται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς τα τελικά αποτελέσματα του συνδυασμού δεν είναι εύκολα προβλέψιμα και ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας είναι πάντα επαρκής^{4,5}. Όταν τίθεται η ένδειξη των συμπληρωμάτων K^+ , προτιμάται το χλωριούχο κάλιο, καθώς διορθώνει αποτελεσματικότερα τη μεταβολική αλκάλωση και το ενδοκυττάριο έλλειμμα K^+ από ότι τα άλλα άλατα καλίου (π.χ. αυτά που περιλαμβάνονται στα φρούτα)^{4,34}. Εξαιρέσεις αποτελούν η χρήση των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και οι ασθενείς με νεφρολιθίαση ή οστεοπόρωση που έχουν ανάγκη να μειώσουν τη νεφρική αποβολή Ca^{++} , στους οποίους

ένα αλκαλικό άλας, όπως το κιτρικό ή το διττανθρακικό κάλιο μπορεί να είναι πιο κατάλληλο^{4,35}. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη συμπληρωμάτων K^+ σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με θειαζίδες είχαν μικρή επίδραση στον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, ενώ ο κίνδυνος αυτός μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμό θειαζιδικού και καλιοσυντηρητικού διουρητικού²⁴. Το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορούσε να ερμηνευθεί από τη διαφορά στα επίπεδα του K^+ ορού, υποδεικνύοντας ότι πιθανώς να εμπλέκονται άλλες ιδιότητες των καλιοσυντηρητικών διουρητικών. Μία υπόθεση είναι η μείωση των νεφρικών απωλειών μαγνησίου, αλλά οι σχετικές μελέτες δεν είναι κατάλληλες για να την εξετάσουν⁵.

ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

Η υπερκαλιαιμία είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, εξαιτίας του κινδύνου κοιλιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής όταν τα επίπεδα του K^+ στον ορό αυξηθούν σημαντικά³⁶. Η υπερκαλιαιμία είναι ανεπιθύμητη ενέργεια μόνο των καλιοσυντηρητικών διουρητικών, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις K^+ στον ορό κατά έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο^{36,37}. Αυτή η ιδιότητα, μαζί με τη φτωχή τους νατριουρητική δράση, είχαν ως αποτέλεσμα η χρήση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών στη θεραπεία της υπέρτασης να περιοριστεί στη χορήγησή τους σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη διόρθωση του ελλείμματος καλίου σε ασθενείς με (σπιρονολακτόνη) ή χωρίς (αμιλοριδία και τριαμερένη) περιόσσεια αλατοκορτικοειδών. Ωστόσο, παλαιότερα δεδομένα έδειξαν ότι υπερκαλιαιμία αναπτύχθηκε στο 8,6% των ασθενών που ελάμβαναν σπιρονολακτόνη και έως το 23% των ασθενών που ελάμβαναν καλιορηνητικό διουρητικό στους οποίους προστέθηκε ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό μόνο ή σε συνδυασμό με συμπληρώματα K^+ για τη θεραπεία ή την πρόληψη της υποκαλιαιμίας^{4,18}. Κατά συνέπεια, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αποτέλεσαν έναν παράγοντα που συνεισέφερε κατά περίπου 5-15% στην ενδονοσοκομειακά παρατηρούμενη υπερκαλιαιμία³⁸.

Παρά το ότι η υπερκαλιαιμία (επίπεδα K^+ στον ορό $\geq 5,5$ mmol/L) μπορεί να εμφανισθεί με οποιονδήποτε καλιοσυντηρητικό παράγοντα, παρατηρείται μάλλον σπάνια, όταν απουσιάζουν άλλοι επιπρόσθετοι προδιαθεσικοί παράγοντες^{17,39}, οι οποίοι παρατίθενται στον πίνακα 2. Μεταξύ αυ-

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας από καλιοσυντηρητικά διουρητικά

| |
|--|
| Μείωση νεφρικής λειτουργίας |
| Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός |
| Σακχαρώδης διαβήτης με υψηλά επίπεδα γλυκόζης ή υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό |
| Προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας που συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας |
| Αυξημένες δόσεις καλιοσυντηρητικών διουρητικών |
| Επίπεδα K^+ στον ορό >4.5 mEq/L πριν από την έναρξη της θεραπείας |
| Ταυτόχρονη λήψη δίαιτας πλούσιας σε κάλιο, συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο |
| Απώλειες όγκου υγρών |
| Σχετιζόμενες με διουρητικά της αγκύλης ή/και θειαζιδικά διουρητικά |
| Απώλειες από το γαστρεντερικό σύστημα |
| Μεγάλη ηλικία (σχετίζεται με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας) |
| Καυκάσια φυλή |
| Συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα που τροποποιούν την ομοιοστασία του καλίου |
| Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης |
| Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης |
| Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης |
| Αναστολείς ρενίνης |
| β-αποκλειστές |
| Ηπαρίνη |
| Τριμεθοπρίμη |
| Πενταμιδίνη |
| Κυκλοσπορίνη |
| Tacrolimus |

τών των παραγόντων οι πιο κοινοί στην κλινική πράξη φαίνεται να είναι η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα), και η χρήση φαρμάκων που παρεμποδίζουν την αποβολή καλίου, όπως αΜΕΑ, AT-1 αποκλειστές, β-αποκλειστές, και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα^{4,5,40}. Μετά από τις κλινικές μελέτες που κατέδειξαν τον ευνοϊκό ρόλο της σπιρονολακτόνης και της επλερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{41,42} και τα πρόσφατα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στην ανθεκτική υπέρταση^{43,44} θα περίμενε κανείς ότι τα κλινικά προβλήματα που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία θα μεγιστοποιούνταν, απλά και μόνο επειδή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ανθεκτική υπέρταση είναι πολύ συχνή η συνύπαρξη κάποιου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και η χρήση αΜΕΑ, AT-1 αποκλειστών ή β-αποκλειστών^{5, 45}. Στοιχεία από κλινικές μελέτες αλλά και

