

ραμένα σωληνάρια 2ης τάξης, όπως και στα αθροιστικά σωληνάρια κι έτσι να αυξάνη η ποσότητα των ούρων, όπως και σε όποιο διαβήτη που η ημερήσια ποσότητα των ούρων μπορεί να ξεπεράση ακόμα και τα 15-25 λίτρα. Πρόσθετα, τα επίπεδα της καλιαιμίας συνδεονται άμεσα με την παραγόμενη αλδοστερόνη απ' τα επινεφρίδια, η οποία αυξάνει σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας, μειώνοντας την αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων και αυξάνοντας το αποβαλλόμενο κάλιο με τα ούρα ή τα αντίθετα σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας, οπότε έχουμε μείωση της αλδοστερόνης, αύξηση των αποβαλλόμενων ούρων και μείωση του καλίου που αποβάλλεται μ' αυτά.

Τα παραπάνω, μαζί με πληθώρα πρόσθετων παραδειγμάτων, πείθουν πως στον οργανισμό υπάρχει ένα ολόκληρο σύστημα, με μια πληθώρα παρεμβάσεων που ρυθμίζουν την παραγωγή, την σύνθεση και τον όγκο των ούρων που αποβάλλονται. Βέβαια, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε την παρέμβαση και των ίδιων των νεφρών που έχουν την ικανότητα να απεκκρίνουν ή να κατακρατούν οξέα και βάσεις (φωσφορικά ή διττανθρακικά αντίστοιχα) και να συμμετέχουν στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού ή στην αποκατάσταση των διαταραχών της και βέβαια διάφορες ουσίες όπως η νικοτίνη και άλλες με αγγειοσυσπαστική δράση ή ορμόνες που η χορήγησή τους συνοδεύεται από κατακράτηση νατρίου, όπως τα κορτικοστεροειδή, μειώνουν τον όγκο των ούρων.

Για να συζητήσουμε όμως, για τα διουρητικά, θα πρέπει να θυμώμαστε την ανατομία και την φυσιολογία του νεφρώνα με το έλυτρο του Bowman (το τυφλό άκρο των ουροφόρων σωληναρίων με το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο), το εσπειραμένο σωληνάριο 1ης τάξης που ακολουθεί και μεταπίπτει στην αγκύλη του Henle, για να καταλήξη με το εσπειραμένο σωληνάριο 2ης τάξης στα αθροιστικά σωληνάρια που θα οδηγήσουν στις νεφρικές κάλυκες και στην νεφρική πύελο όπου συγκεντρώνεται το ούρο, για να αποβληθή μέσα απ' τους ουρητήρες στην ουροδόχο κύστη κι από 'κει με την ουρήθρα, να απομακρυνθή απ' τον οργανισμό. Η παθητική διήθηση του προσούρου στο έλυτρο του Bowman θα δώσει το τελικό ούρο, με την επαναρρόφηση του νερού και την απέκκριση ή επαναρρόφηση ουσιών, με την ενεργητική συμμετοχή των εσπειραμένων ουροφόρων σωληναρίων.

2.12.2. Φαρμακολογία

Στα διουρητικά φάρμακα συγκαταλέγονται όσα έχουν για βασική τους δράση την αύξηση των αποβαλλόμενων ούρων, με πρώτη και κύριά τους δράση στο νεφρό, δηλαδή στους νεφρώνες και σαν προέκταση μια δράση αντιαλδοστερονική. Έτσι, στα διουρητικά δεν συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που παρουσιάζουν άλλη κύρια δράση και που έμμεσα αυξάνουν τη

διούρηση, όπως για παράδειγμα τα καρδιοτονωτικά με κεντρική δράση στην καρδιά τα οποία αυξάνουν την θετική ινότροπη δράση της καρδιάς και που βέβαια αυξάνουν και την ποσότητα των ούρων σαν αποτέλεσμα της τελευταίας. Όμοια, παρά την επίπτωση στη διούρηση δεν μπορούν να καταταγούν και να μελετηθούν μαζί με τα διουρητικά κάποια κορτικοστεροειδή και άλλα.

