# Uso corretto dei diuretici

Giancarlo Marenzi

Centro Cardiologico Monzino

- Stresa, 8-9 giugno 2017 -

# Risposta Diuretica Adeguata

Dipende da:

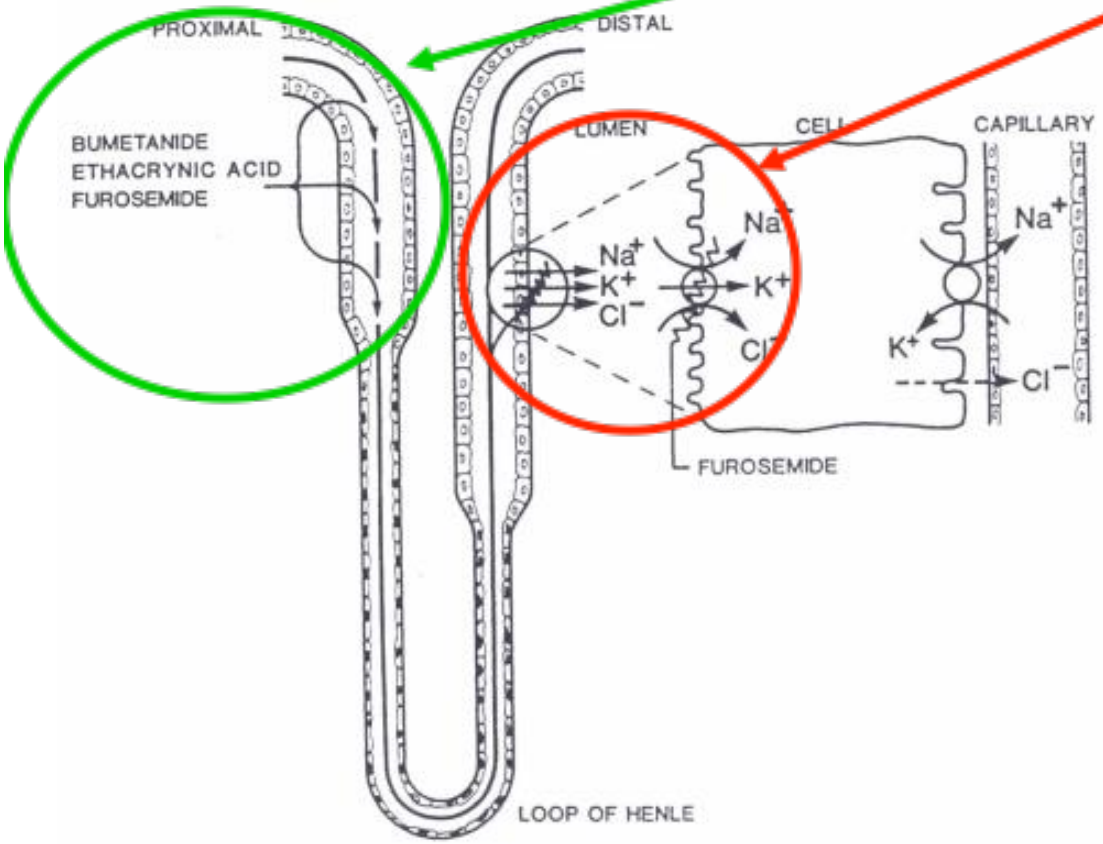
- Concentrazione del farmaco all'interno del tubulo renale

- Quantità di sodio disponibile per l'azione del diuretico all'interno del tubulo renale

# Determinanti Farmacocinetiche della Risposta Diuretica

- Quantità di diuretico che raggiunge il sito d'azione
  - Concentrazione plasmatica
    - Dose
    - Assorbimento intestinale
    - Volume di distribuzione (legame con le proteine >95%)
  - Clearance renale
    - quantità filtrata dal glomerulo (~0%)
    - quantità riassorbita dal tubulo (~0%)
    - secreta attivamente dal tubulo (~100%)

# Diuretici dell'ansa




Sito di secrezione

Sito d'azione

- Sono efficaci solo se possono agire sul versante tubulare del segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle
- Secreti nel lume tubulare del tubulo prossimale attraverso i sistemi di trasporto degli acidi organici
- Riducono il riassorbimento di Na, K e Cl

