

Η παθοφυσιολογία του οιδήματος

Ε. Κουλουριδής.
Παθολόγος - Νεφρολόγος.
Δ/ντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

1. Εισαγωγή

Η εμφάνιση γενικευμένου οιδήματος αποτελεί την κλινική εκδήλωση της αύξησης του εξωκυτταρίου όγκου και χαρακτηρίζεται από την άθροιση μεγάλων ποσοτήτων νερού στον διάμεσο ιστό. Κλινικά θα εμφανιστεί οίδημα εάν η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου υπερβαίνει το 10% του σωματικού βάρους. Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή που οδηγεί στην εμφάνιση του οιδήματος συνίσταται στην αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου από τους νεφρούς και την συνέπεια αυτής αυξημένη επαναρρόφηση νερού.

Για πάρα πολλούς αιώνες η παθογένεια του οιδήματος ήταν σκοτεινή και η θεραπευτική του αντιμετώπιση περιστασιακή έως ότου το 1896 ο Starling¹ έθεσε τα θεμέλια της σύγχρονης γνώσης των μηχανισμών παλίνδρομης μετακίνησης υγρών, από το τοίχωμα του τριχοειδούς στον διάμεσο ιστό, ως αποτέλεσμα των μεταβολών της υδροστατικής και κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος και του διαμέσου υγρού (νόμος του Starling).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του οιδήματος, με την χρήση διουρητικών, ακολούθησε πολύ αργότερα όταν το 1919 ο Alfred Vogl² τριτοετής φοιτητής της ιατρικής, παρατήρησε, τυχαία, την διουρητική δράση ενός νέου αντισυφιλιδικού φαρμάκου του Novasuroi, το οποίο ήταν οργανική ένωση του υδραργύρου. Το μεγάλο βήμα, όμως, στην θεραπεία του οιδήματος έγινε την δεκαετία του '50, με την ανακάλυψη της ακεταζολαμίδης το 1954, της χλωροθειαζίδης το 1957 και της φουροσεμίδης το 1959.

Είναι ανάγκη να διευκρινιστεί ότι οι οιδηματικές καταστάσεις μπορεί να έχουν κοινή κλινική εικόνα δεν έχουν όμως κοινή παθογένεια. Πρώτος ο Ιπποκράτης (470-377 π.Χ.) στα "Προγνώστικά" αναφέρει για τις υδρωπικίες τα εξής: "Οι δε υδρωπες οι εκ των οξέων νοσημάτων πάντες κακοί ούτε γαρ του πυρός απαλλάσσουσιν, επώδυνοι τε είσι κάρτα και θανατώδεις. Αρχονται δε οι πλείστοι μεν από των κενεώνων και της οσφύος, οι δε από του ήπατος, οίσι μεν ουν από των κενεώνων και της οσφύος αι αρχαί γίνονται, οι τε πόδες οιδέουσι...".

2. Παθοφυσιολογία του οιδήματος.

Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή η οποία οδηγεί στην εμφάνιση οιδήματος συνίσταται στην δημιουργία σταθερής κατάστασης η οποία χαρακτηρίζεται από **θετικό ισοζύγιο νατρίου**³ και ως εκ τούτου συνακόλουθη αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου.

Οι Παθολογικές καταστάσεις στις οποίες απαντάται αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου και εμφάνιση οιδήματος παρουσιάζουν είτε μειωμένη πληρότητα (under filling) είτε **αυξημένη πληρότητα** (overfilling) του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας,

Χαρακτηριστικά παραδείγματα μειωμένης πληρότητας του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας είναι η Καρδιακή ανεπάρκεια και η περιοριστική περικαρδίτιδα, ενώ η μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα αποτελεί χαρακτηριστική περίπτωση υπερπλήρωσης του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

2α. Μειωμένη πληρότητα αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας

Υπό φυσιολογικές συνθήκες το αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας περιέχει το 15% του συνολικού όγκου του αίματος⁴, ενώ το υπόλοιπο ευρίσκεται στο φλεβικό σκέλος είτε υπό συνθήκες βραδείας κυκλοφορίας είτε υπό συνθήκες λίμνασης, σε διάφορα όργανα, ως εφεδρεία για την άμεση αναπλήρωση απωλετών όγκου η ολικού αίματος. Η πληρότητα σε αίμα του αρτηριακού δικτύου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την φυσιολογική αιμάτωση των ιστών και καθορίζεται από δύο παράγοντες: 1. Την καρδιακή παροχή και 2. τις περιφερικές αντιστάσεις οι οποίες, εν προκειμένω, καθορίζουν την χωρητικότητα του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας⁵.

Το σύστημα ογκορύθμισης του ανθρώπινου οργανισμού αντιλαμβάνεται τις μεταβολές πληρότητας του αρτηριακού δικτύου και ρυθμίζει, αντιστρόφως ανάλογα, την επαναρρόφηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς. Το πρωταρχικό ερέθισμα για την ενεργοποίηση του συστήματος ογκορύθμισης φαίνεται ότι είναι ένα υποθετικό μέγεθος, ο **Δραστικός Όγκος Αίματος (ΔΟΑ)**, ο οποίος καθορίζεται από το πηλίκο της Καρδιακής Παροχής προς την διατασιμότητα των αγγείων και εισήχθη για πρώτη φορά από Peters⁶ το 1948. Το φυσικό μέγεθος που γίνεται αντιληπτό από ειδικούς υποδοχείς του συστήματος ογκορύθμισης είναι η μηχανική τάση του τοιχώματος των αρτηριών η οποία μειώνεται σε περιπτώσεις μείωσης του ΔΟΑ ενώ το αντίθετο συμβαίνει όταν αυτός αυξάνεται.

Η μείωση του ΔΟΑ κινητοποιεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού σε δύο φάσεις.

I. Άμεση δραστηριοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (αύξηση της καρδιακής παροχής - αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων - σύσπαση του τοιχώματος των φλεβών και αυξημένη επαναφορά αίματος στην καρδιά). Αύξηση της παραγωγής ρενίνης και δραστηριοποίηση του άξονα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης και μη ωσμωτική αύξηση της έκκρισης Αργίνης - Βαζοπρεσίνης (AVP)⁴.

II. Η ενεργοποίηση των παραπάνω μηχανισμών, στο επίπεδο του νεφρού, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων στην νεφρική κυκλοφορία η οποία προκύπτει από την σύσπαση του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριδίου. Η σύσπαση, όμως, του απαγωγού αρτηριδίου είναι πολύ εντονότερη από αυτήν του προσαγωγού με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πίεση διήθησης εντός του νεφρικού σπειράματος σε μία προσπάθεια διατήρησης του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (GFR) όσο το δυνατόν εγγύτερα στα φυσιολογικά όρια^{7,9}. Η προσαρμοστική

αυτή αντίδραση του νεφρού οφείλεται στην δράση της αγγειοτενσίνης II.

Η συνολική επίδραση των προσαρμοστικών μηχανισμών στο επίπεδο του νεφρού έχει ως αποτέλεσμα μικρή μείωση του GFR και μεγάλη μείωση της Νεφρικής Ροής Πλάσματος (RPF). Η συγκεκριμένη μεταβολή των εν λόγω μεγεθών οδηγεί σε αύξηση του Κλάσματος Διήθησης (FF), το οποίο ορίζεται ως το πηλίκο του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης προς την Νεφρική Ροή Πλάσματος ($FF = GFR/RPF$).