Σήμερα, μετά την εγκατάληψη των υδραργυρικών διουρητικών απ' τον λόγο της αυξημένης τοξικότητας και του χλωριούχου αμμωνίου ή του χλωριούχου ασβεστίου που προκαλούσαν διούρηση κάτω από μια γενικότερη διαταραχή του οργανισμού, δηλαδή απ' την πρόκληση μεταβολικής οξέωσης, τα σε χρήση διουρητικά περιλαμβάνουν φάρμακα με αλατοδιουρητική δράση ή που δρουνε ωσμωτικά.

Τα φάρμακα με *αλατοδιουρητική δράση* βοηθάνε στην αποβολή ιόντων χλωρίου, τα οποία συμπαρασύρουν νάτριο με την μορφή του NaCl κι έτσι συμπαρασύρουν την αποβολή νερού, κατά ποικίλους μηχανισμούς ή αποβάλλουν διττανθρακικές ρίζες -HCO_3 που ενώνονται με νάτριο (^+Na) και συμπαρασύρουν νερό, όπως οι αναστολείς της καρβοανυδράσης.

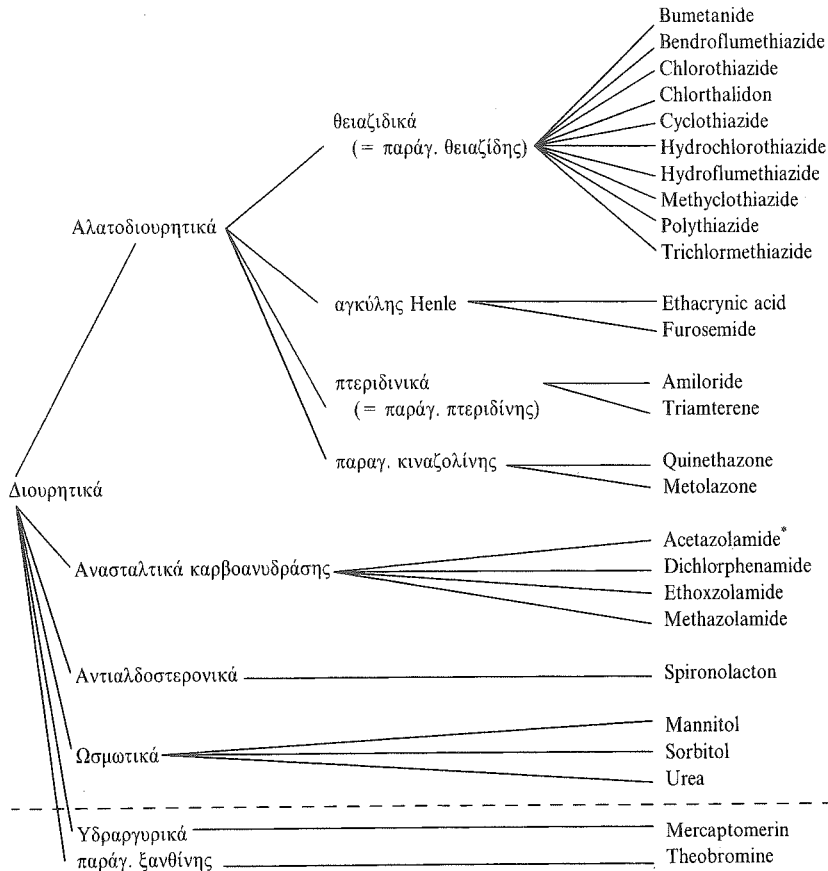
Αυτά πάλι που δρουνε *ωσμωτικά*, αυξάνουν την ωσμωτική πίεση στο θαυμάσιο σπείραμα του νεφρώνα, με αποτέλεσμα να αποβάλλεται νερό και να μην προλαβαίνει να επαναρροφηθή το νάτριο το οποίο αποβάλλεται, ενώ συναποβάλλονται κάλιο, μαγνήσιο, ουρία, ουρικό οξύ κ.ά.

Μια ξεχωριστή κατηγορία αποτελεί η *σπιρονολακτόνη* με την αντιαλδοστερονική της δράση, όπως και οι *ξανθίνες* με κύριο εκπρόσωπο την θεοβρωμίνη, οι οποίες όμως εμφανίζουν μια ήπια διουρητική δράση που στηρίζεται στη βελτίωση της αιμάτωσης του νεφρού που προκαλούν, μαζί με μια βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και μια μικρή μείωση της επαναρρόφησης νερού που εμφανίζουν στα ουροφόρα σωληνάκια 1ης τάξης.