J Am Soc Nephrol 2002

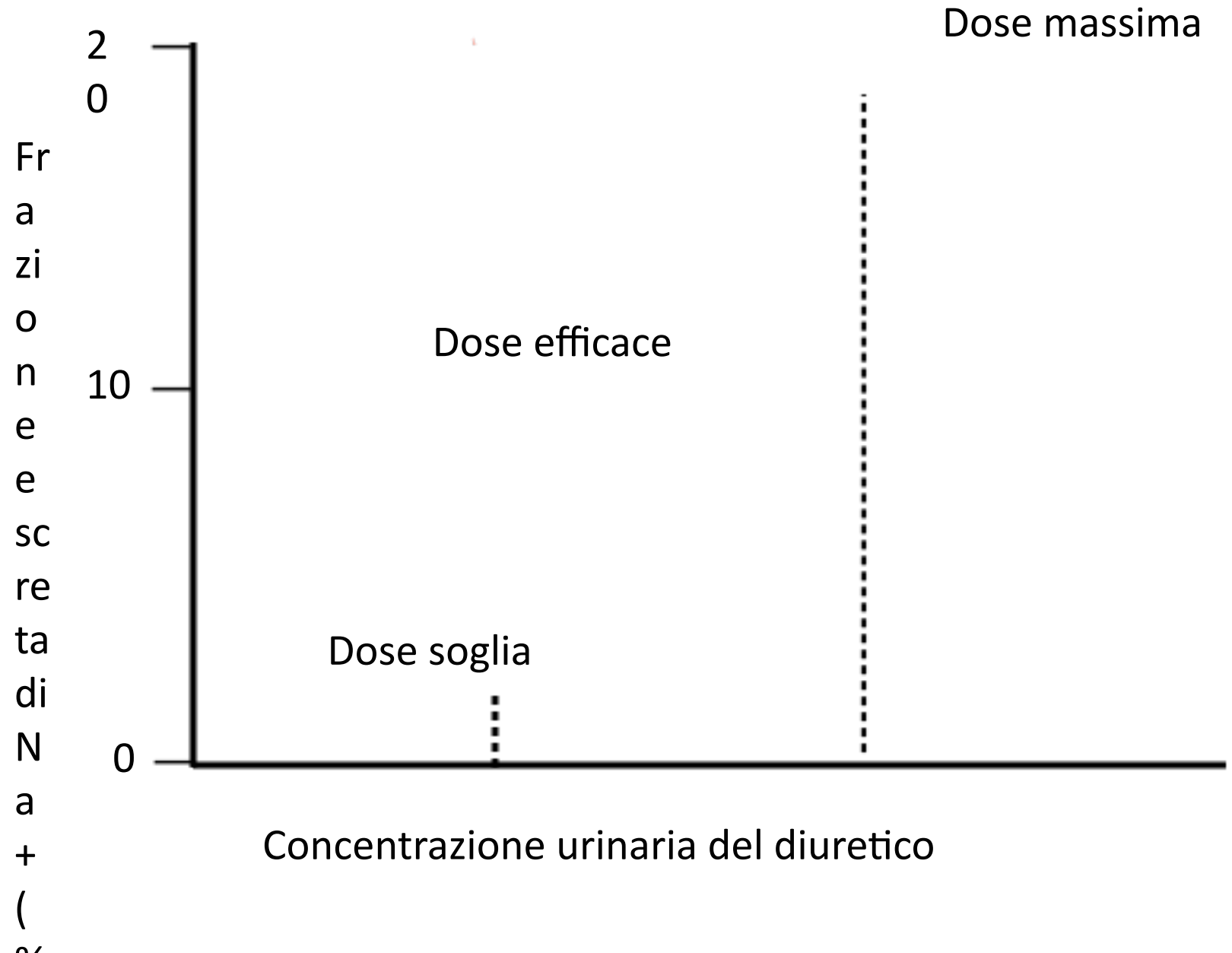
# 1°messaggio pratico

- Il diuretico non può funzionare in presenza di acidosi

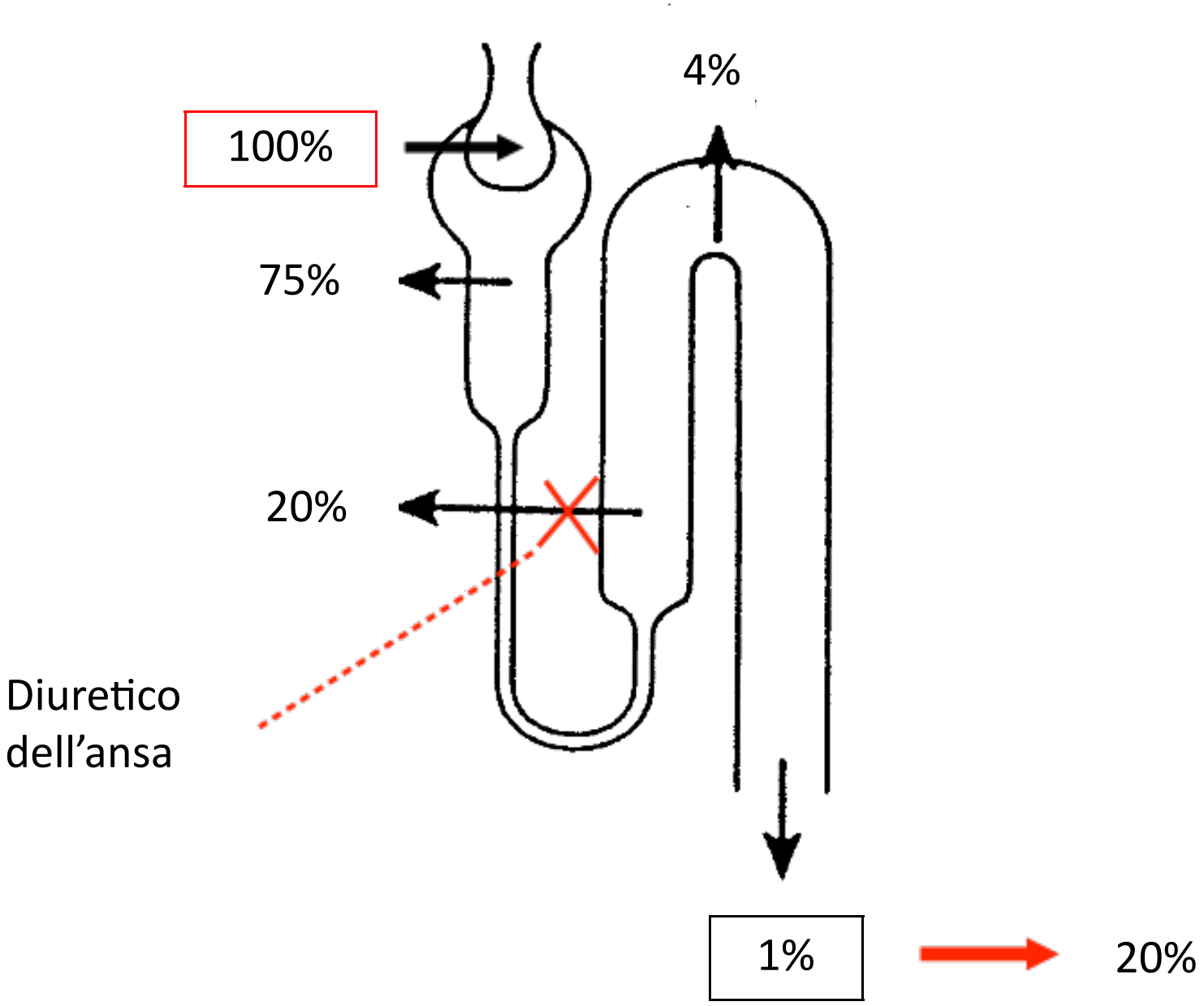
(bisogna prima correggere l'acidosi per ottenere una risposta diuretica)