Η αύξηση του Κλάσματος Διήθησης οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς η οποία συνεχίζεται ες αεί, όσο ο ΔΟΑ παραμένει χαμηλός, ακόμη και εάν ο εξωκυττάριος όγκος έχει υπέρμετρα αυξηθεί (παράδοση αντί-ναυροδύρηση σε οιδηματικές καταστάσεις που συνοδεύουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση ήπατος με ασκίτη ακόμα και επί παρουσίας βαριάς υπονατριάμιας).

2β. Αυξημένη πληρότητα αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

Ταχεία αύξηση του εξωκυττάριου όγκου απαντάται σε καταστάσεις όπου ο νεφρός έχει χάσει την ικανότητα του να ρυθμίζει το προσλαμβανόμενο ποσό νατρίου και ύδατος με τις τροφές, όπως αυτό συμβαίνει στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια λοιμώδους ή άλλης αιτιολογίας.

Το γενεσιουργό αίτιο της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου στην προκειμένη περίπτωση είναι η μεγάλη μείωση του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (GFR) με αποτέλεσμα ο νεφρός να αδυνατεί πλέον να ρυθμίσει το ισοζύγιο νατρίου και νερού. Το γεγονός αυτό οδηγεί βαθμιαία σε αύξηση του όγκου αίματος και του διαμέσου υγρού με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης, διάμεσου οιδήματος και όχι σπάνια πνευμονικού οιδήματος.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η περιεκτικότητα του ανθρώπινου οργανισμού σε νερό αντιπροσωπεύει, περίπου, το 60 % του σωματικού βάρους στον άνδρα και το 58 % στην γυναίκα. Για παράδειγμα ο οργανισμός ανδρός σωματικού βάρους 70 Kg και περιέχει 42 Kg (Lt) νερό.

Η κατανομή του νερού μεταξύ ενδοκυττάριου χώρου και εξωκυττάριου χώρου καθορίζεται από την ωσμωτικότητα του κάθε διαμερίσματος και, πάντα σε φυσιολογικές συνθήκες, ο ενδοκυττάριος περιέχει το 60 % του νερού (περίπου 25 Lt) και ο εξωκυττάριος το 40 % (περίπου 17 Lt). Το νερό στον εξωκυττάριο χώρο κατανέμεται στον ενδοαγγειακό χώρο, κυρίως ως πλάσμα του αίματος (περίπου 3 Lt) και στο διάμεσο χώρο (περίπου 14Lt).

Η κυρίαρχη ωσμωτικά δραστική ουσία του εξωκυττάριου χώρου, η οποία καθορίζει και το μέγεθος του, είναι το νάτριο ενώ το μέγεθος του ενδοαγγειακού χώρου καθορίζεται, κυρίως, από τα λευκώματα του ορού και ιδίως από την λευκωματίνη, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν διαπερνά την μεμβράνη των τριχοειδών αγγείων και περιορίζεται αποκλειστικά στον ενδοαγγειακό χώρο^{10,11}.

Κατά την φάση της αιματικής ροής σε επίπεδο

τριχοειδών επιτελείται ευρεία ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του ενδοαγγειακού και του διάμεσου χώρου η οποία είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία και την θρέψη των κυττάρων. Η ανταλλαγή αυτή επιτυγχάνεται με την διφασική διήθηση νερού, κατά μήκος του τριχοειδούς από το αρτηριακό προς το φλεβιδικό άκρο του, ούτως ώστε η μεγαλύτερη ποσότητα νερού που εξαγγειώνεται από το αρτηριδιακό άκρο να επανέρχεται εντός αυτού στο φλεβιδικό άκρο και η υπόλοιπη, μικρή ποσότητα, να απάγεται από τα λεμφικά αγγεία, ούτως ώστε, υπό φυσιολογικές συνθήκες αποφεύγεται η άθροιση νερού στον διάμεσο χώρο και η δημιουργία οιδήματος.

Οι δυνάμεις οι οποίες διέπουν την παλίνδρομη μετακίνηση νερού κατά μήκος του τριχοειδούς περιγράφηκαν, για πρώτη φορά από τον Starling, το 1896, και είναι οι εξής: Η υδροστατική πίεση στον αυλό του τριχοειδούς (Πτρ), η οποία τείνει να εξαγγειώσει νερό προς τον διάμεσο χώρο, η ωσμωτική πίεση που επικρατεί στο εσωτερικό του τριχοειδούς (πτρ), η οποία τείνει να επαναφέρει νερό στον αυλό του τριχοειδούς, η υδροστατική πίεση του διαμέσου χώρου (Πδχ), η οποία τείνει να επαναφέρει νερό στον αυλό του τριχοειδούς και η ωσμωτική πίεση του διαμέσου χώρου (πδχ) η οποία τείνει να εξαγγειώσει νερό από τον αυλό του τριχοειδούς.

Η τελική συνιστάμενη των παραπάνω δυνάμεων, η οποία παριστά την Πίεση Διήθησης (ΠΔ) δίδεται από τον εξής μαθηματικό τύπο:

$$\text{ΠΔ} = \text{Lp} \cdot \text{A} [(\text{Πτρ} - \text{Πδχ}) - \sigma(\text{πτρ} - \text{πδχ})]$$

Lp = Υδραυλική διαπερατότητα της τριχοειδικής μεμβράνης / μονάδα

επιφάνειας.

A = Συνολική επιφάνεια διήθησης.

σ = Διαπερατότητα τριχοειδικής μεμβράνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Είναι προφανές ότι μεγάλη εξαγγείωση υγρού από τον αυλό του τριχοειδούς προς τον διάμεσο χώρο και δημιουργία οιδήματος θα επισυμβεί στις εξής περιπτώσεις:

1. Αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών (τοξικά και άλλα αίτια).
2. Αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον αυλό του τριχοειδούς (εκτεταμένη διαστολή των προτριχοειδικών σφιγκτήρων, αύξηση του όγκου αίματος, αύξηση της φλεβικής πίεσης).
3. Μείωση της ωσμωτικής πίεσης στον αυλό του τριχοειδούς (μεγάλη ελάττωση των πρωτεϊνών του πλάσματος).
4. Μειωμένη απαγωγή της λέμφου από τον διάμεσο χώρο (απόφραξη λεμφαγγείων ή διήθηση λεμφαδένων φλεγμονώδους ή καρκινικής αιτιολογίας).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο διάμεσος χώρος παρουσιάζει ορισμένες ιδιομορφίες οι οποίες λειτουργούν προστατευτικά κατά της εμφάνισης οιδήματος¹².

α) Το υγρό του διάμεσου χώρου δεν είναι ελεύθερο και δεν μετακινείται εξ αιτίας του γεγονότος ότι

κατανέμεται ομοιόμορφα μεταξύ μυριάδων νηματιών πρωτεογλυκάνης τα οποία πληρούν τον διάμεσο χώρο και το σύνολο υγρού και νηματιών δημιουργεί μία συνεχή μάζα με χαρακτηριστικές πηκτής.

β) Υπό φυσιολογικές συνθήκες η πίεση του διάμεσου χώρου είναι περίπου 3 mmHg χαμηλότερη της ατμοσφαιρικής, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η ατμοσφαιρική πίεση ασκεί συνεχώς μία θετική πίεση στον διάμεσο χώρο η οποία τείνει να επαναφέρει νερό προς τον αυλό του τριχοειδούς και προκειμένου να δημιουργηθεί οίδημα πρέπει η πίεση του διάμεσου χώρου να υπερβεί την ατμοσφαιρική.