Απ' όλα τα διουρητικά φάρμακα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την οφθαλμολογία παρουσιάζουν τα ωσμωτικής δράσης και τα ανασταλτικά της καρβοανυδράσης. Και οι δυο κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση κύρια του οξέος γλαυκώματος και είναι αυτονόητο ότι, η εφαρμογή τους αφορά γενική θεραπεία και όχι τοπική στο μάτι. Εξαιρεση αποτελεί η εισαγωγή τελευταία στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος της *dorzolamide* (παράγωγο της *acetazolamide*) η οποία αποτελεί επίτευγμα αφού, μόνη ή σε συνδυασμό με β-αποκλειστές, χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γλαυκώματος εφαρμοζόμενη τοπικά, απαλλαγμένη βασικά των ανεπιθυμητών ενεργειών των άλλων αντιγλαυκωματικών, με πολύ καλά αποτελέσματα (δες κεφ. 2.5). Ειδικά οι αναστολείς της καρβοανυδράσης χρησιμοποιούνται σ' όλες τις περιπτώσεις γλαυκώματος, όταν δεν δίνουν

Πίν. 38 — Τρόπος δράσης των διουρητικών φαρμάκων (↑αύξηση, ↓μείωση)

κατηγορία διουρητικών φαρμάκων	τόπος δράσης στο ουροφόρο σωληνάριο		πρόσθετη δράση αποβολής στοιχείων στα ούρα
	έλυτρο Bowman	εσπειραμένα σωληνάρια	
Αλατοδιουρητικά: Θειαζιδικά		παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση των ιόντων ^+Na στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και αποβάλλουν $NaCl$ συμπαρασύροντας την αποβολή H_2O	$\uparrow K, ^-HCO_3, ^{++}Mg,$ $^-PO_4, ^+Br, ^-J, ^{++}Ca$ $\downarrow NH_3, ^+Li,$ ουρικό οξύ (↑ ουρικό οξύ αίματος)
Αγκύλης Henle		αναστέλλουν την επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών στην ανιούσα μοίρα της αγκύλης του Henle και μειώνουν την επαναρρόφηση των ιόντων ^+Na και ^-Cl στα εσπειραμένα σωληνάρια 2ης τάξης, ενώ ασκούν μια ανασταλτική δράση στην μεταφορά ηλεκτρολυτών στα εσπειραμένα σωληνάρια 1ης τάξης	$\uparrow K, ^-HCO_3, ^{++}Mg,$ $^-PO_4, ^+NH_4, ^{++}Ca$
Πτεριδικά		μειώνουν την επαναρρόφηση των ιόντων ^+Na στα ουροφόρα σωληνάρια	$\uparrow K, ^{++}Mg, ^{++}Ca,$ $^-HCO_3$
Ανασταλτικά καρβοανυδράσης		αναστέλλουν τη δράση της καρβονικής ανυδράσης κι έτσι δεν δίνεται $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$, αλλά $^+H + ^-HCO_3$, οπότε το τελευταίο ενώνεται με ιόντα ^+Na και δίνει $NaHCO_3$ που αποβάλλεται με τα ούρα, συμπαρασύροντας την αποβολή H_2O , ενώ έχουμε περίσσεια ^-Cl που επαναροφάται (= μεταβολική οξέωση)	$\uparrow K, ^{++}Ca, ^+Li$ $\downarrow NH_3, \text{ουρικό οξύ}$
Ωσμωτικά	αυξάνουν την πειραματική διήθηση	συμπαρασύρουν την αποβολή ^+Na καθώς αποβάλλουν H_2O	$\uparrow Na, ^-Cl, ^+K, ^+Li, ^{++}Mg,$ ουρία, ουρικό οξύ
Σπιρονολακτόνη		αυξάνει την αποβολή ιόντων ^+Na στα σωληνάρια 2ης τάξης μαζί και ^-Cl και H_2O	$\downarrow ^+K, ^+NH_4, ^-PO_4$
Υδραργυρικά		αναστέλλουν την μεταφορά ^-Cl στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και μειώνουν την επαναρρόφηση H_2O στα σωληνάρια 1ης και 2ης τάξης, ενώ παράλληλα δρουν στις σουλφυδρλικές ομάδες ($-SH$) των αφυδρογονασών, αναστέλλοντας την απορρόφηση H_2O .	$\uparrow ^{++}Mg$ (↑ ουρικό οξύ αίματος)
Ξανθίνες		μειώνουν την επαναρρόφηση H_2O στα εσπειραμένα σωληνάρια 1ης τάξης	



Πίν. 39 — Γεν. ταξινόμηση διουρητικών φαρμάκων.