την κλινική πράξη υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Πριν από τη μελέτη RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) για το ρόλο της σπιρονολακτόνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, προηγήθηκε μια μικρή μελέτη έρευνας δόσεων στην οποία η υπερκαλιαιμία (K^+ ορού $\geq 5,5$ mEq/L) εμφανίστηκε συχνότερα από ότι σε προηγούμενες μελέτες, δηλαδή στο 13%, 20% και 24% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν θεραπεία με σπιρονολακτόνη σε δόσεις 25, 50 και 75 mg/ημέρα αντίστοιχα⁴⁶. Έτσι, στην κύρια μελέτη RALES που ακολούθησε, οι ερευνητές επέλεξαν να χρησιμοποιήσουν τη δόση των 25 mg. Επιπλέον, μία αναφορά από ένα φορέα παροχής υπηρεσιών υγείας του Τορόντο έδειξε ότι η πολύ μεγαλύτερη χρήση της σπιρονολακτόνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της κοινότητας, η οποία ακολούθησε τη δημοσίευση της μελέτης RALES, οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπλοκών της υπερκαλιαιμίας: οι εισαγωγές στα νοσοκομεία για υπερκαλιαιμία αυξήθηκαν από 2,4/1000 εισαχθέντες ασθενείς το 1994 σε 11/1000 το 2001 και οι ενδονοσοκομειακοί θάνατοι από υπερκαλιαιμία αυξήθηκαν από 0,3/1000 σε 2/1000 περιπτώσεις κατά την ίδια περίοδο⁴⁷. Κατά συνέπεια, η χρήση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, περιλαμβάνοντας στενή παρακολούθηση των επιπέδων K^+ στον ορό, ενώ όταν συνυπάρχει κάποιος από τους παράγοντες κινδύνου του Πίνακα 5, οι αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία θα πρέπει να καθοδηγούνται από λεπτομερή αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους και κόστους για τον ασθενή.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Η υπονατρίαμια μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε κατακράτησης ύδατος είτε απώλειας δραστηκών ηλεκτρολυτών (Na^+ και K^+) σε μεγαλύτερο βαθμό από την απώλεια ύδατος⁴⁸. Η ικανότητα του φυσιολογικού νεφρού να αποβάλλει νερό είναι μεγάλη, αλλά για τη μέγιστη νεφρική αποβολή ύδατος ελεύθερου από ηλεκτρολύτες θα πρέπει να πληρούνται τρεις προϋποθέσεις. Η μεταφορά του σωληναριακού υγρού στις περιοχές αραιώσης (αγκύλη του Henle και άπω εσπειραμένο σωληνάριο) θα πρέπει να είναι φυσιολογική, η ικανότητα των περιοχών αραιώσης να επαναρροφήσουν τις διαλυτές ουσίες θα πρέπει να είναι φυσιολογική και η ADH θα πρέπει να έχει κατασταλεί έτσι ώστε να μην γίνεται επαναρρόφηση ύδατος στα α-

θροιστικά σωληνάρια⁴. Όπως συζητήθηκε παραπάνω, οι θειαζίδες και τα θειαζιδικά ανάλογα δρουν αποκλείοντας την επαναρρόφηση $NaCl$ στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, το οποίο αποτελεί την κύρια περιοχή αραιώσης, διαταράσσοντας κατά αυτόν τον τρόπο σημαντικά την αραιωτική ικανότητα του νεφρού^{1,40,49}. Τα διουρητικά της αγκύλης διαταράσσουν την επαναρρόφηση Na^+ , K^+ και Cl^- στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle (μια λιγότερη σημαντική περιοχή αραιώσης) κάτι που από τη μια πλευρά μειώνει την αραιωτική ικανότητα του νεφρού, αλλά από την άλλη μειώνει την ωσμωτικότητα του διάμεσου χώρου της μυελώδους μοίρας που αποτελεί την κύρια οδηγό δύναμη για την προκαλούμενη από την ADH επαναρρόφηση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια, διαταράσσοντας επίσης και τη συμπυκνωτική ικανότητα του νεφρού^{1,40,49}. Επομένως, η μεγαλύτερη διαταραχή της κάθαρσης ελεύθερου ύδατος και της αραιωτικής ικανότητας του νεφρού προέρχεται από τη χρήση θειαζιδών, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης έχουν μικρότερη τέτοια επίδραση. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά δεν παρεμποδίζουν την αραιωτική ικανότητα του νεφρού, καθώς τα κύρια σημεία δράσης τους είναι διαφορετικά από τις αραιωτικές περιοχές του νεφρού. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά επίσης δρουν σε περιοχές οι οποίες δεν παίζουν βασικό ρόλο στην παραγωγή αραιωμένων ούρων. Ωστόσο, η προσθήκη ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού σε θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επιδεινώσει την υπονατρίαμια καθώς μειώνει περαιτέρω τη συνολική ποσότητα Na^+ που επαναρροφάται· αυτό έχει περιγραφεί για το συνδυασμό υδροχλωροθειαζιδής με αμιλοριδίδη^{48,50}.

Η προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια όγκου υγρών προκαλεί επίσης σχετική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ισχυρότερη επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο, που αμφότερα μειώνουν την άφιξη διαλυτών ουσιών στα σημεία αραιώσης⁴. Πολλές φορές, η ίδια η υποκείμενη νόσος του ασθενούς (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική κίρρωση) μπορεί από μόνη της να προκαλεί μείωση του δραστηκού ενδαγγειακού όγκου και να μεγεθύνει αυτή τη δράση. Επιπρόσθετα, η απώλεια νατρίου και ύδατος από την υπερβολική διουρητική επίδραση οδηγεί στην απελευθέρωση ADH. Συνολικά, τα διουρητικά μπορούν να παρεμποδίσουν και τις τρεις προϋποθέσεις που πρέπει να ισχύουν για την παραγωγή μέγιστα αραιωμένων ούρων.