# Curva Dose-Risposta Normale

(diuretico dell'ansa)

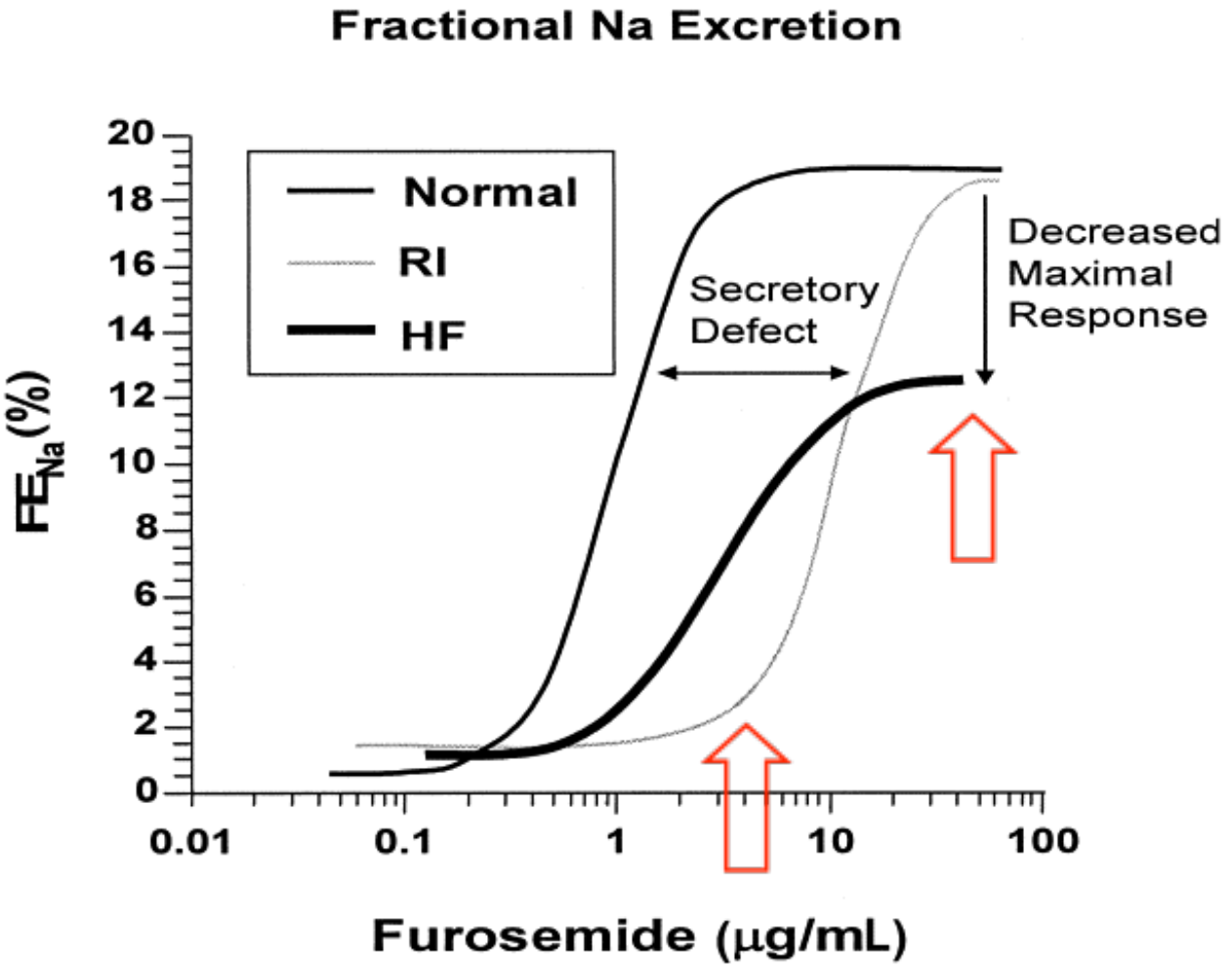


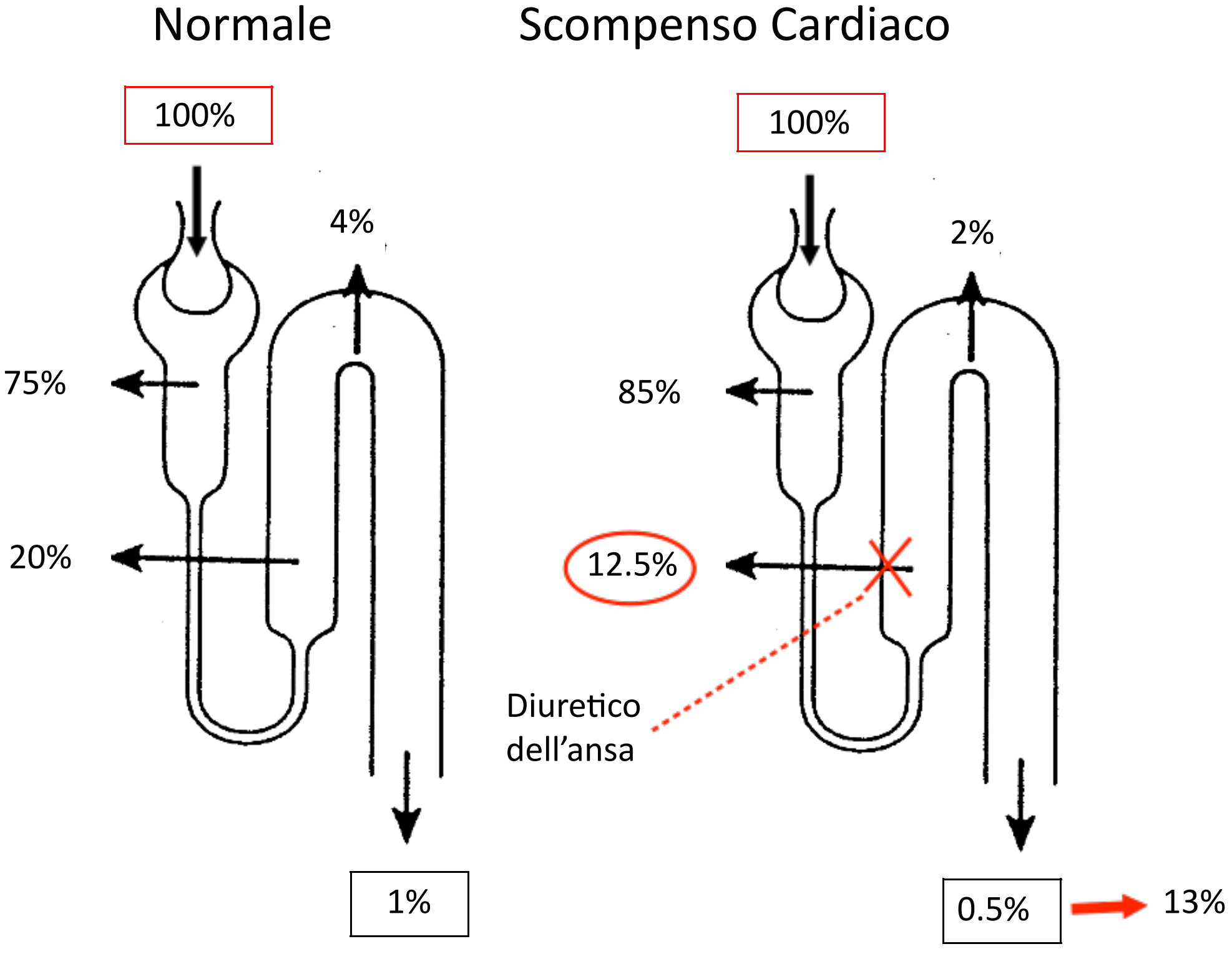
# Frazione di  Escrezione Renale del Sodio



# Curva Dose-Risposta

(diuretico dell'ansa)




Normale
Scompenso Cardiaco
100%
4%
75%
20%
1%
100%
2%
85%
12.5%
Diuretico
dell'ansa
0.5%
13%

# 2°messaggio pratico

- Il diuretico deve essere somministrato ad una dose sufficiente per evocare una risposta (dose soglia)
- Questa dose è diversa in base alla funzione renale di base del paziente

- Esiste una dose massima di diuretico al di sopra del quale la risposta non può più aumentare.
- Questa dose è influenzata dal grado di attivazione del sistena renina-angiotensina