(Σημ.: Βασικά, επειδή και οι άλλες ομάδες μπορούν να θεωρηθούν αλατοδιουρητικής δράσης, οι διάκριτες κατηγορίες των διουρητικών φαρμάκων είναι: τα αλατοδιουρητικά, τα ωσμωτικής δράσης, τα αντιαλδοστερονικά και τα παράγ. της ξανθίνης.

αποτέλεσμα τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα που εφαρμόζονται τοπικά, αλλά και σε περιπτώσεις οφθαλμικού ζωστήρα ή μετεγχειρητικά σε εγχείρηση καταρράκτη, σε τραύματα του ματιού και προεγχειρητικά στο γλαύκωμα. Ο πρόσθετος λόγος χρήσης της στις παραπάνω παθήσεις του ματιού είναι ότι, έχει αποδειχθεί πως, η καρβοανυδράση, πέρα απ' τον νεφρό, υπάρχει και στο μάτι, ιδιαίτερα στον πρόσθιο θάλαμο και βασικά στις ακτινοειδείς προβολές, με αποτέλεσμα να εμπλέκεται στην παραγωγή υ-

* Απ' όλα τα αναφερόμενα διουρητικά, μόνον η dorzolamide (παράγωγο της acetazolamide) χορηγείται τοπικά στο μάτι, δρώντας αντιγλαυκωματικά (δες σχετικά κεφ. 2.5).

δατοειδούς υγρού, οπότε αναστολή της δράσης της επιφέρει μείωση του παραγόμενου υδατοειδούς υγρού. Έτσι, οι αναστολείς της καρβοανυδράσης, όταν χορηγούνται σε γενική θεραπεία, εξασφαλίζουν αύξηση της διούρησης, δρώντας στον νεφρό, με έμμεσο αποτέλεσμα την πτώση της ενδοφθάλμιας πίεσης, αλλά και άμεσο αποτέλεσμα στο μάτι, μειώνοντας την παραγωγή υδατοειδούς υγρού.

2.12.3. Ενδείξεις

Σε ό,τι αφορά το μάτι αναφέρθηκε πιο πάνω πως, το γλαύκωμα αποτελεί κύρια ένδειξη εφαρμογής γενικής θεραπείας με διουρητικά των ομάδων των αναστολέων της καρβοανυδράσης και των διουρητικών που δρουν ωσμωτικά, εφ' όσον δεν δίνει τα προσδοκόμενα αποτελέσματα η τοπική εφαρμογή αντιγλαυκωματικών. Ακόμα, οι αναστολείς της καρβοανυδράσης χρησιμοποιούνται προεγχειρητικά στο γλαύκωμα ή μετεγχειρητικά σε εγχείρηση καταρράκτη ή σε τραύματα του ματιού, όπως και σε οφθαλμικό ζωστήρα.

Γενικά όμως, τα διουρητικά χρησιμοποιούνται σε οιδήματα, σε ασκίτη, σε υπέρταση μόνα τους ή σε συνδυασμό με αντιϋπερτασικά φάρμακα, σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που επιθυμούμε να αποσυμφορήσουμε την κυκλοφορία, σε οξείες δηλητηριάσεις, σε αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης κ.ά., αναφέροντας την αδιευκρίνιστη δράση των θειαζιδικών διουρητικών στον άποιο διαβήτη, όπου κατά παράδοξο τρόπο, με την χορήγησή τους μειώνεται η διούρηση μέχρι και κατά 50%.

2.12.4. Ανεπιθύμητες δράσεις

Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης που ενδιαφέρουν ιδιαίτερα την οφθαλμολογία, με την αποβολή διττανθρακικών ριζών, μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολική οξέωση, όπως τα αλατοδιουρητικά με την αποβολή ιόντων ^-Cl μπορούν να προκαλέσουν μεταβολική αλκάλωση, με αποτέλεσμα και στις δυο περιπτώσεις ξαφνικά να αναστέλλεται η διούρηση, από αυτοάμυνα του οργανισμού. Να γιατί γενικά η εναλλαγή των δυο ομάδων μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική δράση· π.χ. χορήγηση για τρεις ημέρες αλατοδιουρητικό, τις άλλες τρεις ημέρες αναστολέα της καρβοανυδράσης και μια ημέρα διακοπή ανά εβδομάδα.