Τα διουρητικά είναι μια πολύ συνηθής αιτία υπονατριαιμίας ειδικά σε εξωτερικούς ασθενείς⁵¹⁻⁵³. Οι θειαζίδες και τα θειαζιδικά ανάλογα (χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη) είναι οι συχνότερες αιτίες, όπως συζητήθηκε παραπάνω, αλλά και η φουροσεμίδη, η μετολαζόνη, η σπιρονολακτόνη και οι συνδυασμοί των θειαζιδών με την αμιλορίδη και την τριαμετέρη μπορεί να προκαλέσουν υπονατριαιμία^{4,48,52,54,55}. Μια προηγούμενη ανασκόπηση ανέφερε ότι το 73% των περιπτώσεων υπονατριαιμίας είχαν σχέση με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, 6% με τη φουροσεμίδη και μόλις 1% με τη σπιρονολακτόνη⁵². Κατά συνέπεια, οι θειαζίδες και τα θειαζιδικά ανάλογα είναι δέκα φορές πιθανότερο να προκαλέσουν υπονατριαιμία σε σύγκριση με τα διουρητικά της αγκύλης⁵⁶. Η προκαλούμενη από τις θειαζίδες υπονατριαιμία αναπτύσσεται εντός των δύο πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, ενώ η προκαλούμενη από την φουροσεμίδη εμφανίζεται μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα^{52,56}. Ωστόσο, υπονατριαιμία από θειαζίδες μπορεί να εμφανισθεί και καθυστερημένα, ακόμη και μετά από μακροχρόνια θεραπεία, εφόσον αναπτυχθούν επιπρόσθετοι παράγοντες⁵⁷. Οι ηλικιωμένοι φαίνεται να διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας από τα διουρητικά, με συχνότητα που ανέρχεται έως το 11% μεταξύ των γηριατρικών ασθενών^{56,58,59}. Ενδιαφέρον είναι ότι η πλειοψηφία των ηλικιωμένων που επηρεάζονται είναι γυναίκες^{52,54,58}. Η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που διαταράσσουν την αποβολή ύδατος, η μικρή μάζα σώματος, και ψυχώσεις ή άλλες διαταραχές της συμπεριφοράς που μπορεί να αυξήσουν την πρόσληψη ύδατος ενισχύουν περαιτέρω τον κίνδυνο υπονατριαιμίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά^{4,54,60}. Παρότι η υπεροχή των γυναικών στην προκαλούμενη από τις θειαζίδες υπονατριαιμία θα μπορούσε να οφείλεται σε μεγαλύτερη αναλογία θήλεων ατόμων στις ομάδες ασθενών που έλαβαν θειαζίδες, μια εγγενής ευαισθησία των γυναικών μπορεί επίσης να υπάρχει εξαιτίας άλλων παραγόντων, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, η μειωμένη μάζα σώματος, η ισχυρή νατριουρητική απάντηση στα θειαζιδικά διουρητικά, η μειωμένη ικανότητα αποβολής ελεύθερου ύδατος και η αυξημένη αυτό-επιβαλλόμενη πρόσληψη ύδατος^{57,61}.

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας κατά

τη χρήση διουρητικών. Παρότι η συνολική εικόνα δεν είναι πλήρως ξεκάθαρη, αυτοί οι μηχανισμοί έχουν συνοψισθεί πρόσφατα⁴⁸ και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα, σε πιθανή σειρά σχετικής συχνότητας και/ή σημαντικότητας: (α) απευθείας αναστολή της ικανότητας αραίωσης των ούρων μέσω μείωσης της επαναρρόφησης NaCl στις περιοχές αραίωσης του νεφρού^{1,40,54,62}, (β) υπέρμετρη νεφρική απώλεια δραστικών διαλυτών ουσιών (Na⁺ και K⁺) σε σύγκριση με την απώλεια ύδατος που προκύπτει τόσο από τη δράση των διουρητικών όσο και από την προκαλούμενη από την ADH κατακράτηση ύδατος⁵⁴, (γ) φυσιολογική διέγερση της έκκρισης ADH από την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια όγκου{Wilcox, 2002 2825 /id; Sonnenblick, 1989 2916 /id}, (δ) διέγερση του αισθήματος της δίψας^{4,52}, (ε) η συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία που οδηγεί σε μικρή διακυτταρική ανταλλαγή κατιόντων με το K⁺ να μετακινείται εξωκυτταρίως και το Na⁺ ενδοκυτταρίως για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα⁶³, (στ) η υπερβολική έκκριση ADH εξαιτίας επαναρρύθμισης του ωσμωστάτη σε φυσιολογική αραιωτική ικανότητα με χαμηλές συγκεντρώσεις Na⁺ στον ορό, κάτι που πιθανότατα οφείλεται στην προκαλούμενη από τη θειαζίδη μείωση του ενδοκυτταρίου καλίου^{4,51,54,64}, (ζ) επηρεασμένη νεφρική λειτουργία που οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση ελεύθερου ύδατος παρουσία φυσιολογικής καταστολής της ADH^{4,59}, (η) απώλεια μαγνησίου⁶⁵.

Η πρόληψη της προκαλούμενης από τα διουρητικά υπονατριαιμίας απαιτεί επαρκή παρακολούθηση του Na⁺ ορού. Αυτό θα πρέπει να γίνεται εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας με θειαζίδη (ιδιαίτερα σε ηλικιωμένες γυναίκες) και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια⁴. Σε ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο υπονατριαιμίας οι θειαζίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγαλύτερη προσοχή, ή και καθόλου· τα διουρητικά της αγκύλης μπορεί να αποτελούν καλύτερη επιλογή σε αυτήν την περίπτωση εάν η θεραπεία με διουρητικά κρίνεται απαραίτητη⁴. Η ήπια προκαλούμενη από διουρητικά υπονατριαιμία (τυπικά μεταξύ 125-135 mmol/L) παραμένει συνήθως ασυμπτωματική και μπορεί να διορθωθεί με διάφορες ενέργειες (οι οποίες μπορεί να ληφθούν παράλληλα), όπως διακοπή του διουρητικού (ή αλλαγή της θειαζίδης σε διουρητικό της αγκύλης εάν η συνέχιση της διουρητικής αγωγής παραμένει απαραίτητη), περιορισμός της ελεύθερης πρόσληψης ύδατος, αναπλήρωση των απωλειών K⁺ και Mg⁺⁺ και αναπλήρωση του

NaCl εάν ο ασθενής είναι υποογκαιμικός^{49,54,66}. Η σοβαρή υπονατρίαμια (γενικά <125 mmol/L) παρουσιάζεται συνήθως με συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, κυρίως εξαιτίας του οιδήματος των εγκεφαλικών κυττάρων: αρχικά μπορούν να εμφανιστούν κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, διεγερτικότητα, αποπροσανατολισμός και σε πιο βαριές καταστάσεις (συνήθως <115-120 mmol/L) λήθαργος, κόμα και σπασμοί. Η σοβαρή υπονατρίαμια με βαριά νευρολογική συμπτωματολογία αποτελεί μία πραγματικά επείγουσα ιατρική κατάσταση και απαιτεί εντατική θεραπεία, για την οποία σήμερα δεν υπάρχει πλήρης ομοφωνία^{49,66}. Το κύριο πρόβλημα αυτής της κατάστασης είναι ότι η ταχεία ή η υπέρμετρη διόρθωση της υπονατρίαμιας σχετίζεται με το σύνδρομο της ωσμωτικής απομυελίνωσης, που οδηγεί σε μόνιμη εγκεφαλική βλάβη^{52,67,68}. Κατά συνέπεια, οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης υπονατρίαμιας θα πρέπει να σταθμίζονται σε σχέση με αυτούς της πολύ ταχείας διόρθωσης. Παρατηρήσεις προτείνουν ότι νευρολογικές επιπλοκές δεν εμφανίζονται σε ασθενείς στους οποίους η διόρθωση της υπονατρίαμιας γίνεται με ρυθμό <12 mmol/L τις πρώτες 24 ώρες, με ρυθμό <18 mmol/L τις πρώτες 48 ώρες ή με μέσο ρυθμό <0,55 mmol/L/ώρα⁶⁹. Έτσι, οι σχετικές συστάσεις είναι ότι τα επίπεδα Na⁺ στο πλάσμα θα πρέπει να αναπληρώνονται με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 0,5 mmol/L/ώρα τις πρώτες 24 ώρες, ένας ρυθμός που πρέπει να μειωθεί περαιτέρω, μόλις επιτευχθεί ήπια υπονατρίαμια (125-130 mmol/L) ή υποχωρήσει η κλινική συμπτωματολογία^{61,62,70}.

ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ

Το μεγαλύτερο μέρος του διηθημένου Mg⁺⁺ (50-70%) επαναρροφάται στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, οδηγούμενο από το θετικό ηλεκτρικό δυναμικό του αυλού στο συγκεκριμένο τμήμα του σωληναρίου που δημιουργείται από τη μεταφορά Na⁺ μέσω του συμμεταφορέα Na⁺-K⁺-2Cl⁻. Ένα ποσοστό 25-35% επαναρροφάται στο εγγύς και το υπόλοιπο 10% στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο⁷¹. Τα διουρητικά της αγκύλης έχουν δειχθεί επανειλημμένα να αναστέλλουν την επαναρρόφηση του Mg⁺⁺ και να προκαλούν έλλειμμα μαγνησίου και πιθανώς υπομαγνησισαίμια τόσο κατά τη βραχυπρόθεσμη εντατική όσο και κατά τη μακροχρόνια ήπια θεραπεία^{4,71,72}. Οι δράσεις των θειαζιδών στη νεφρική αποβολή Mg⁺⁺ είναι πιο δύσκολο να ερμηνευθούν

με τις γνωστές δράσεις τους στη μεταφορά ιόντων. Φαίνεται ότι οι θειαζίδες έχουν μικρή οξεία επίδραση στην ομοιόσταση του Mg⁺⁺, ενώ η μακροχρόνια χορήγησή τους τείνει να αυξήσει τη νεφρική αποβολή Mg⁺⁺^{6,71-73}. Οι μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν στην τελευταία δράση δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, αλλά φαίνεται ότι περιλαμβάνουν πολλές καταστάσεις οι οποίες ανεξάρτητα προκαλούν απώλεια Mg⁺⁺ στα ούρα, όπως η πρόκληση υποκαλιαιμίας, η καταστολή της έκκρισης παραθορμόνης (προκαλούμενη από την αντιασβεστιουρική επίδραση των θειαζιδών) και ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός εξαιτίας της απώλειας όγκου υγρών, καθώς τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης φάνηκαν σε πειραματικές μελέτες να ενισχύουν τη νεφρική αποβολή Mg⁺⁺^{4,6,74}.

Η βαριά υπομαγνησισαίμια μπορεί να προκαλέσει αρκετές ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές έως και υπερχολιακές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, καθώς και νευρολογικές διαταραχές οι οποίες είναι συνήθως μη ειδικές και περιλαμβάνουν μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης ή/και νευρομυϊκή διεγερσιμότητα^{61,75}. Όπως και για την υποκαλιαιμία, η κλινική σημασία της υπομαγνησισαίμιας κατά τη διάρκεια θεραπείας με διουρητικά δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη⁴. Το έλλειμμα μαγνησίου και η υπομαγνησισαίμια όταν χρησιμοποιούνται τα παραπάνω διουρητικά είναι συνήθως ήπια, εξαιτίας της αυξημένης επαναρρόφησης Mg⁺⁺ στο εγγύς σωληνάριο που προκαλείται από την απώλεια όγκου υγρών^{3,4}. Η παρατεταμένη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης μειώνει τις συγκεντρώσεις Mg⁺⁺ στον ορό κατά 5-10%, κατά μέσο όρο^{4,76}. Κατά συνέπεια, ο συχνός έλεγχος και η θεραπεία της υπομαγνησισαίμιας σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά δεν ενδείκνυται^{4,77}. Ωστόσο, κυτταρικό έλλειμμα Mg⁺⁺ μπορεί να εμφανισθεί έως και στο 50% των ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά και μπορεί να υφίσταται παρά τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις Mg⁺⁺ στον ορό^{61,78}. Επιπρόσθετα, ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή/και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό οι οποίοι λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης σε χρόνια βάση, όπως και ηλικιωμένοι ασθενείς με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου ή λήψη υψηλών ποσοτήτων αλκοόλ, είναι σε υψηλό κίνδυνο για βαριά υπομαγνησισαίμια και φαίνεται να χρειάζονται στενότερη επιτήρηση των τιμών του Mg⁺⁺^{4,61,79}. Σε ότι αφορά τη θεραπεία της υ-

πομαγνησιαμίας που προκαλείται από τα διουρητικά, σε περίπτωση ταχυαρρυθμιών ή νευρομυϊκών εκδηλώσεων πρέπει να θεραπεύεται άμεσα⁶¹. Ωστόσο, το όφελος της διόρθωσης της υπομαγνησιαμίας που προκαλείται από τα διουρητικά σε ότι αφορά στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να είναι μικρό, κάτι που διαφέρει από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης που περιγράφεται όταν η προσθήκη Mg^{++} πραγματοποιείται σε καταστάσεις χωρίς έλλειμμα Mg^{++} ^{61,80}. Αξίζει να σημειωθεί, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ότι το Mg^{++} είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ομοιοστασία του K^+ . Πολλοί ασθενείς με υποκαλιαιμία (έως και περίπου 40% σε μερικές μελέτες) έχουν και χαμηλές συγκεντρώσεις Mg^{++} στον ορό, και έχει φανεί ότι αυτή η υπομαγνησιαμία μπορεί να οδηγήσει σε ανθεκτική στη διόρθωση υποκαλιαιμία^{61,81,82}. Κατά συνέπεια, η παρουσία υποκαλιαιμίας πρέπει να αποτελεί ένδειξη για έλεγχο των συγκεντρώσεων Mg^{++} και αναπλήρωση του ελλείμματος Mg^{++} , εάν υπάρχει⁸¹. Η παρεντερική χορήγηση Mg^{++} είναι η πιο αποτελεσματική οδός για τη διόρθωση της υπομαγνησιαμίας, αλλά θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε επείγουσες καταστάσεις⁶¹. Υπάρχουν διαθέσιμα πολλά άλατα Mg^{++} από το στόμα για τη διόρθωση των λιγότερο σοβαρών ελλειμμάτων Mg^{++} ^{61,83}. Αυτά μπορούν να συνοδεύονται και από λήψη τροφών πλούσιων σε Mg^{++} , όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, πράσινα λαχανικά, καρύδια, κακάο και θαλασσινά^{6, 61}.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μειώνουν τη νεφρική αποβολή Mg^{++} . Αυτή η δράση μπορεί να ασκείται στο αθροιστικό σωληνάριο (όπου επαναροφάται μόνο μια μικρή ποσότητα Mg^{++}) ή και στο άπω εσπειραμμένο σωληνάριο^{71,74}. Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορούν επίσης να αναστείλουν τη νεφρική αποβολή Mg^{++} που προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω⁶. Εξαιτίας αυτών των δράσεων, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση των απωλειών Mg^{++} από χρήση διουρητικών που δρουν στο εγγύς σωληνάριο^{4,74}. Η αμιλοριδία έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά και για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς νεφρικής απώλειας μαγνησίου^{74,84}.