# Il Rebound Post-Diuretico (“*Early Braking*”)

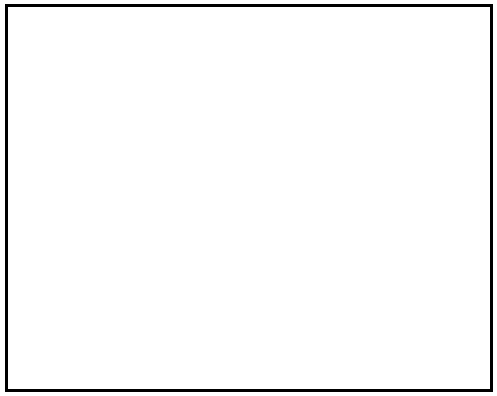
# Risposta Compensatoria Acuta alla Terapia Diuretica
## (Early Braking)

### Breve emivita dei diuretici dell'ansa

- natriuresi (6 ore)

- ritenzione di Na+ "*post-diuretica*" (18 ore)
  - aumento riassorbimento prossimale di sodio
    - riduzione volume circolante effettivo
    - attivazione SRAA (>FG,>FF)
  - compenso distale al sito d'azione
    - maggior disponibilità distale di sodio
    - aumento aldosterone

# Il Rebound Post-Diuretico (“*Early Braking*”)



# 3°messaggio pratico

- Un singolo bolo/24h di diuretico non necessariamente determina un bilancio idro-salino negativo

- L'effetto sul bilancio idro-salino è influenzato dalla durata della terapia (giorni) e dall'introito di sodio