γ) Η ροή της λέμφου από τον διάμεσο χώρο προς τα λεμφαγγεία μπορεί να αυξηθεί στο 10-πλάσιο έως 50-πλάσιο με αποτέλεσμα αφ' ενός να χρειάζεται εξαγγείωση μεγάλων ποσοτήτων υγρού για την δημιουργία οιδήματος αφ' ετέρου όμως η αυξημένη απαγωγή της λέμφου συμβάλλει στην απομάκρυνση των πρωτεϊνών του διαμέσου χώρου μειώνοντας συνεχώς την ωσμωτική του πίεση.

3. Το οίδημα σε επιμέρους κλινικές οντότητες.

Όπως αναφέρθηκε ήδη το οίδημα, ως κλινική οντότητα, δεν έχει κοινή αιτιολογία αλλά ούτε και την ίδια θεραπευτική αντιμετώπιση κρίνεται επομένως σκόπιμο να παρατεθούν στην συνέχεια οι επί μέρους παθήσεις οι οποίες, συνήθως, συνοδεύονται από οίδημα και να εξεταστούν χωριστά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και η θεραπευτική αντιμετώπιση τους.

Από την πληθώρα των παθολογικών καταστάσεων οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση οιδήματος θα περιοριστούμε σε αυτές που απαντώνται συχνότερα στην κλινική πράξη και αντιμετωπίζονται συνήθως στα πλαίσια της εσωτερικής παθολογίας και είναι οι εξής:

1. Η Καρδιακή ανεπάρκεια
2. Το νεφρωσικό σύνδρομο
3. Η κίρρωση του ήπατος με ασκίτη

3.1. Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ο εξωκυττάριος όγκος, ο όγκος πλάσματος και ο όγκος αίματος είναι αυξημένα εξ αιτίας του γεγονότος ότι ο νεφρός έχει χάσει την ικανότητα του να αποβάλει το προσλαμβανόμενο ποσό νατρίου και νερού με τις τροφές και το τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση γενικευμένου οιδήματος, πολλές φορές ανά σάρκα. Η συγκεκριμένη ανεπάρκεια του νεφρού οφείλεται στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας προκαλεί μειωμένη πλήρωση του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας¹³.

Η "υπέρμετρη" αυτή αντίδραση του νεφρού στις μεταβολές πληρότητας του αρτηριακού δικτύου οφείλεται στο γεγονός της εξαιρετικής σπουδαιότητας του εν λόγω δικτύου στην απρόσκοπη προσφορά αίματος σε ζωτικά όργανα και ιστούς του σώματος η οποία επιτυγχάνεται, υπό φυσιολογικές συνθήκες, με την χρήση μιας πολύ μικρής ποσότητας αίματος, μόλις το 15 % του ολικού όγκου αίματος ή το 2 % του ολικού ποσού ύδατος του οργανισμού το οποίο περιέχεται στο αρτηριακό δίκτυο¹³.

Ο κεντρικός ρόλος του αρτηριακού δικτύου στην

αιμάτωση των ιστών σε συνδυασμό με την μικρή περιεκτικότητα του σε αίμα επιβάλουν την συνεχή πληρότητα του προκειμένου να ανταποκριθεί επαρκώς στην λειτουργία που του έχει καθορίσει η φύση. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο έχει προικιστεί με την ικανότητα "αντίληψης" έστω και ελάχιστων μεταβολών του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, γεγονός το οποίο του προσδίδει κεντρικό ρόλο στην διαδικασία ογκορύθμισης του οργανισμού.

Σε καταστάσεις όπου μειώνεται η πληρότητα του αρτηριακού δικτύου (μείωση του ΔΟΑ) και απειλείται άμεσα η επαρκής αιμάτωση των ιστών, όπως εν προκειμένω συμβαίνει με την ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας, κινητοποιούνται άμεσα, εντός λεπτών, νευροορμονικοί μηχανισμοί οι οποίοι σκοπό έχουν την αύξηση της καρδιακής παροχής, την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και την αυξημένη επαναφορά αίματος στην καρδιά από το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας.

Επειδή η μείωση του ΔΟΑ γίνεται "αντιληπτή" ως μείωση του όγκου αίματος κινητοποιείται, σε δεύτερη φάση, ο νεφρός, εντός ωρών, ο οποίος αναλαμβάνει την "αποκατάσταση" του εξωκυτταρίου όγκου στο φυσιολογικό αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου και νερού¹⁴.

Στην πραγματικότητα δεν υφίσταται μείωση του εξωκυτταρίου όγκου, αντίθετα αυτός είναι αυξημένος, το σύστημα, όμως, των υποδοχέων που διαθέτει το αρτηριακό δίκτυο δραστηριοποιείται από μεταβολές της μηχανικής τάσης στο τοίχωμα των αρτηριών και όχι από μεταβολές της απόλυτης τιμής του όγκου αίματος που κυκλοφορεί σε αυτό.

Οι νευροορμονικοί μηχανισμοί που κινητοποιούνται επί καρδιακής ανεπάρκειας είναι αφ' ενός αγγειοσυσπαστικοί και νατριοκατακρατιτικοί αφ' ετέρου αγγειοδιασταλτικοί και νατριουρητικοί σε μία προσπάθεια εξισορρόπησης των διαταραχών που δημιουργούνται στον οργανισμό από τους πρώτους.

Οι αγγειοσυσπαστικοί και νατριοκατακρατιτικοί μηχανισμοί του αοργανισμού συνίσταται στην αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, αύξηση των επιπέδων της αργινίνης-βαζοπρεσίνης (μη ωσμωτική έκκριση) και αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης.

Αντίθετα οι αγγειοδιασταλτικοί και νατριουρητικοί μηχανισμοί συνίσταται σε αύξηση της παραγωγής Νιτροοξειδίου (NO) και αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, από το ενδοθήλιο, αύξηση της παραγωγής νατριουρητικών πεπτιδίων (ANP και BNP), καθώς και ήσσονος σημασίας αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), η ουσία -P (substance P), ο παράγοντας που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related factor), η αδρενομεντιουλίνη (adrenomedullin) και οι β-ενδορφίνες.

Η επί μέρους δραστηριότητα των αγγειοδραστικών παραγόντων στον νεφρό έχει ως εξής:

Σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης: Επί καρδιακής ανεπάρκειας το

σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης είναι διεγερμένο και έχει αποδειχθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της ρενίνης πλάσματος¹⁵. Η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος συνοδεύεται από υπονατρίαμία και κακή πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια¹⁶. Η χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην συμπτωματολογία των ασθενών και βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης τους¹⁷, φαίνεται, όμως, ότι η δράση των εν λόγω φαρμάκων δεν είναι πάντα ευεργετική και εξαρτάται από την νεφρική αιμάτωση, έχει αποδειχθεί ότι όταν η πίεση αιμάτωσης των νεφρών είναι ίση ή μεγαλύτερη από 70mmHg η χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνει την απέκκριση νατρίου ανεξάρτητα από την κάθαρση κρεατίνης¹⁸. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης είναι επίσης αυξημένα και η σημασία της ορμόνης στην κατακράτηση νατρίου αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση σπειρονολακτόνης (αναστολέα της αλδοστερόνης) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί νατριούρηση¹⁹.