Διαταραχές του ισοζυγίου του ασβεστίου

Όπως εκτέθηκε παραπάνω, οι θειαζίδες και τα θειαζιδικά ανάλογα διεγείρουν την επαναρόφηση του Ca^{++} και μειώνουν την αποβολή Ca^{++}

κατά 40-50%, μια δράση χρήσιμη για τη θεραπεία της νεφρολιθίασης σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας⁸⁵. Διαφορετικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι υπεύθυνοι για αυτήν τη δράση. Πρώτον, οι θειαζίδες αναστέλλουν την επαναρόφηση Na^+ χωρίς να αναστέλλουν την επαναρόφηση Ca^{++} στο άπω εσπειραμμένο σωληνάριο, καθώς αυτό είναι ένα σημείο όπου η νατριούρηση και η ασβεστιούρηση λαμβάνουν χώρα μέσω διακριτών συστημάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του εξωκυττάρου όγκου, η οποία αυξάνει την επαναρόφηση Na^+ και Ca^{++} στο εγγύς σωληνάριο, προκαλώντας μείωση στη συνολική νεφρική έκκριση Ca^{++} . Αυτός ο μηχανισμός υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η μείωση στη νεφρική αποβολή Ca^{++} μπορεί να καταργηθεί, όταν αναπληρωθούν οι προκαλούμενες από τη θειαζιδική απώλειες Na^+ ⁴. Από την άλλη πλευρά οι θειαζίδες αυξάνουν την επαναρόφηση Ca^{++} στο άπω σωληνάριο. Αυτά τα φάρμακα έχουν δείχθει να διεγείρουν την επαναρόφηση Ca^{++} σε παρασκευάσματα της κορυφαίας μεμβράνης επιθηλιακών κυττάρων του άπω σωληναρίου, μια δράση η οποία χάνεται όταν οι συγκεντρώσεις του Na^+ στο σωληναριακό αυλό είναι αυξημένες⁸⁶. Σε κυτταρικό επίπεδο, αυτή η δράση μπορεί να λαμβάνει χώρα μέσω παροδικής διάνοξης των διαύλων κατιόντων που εξαρτώνται από τη διαφορά δυναμικού, εξαιτίας του αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων, το οποίο προέρχεται από την επανείσοδο Cl^- από το διάμεσοσωληναριακό χώρο, μέσω αυξημένης ανταλλαγής $3Na^+-Ca^{++}$ στην βασεοπλευρική μεμβράνη ακολουθώντας τις προκαλούμενες από την θειαζιδική μειώσεις του ενδοκυττάρου Na^+ ή μέσω άλλων, λιγότερο γνωστών, μηχανισμών¹. Άλλοι παράγοντες που πιθανώς εμπλέκονται στην αύξηση του ασβεστίου στον ορό κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά είναι η άμεση διέγερση της οστικής απορρόφησης από τις θειαζίδες ή η σχετική υπερλενωματιναιμία που προέρχεται από τη συμπίκνωση του όγκου και μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του συνδεδεμένου με τη λευκοματίνη ασβεστίου^{4,6}.

Οι θειαζίδες προκαλούν μόνο μια ήπια αύξηση στα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό (κατά 0,1-0,2 mg/dL) σε υγιή άτομα¹⁷. Το γεγονός ότι το ασβέστιο ορού δεν συνεχίζει να αυξάνει παρά τη συνέχιση της επαναρόφησης Ca^{++} είναι ουσιαστικά αποτέλεσμα της καταστολής της παραθορμόνης, η οποία προκαλεί κατακράτηση του ασβεστίου στα οστά⁸⁷ και μειωμένη σύνθεση βιταμίνης

D, ακολουθούμενη από μειωμένη εντερική απορρόφηση Ca^{++} ⁸⁸. Η διακοπή των θειαζιδίων προκαλεί ταχεία αποκατάσταση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό⁸⁹. Μέτρια και βαριά υπερασβεστιαμία (>12 mg/dL) εμφανίζεται μόνο σε άτομα με άλλο υποκείμενο αίτιο, όπως αυτά με υπερασβεστιαμία από ακινητοποίηση, πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή υποπαραθυρεοειδισμό υπό θεραπεία με βιταμίνη D τα οποία δεν μπορούν να μειώσουν την παραθορμόνη ως απάντηση στην υποκλινική αύξηση των επιπέδων ασβεστίου. Επομένως, όταν κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά αναπτύσσεται υπερασβεστιαμία, θα πρέπει να τίθεται υποψία για πιθανή υποκείμενη διαταραχή της ομοιοστασίας του ασβεστίου⁸⁹. Το καλιοσυντηρητικό διουρητικό αμιλοριδία έχει αναφερθεί σε πειραματικές μελέτες ότι προκαλεί απευθείας αύξηση της επαναρρόφησης Ca^{++} στο άπω σωληνάριο, προκαλώντας κατά συνέπεια ήπια υπερασβεστιαμία, αλλά αυτή η δράση δεν έχει μελετηθεί εκτενώς σε ανθρώπους^{90,91}.

Τα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν απώλεια Ca^{++} στα ούρα, καθώς διαταράσσουν το θετικό προς τον αυλό ηλεκτρικό δυναμικό που είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση Ca^{++} και Mg^{++} στο παχύ ανιόν σκέλος^{1,40,92}. Η θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης δε συνοδεύεται συχνά από σημαντική υπασβεστιαμία, εξαιτίας των μηχανισμών ομοιοστασίας του ασβεστίου που περιγράφηκαν παραπάνω. Εντούτοις, αυτή η ασβεστιουρική δράση έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας μετά από αποκατάσταση του σχετικού ελλείμματος όγκου^{89,93}. Πρέπει να σημειωθεί ότι η υπομαγνησισαμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, περιλαμβανομένης και της θεραπείας με διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά, μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσει υπασβεστιαμία εξαιτίας είτε μειωμένης απελευθέρωσης είτε μειωμένης δράσης της παραθορμόνης⁷⁹. Είναι σημαντικό ότι αυτή η απώλεια Mg^{++} μπορεί να κάνει την υπασβεστιαμία ανθεκτική στη θεραπεία⁶¹. Κατά συνέπεια, όταν υπάρχει υπασβεστιαμία σε ασθενείς που παίρνουν θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να τίθεται η υποψία της υπομαγνησισαμίας, η οποία θα πρέπει να διορθώνεται.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Όπως συζητήθηκε εκτενώς προηγούμενα, η αναστολή της δράσης της καρβονικής ανυδράσης