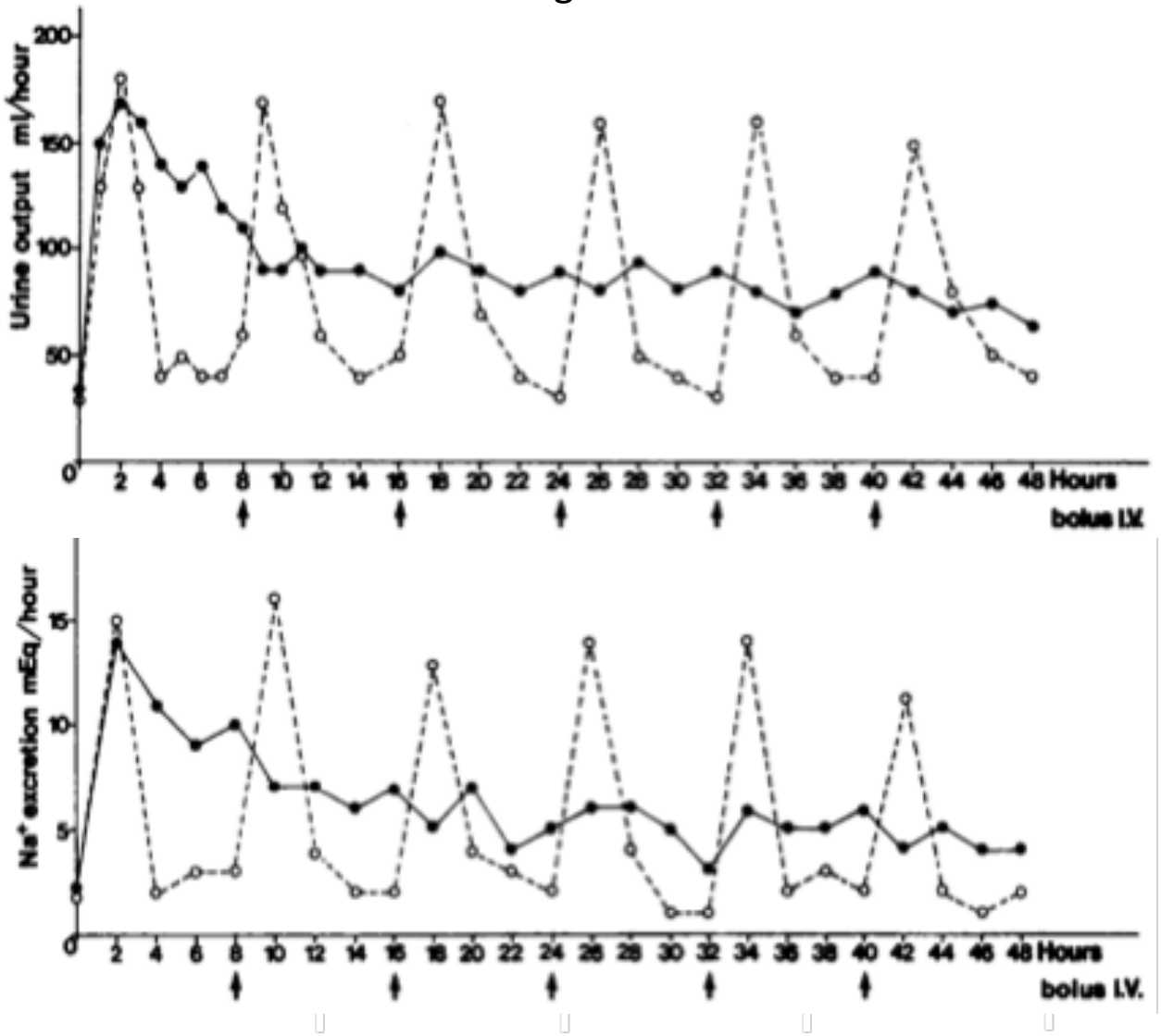
- La «frenata» del diuretico può essere limitata, o annullata, con boli di furosemide somministrati ogni 6 ore (o di torasemide ogni 12 ore) o con infusione in continuo.

# Diuretici nello Scompenso Cardiaco Acuto

- Diuretici a boli?
- Diuretici in infusione continua?

# Intermittent Administration of Furosemide vs Continuous Infusion Preceded by a Loading Dose for Congestive Heart Failure*