Ειδικότερα σε ότι αφορά την Ang-II η αντινατριουρητική δράση της έχει δύο συνιστώσες: α) Την αιμοδυναμική επίδραση σε επίπεδο νεφρικού σπειράματος, όπου προκαλεί εντονότερη σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου, και αυξάνει το κλάσμα διήθησης με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού από το εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο⁹ και β) την απ' ευθείας επίδραση στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο όπου και αυξάνει την επαναρρόφηση νατρίου²⁰.

Αύξηση της δραστηριότητας του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ). Η δραστηριότητα του ΣΝΣ είναι αυξημένη στην καρδιακή ανεπάρκεια γεγονός το οποίο διαπιστώνεται από τα υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης στον ορό. Ασθενείς με επίπεδα νορανδρεναλίνης μεγαλύτερα από 800 pg/ml έχουν προσδόκιμο επιβίωσης ενός έτους λιγότερο από 40%²¹. Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου από το εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Πειράματα σε ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν ότι η απονεύρωση των νεφρών τους προκαλεί δραματική αύξηση της απέκκρισης νατρίου (denervation natriuresis)²². Εξ άλλου η χορήγηση κλονιδίνης (α2-ανταγωνιστής) σε πειραματόζωα με καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται με αύξηση της απέκκρισης νατρίου από τους νεφρούς²³ σε δόσεις όμως που να μην προκαλούν πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης.

Η αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, στην καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί άμεσο αντιροποιστικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού, μακροπρόθεσμα, όμως, ασκεί καταστροφικά αποτελέσματα δεδομένου ότι συμμετέχει στην υπερτροφία των μυοκαρδιακών ινών σε συνδυασμό με το σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης, Πέραν τούτου η

δράση της νοραδρελανίνης στα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι τοξική είτε δια μέσου αύξησης του ενδοκυτταρίου ασβεστίου είτε δια επαγωγής του μηχανισμού απόπτωσης. Η συγκεκριμένη δράση της νοραδρελανίνης φαίνεται ότι ασκείται δια μέσου των β και α αδρενεργικών υποδοχέων και προλαμβάνεται με την χορήγηση αναστολέων τους²⁴.

Μη ωσμωτική έκκριση Αργινίνης - Βαζοπρεσίνης (AVP). Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται απρόσφορη έκκριση AVP, σε σχέση με την ωσμωτικότητα του πλάσματος, η οποία παραμένει σε υψηλά επίπεδα ακόμα και επί παρουσίας υπονατριάμιας και δεν αναστέλλεται με την φόρτιση ύδατος²⁵. Η μη ωσμωτική έκκριση της AVP φαίνεται ότι διεγείρεται από τους τασεοϋποδοχείς υψηλών πιέσεων του καρωτιδικού βολβού, του αορτικού τόξου και των κοιλιών της καρδιάς. Το ερέθισμα διέγερσης των εν λόγω υποδοχέων αποτελεί, πιθανότατα, η μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής²⁶.

Η δράση της AVP στον νεφρό ασκείται στα επιθηλιακά κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου, δια μέσου των υποδοχέων V₂ της ορμόνης και συνίσταται σε αναδιάταξη των διαύλων ύδατος των κυττάρων (aquaporin - 2) οι οποίοι, υπό την επίδραση της ορμόνης, μεταναστεύουν από τα κυστίδια του κυτταροπλάσματικού δικτύου στην προς τον αυλό, κορυφαία, επιφάνεια των κυττάρων επιτρέποντας έτσι την μετακίνηση νερού από τον αυλό του σωληναρίου προς τον διάμεσο ιστό παράλληλα προς την διαφορά ωσμωτικής πίεσης²⁷. Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δείξει ότι εκτός από την μετανάστευση των διαύλων ύδατος η AVP διεγείρει επίσης την σύνθεση ακουαπορινών από τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού, η δράση αυτή αναστέλλεται από την χορήγηση αναστολέων του υποδοχέα V₂ της ορμόνης²⁸.

Στην κλινική πράξη η χορήγηση αναστολέων του υποδοχέα V₂ της (VPA-985), σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε αύξηση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος, διόρθωση της υπονατριάμιας και μείωση της αποβολής ακουαπρίνης-2 στα ούρα²⁹. Πρόδρομες μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων V₁ και V₂ της ορμόνης έχει καλλίτερα αποτελέσματα και ότι η δράση των εν λόγω φαρμάκων είναι ακόμα ευεργετικότερη σε καταστάσεις καταστολής του ΣΝΣ³⁰.

Ενδοθηλίνη (ET-1). Τα επίπεδα των ενδοθηλινών είναι αυξημένα σε πειραματόζωα και ανθρώπους με καρδιακή ανεπάρκεια. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα ενδοθηλίνης στον ορό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, βαθμού III προς IV κατά NYHA, επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση τους³¹. Η παραγωγή ενδοθηλίνης από το ανεπαρκές μυοκάρδιο πειραματόζωων και ανθρώπων φαίνεται ότι είναι αναγκαία για την διατήρηση ικανοποιητικής συσταλτικότητας της καρδιάς αλλά και αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων σε μία προσπάθεια διατήρησης ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης. Η παρατεταμένη, όμως, επίδραση της ενδοθηλίνης στο

μυοκάρδιο είναι βλαπτική διότι προκαλεί υπερτροφία και καταστροφή των μυοκαρδιακών ινών, η μακροχρόνια χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της αυξάνει την επιβίωση πειραματόζωων με καρδιακή ανεπάρκεια³². Η χορήγηση σε ανθρώπους, με καρδιακή ανεπάρκεια, της ουσίας bosentan, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της ET-1 και ET-2, προκάλεσε σημαντική αιμοδυναμική βελτίωση η οποία συνδυάστηκε με μειωμένη ανταπόκριση του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοπείσης - Αλδοστερόνης στην χορήγηση διουρητικών και μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης του ορού³³. Η χρήση, όμως, τέτοιων φαρμάκων στην κλινική πράξη απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση της ευεργετικής δράσης τους.

Νατριουρητικά πεπτιδία (ANP, BNP). Τα νατριουρητικά πεπτιδία ANP (Atrial Natriuretic Peptide) και BNP (Brain Natriuretic Peptide) παράγονται το μεν πρώτο από τους καρδιακούς κόλπους το δε δεύτερο από τις κοιλίες σε καταστάσεις που προκαλούν διάταση και τα επίπεδα τους είναι αυξημένα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η βιολογική δράση των εν λόγω πεπτιδίων συνίσταται στην αύξηση της αποβολής νατρίου από τους νεφρούς και την μείωση των περιφερικών αντιστάσεων.

Η νατριουρητική τους δράση οφείλεται σε δύο λόγους: 1. Προκαλούν διάταση του προσαγωγού αρτηριδίου και μικρού βαθμού σύσπαση του απαγωγού με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εξ αιτίας της αύξησης της πίεσης διήθησης στο νεφρικό σπείραμα. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούνται έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του κλάσματος διήθησης (FF) αλλά και την αύξηση της προσφοράς υγρού στον άπω νεφρώνα. 2. Επιδρούν στο αθροιστικό σωληνάριο και συγκεκριμένα στην έσω μυελώδη μοίρα (Inner Medullary Collecting Duct) και προκαλούν αναστολή της λειτουργίας ενός διαύλου μεταφοράς νατρίου, στην επιφάνεια των κυττάρων, ο οποίος είναι ευαίσθητος στην Αμιλοριδίη. Η αναστολή αυτή επιτελείται είτε δια μέσου ενεργοποίησης της Γουανοσίνης Κυκλάσης και παραγωγής κυκλικής Μονοφωσφορικής Γουανοσίνης (cGMP) είτε δια μέσου των πρωτεϊνών G³⁴.