στο εγγύς σωληνάριο οδηγεί σε διαταραχή της επαναρρόφησης Na^+ και HCO_3^- ^{1,40}. Η αύξηση της νεφρικής αποβολής HCO_3^- είναι γνωστή ιδιότητα των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης και έχει χρησιμοποιηθεί για τη διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης σε ασθενείς με μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες και την πρόληψη της οξείας νόσου των ορέων^{1,40}. Ωστόσο, αυτή η απώλεια HCO_3^- μπορεί συχνά να καταλήξει σε μέτρια έως σοβαρή μεταβολική οξέωση, η οποία δεν είναι άμμοιρη επιπλοκή. Μία προηγούμενη μελέτη που σύγκρινε ηλικιωμένους ασθενείς με γλαύκωμα που ελάμβαναν 25-100 mg ακεταζολαμίδη ημερησίως με ασθενείς οι οποίοι δεν έπαιρναν αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης, έδειξε ότι το 55% των ασθενών που έπαιρναν θεραπεία με ακεταζολαμίδη ανέπτυξαν μεταβολική οξέωση, με το 41% από αυτούς να παρουσιάζουν pH χαμηλότερο από 7,29. Το μέσο επίπεδο tCO_2 στους ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία με ακεταζολαμίδη ήταν σημαντικά χαμηλότερος από ότι στους μάρτυρες ($19,6 \pm 4,1$ έναντι $24,3 \pm 5,2$ mEq/L)⁹⁴. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι αυτή η μεταβολική οξέωση μπορεί να συνοδεύεται από σημαντική συμπτωματολογία, καθώς το 44% των ασθενών που ελάμβαναν ακεταζολαμίδη ή μεθαζολαμίδη ανέπτυξαν συμπτώματα όπως δυσφορία, κόπωση και ανορεξία, τα οποία υποχώρησαν με την προσθήκη διττανθρακικών· τα επίπεδα του tCO_2 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους συμπτωματικούς ασθενείς σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν ασυμπτωματικοί¹³. Οι ηλικιωμένοι είναι σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη σχετιζόμενη με την ακεταζολαμίδη μεταβολική οξέωση, όχι μόνο γιατί είναι πιο πιθανό να λαμβάνουν θεραπεία για το γλαύκωμα, αλλά και εξαιτίας της σχετιζόμενης με την ηλικία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση της ακεταζολαμίδης στο πλάσμα⁹⁵.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά προκαλούν επίσης μεταβολική οξέωση. Η αναστολή της μετακίνησης Na^+ μέσω της κορυφαίας μεμβράνης των κύριων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου διαταράσσει τη δημιουργία της αρνητικής προς τον αυλό διαφοράς δυναμικού και έτσι παρεμποδίζει (εκτός από την έκκριση K^+) την ηλεκτρογενετική έκκριση H^+ στο σωληναριακό αυλό^{96,97}. Η συνυπάρχουσα υπερχαλιαιμία μειώνει τη νεφρική αμμωνιογένεση, και κατά συνέπεια μειώνει τη διαθέσιμη ποσότητα ρυθμιστικής ουσίας (buffer) στα ούρα⁴. Συνολικά, οι παραπάνω δύο δράσεις μειώνουν την καθαρή νεφρική αποβολή οξέων. Οι α-

σθενείς μπορεί να έχουν όξινα ούρα, αλλά δεν έχουν ικανότητα για μέγιστη οξινοποίηση⁴⁰. Η υπερκαλιαιμία προάγει τη διατήρηση της μεταβολικής οξέωσης μέσω αυξημένης μεταφοράς K^+ από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα σε ανταλλαγή με H^+ . Η χαρακτηριστική παρουσία της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης με υπερκαλιαιμία σε ασθενείς που παίρνουν θεραπεία με καλιοσυντηρητικά διουρητικά μοιάζει με τη νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου IV⁹⁸. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και τα ηλικιωμένα άτομα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ανάπτυξη σοβαρής μεταβολικής οξέωσης όταν παίρνουν θεραπεία με καλιοσυντηρητικά διουρητικά^{61,99}. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των επιπέδων του pH. Η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης μπορεί να επιτευχθεί ανάλογα με τη βαρύτητα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς με μείωση ή διακοπή της ακεταζολαμίδης ή του καλιοσυντηρητικού διουρητικού, προσθήκη θειαζιδής ή διουρητικού της αγκύλης, διόρθωση της υπερκαλιαιμίας, αντιμετώπιση των συνοδών επιβαρυντικών παραγόντων και χορήγηση HCO_3^- .

Ήπια μεταβολική αλκάλωση είναι συχνό χαρακτηριστικό της θεραπείας με διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις. Η βαριά μεταβολική αλκάλωση είναι λιγότερο συχνή και όταν εμφανίζεται είναι αποτέλεσμα υπερβολικά επιθετικής θεραπείας, συνήθως με διουρητικά της αγκύλης^{1,61}. Η μεταβολική αλκάλωση που προκαλείται από αυτά τα φάρμακα αυτά είναι ένας ανεπιθύμητος παράγοντας σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και ασκίτη, στους οποίους μπορεί να προκαλέσει ηπατικό κώμα, επιτείνοντας τον σχηματισμό αμμωνίας στον εγκέφαλο, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, στους οποίους μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση του αερισμού⁴⁹. Η μεταβολική αλκάλωση διαταράσσει, επίσης, τη νατριουρητική ανταπόκριση των ασθενών στα διουρητικά της αγκύλης και μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης σε αυτά τα φάρμακα¹⁰⁰. Η ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης κατά τη θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά οφείλεται στην απώλεια στα ούρα Na^+ και Cl^- , χωρίς αντίστοιχη απώλεια HCO_3^- , δηλαδή σε παραγωγή ούρων σχετικά ελεύθερων HCO_3^- ^{1,4,61}. Σε ότι αφορά στη μανιτόλη, η ωσμωτική της δράση στο εγγύς σωληνά-