Bolo 40 mg ev




48-hour urine output with intermittent furosemide

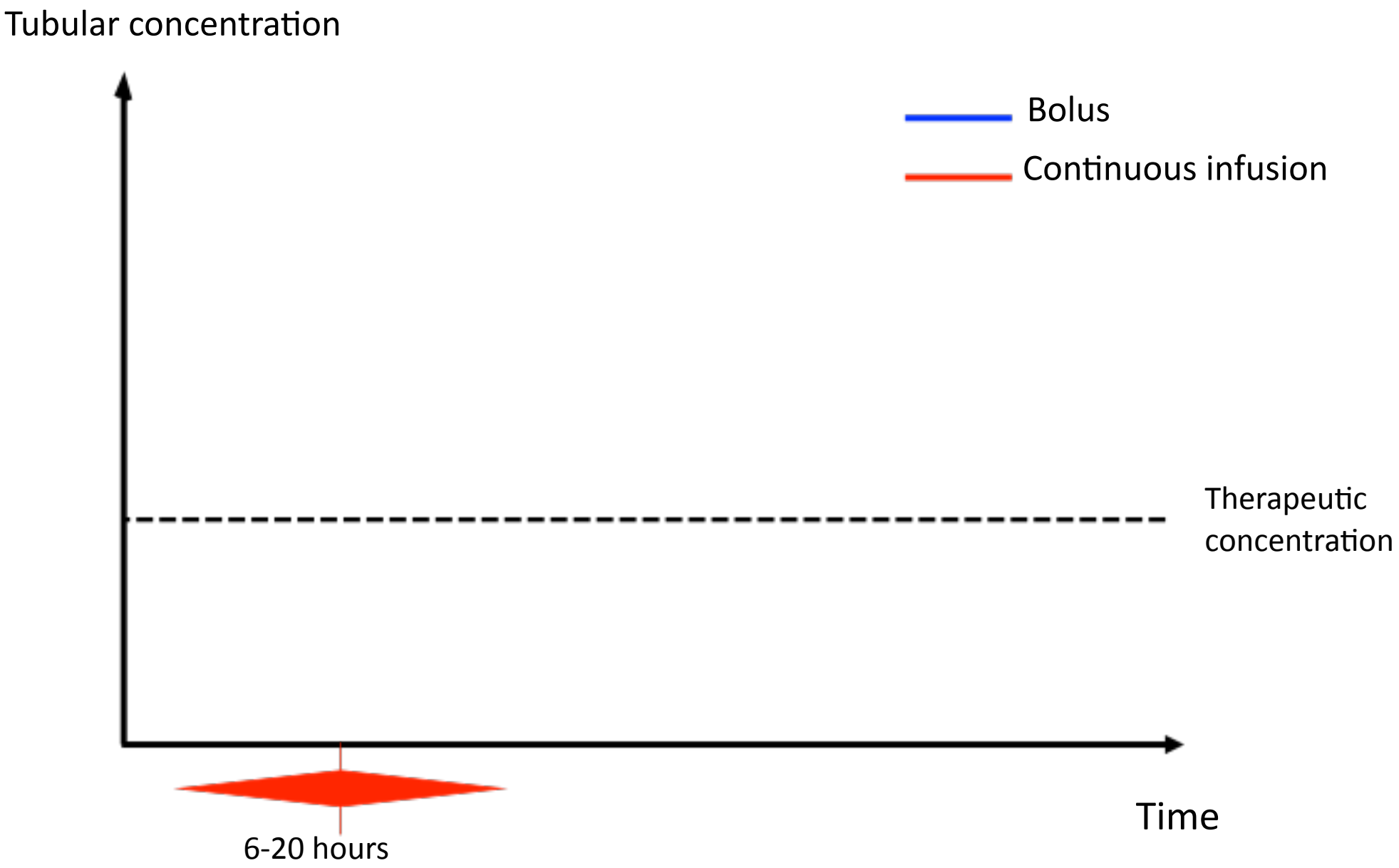
-18.5%

48-hour Na+ excretion with intermittent furosemide

-21.5%

Lahav M et al. Chest 1992

# Bolus vs. Continuous Infusion of Loop Diuretics



# Doses for Continuous Intravenous Infusion of Loop Diuretics

| Diuretic | IV Loading dose | | Infusion Rate | |
|---|---|---|---|---|
| | | CrCL <25 mL/min | CrCl 25-75 mL/min | CrCl >75 mL/min |
| Furosemide | 40 mg | 20 mg then 40 mg/hr (1 g/24 h) | 10 mg then 20 mg/hr (500 mg/24 h) | 10 mg/hr (250 mg/24 h) |
| Torsemide | 20 mg | 10 mg then 20 mg/hr | 5 mg then 10 mg/hr | 5 mg/hr |
| Bumetanide | 1 mg | 1 mg then 2 mg/hr | 0.5 mg then 1 mg/hr | 0.5 mg/hr |

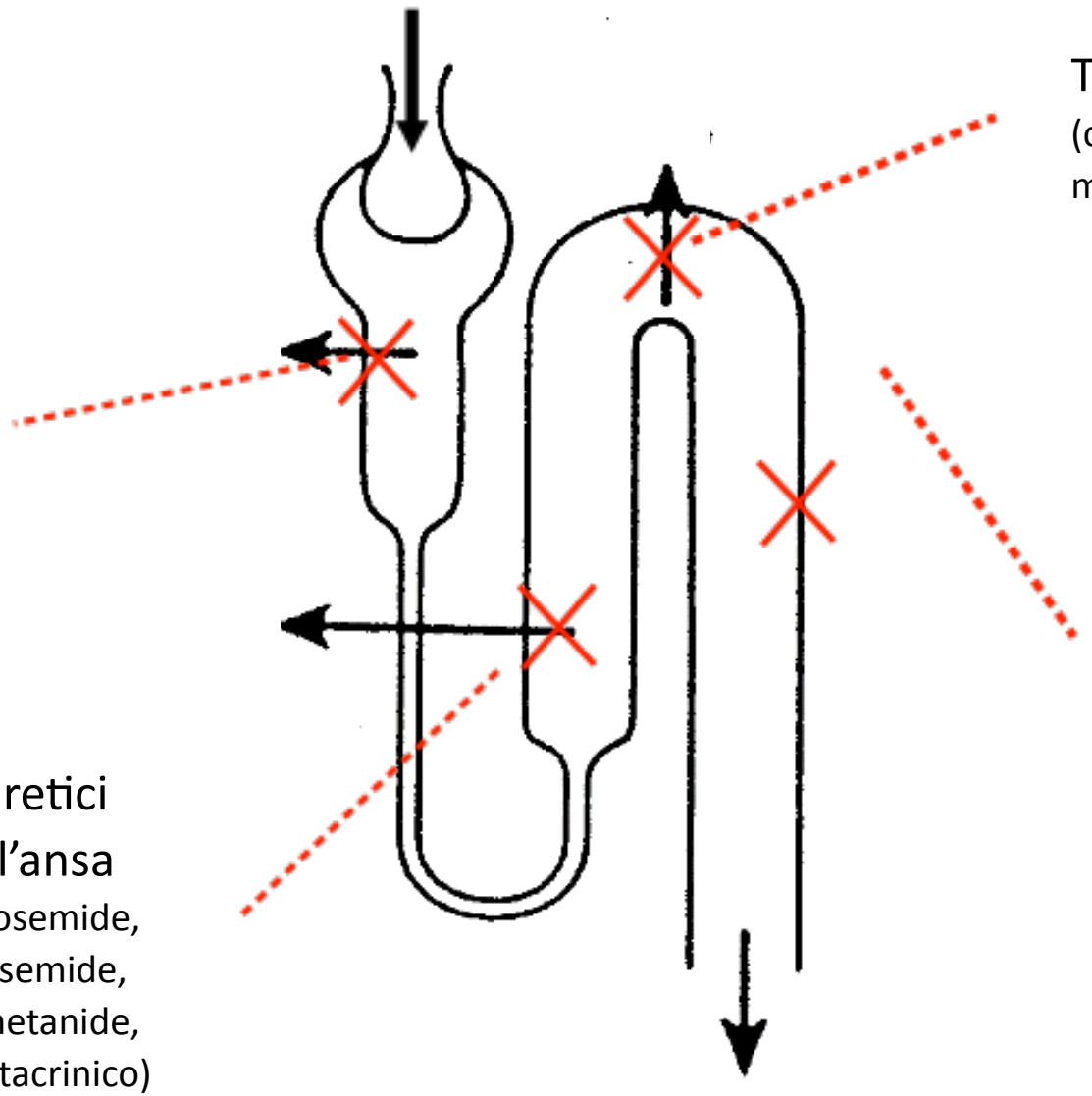
If an adequate response has not occurred after 1 hour, the loading dose should be repeated, and then the infusion rate increased.