Σε αντίθεση με τους άλλους νευροορμονικούς παράγοντες, που αναφέρθηκαν ήδη, τα νατριουρητικά πεπτιδία προκαλούν ευεργετική επίδραση στην καρδιά και την συστηματική κυκλοφορία δεδομένου ότι αναστέλλουν την δραστηριότητα του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης και προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, αυξάνοντας την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και μειώνοντας την δραστηριότητα του συμπαθητικού³⁴.

Παρά το γεγονός ότι η εν λόγω δραστηριότητα τους προσδίδει τον χαρακτήρα των παραγόντων άμυνας του οργανισμού, κατά των βλαπτικών επιδράσεων των νευροορμονικών μηχανισμών που κινητοποιούνται επί καρδιακής ανεπάρκειας, τα νατριουρητικά πεπτιδία ευοδώνουν την δημιουργία οιδήματος δεδομένου ότι αυξάνουν την διαβατότητα

των τριχοειδών στις πρωτεΐνες του πλάσματος³⁵.

Η εξωγενής χορήγηση νατριουρητικών πεπτιδίων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας είχε αντικρουόμενα αποτελέσματα εξ αιτίας του γεγονότος ότι παρουσιάζεται εικόνα αντίστασης στην δράση τους. Η αντίσταση αυτή φαίνεται ότι οφείλεται στην μειωμένη προσφορά νατρίου και ύδατος στον άπω νεφρώνα δεδομένου ότι η χορήγηση ανταγωνιστών AT1 των υποδοχέων της Ang-II (Losartan), σε ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια, αποκαθιστούν την νατριουρητική τους δράση³⁶.

Αντίθετα η χορήγηση του Νεφρικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου (ANP 95-126), με την ονομασία Urodilatin, φαίνεται ότι έχει καλλίτερα αποτελέσματα. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση του σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου II προς III κατά NYHA) είχε αποτέλεσμα την μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και την αύξηση της διούρησης και νατριούρησης³⁷.

3.2. Νεφρωσικό σύνδρομο.

Για πάρα πολλά χρόνια επικράτησε η αντίληψη ότι η παθογένεια του οιδήματος στο νεφρωσικό σύνδρομο οφείλεται στην μείωση της κολλοειδωσμητικής πίεσης του πλάσματος, εξ αιτίας της υπολευκωματιναιμίας, η οποία προκαλεί εξαγγείωση υγρού στο διάμεσο ιστό - υποογκαιμία- διέγερση των νευροορμονικών μηχανισμών αποκατάστασης χαμηλού όγκου και τελικώς κατακράτηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς προς αποκατάσταση του ΔΟΑ (Under filling theory).

Η παραδοχή του συγκεκριμένου μοντέλου, ως μηχανισμού πρόκλησης νεφρωσικού οιδήματος, πρέπει να πληροί τρεις προϋποθέσεις: 1. Ο όγκος αίματος να είναι χαμηλός στην φάση δημιουργίας του οιδήματος. 2. Οι νευροορμονικοί μηχανισμοί αποκατάστασης όγκου να είναι διεργεμένοι και 3. η εξωγενής αποκατάσταση του όγκου να προκαλεί νατριούρηση.

Τα παραπάνω κριτήρια, όμως, δεν εκπληρώνονται σε όλες τις περιπτώσεις νεφρωσικού οιδήματος εκτός μόνον από μερικούς ασθενείς με νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων³⁸.

Πειράματα σε ποντίκια (Munich-Wistar rats), στα οποία προκλήθηκε λευκωματουρία με έγχυση αμινοουκλεοτιδίου πουρομυκίνης σε μία μόνον νεφρική αρτηρία, έδειξαν ταυτόχρονη αύξηση της αποβολής λευκώματος και μείωσης της αποβολής νατρίου μόνον από το νεφρό που είχε χορηγηθεί πουρομυκίνη. Ο ολικός GFR και ο SNGFR παρουσίασαν μείωση κατά 30 %, μόνον από το νεφρό "πουρομυκίνης", που "οφείλονταν σε μεγάλη μείωση του πειραματικού συντελεστή υπερδιήθησης (Kf).

Περαιτέρω μελέτη με μικροπαρακέντηση έδειξε ότι το ποσό νατρίου του υπερδιήθηματος που εγκαταλείπει την αρχική μοίρα του νεφρικού σωληναρίου δεν έχει διαφορά ανάμεσα στον νεφρό "πουρομυκίνης" και τον υγιή (0.77 ± 0.09 nEq/min vs. 0.74 ± 0.08 nEq/min, NS). Η χορήγηση σαραλαζίνης βελτίωσε τον GFR και την απέκκριση νατρίου από τον νεφρό "πουρομυκίνης" όχι όμως στα επίπεδα του

υγιούς νεφρού³⁹. Τα ευρήματα αυτά υπαινίσσονται ότι η κατακράτηση νατρίου, εν προκειμένω, έχει δύο συνιστώσες, την μειωμένη απέκκριση από το νεφρικό σπείραμα και την αυξημένη επαναρρόφιση από τον άπω νεφρώνα.

Κλινικές μελέτες σε παιδιά με νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. Ασθενείς με μικρού βαθμού λευκωματουρία, φυσιολογική λευκωματίνη ορού, αύξηση της κατακράτησης νατρίου, αύξηση της πλασματοάρδευσης του νεφρού και μικρή αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης.

2. Ασθενείς με βαριά λευκωματουρία, υπολευκωματιναιμία, χαμηλό όγκο αίματος και οίδημα. Σε αυτούς διαπιστώθηκε κατακράτηση νατρίου, χαμηλός GFR, υψηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος, αλδοστερόνης και νοραδρεναλίνης και

3. Ασθενείς με βαριά πρωτεϊνουρία, υπολευκωματιναιμία και οίδημα χωρίς, όμως, συμπτώματα υποογκαιμίας οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κατακράτηση νατρίου και είχαν φυσιολογικό GFR και φυσιολογικές ορμόνες ορού⁴⁰.

Παρόμοια ευρήματα επαναλήφθηκαν και σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο και οίδημα τα οποία παρουσίαζαν πειραματονεφρίτιδες άλλες από νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων⁴¹. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι παρά το γεγονός της παρουσίας υπολευκωματιναιμίας και οιδημάτων το ορμονικό προφίλ και η απέκκριση νατρίου από τους νεφρούς διαφοροποιούνταν μόνον από την παρουσία η μη υποογκαιμίας. Έτσι η κλασική αντίδραση αποκατάστασης όγκου με αύξηση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης του ορού, της ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης παρατηρήθηκε μόνον στα οιδηματικά παιδιά με υποογκαιμία. Σε αυτή την ομάδα παιδιών διαπιστώθηκε μεγάλη μείωση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου (\bar{U}_{Na}) και λιθίου (\bar{U}_{Li}), αύξηση του λόγου καλίου ούρων / κάλιο ούρων + νάτριο ούρων ($\bar{U}_{K/ U_{K+Na}}$) και μεγάλη μείωση του ποσού των ούρων.