ριο προκαλεί κάποια αποβολή HCO_3^- , αλλά κυριαρχεί η δράση της στην αγκύλη του Henle, με αποτέλεσμα να προκαλείται κυρίως αποβολή Na^+ και Cl^- στα ούρα, προκαλώντας επίσης μεταβολική αλκάλωση⁴⁰. Η διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης προάγεται από πολλούς παράγοντες. Ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, ο οποίος προκαλείται από τη μείωση του όγκου υγρών διεγείρει απευθείας την αποβολή H^+ στον άπω νεφρώνα σε ανταλλαγή με Na^+ . Η μείωση του όγκου υγρών είναι επίσης υπεύθυνη για την αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο σε ανταλλαγή με H^+ μέσω του συμμεταφορέα Na^+-H^+ . Η έλλειψη Cl^- είναι πολύ σημαντική στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης, καθώς μπορεί να επηρεάσει την έκκριση HCO_3^- ή να προάγει την έκκριση H^+ στο άπω σωληνάριο^{4,101}. Η συνυπόχουσα υποκαλιαιμία προάγει επίσης τη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης μέσω αυξημένης μεταφοράς K^+ από το εσωτερικό κάθε κυττάρου του σώματος σε ανταλλαγή με H^+ , ώστε να αποκατασταθούν τα επίπεδα K^+ στον ορό. Η προκαλούμενη από τα διουρητικά μεταβολική αλκάλωση αντιμετωπίζεται καλύτερα με χορήγηση Cl^- υπό τη μορφή του KCl ή/και NaCl (παρόλο που η χορήγηση NaCl μπορεί να είναι δύσκολη σε ασθενείς με μειωμένη ανοχή στην ενδοφλέβια χορήγηση αλατούχων υγρών, όπως σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Σε αρκετές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται και η χορήγηση ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού ή ενός αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης⁴⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εκτεταμένη χρήση των διουρητικών έχει παράσχει σημαντική βοήθεια στη θεραπεία πολλών παθήσεων αλλά έχει συσχετισθεί με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας οι οποίες θεωρούνται μείζονος σημασίας. Η μακρά έρευνα πάνω στα διουρητικά έχει προσφέρει λεπτομερή γνώση για το μηχανισμό δράσης και τις φαρμακολογικές ιδιότητες των διουρητικών ενώσεων, η οποία παρέχει σημαντική βοήθεια στην κατανόηση της ανάπτυξης των διαταραχών των ηλεκτρολυτικών και της οξεοβασικής ισορροπίας που συνοδεύουν κάθε χωριστή κατηγορία διουρητικών. Επιπλέον, δεδομένα από σχετικές κλινικές μελέτες μας παρέχουν εκτενείς πληροφορίες πάνω στη σχετική συχνότητα και τους

συνοδούς κινδύνους για τις παραπάνω διαταραχές που σχετίζονται με τη χρήση των διουρητικών. Όλη αυτή η γνώση, μαζί με τα ευρήματα της συνεχιζόμενης έρευνας, πρέπει να μεταφραστούν από τους κλινικούς ιατρούς σε επαρκή παρακολούθηση, πρόληψη και αποτελεσματική θεραπεία των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας με στόχο να επιτύχουν το μέγιστο όφελος της διουρητικής θεραπείας για το καλό των ασθενών τους.

SUMMARY

Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. Arterial Hypertension 2010; 19: 85-100.

As with all potent therapeutic agents, the use of diuretic compounds has been linked with several adverse effects that may reduce quality of life and patient compliance and, in some cases, may be associated with considerable morbidity and mortality. Among the various types of adverse effects, disturbances of electrolyte and acid-base balance are perhaps the most common, and some of them are the aetiological factors of other side effects (i.e. hypokalemia causing ventricular arrhythmias or glucose intolerance). Since diuretics differ in their mechanism and site of action and, therefore, in their pharmacological effects, knowledge of these parameters for each diuretic class enables us to largely predict the specific electrolyte or acid-base abnormalities that will accompany the use of each diuretic agent and, thus, endorse appropriate strategies to prevent their development and their consequences in our patients. This article reviews the major electrolyte disturbances (hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia, disorders of magnesium and calcium balance), as well as the acid-base abnormalities complicating the use of the various diuretic agents, together with considerations for their prevention and treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ellison DH. Edema and the clinical use of diuretics. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennete JC, eds. Primer on kidney diseases. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005: 136-48.
2. Giebisch G, Malnic G, Berliner RW. Control of renal potassium excretion. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner & Rector's the kidney. 4th Ed. Philadelphia, WB: Saunders Company, 1996: 371-407.
3. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. Semin Nephrol 1999; 19: 557-68.
4. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci 2000; 319: 10-24.
5. Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8: 67-73.
6. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. Int J Clin Pract 2008; 62: 1572-80.
7. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. Kidney Int 1985; 28: 988-1000.
8. Solomon R. The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. Semin Nephrol 1987; 7: 253-62.
9. Flynn MA, Nolph GB, Baker AS, Martin WM, Krause G. Total body potassium in aging humans; a longitudinal study. Am J Clin Nutr 1989; 50): 713-7.
10. Schnaper HW, Freis ED, Friedman RG, et al. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1989; 149: 2677-81.
11. Toner JM, Ramsay LE. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 449-52.
12. Morgan DB, Davidson C. Hypokalaemia and diuretics; an analysis of publications. Br Med J 1980; 280: 905-8.
13. Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. Arch Ophthalmol 1977; 95: 1378-82.
14. Grobbee DE, Hoes AW. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. J Hypertens 1995; 13: 1539-45.
15. Weir MR, Prisant LM, Papademetriou V, et al. Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertensive therapy. Am J Hypertens 1996; 9: 854-9.
16. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300: 975-8.
17. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan NM, Clinical Hypertension. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: 217-310.
18. Widmer P, Maibach R, Kunzi UP, et al. Diuretic-related hypokalaemia; the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and beta 2-adrenoceptor agonists. Results from the comprehensive hospital drug monitoring programme, berne (CHDM). Eur J Clin Pharmacol 1995; 49: 31-6.
19. Franse LV, Pahor M, Di BM, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025-30.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

- Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
21. *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
 22. *Holland OB, Nixon JV, Kuhnert L.* Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 1981; 70: 762-8.
 23. Ventricular extrasystoles during thiazide treatment; substudy of MRC mild hypertension trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1249-53.
 24. *Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-7.
 25. *Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der DE, Hofman A.* Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481-7.
 26. *Shapiro S, Slone D, Lewis GP, Jick H.* The epidemiology of digoxin. A study in three Boston hospitals. *J Chronic Dis* 1969; 22: 361-71.
 27. *Macdonald JE, Struthers AD.* What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 155-61.
 28. *Lithell HO.* Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-9.
 29. *Langford HG, Cutter G, Oberman A, Kansal P, Russell G.* The effect of thiazide therapy on glucose, insulin and cholesterol metabolism and of glucose on potassium; results of a cross-sectional study in patients from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 491-500.
 30. *Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL.* Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes; a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219-24.
 31. *Coca SG, Perazella MA, Buller GK.* The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 233-47.
 32. *Krishna GG, Miller E, Kapoor S.* Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med* 1989; 320: 1177-82.
 33. *Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA, Simmons M.* Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 746-9.
 34. *Kopyt N, Dalal F, Narins RG.* Renal retention of potassium in fruit. *N Engl J Med* 1985; 313: 582-3.
 35. *Frassetto LA, Nash E, Morris RC, Jr, Sebastian A.* Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2000; 58: 748-52.
 36. *Perazella MA.* Drug-induced hyperkalemia; old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109: 307-14.
 37. *Croom KF, Perry CM.* Eplerenone; a review of its use in essential hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 51-69.
 38. *Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A.* Hyperkalemia in hospitalized patients; causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 917-24.
 39. *Sica DA, Hess M.* Pharmacotherapy in congestive heart failure: aldosterone receptor antagonism: interface with hyperkalemia in heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 259-64.
 40. *Brater DC.* Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319: 38-50.
 41. *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.
 42. *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.
 43. *Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-30.
 44. *Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al.* Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.
 45. *Sarafidis PA, Bakris GL.* Resistant Hypertension An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
 46. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-7.
 47. *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.
 48. *Liamis G, Milionis H, Elisaf M.* A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-53.
 49. *Wilcox CS.* Diuretics. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 2345-79.
 50. *Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS.* Hyponatraemia and Moduretic-grand mal seizures; a review. *J R Soc Med* 1989; 82: 479-83.
 51. *Ashraf N, Locksley R, Arieff AI.* Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981; 70: 1163-8.
 52. *Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ.* Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-6.
 53. *Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M.* Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Investig Med* 2007; 55: 36-44.
 54. *Spital A.* Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999; 19: 447-52.
 55. *Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, Marley JE.* Hyponatraemia and hypokalaemia due to indapamide. *Med J Aust* 2002; 176: 219-21.

56. *Byatt CM, Millard PH, Levin GE.* Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med* 1990; 83: 704-8.
57. *Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK.* Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003; 96: 911-7.
58. *Booker JA.* Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients; the role of thiazide therapy and stress. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 108-13.
59. *Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH.* Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106-11.
60. *Shah PJ, Greenberg WM.* Water intoxication precipitated by thiazide diuretics in polydipsic psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1424-5.
61. *Sica DA.* Diuretic-related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 532-40.
62. *Wilcox CS.* New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798-805.
63. *Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N.* Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971; 75: 853-63.
64. *Ghose RR.* Reset osmostat after diuretic treatment. *Br Med J* 1977; 2: 1063.
65. *Dyckner T, Wester PO.* Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. *Lancet* 1981; 1: 585-6.
66. *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.
67. *Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI.* Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia. Rapid correction and possible relation to central pontine myelinolysis. *Am J Med* 1985; 78: 897-902.
68. *Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM.* Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989; 35: 69-75.
69. *Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP.* Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-30.
70. *Decaux G, Soupart A.* Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003; 326: 25-30.
71. *Quamme GA.* Renal magnesium handling; new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-95.
72. *Davies DL, Fraser R.* Do diuretics cause magnesium deficiency? *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 1-10.
73. *Cocco G, Iselin HU, Strozzi C, Cesana B, Baumeler HR.* Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 335-8.
74. *Ryan MP.* Diuretics and potassium/magnesium depletion. Directions for treatment. *Am J Med* 1987; 82: 38-47.
75. *Kingston ME, Al Siba'i MB, Skooge WC.* Clinical manifestations of hypomagnesemia. *Crit Care Med* 1986; 14: 950-4.
76. *Kroenke K, Wood DR, Hanley JF.* The value of serum magnesium determination in hypertensive patients receiving diuretics. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1553-6.
77. *Atsmon J, Dolev E.* Drug-induced hypomagnesaemia; scope and management. *Drug Saf* 2005; 28: 763-88.
78. *Dorup I, Skajaa K, Thybo NK.* Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. *J Intern Med* 1993; 233: 117-23.
79. *Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC.* Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9: 210-4.
80. *Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos P, et al.* Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1070-5.
81. *Whang R, Whang DD, Ryan MP.* Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40-5.
82. *Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM.* New guidelines for potassium replacement in clinical practice; a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2429-36.
83. *Pak CY.* Correction of thiazide-induced hypomagnesemia by potassium-magnesium citrate from review of prior trials. *Clin Nephrol* 2000; 54: 271-5.
84. *Bundy JT, Connito D, Mahoney MD, Pontier PJ.* Treatment of idiopathic renal magnesium wasting with amiloride. *Am J Nephrol* 1995; 15: 75-7.
85. *Friedman PA, Bushinsky DA.* Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol* 1999; 19: 551-6.
86. *Lajeunesse D, Brunette MG.* The hypocalciuric effect of thiazides: subcellular localization of the action. *Pflügers Arch* 1991; 417: 454-62.
87. *Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L.* Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers; a randomized controlled study. *J Intern Med* 2001; 250: 144-53.
88. *Sakhaee K, Nicar MJ, Glass K, Zerwekh JE, Pak CY.* Reduction in intestinal calcium absorption by hydrochlorothiazide in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1037-43.
89. *Carroll MF, Schade DS.* A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1959-66.
90. *Shimizu T, Nakamura M, Yoshitomi K, Imai M.* Interaction of trichlormethiazide or amiloride with PTH in stimulating Ca_2^+ absorption in rabbit CNT. *Am J Physiol* 1991; 261: F36-F43.
91. *Friedman PA, Gesek FA.* Stimulation of calcium transport by amiloride in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 1995; 48: 1427-34.
92. *Shankar SS, Brater DC.* Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal*

- Physiol 2003; 284: F11-F21.
93. *Mundy GR, Guise TA.* Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997; 103: 134-45.
94. *Heller I, Halevy J, Cohen S, Theodor E.* Significant metabolic acidosis induced by acetazolamide. Not a rare complication. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1815-7.
95. *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.
96. *Wagner CA, Geibel JP.* Acid-base transport in the collecting duct. *J Nephrol* 2002; 5: S112-S127.
97. *Palmer BF, Alpern RJ.* Normal acid-base balance. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 141-57.
98. *Hulter HN, Licht JH, Glynn RD, Sebastian A, Ilnicki LP.* Pathophysiology of chronic renal tubular acidosis induced by administration of amiloride. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 637-53.
99. *O'Connell JE, Colledge NR.* Type IV renal tubular acidosis and spironolactone therapy in the elderly. *Postgrad Med J* 1993; 69: 887-9.
100. *Loon NR, Wilcox CS.* Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 287-92.
101. *Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L.* Adaptations to chloride-depletion alkalosis. *Am J Physiol* 1991; 261: R771-R781.