Brater DC. NEJM 1998

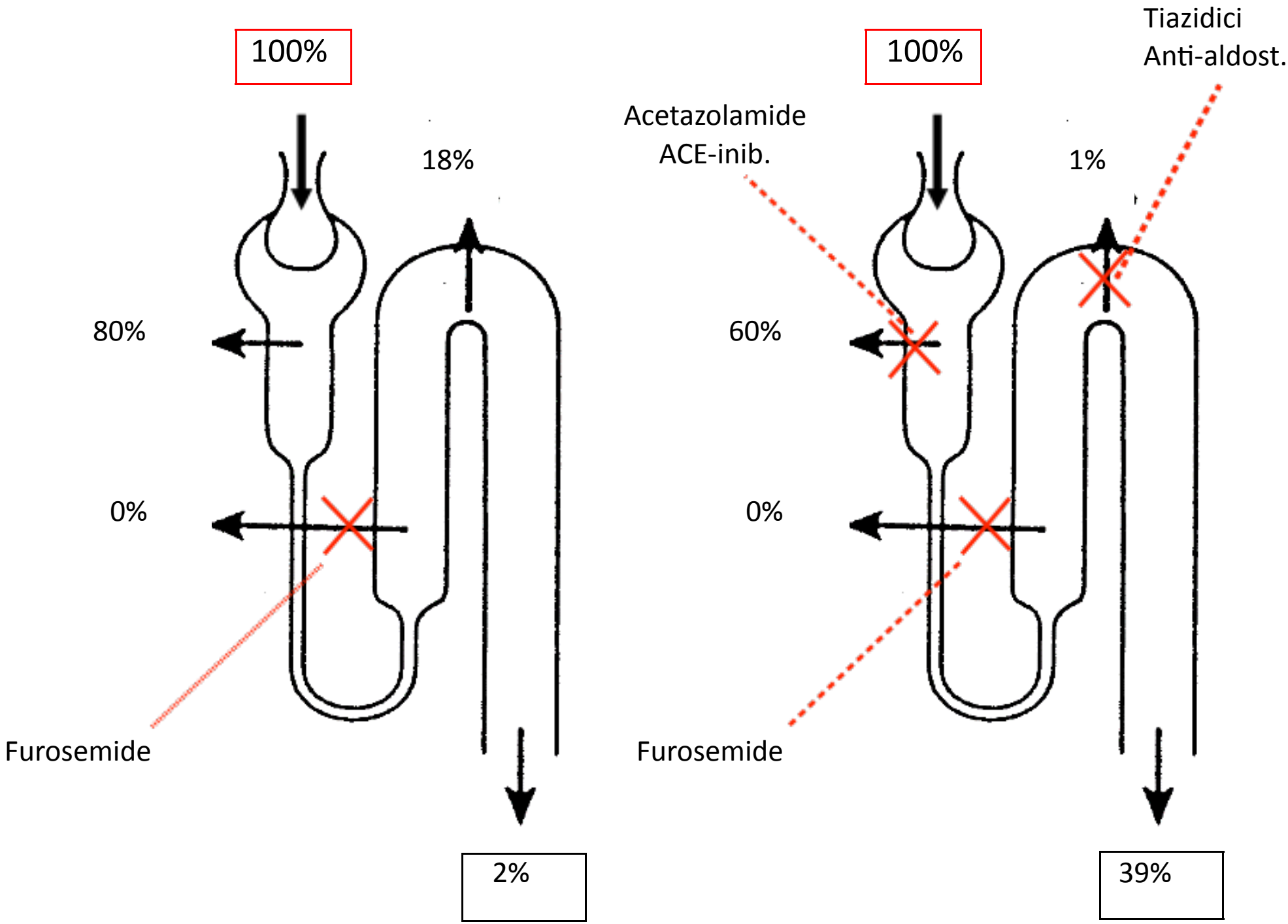
# Diuretici nello Scompenso Cardiaco Acuto

- Diuretici ad alte dosi?
- Diuretici a basse dosi?