Από τα ευρήματα των μέχρι τώρα μελετών συμπεραίνεται ότι η παθογένεια του οιδήματος στο νεφρωσικό σύνδρομο δεν είναι ενιαία. Άλλοτε προεξαρχεί η μείωση του εξωκυτταρίου όγκου με συνοδό δραστηριοποίηση των νεφροορμονικών μηχανισμών αποκατάστασης του, όπως αυτό συμβαίνει σε ορισμένους ασθενείς με αμιγή νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, και άλλοτε ο εξωκυτταρίου όγκος είναι αυξημένος συνέπεια ενδονεφρικής διαταραχής στην απέκκριση νατρίου.

Είναι προφανές ότι η βασική διαταραχή που οδηγεί στην εμφάνιση οιδήματος οφείλεται στο γεγονός ότι ο "νεφρωσικός" νεφρός καθίσταται ευαίσθητος στο νάτριο. Ποία είναι, όμως, η αιτία της νατριοευαισθησίας του νεφρού επί νεφρωσικού συνδρόμου;

Πληθώρα μελετών έχει αποδείξει ότι η διαταραχή στην απέκκριση νατρίου επί νεφρωσικού συνδρόμου δεν μπορεί να ερμηνευθεί, πλήρως, από τους μέχρι

τώρα γνωστούς παράγοντες χειρισμού του νατρίου από τους νεφρούς όπως για παράδειγμα οι αιμοδυναμικές μεταβολές σε επίπεδο σπειράματος, το σύστημα ρενίνης - αγγειοπρεσίνης - αλδοστερόνης, η δραστηριότητα του ΣΝΣ και τα νατριουρητικά πεπτιδία³⁸.

Νεότερα δεδομένα προσδίδουν ιδιαίτερη βαρύτητα στις διαμεσοσωληναριακές βλάβες που συνοδεύουν τις παθήσεις των νεφρών, επί νεφρωσικού συνδρόμου, και κυρίως την διήθηση του διάμεσου ιστού από κύτταρα φλεγμονής⁴². Ας μη ξεχνάμε ότι η νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων χαρακτηρίζεται από έλλειψη διήθησης του διάμεσου ιστού και φυσιολογική αρτηριακή πίεση ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με όλες τις άλλες μορφές σπειραματονεφρίτιδας που οδηγούν σε νεφρωσικό σύνδρομο και οίδημα.

Σύμφωνα με την άποψη αυτή τα κύτταρα που διηθούν τον διάμεσο νεφρικό ιστό (T λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα / μακροφάγα) ενεργοποιούνται και παράγουν, τοπικά, αγγειοδραστικές ουσίες όπως μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, Ang-II και οξύριζες. Παράλληλα αδρανοποιούν την συνθεάση του νιτροοξειδίου (NO synthase) και το σύστημα καλλικρεΐνης.

Η παραπάνω δραστηριότητα δημιουργεί συνθήκες ισχαιμίας στην μυελώδη μοίρα του νεφρού και οδηγεί σε επικράτηση των αγγειοσυσπαστικών και νατριο-κατακρατητικών μηχανισμών. Σε επίπεδο σπειράματος προκαλεί μείωση του συντελεστή υπερδιήθησης (Kf) και αρτηριοπάθεια του απαγωγού αρτηριδίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού, δηλαδή δημιουργία συνθηκών νατριοευαισθησίας.

Το παράδοξο αυτό, κατ' αρχάς, φαινόμενο εξηγείται, τελεολογικά, από το γεγονός ότι η ισχαιμία της μυελώδους μοίρας μπορεί να αντιμετωπιστεί από τον οργανισμό μόνον με αύξηση του εξωκυττάρου όγκου ο οποίος, με τη σειρά του, θα προκαλέσει αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και συνεπώς βελτίωση της αιμάτωσης του νεφρού⁴³.

Η αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της παρουσίας των κυττάρων φλεγμονής στο διάμεσο ιστό με την επίκτητη νατριοευαισθησία του νεφρού αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση, σε πειραματόζωα, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως το mycophenolate mofetil (MMF), το οποίο αναστέλλει την διήθηση του μυελού από τέτοιου είδους κύτταρα, προλαμβάνει την εμφάνιση νατριοευαισθητικής υπέρτασης, σε πειραματόζωα, μετά από χορήγηση Ang-II⁴⁴.

Από τα μέχρι τώρα εκτεθέντα η δημιουργία οίδηματος, επί νεφρωσικού συνδρόμου, μπορεί να εξηγηθεί ως εξής:

Η διήθηση του διάμεσου νεφρικού ιστού από κύτταρα φλεγμονής οδηγεί στην εγκατάσταση φαινομένου επίκτητης νατριοευαισθησίας η οποία προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του εξωκυττάρου όγκου. Η παρουσία υπολευκωματιναιμίας οδηγεί σε μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος η οποία ευνοεί την διάχυση

υγρού στο διάμεσο ιστό σε μία, πρώτη, προσπάθεια ανακατανομής του αυξημένου όγκου αίματος. Σε καταστάσεις όπου η εξαγγείωση υγρού στο διάμεσο ιστό υπερβαίνει τους αντιοίδηματικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού εμφανίζεται κλινικά οίδημα.

Κατόπιν αυτού οι δύο καθοριστικοί παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση οίδηματος, επί νεφρωσικού συνδρόμου, είναι η κατακράτηση νατρίου και η μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος.

3.3. Κίρρωση ήπατος με ασκίτη.

Η μειωμένη απέκκριση νατρίου και νερού από τους νεφρούς είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της κίρρωσης του ήπατος η οποία οδηγεί σε ασκίτη και ολιγουρία με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (ηπατονεφρικό σύνδρομο) και τελική κατάληξη τον θάνατο. Η αιτία της δυσλειτουργίας του νεφρού, επί κίρρωσως, οφείλεται σε εξωνεφρικά αίτια διότι έχει αποδειχθεί ότι η μεταμόσχευση νεφρού από κίρρωτικό ασθενή σε άτομο με υγιές ήπαρ εξαλείφει την κατακράτηση νατρίου και νερού που παρουσιάζει ο νεφρός στο κίρρωτικό περιβάλλον⁴⁵.

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές του κίρρωτικού ασθενή συνίσταται στην παρουσία χαμηλής αρτηριακής πίεσης, υψηλής καρδιακής παροχής και χαμηλών περιφερικών αντιστάσεων. Η κατάσταση αυτή διαιωνίζεται παρά το γεγονός ότι ο όγκος πλάσματος είναι αυξημένος, το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης διεγερμένο, η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξημένη και τα επίπεδα αργινίνης βαζοπρεσίνης υψηλά⁴⁵.

Το 1988 οι Schrier et al διατύπωσαν την άποψη ότι η διαταραχή στην επαναρρόφηση νατρίου και η μείωση της κάθαρσης ελευθέρου ύδατος, στην κίρρωση, οφείλονται, πρωτοπαθώς, στην παρουσία γενικευμένης περιφερικής αγγειοδιαστολής, κυρίως στην σπλαχνική κυκλοφορία, η οποία προκαλεί μειωμένη πλήρωση του αρτηριακού δικτύου και δημιουργεί συνθήκες υπερκινητικής κυκλοφορίας και διέργηση των μηχανισμών αποκατάστασης όγκου του οργανισμού (Peripheral Arterial Vasodilation Hypothesis)⁴⁶.