Πρόσθετα, τα ανασταλτικά της καρβοανυδράσης μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερικές διαταραχές, κρυσταλλουρία και δυσουρία, αλλεργικές αντιδράσεις ή και αύξηση της χολερυθρίνης, ενώ η χρήση τους αντενδείκνυται σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, σε υποχλωραιμική αλκάλωση ή σε φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια. Όμοια και η σπιρονολα-

κτόνη αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια με ανουρία, ενώ η χρήση της μπορεί να προκαλέσει αταξία, γυναικομαστία, μείωση της libido, διαταραχές του καταμηνίου κύκλου σε γυναίκες, πυρετό, κεφαλαλγία ή γαστρεντερικές διαταραχές. Ακόμα, τα αντιαλδοστερονικά δεν πρέπει να χορηγούνται σε καταστάσεις υπερκαλιαιμίας, ενώ τα παράγωγα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ανταγωνίζονται τη δράση τους, ίσως από κατάληψη των αντίστοιχων υποδοχέων.

Τα διουρητικά της αγκύλης δεν χορηγούνται σε ηπατική ανεπάρκεια γιατί μεταβολίζονται στο σπλάχν, ενώ είναι υπαρκτός ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας και ειδικά το αιθακρυνικό οξύ μπορεί να προκαλέσει θρομβοκυτταροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία ή να μειώσει τη δράση υποουρικού φαρμάκων. Η φουροσελίδη αυξάνει την τοξικότητα των αμινογλυκοσιδών απ' τα αντιβιοτικά (νευροτοξικότητα-κίνδυνος κώφωσης), μπορεί να απορυθμίσει το επίπεδο του σακχάρου του αίματος σε σακχαροδιαβητικούς-κίνδυνος υπεργλυκαιμίας και η χορήγησή της να προκαλέσει γαστρεντερικές ή αλλεργικές αντιδράσεις, χωρίς να αποκλείεται και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή κυκλοφορικής κατέρευσης απ' την αιμοσυμπύκνωση που προκαλεί, απ' την αποβολή μεγάλης ποσότητας νερού σε μικρό χρονικό διάστημα, αφού η δράση της αρχίζει άμεσα και διαρκεί 1-4 ώρες (ολική 6-8 ώρες) σε per os χορήγηση, ενώ σε iv. διαρκεί μέχρι 1-2 ώρες.

Τέλος, τα θειαζιδικά, για ν' αναφερθούμε στις κύριες ομάδες, μπορούν να προκαλέσουν δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, ψυχικές διαταραχές, επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας, να μειώσουν την αποβολή της κορτιζόλης ή της τριϊδοθυρονίνης και να δώσουν ψευδή αποτελέσματα των δοκιμασιών της ισταμίνης σε φαιοχρωμοκύττωμα. Επειδή τα διουρητικά της κατηγορίας αυτής είναι πολύ διαδεδομένα, επισημαίνουμε πως, η χρόνια χορήγησή τους, με την παρεμπόδιση επαναρρόφησης ^{+}Na που προκαλούν, οδηγούν στην αύξηση της έκκρισης ρενίνης, ίσως μέσα από κάποιες προσταγλανδίνες· αυτή η ρενίνη δρα στις α_2 -σφαιρίνες του αίματος και σχηματίζει κατά σειρά αγγιοπαισίνη I, II και III που διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης, η οποία με τη σειρά της επαναρροφά $NaCl$, ^{+}K και H_2O και με τελικό αποτέλεσμα να μειώνεται η διούρηση (= δευτεροπαθής υπεραλδεστερονισμός).

2.12.5. Δοσολογία - τρόπος χορήγησης

Αναφέραμε πως, ακόμα και σε ό,τι αφορά τις οφθαλμικές παθήσεις και ιδιαίτερα τις περιπτώσεις γλαυκώματος, τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται είναι κατά κύριο λόγο τα ανασταλτικά της καρβοανυδράσης και κατά δεύτερο αυτά που δρουν ως ωσμωτικά και είναι τα μόνα στα οποία θα ανα-