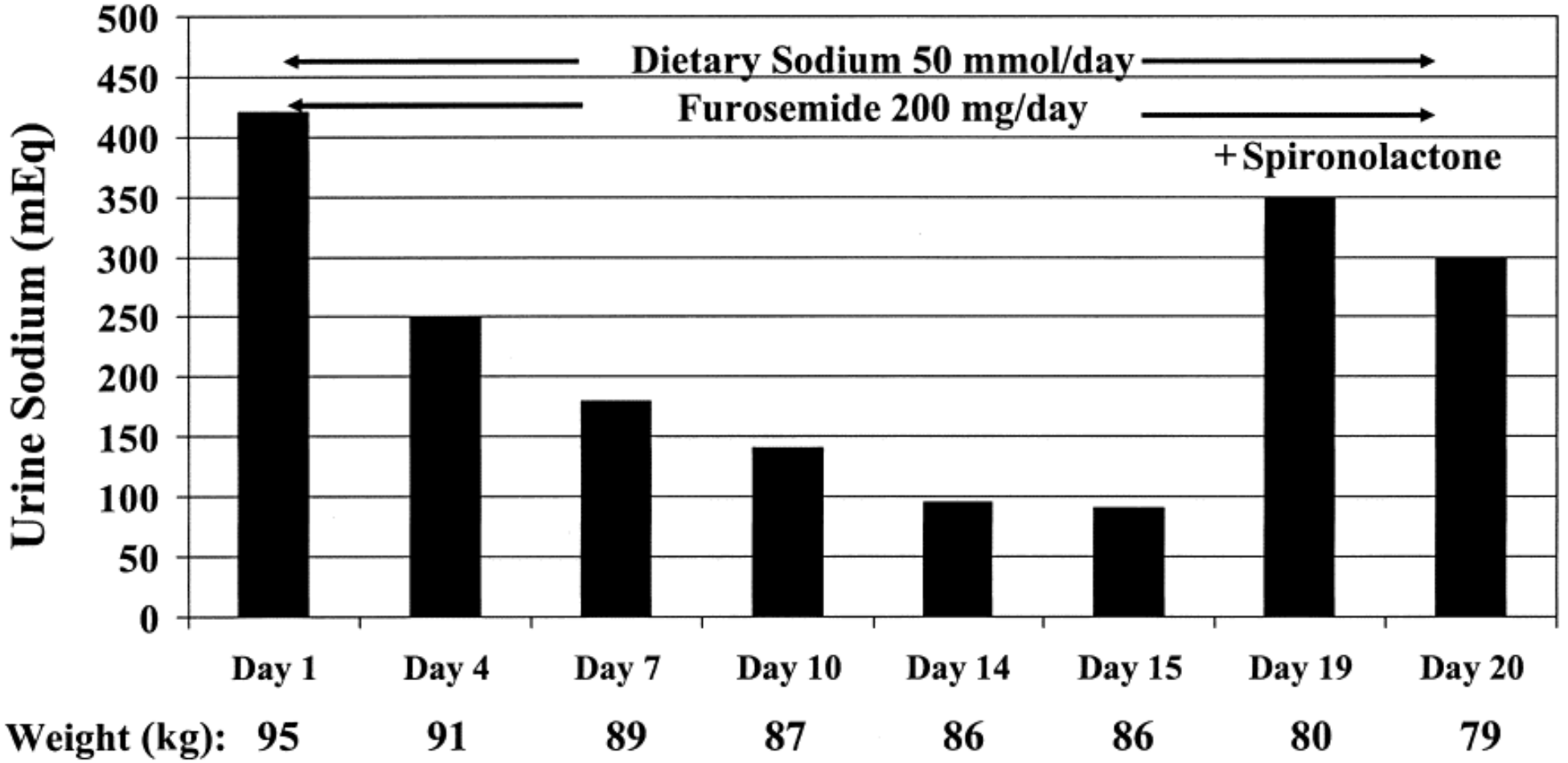
# Sito D'azione dei Diuretici



# Terapia Diuretica di Associazione

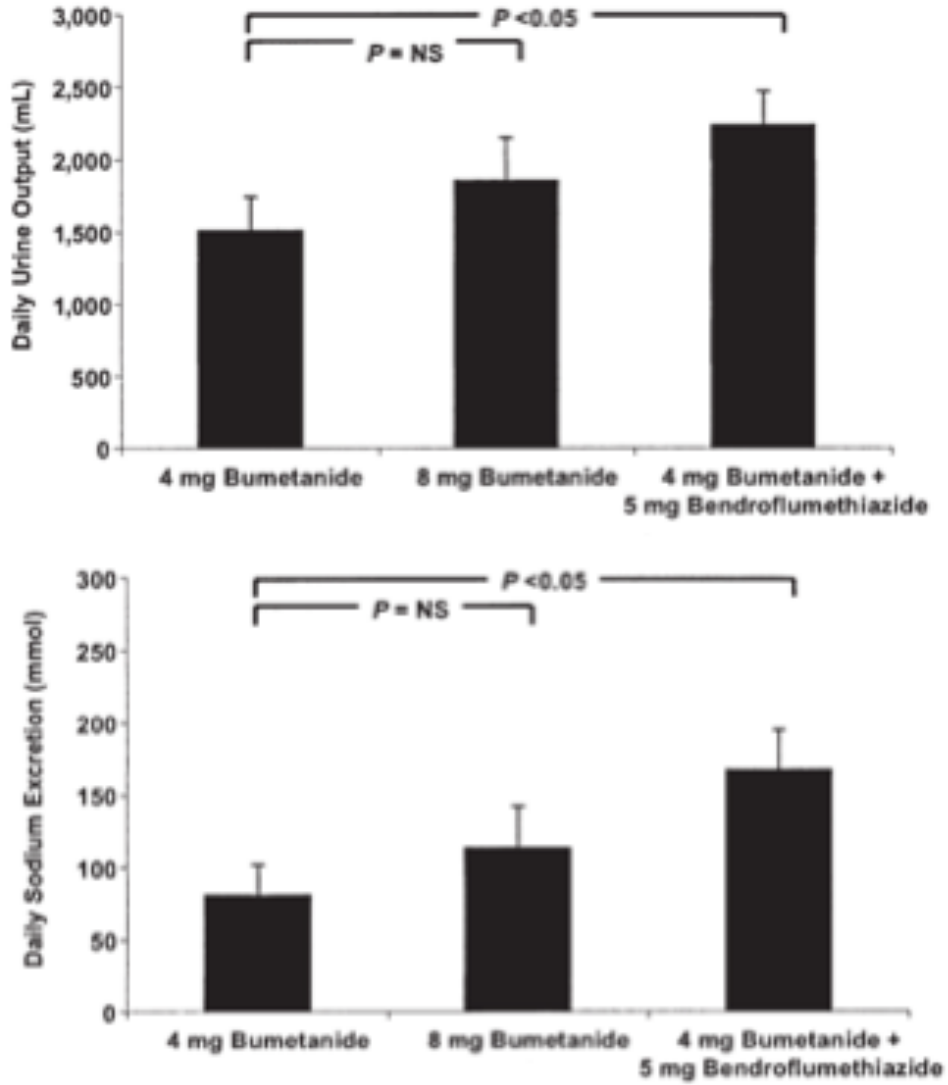


# Effect of Adding Spironolactone to Furosemide in a HF Patient Unresponsive to Ordinary Diuretic Therapy




Stewart JH. et al. BMJ 1965

# Practical Applications of Intravenous Diuretic Therapy in Decompensated Heart Failure




Cleland JGF et al. Am J Med 2006

# 4°messaggio pratico

- Nel paziente critico preferire terapia diuretica con infusione continua, sempre preceduta da bolo, a dosaggi adeguati alla funzione renale di base

- Se le dosi massime consigliate non sono efficaci, preferire l'associazione con diuretici ad azione sinergica all'ulteriore aumento della dose del singolo diuretico

# 5°(ultimo) messaggio pratico

- Nel paziente critico non aspettarsi una adeguata risposta diuretica in presenza di fattori che interferiscono con la secrezione tubulare (acidosi, grave insufficienza renale) o con la filtrazione glomerulare (ipoperfusione renale/ipovolemia, aumento della pressione venosa renale, importante attivazione SRA).

- In questo caso correggere prima le alterazioni emodinamiche, metaboliche e neuro-ormonali per ripristinare una normale risposta al diuretico.