Η δραστηριοποίηση των αιμοδυναμικών και νευροορμονικών διαταραχών που συνοδεύουν την κίρρωση του ήπατος φαίνεται ότι ξεκινάει με την αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα (πυλαία υπέρταση), είτε αυτή οφείλεται σε αίτια μετά-κολποειδικά είτε προκολποειδικά όπως αποδεικνύεται στα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης κίρρωσης και ασκίτη με χορήγηση τετραχλωράνθρακα η περίδεση της πυλαίας φλέβας^{47,48}.

Η πρωιμότερη αιμοδυναμική διαταραχή που παρατηρείται στην κίρρωση είναι η ανακατανομή του όγκου αίματος στην σπλαχνική κυκλοφορία με παράλληλη μείωση του όγκου της κεντρικής κυκλοφορίας, γεγονός που έχει αποδειχθεί με υπερηχογραφική μελέτη σε ασθενείς, με πρώιμα στάδια κίρρωσης, όπου έχει διαπιστωθεί αύξηση της ροής αίματος στην άνω μεσεντέριο αρτηρία ενώ στις

μηριαίες αρτηρίες είναι φυσιολογική⁴⁹.

Η αγγειοδιαστολή της σπλαχνικής κυκλοφορίας φαίνεται ότι παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στις αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης δεδομένου ότι η δοκιμασία καταβύθισης στο νερό με το κεφάλι έξω (Head out of water immersion), η οποία είναι γνωστό ότι προκαλεί αύξηση της επαναφοράς αίματος στην καρδιά, δεν έχει καλά αποτελέσματα στους κίρρωτικούς ασθενείς εάν δεν συνδυαστεί με ταυτόχρονη χορήγηση νορεπινεφρίνης⁵⁰.

Η αιτία της γενικευμένης αγγειοδιαστολής στην κίρρωση του ήπατος αποτέλεσε, για πάρα πολλά χρόνια, ένα μεγάλο ερωτηματικό έως ότου οι Vallance και Moncada, το 1991, διετύπωσαν την άποψη ότι αυτή οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO)⁵¹.

Στην συνέχεια πληθώρα μελετών, σε πειραματόζωα και ανθρώπους έδειξε ότι η παραγωγή NO, από το ενδοθηλιαστών αγγείων, είναι αυξημένη στην κίρρωση του ήπατος. Γίνεται εμφανής πολύ ενωρίς στην πορεία της νόσου, πριν την εμφάνιση ασκίτη, και συμπίπτει με την αυξημένη κατακράτηση νατρίου⁵². Η χορήγηση του αναστολέα της συνθετάσης του νιτροξειδίου (NOS), LG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), είναι σε θέση να αποκαταστήσει τις αιμοδυναμικές διαταραχές που παρατηρούνται στην κίρρωση, αποκαθιστώντας την μειωμένη ανταπόκριση των αγγείων στην αγγειοσυσπαστική δράση της Ang-II και της νοραδρεναλίνης και να αυξήσει την αποβολή νατρίου και νερού από τους νεφρούς⁵³.

Το πρωταρχικό αίτιο, όμως, που οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή NO από το ενδοθήλιο δεν είναι απολύτως γνωστό. Φαίνεται ότι το μηχανικό stress του τοιχώματος της πυλαίας φλέβας, επί πυλαίας υπέρτασης, παίζει σημαντικό ρόλο αφού έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του γονιδίου της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτροξειδίου (eNOS)⁵⁴, όπως επίσης και κάποιοι άλλοι παράγοντες που έχουν σχέση με την βλάβη του ήπατος επειδή έχει διαπιστωθεί ότι η παραγωγή NO διαφέρει στα πειραματόζωα όπου δημιουργεί πυλαία υπέρταση με περίσφιξη της πυλαίας φλέβας (προκολλοειδική υπέρταση) από αυτά όπου χορηγείται τετραχλωράνθρακας (μετακολλοειδική υπέρταση με συνοδό ηπατική βλάβη)⁵⁵.

Εκτός από την περιφερική αγγειοδιαστολή η άλλη βασική διαταραχή, που απαντάται στην κίρρωση με ασκίτη, είναι η μειωμένη κάθαρση ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς η οποία οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα της AVP και την μειωμένη προσφορά υγρού στον άπω νέφρωνα και οδηγεί, τελικά, σε υπονατριαιμία και μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Η εμφάνιση υπονατριαιμίας, σε κίρρωτικό ασθενή, αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο επειδή οδηγεί σε ηπατονεφρικό σύνδρομο και θάνατο⁵⁶.

Τα αυξημένα επίπεδα AVP στο πλάσμα των ασθενών, με κίρρωση ήπατος και ασκίτη, οφείλονται σε μη ωσμωτική έκκριση της ορμόνης αφού έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς αυτοί όταν υποβληθούν σε "φόρτιση ύδατος" δεν είναι σε θέση να αυξήσουν την

κάθαρση ελευθέρου ύδατος από τους νεφρούς και το σημαντικότερο δεν μειώνουν τα επίπεδα της AVP στο αίμα τους⁵⁷. Τα επίπεδα νοραδρεναλίνης, ρενίνης και αλδοστερόνης πλάσματος είναι υψηλά και παρουσιάζουν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της νοραδρεναλίνης και της AVP, μετά την φόρτιση ύδατος⁵⁸.

Μετά την αναγνώριση του παθογενετικού ρόλου της AVP στην μειωμένη κάθαρση ύδατος από τους νεφρούς των κίρρωτικών αρρώστων οι προσπάθειες στράφηκαν στην χρήση φαρμάκων τα οποία ανταγωνίζονται την δράση της ορμόνης στους νεφρούς ή αναστέλλουν την έκκριση της από την νευροϋπόφυση.

Στην πρώτη κατηγορία φαρμάκων ανήκουν οι πεπτιδικοί και μη πεπτιδικοί ανταγωνιστές των V2 υποδοχέων της AVP. Οι πεπτιδικοί ανταγωνιστές δεν χρησιμοποιούνται επειδή μπορούν να δράσουν και ως αγωνιστές των υποδοχέων της ορμόνης γι' αυτό και δοκιμάζεται η θεραπευτική δράση, συνθετικών, μη πεπτιδικών ανταγωνιστών όπως ο OPC-31260 και ο SR- 121463. Μελέτες σε κίρρωτικά ποντίκια έδειξαν ότι η χορήγηση των εν λόγω φαρμάκων οδηγεί σε αύξηση της αποβολής νατρίου και νερού από τους νεφρούς, μειώνει την ωσμωτικότητα των ούρων και επαναφέρει τα επίπεδα νατρίου του ορού στο φυσιολογικό. Η δράση του OPC-31260 διατηρείται μόνον για δύο μέρες ενώ η δράση του SR- 121463 διατηρήθηκε για 10 ημέρες^{59,60}.

Στην δεύτερη κατηγορία φαρμάκων ανήκουν οι αγωνιστές των υποδοχέων των κ-οπιοειδών (κ-opioid receptors) οι οποίοι αναστέλλουν την έκκριση ADH από την υπόφυση. Η χορήγηση ενός τέτοιου παράγοντα, της νιραβολίνης, σε κίρρωτικά ποντίκια αποδείχθηκε ότι προκαλεί αύξηση του ποσού και μείωση της ωσμωτικότητας των ούρων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 10 ημερών. Φαίνεται ότι τα φάρμακα αυτά σε συνδυασμό με τους αναστολείς των υποδοχέων της AVP αποτελούν ελπιδοφόρο μήνυμα στην θεραπευτική αντιμετώπιση της κίρρωσης του ήπατος με ασκίτη στο προσεχές μέλλον.

Βιβλιογραφία.

1. Starling EH: On the absorption of fluids from connective tissue spaces J Physiol (London) 19: 312-316, 1896.
2. Volz A: Diuretic Therapy. Baltimore, Williams Wilkins Company, 1953.
3. Andreoli TE: Edematous states: An overview. Kidney Int 51: Suppl 59, pp S2-S10, 1997.
4. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephritic syndrome, cirrhosis and pregnancy. N Engl J Med 319(16): 1065-1072, 1988.
5. Shapiro MD, Nichols KM, Groves BM et al: Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. Kidney Int 28:206-211, 1985.

6. Peters JP: The role of sodium in the production of edema. *N Engl J Med* 239: 353-362, 1948.
7. Merrill AJ: Mechanisms of salt and water retention in heart failure. *Am J Med* 6:357, 1949
8. Vander AJ, Malvin RL, Wilde WS, Sullivan LP: Reexamination of salt and water retention in CHF. *Am J Med* 25: 497, 1958
9. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA et al: Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res* 55(5):669-675, 1984
10. Edelman IS, Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 27: 256, 1959
11. Altman PL, Dittmer DS (edw): *Blood and Other Body Fluids*. Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, DC, 1961.
12. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51 (3): 527-563, 1971
13. Martin PY, Schrier RW: Sodium and water retention in heart failure: Pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 51 [Suppl 59]: pp S57-S61, 1997.
14. Andreoli TE: Disorders of fluid volume, electrolyte and acid-base balance, in *Cecil Text Book of Medicine* (19th ed), edited by WYNGAARDEN JB, SMITH LH JR, BENNETT JK, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p 500.
15. Benedict C, Johnstone D, Weiner D et al: Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 23: 1410-1420, 1994.
16. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH: Prostaglandins in severe congestive heart failure: Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310: 347-352, 1984.
17. CONSENSUS TSG: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavia Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 325: 1429-1435, 1987.
18. Packer M, Lee WH, Kesler PD: Prevention of glomerular filtration in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 74: 766-774, 1986.
19. Hensen J, Abraham W, Durr J, Schrier R: Aldosterone in congestive heart failure: Analysis of determinants and role in sodium retention. *Am J Nephrol* 11: 441-446, 1991.
20. Schuster VL, Kokko GP, Jacobson HR: Angiotensin II directly stimulates transport in rabbit proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 73: 507-515, 1984.
21. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823, 1984.
22. Di Bona GF, Sawin LL: Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol* 260: R298-R305, 1991.
23. Feng QP, Carlsson S, Thoren P, Hedner T: Effects of clonidine on renal sympathetic nerve activity, natriuresis and diuresis in chronic cardiac failure rats. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 1129-1135, 1992.
24. Mann DI, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 85: 790-804, 1992.
25. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AWJ: Arginine vasopressin and the renal response to water loading in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 58: 295-299, 1986.
26. Hakumaki MO, Wang BC, Sundet WD, Goetz KL: Aortic baroreceptor discharge during nonhypotensive hemorrhage in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 249: H393-H403, 1985.
27. Nielsen S, Chu CL, Marples D, Christensen EL, Kishore BK, Knepper MA: Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 1013-17, 1995.
28. Xu DL, Martin PY, Ohara M et al: Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 99: 1500-1505, 1997.
29. Martin PY, Abraham Wt, Lieming X, Olson BR, Oren RM, Ohara M, Schrier RW: Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 2165-70, 1999.
30. Naitoh M, Suzuki H, Murakami M et al: Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* 267: H2245-H2254, 1994.
31. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M et al: Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 633-641, 1996.
32. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M et al: Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 384: 353-355, 1996.
33. Kiowski W, Sutsch G, Oechslin E, Bertel O: Hemodynamic effects of bosentan in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 6: 325-334, 2001.
34. Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM: Vasoactive peptides and the kidney. In *The Kidney*, fifth edition. Barry M. Brenner (ed), Saunders. Pp 654-658.
35. McKay MK, Huxley VH: ANP increases capillary permeability to protein independent of perfusate protein composition. *Am J Physiol* 268: H1139-48, 1995.
36. Abassi ZA, Kelly G, Golomb E, Klein H, Keiser HR: Losartan improves the Natriuretic response to ANF in rats with high-output heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 268: 224-230, 1994.
37. Elsner D, Muders F, Muntze A: Efficacy of prolonged infusion of Urodilatin [ANP-(95-126)] in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 129: 766-763,

1995.

38. Palmer BF, Alpern RJ: Pathogenesis of edema formation in nephritic syndrome. *Kidney Int* 51[Suppl 59]:pp. S21-S27, 1997.
39. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al: Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephritic syndrome. *J Clin Invest* 71: 91-103, 1983.
40. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA: Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 346: 133-134, 1995.
41. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA: Pathophysiology of edema formation in children with nephritic syndrome not due to minimal charge disease. *J Am Soc Nephrol* 10: 323-331, 1999.
42. Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 62: 1379-1384, 2002.
43. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B: Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 346: 913-923, 2002.
44. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y et al: Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int* 59: 2222-2232, 2001.
45. Martin PY, Schrier RW: Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int* 51 [Suppl 59]: pp. S43-S49, 1997.
46. Schrier RW, Arroyo V, Bernardy M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988.
47. Lopez C, Jimenez W, Arroyo V et al: Temporal relationship between the decrease in arterial pressure and sodium retention in conscious spontaneous hypertensive rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Hepatology* 13: 585-589, 1991.
48. Albillos A, Colombato L, Groszman R: Vasodilation and sodium retention in prehepatic portal hypertension *Gastroenterology* 102: 931-935, 1992.
49. Iwao T, Toyonaga A, Sato M et al: Effect of posture induced blood volume expansion on systemic and regional hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 27: 484-491, 1997.
50. Sharipo MD, Nichols KM, Groves BM et al: Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 28: 206-211, 1985.
51. Vallance P, Moncada S: Hyperdynamic circulation in cirrhosis a role for nitric oxide?. *Lancet (N. Am. Ed.)* 337: 776-778, 1991.
52. Niederberger M, Gines P, Tsai P et al: Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: Evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 21: 1625-1631, 1995.
53. Martin PY, Ohara M, Gines P et al: Nitric oxide Synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 101: 235-242, 1998.
54. Noris M, Morigi M, Donadelli R et al: Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cell is modulated by flow conditions. *Circ Res* 76: 536-543, 1995.
55. Niederberger M, Gines P, Martin PY et al: Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats. *Hepatology* 24: 947-951, 1996.
56. Gines A, Escorceli A, Gines P et al: Incidence, predictive factors and prognosis of the yhepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229-236, 1993.
57. Bichet D, Szatalowitz W, Chaimovitz C, Schrier RW: Role of vapopressin in adnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 96: 413-417, 1982.
58. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW: Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 307, 1552-1557, 1982.
59. Bocsh - Marce M, Poo JL, Limenez W et al: Comparison of two aquaretic drags (Niravoline and OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *JPET* 289: 194-201, 1999.
60. Jimenez W, Serradeil-Le Gal C, Ros J et al: Long term aquaretis efficacy of a selective nonpeptide V2-Vasopresin receptor antagonist, SR-121463, in cirrhotic rats. *JPET* 295: 83-90, 2000.